

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par la Direction générale de la santé (DGS) concernant la place de la vaccination dans le contrôle de la tuberculose en France. Il s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du premier semestre 2004. Environ 900 articles et documents ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm a assuré la coordination de cette expertise collective avec le Département animation et partenariat scientifique (Daps) pour l'instruction du dossier et avec le service de documentation du Département de l'information scientifique et de la communication (Disc) pour la recherche bibliographique.

Groupe d'experts et auteurs

Roland BROSCHE, unité de génétique moléculaire bactérienne, Institut Pasteur, Paris

Didier CHE et Bénédicte DECLUDT, département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

Pierre DURIEUX, unité de santé publique, hôpital Georges Pompidou, Paris

Joël GAUDELUS, service de pédiatrie, hôpital Jean Verdier, Bondy

Brigitte GICQUEL, unité de génétique mycobactérienne, Institut Pasteur, Paris

Nicole GUÉRIN, Comité technique des vaccinations

Thomas HANSLIK, service de médecine interne et de néphrologie, hôpital Amboise Paré, Boulogne-Billancourt

Andrea INFUSO, département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

Vincent JARLIER, service de bactériologie et hygiène, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Philippe-Henri LAGRANGE, laboratoire de microbiologie, hôpital Saint-Louis, Paris

Daniel LÉVY-BRUHL, département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

Gilles MARCHAL, Centre national de référence pour les mycobactéries, Institut Pasteur, Paris

Arnaud TREBUCQ, division tuberculose, Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, Paris

Patrick ZYLBERMAN, Centre de recherche médecine, sciences, santé et société, Villejuif

Ont présenté une communication

Zina BESSA, bureau santé des populations, précarité et exclusion, Direction générale de la santé, Paris

Jean-Laurent CASANOVA, service d'immunologie et d'hématologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants malades ; laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses, UMR université René Descartes-Inserm U 550, faculté de médecine Necker-Enfants malades, Paris

Victoria ROMANUS, Swedish institute for infectious disease control, Solna, Suède

Coordination scientifique et éditoriale

Elisabeth ALIMI, chargée d'expertise, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris, Maître de Conférences, Université Paris XII

Fabienne BONNIN, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine CHENU, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Jeanne ÉTIEMBLE, directrice, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine POUZAT, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Assistance bibliographique

Chantal RONDET-GRELLIER, documentaliste, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Sommaire

Avant-propos	XI
---------------------------	-----------

Analyse

1. Tuberculose et autres pathologies mycobactériennes	1
2. Approches moléculaires de la tuberculose	25
3. Outils de dépistage et de diagnostic	41
4. Dispositifs et programmes de dépistage de l'infection	67
5. Traitements de la tuberculose et évaluation des stratégies de contrôle	81
6. Épidémiologie de la tuberculose en France	95
7. Notes sur l'histoire de la vaccination par le BCG en France, 1921-1970	105
8. Vaccins actuels et efficacité vaccinale	133
9. Techniques vaccinales et effets indésirables de la vaccination	149
10. Perspectives vaccinales avec de nouveaux vaccins	161
11. Politiques vaccinales et impact épidémiologique de la vaccination	169
12. Avantages et inconvénients de différentes stratégies de vaccination	189
13. Impact épidémiologique de différentes options de vaccination en France	207

Synthèse	221
-----------------------	------------

Communications

Dispositifs de prise en charge en Seine-Saint-Denis	265
Infections sévères associées à la vaccination par le BCG	269
Vaccination BCG et tuberculose en Suède	273

Avant-propos

La lutte contre la tuberculose est une priorité pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Un tiers de la population mondiale est infecté par le Bacille de Koch. On estime à l'heure actuelle à 8 millions le nombre de nouveaux cas par an et à 2 millions le nombre annuel de décès dans le monde. La situation est particulièrement grave dans les pays en développement où 95 % des nouveaux cas sont détectés. La diminution de l'incidence de la tuberculose constatée depuis une trentaine d'années dans la plupart des pays industrialisés est attribuée à la réduction du risque infectieux dans un environnement socio-économique plus favorable.

Dans les pays industrialisés, on observe une grande diversité des programmes de contrôle de la tuberculose. Certains, comme les États-Unis et les Pays-Bas n'ont jamais inclus de vaccination généralisée dans leur programme. D'autres comme la Suède ont adopté plus récemment une stratégie vaccinale ciblée sur les groupes à risque. En France, la vaccination par le BCG reste une obligation légale pour l'entrée des enfants en collectivité (crèche, école...). La tendance séculaire à la décroissance de la tuberculose dans les pays industrialisés conduit ces derniers à réévaluer périodiquement la pertinence et l'organisation du programme de lutte contre la tuberculose.

La Direction générale de la santé (DGS) a sollicité l'Inserm à travers la procédure d'expertise collective pour effectuer un bilan des connaissances récentes sur la tuberculose et les moyens de lutte contre cette pathologie ainsi que pour évaluer, au plan épidémiologique, les conséquences d'une éventuelle modification de la politique vaccinale en France.

Pour répondre à cette demande, l'Inserm a mis en place un groupe pluridisciplinaire d'experts spécialistes dans les domaines de la surveillance épidémiologique, l'inféctiologie chez l'enfant, la bactériologie, la vaccinologie, la biologie moléculaire et la santé publique.

Le groupe d'experts a travaillé à partir d'une grille de questions dont les principales sont les suivantes :

- Quels sont les facteurs de risque d'infection et de maladie tuberculeuse chez les enfants et les adultes ?
- Quelles sont les différentes expressions de la maladie tuberculeuse chez l'enfant et chez l'adulte ?
- Quels sont les apports de l'approche moléculaire de la tuberculose pour l'amélioration du traitement et de la prévention ?
- Quels sont les outils, les dispositifs et les programmes de dépistage et de diagnostic de l'infection et de la maladie ?

- Quelles sont les conditions d'efficacité des traitements de la maladie et de l'infection chez l'adulte et l'enfant ?
- Quels sont les dispositifs mis en place au niveau international pour assurer le contrôle de la tuberculose ?
- Quelles sont les données de prévalence, incidence et mortalité des différentes formes de tuberculose en France ? Quelles sont les variations par régions, par âges et par groupes de population ?
- Comment la vaccination par le BCG s'est-elle mise en place en France ?
- Quel est le bilan des données sur l'efficacité clinique du vaccin BCG chez l'enfant et chez l'adulte ?
- Quelles sont les données de pharmacovigilance sur les différents effets indésirables observés après la vaccination par le BCG ?
- Où en est la recherche de nouveaux vaccins contre la tuberculose et quelles sont les perspectives pour augmenter l'efficacité du vaccin BCG ?
- Quelles sont les différentes politiques vaccinales dans les pays industrialisés et leurs évolutions récentes ?
- Quels sont les avantages et inconvénients de différentes stratégies vaccinales ?
- Quel serait l'impact épidémiologique de la restriction ou de l'arrêt de la vaccination en France ?

Au cours de 6 séances de travail organisées entre les mois de janvier et juin 2004, le groupe d'experts a analysé près de 900 articles et documents sur les différents aspects des questions posées. Les experts ont présenté une synthèse des données les plus récentes, et réalisé une analyse de l'impact épidémiologique de différentes options vaccinales en France.

1

Tuberculose et autres pathologies mycobactériennes

Les mycobactéries peuvent être schématiquement divisées en deux grandes catégories : d'une part les espèces composant le complexe *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*), ainsi que *Mycobacterium leprae* (agent de la lèpre), et d'autre part les mycobactéries non tuberculeuses (MNT). Elles provoquent des pathologies différentes. Ce chapitre présente les pathologies causées par *M. tuberculosis*, puis les pathologies liées aux MNT.

Pathologies liées à *M. tuberculosis*

M. tuberculosis, agent responsable de la tuberculose, a été découvert en 1882 par Robert Koch. Cent vingt ans après l'identification de ce bacille, la tuberculose (TB maladie) reste une maladie préoccupante à l'échelle planétaire puisqu'on estime à 8 millions le nombre de nouveaux cas par an et à 2 millions le nombre annuel des décès liés à cette maladie.

M. tuberculosis est susceptible d'infecter tous les tissus de l'organisme, mais seule la contamination pulmonaire, secondaire à l'inhalation de bactéries présentes dans un aérosol, a une importance épidémiologique. L'inhalation de quelques bactéries en suspension dans l'air constitue, dans la pratique, le seul mode de contamination. Après inhalation, ces particules se déposent au niveau des alvéoles où les bacilles sont phagocytés par des macrophages, dans lesquels ils peuvent être tués ou survivre et se multiplier, aboutissant à la destruction de ces macrophages (figure 1.1). Les bacilles libérés sont phagocytés par d'autres macrophages ou d'autres cellules (cellules dendritiques par exemple). Les bacilles isolés ou résidant dans les cellules dendritiques sont transportés par les canaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques régionaux. Dans ces ganglions, les cellules dendritiques infectées et matures sont capables alors d'induire la sélection et l'expansion clonale de lymphocytes T (thymodépendants) spécifiques. Après une période de quelques jours à plusieurs semaines, ces lymphocytes T spécifiques quittent le ganglion drainant initial et vont migrer vers le ou les foyers infectieux initiaux où ils entraînent une réaction inflammatoire en reconnaissant les antigènes des

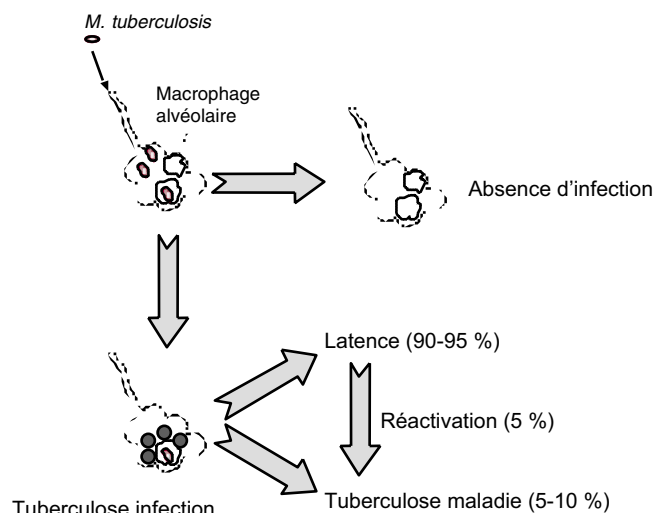


Figure 1.1 : Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par *M. Tuberculosis*

bactéries tuberculeuses vivantes ou mortes. Un foyer infectieux local, appelé tubercule, se constitue ainsi progressivement. Il contient des macrophages vivants, dégénérés (cellules épithélioïdes) ou fusionnés (cellules géantes), des cellules dendritiques, des bacilles et des lymphocytes T et des plasmocytes. Ce tubercule peut devenir un granulome avec nécrose centrale et fibrose. Le site alvéolaire initial et les ganglions infectés constituent le complexe primaire. Avant la pleine expression de la réponse immune, les bacilles isolés ou présents au sein des cellules mononucléées ont pu diffuser par voie lymphatique et/ou sanguine vers d'autres sites. Leur multiplication est variable au sein des différents sites et selon les organes.

Tuberculose infection

Dans la plupart des situations, le développement d'une immunité cellulaire spécifique mettant en jeu différents types de lymphocytes T limite la multiplication et la dissémination secondaire des bacilles. Le sujet reste asymptomatique. C'est la tuberculose infection ou infection tuberculeuse ou primo-infection. La tuberculose infection témoigne de la rencontre avec le bacille de Koch (BK). Elle se traduit par la positivité de la réaction d'hypersensibilité de type retardé à la tuberculine ou à des protéines partiellement purifiées qui en sont dérivées (PPD). Il s'agit du « virage » des réactions tuberculiques qui s'accompagne d'un examen clinique normal, d'une radiographie thoracique normale et d'une bactériologie négative.

Tuberculose maladie

Dans les autres cas, pour diverses raisons non encore complètement élucidées, la multiplication bacillaire est mal contrôlée et des lésions granulomateuses pathologiques apparaissent. C'est la tuberculose maladie (TB maladie). Elle peut se développer soit dans les suites immédiates de l'infection, soit plusieurs années après. La TB maladie s'accompagne de signes cliniques et/ou radiologiques et/ou d'une bactériologie positive. Le continuum entre la TB infection et la TB maladie dépend de très nombreux facteurs. Il est admis que, en dehors de tout contexte de dépression immunitaire, 5 à 10 % des adultes infectés développent une TB maladie dont la moitié dans les 2 ans qui suivent l'infection. L'autre moitié développera une TB maladie par réactivation des dizaines d'années après la TB infection. Le risque d'évolution vers la maladie est accru chez les personnes immunodéprimées, avec un taux d'incidence annuelle estimé à environ 10 % en cas d'infection par le VIH (Selwyn et coll., 1989).

La déclaration obligatoire est la source essentielle des informations concernant la tuberculose ; cependant, jusqu'à 2003, elle ne concernait que les TB maladies traitées par au moins trois antituberculeux, ce qui explique qu'il n'existe pas de données sur les infections tuberculeuses en France. Depuis 2003, les TB infections chez l'enfant de moins de 15 ans doivent être déclarées.

La maladie tuberculeuse présente différents types de localisation.

Tuberculose thoracique

En France, chez l'adulte, les TB maladies thoraciques, essentiellement pulmonaires, sont les plus fréquentes (Dautzenberg, 2002). En 2000, elles représentaient 73 % des cas (Declut, 2002). Les TB maladies bacillifères à l'examen microscopique direct (appelées TB maladies actives) sont responsables de la transmission des bacilles tuberculeux et donc de la dissémination de la maladie dans la population. L'incidence moyenne des cas présentant une expectoration positive à l'examen microscopique direct est de l'ordre de 5 pour 100 000.

Tuberculose extra-thoracique

L'incidence de la TB maladie extra-thoracique a augmenté ces dernières années, elle varie entre 15 et 30 %. En France en 1999, 27 % des tuberculoses étaient extra-pulmonaires et 11 % étaient extra-pulmonaires associées à une atteinte pulmonaire (Fain, 2002). Le délai diagnostique, en moyenne de 3 mois, est plus long que pour les TB maladies pulmonaires ; il varie suivant les localisations.

Dans les formes localisées, la fréquence varie suivant les séries publiées. Cependant les formes ganglionnaires, ostéo-articulaires et urogénitales sont prédominantes (tableau 1.1). Les formes localisées comprennent :

Tableau 1.I : Répartition des localisations extra-thoraciques (d'après Fain, 2002)

Auteurs, année	Lieu	Nombre de cas	Ganglionnaire (%)	Ostéo-articulaire (%)	Neuro-méningée (%)	Génito-urinaire (%)
Alvarez et McCabe, 1984	Boston 1968-1977	136	20	15	9	18
Weir et Thornton, 1985	Connecticut 1970-1981	38	20	8	3	22
Dolberg et coll., 1991	Israël 1978-1987	92	9	8	-	54
Beytout et coll., 1988	France 1983-1984	35	26	14	6	31
Moudgil et Leitch, 1994	Écosse 1980-1989	87	36	13	-	28
Shafer et coll., 1991	New York 1983-1988	VIH ⁺ 199 VIH ⁻ 158	47 23	8 15	14 15	37 25
Cabié et coll., 1995	Noirs africains Paris 1989-1992	VIH ⁺ 23 VIH ⁻ 25 Total 48	69 40 54	0 16 8	0 8 4	9 4 6
Denis-Delpierre et coll., 1998	France ouest 1991-1993	217 (33 VIH ⁺)	34	17	15	17
Fain et coll., 2000	Seine-Saint-Denis 1990-1994	141 VIH ⁻	49	23	5	6

VIH⁺/⁻ : infection par le virus de l'immunodéficience humaine présente/absente

- la tuberculose ganglionnaire, la plus fréquente. Il s'agit de plus souvent d'adénopathies superficielles cervicales dans 64 à 90 % des cas, mais il peut s'agir d'adénopathies profondes, médiastinales ;
- la tuberculose urogénitale : 80 % des atteintes génitales de l'homme sont associées à une localisation rénale ;
- la tuberculose ostéo-articulaire touche le rachis, le genou, la hanche ;
- la tuberculose neuroméningée comprend les méningites tuberculeuses, dont une centaine de cas annuels a été déclarée en France entre 1998 et 2000 (dont environ 3 cas par an chez des enfants de moins de 5 ans), et les tuberculomes cérébraux ;
- la tuberculose digestive : elle est souvent de diagnostic tardif ;
- des localisations cutanées, surrénales, thyroïdiennes existent, elles sont rares ;
- la tuberculose miliaire correspond à une dissémination hématogène du bacille tuberculeux. Il s'agit d'une atteinte diffuse.

Chez l'enfant, lors d'une enquête effectuée en Île-de-France (Decludt, 2000), pour 36/73 (49 %) le site de la maladie était pulmonaire isolé. Il était extra-pulmonaire isolé chez 27 (37 %), pulmonaire et extra-pulmonaire chez 10 (14 %) (tableau 1.II).

Tableau 1.II : Localisation de la tuberculose chez les 73 enfants présentant une maladie tuberculeuse dans l'enquête Île-de-France, 1997 (d'après Decludt, 2000)

Localisation	Nombre de cas	%
Pulmonaire isolée	36	49
Pulmonaire + ganglionnaire hilare	8	11
Pulmonaire + ostéo-articulaire	1	1
Pulmonaire + pleurale	1	1
Ganglionnaire hilare	18	25
Ganglionnaire périphérique	3	4
Disséminée	2	3
Méningée	2	3
Pleurale	2	3
Total	73	100

Particularités de la tuberculose pédiatrique

Les tuberculoses de l'enfant représentent en France 4 % à 5 % des TB maladies déclarées. Pour la France métropolitaine, le taux d'incidence est de l'ordre de 4 pour 100 000 chez les moins de 5 ans, et de 2 pour 100 000 chez les 5-14 ans (Bouvet et coll., 2003).

La surveillance de la tuberculose de l'enfant est particulièrement importante car elle témoigne toujours d'une infection récente à partir d'un adulte contaminateur. La survenue d'une tuberculose chez l'enfant est un indicateur non seulement de la circulation du bacille tuberculeux mais aussi de l'échec du dépistage et de la prise en charge de la tuberculose (Gaudelus, 2002).

Chez l'enfant, la TB maladie se développe plus souvent que chez l'adulte dans les suites immédiates d'une TB infection. Le nombre de mycobactéries est relativement faible. Ce faible nombre de mycobactéries a plusieurs conséquences. Tout d'abord, la preuve bactériologique est peu fréquente, c'est ainsi que sur les 73 cas de TB maladies de l'enfant rapportés en Île-de-France en 1997, 10 (14 %) avaient un examen microscopique direct positif et 25 (34 %) une culture positive (Decludt, 2000). D'autre part, le jeune enfant n'est généralement pas contagieux.

Le risque de passage de la TB infection à la TB maladie est d'autant plus important que l'enfant est plus jeune (Datta et Swaminathan, 2001). Une étude effectuée en 1963 et rapportée par Smith (Smith, 2001), sur 159 enfants âgés de 15 ans ou moins suivis après virage de leur test tuberculinique montre que le risque de développer la TB maladie varie en fonction de l'âge : 43 % avant l'âge de 1 an, 24 % entre 1 et 5 ans et 16 % chez les adolescents entre 14 et 15 ans.

Le risque de développer une forme grave : forme disséminée, miliaire (Hussey et coll., 1991), méningite (Waecker et Connor, 1990 ; Khan et coll., 2003) est plus important chez l'enfant, tout particulièrement chez le nourrisson.

Le diagnostic de TB maladie de l'enfant est difficile. Par définition, la TB infection (ou primo-infection latente) ne se traduit que par la positivité des réactions tuberculiniques. Elle est asymptomatique. La maladie tuberculeuse est elle, soit asymptomatique (20 à 60 % des cas, suivant les séries), soit symptomatique, et dans ce cas les signes sont non spécifiques (Gaudelus, 2003). Le tableau 1.III rapporte les symptômes et signes cliniques observés chez les 73 enfants atteints de TB maladie dans l'enquête Île-de-France 1997 (Declut 2000).

Tableau 1.III : Symptômes et signes cliniques des 73 enfants atteints de maladie tuberculeuse dans l'enquête Île-de-France 1997 (d'après Declut, 2000)

Symptômes	Nombre de cas	%	Signes cliniques	Nombre de cas	%
Fièvre	18	25	Adénopathies	12	16
Toux	27	37	Signes auscultatoires	12	18
Dyspnée	5	7	Hépatomégalie	2	3
Anorexie	11	15	Splénomégalie	0	0
Amaigrissement	7	9	Signes neurologiques	4	5
Asthénie	14	19	Autres signes	9	12
Au moins un symptôme	41	56	Au moins un signe	24	33

Il est essentiel d'envisager le diagnostic de TB maladie dans tout contexte à risque et devant toute situation clinique, en particulier respiratoire, qui, traitée de façon correcte, n'évolue pas de façon habituelle. Doivent être considérés comme contexte à risque : les familles de migrants des pays à haute prévalence, les milieux sociaux défavorisés, les familles ayant des difficultés d'accès aux soins, les familles dans lesquelles il existe des personnes infectées par le VIH.

Il existe par ailleurs des facteurs favorisants : conditions d'hygiène précaires, promiscuité, malnutrition, existence d'une pathologie médicale de type immunodépression congénitale ou acquise, pathologie maligne, absence de vaccination par le BCG.

Un élément très important pour le diagnostic de tuberculose de l'enfant est la recherche d'un contaminateur dans l'entourage proche : la connaissance des signes cliniques évocateurs de tuberculose chez le contaminateur est essentielle. L'identification du ou des contamineurs impose l'évaluation et la prise en charge de tout son entourage, en particulier des enfants et adolescents.

Facteurs de risque d'exposition, d'infection et de maladie tuberculeuse

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer le risque d'exposition, mais également le risque de faire une TB infection chez un sujet exposé, et enfin le risque de développer une TB maladie à partir d'une infection. Ces différents facteurs ont été bien étudiés par Lienhardt (Lienhardt, 2001).

Risque d'exposition

La probabilité d'être contaminé par un sujet tuberculeux dépend de la prévalence de la TB maladie pulmonaire active dans la population considérée. La contagiosité est d'autant plus importante que le nombre de bacilles présents dans l'expectoration est élevé. La mesure du pourcentage de sujets « bacillifères », c'est-à-dire dont l'expectoration montre des bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR) à l'examen microscopique direct, peut constituer un indice de contagiosité. Le risque de contamination est influencé par plusieurs facteurs dont le plus important est la promiscuité (densité de population et proximité des échanges).

Risque d'infection

Plusieurs facteurs déterminent le risque d'être infecté. En premier lieu, l'infectivité du sujet-source, qui est fonction de la fréquence de la toux (Loudon et Spohn, 1969), de la densité des bacilles dans l'expectoration (Shaw et Wynn-Williams, 1954) et peut-être des souches de bacilles tuberculeux (BK) (Valway et coll., 1998). En second lieu, le degré d'exposition, qui est déterminé par la proximité du contact entre le sujet susceptible et le sujet tuberculeux, est également un élément important du risque d'infection. Des études conduites au domicile des malades ont montré que le risque de devenir infecté augmente avec l'intimité du contact (Andersen et Geser, 1960). Enfin, la susceptibilité à l'infection dépend non seulement de l'état de santé du sujet mais aussi de facteurs génétiques.

Au niveau de la collectivité, le risque d'infection est mesuré ou estimé par la proportion annuelle de sujets primo-infectés ou réinfectés par le BK. Il est de l'ordre de 1 à 2 % dans les pays en voie de développement et compris entre 0,1 et 1 % dans les pays industrialisés. On estime qu'en moyenne, un sujet dont l'expectoration est positive à l'examen microscopique direct infecte 10 personnes en un an.

Les différences observées dans le risque de TB infection chez les sujets d'ethnies différentes s'expliqueraient par des différences génétiques. Une étude mesurant le taux de conversion des réactions à la tuberculine de 25 398 tuberculino-négatifs résidant dans les « *racially integrated nursing homes* » en Arkansas indique que les Noirs ont un risque 2 fois plus élevé que

les Blancs (RR = 1,9 ; IC 95 % [1,7-2,1]) (Stead et coll., 1990). En effet, la prévalence de l'infection à l'entrée dans le *nursing home* est 2 fois plus élevée chez les Noirs que chez les Blancs, cependant, aucune différence n'est observée dans le pourcentage des résidents infectés qui développent une maladie en absence de chimiothérapie. La prévalence des autres facteurs de risque chez les Noirs et chez les Blancs n'a pas été étudiée, de même que les facteurs favorisant l'exposition.

Une étude dans une école élémentaire du Missouri fréquentée par des enfants d'ethnies différentes n'est pas en faveur de l'hypothèse de Stead. Lors d'une épidémie de tuberculose, 343 élèves avaient été en contact avec un professeur d'éducation physique ayant une caverne pulmonaire : 176 (51 %) étaient tuberculino-positifs, avec une représentation égale des Blancs et des Noirs (RR = 0,98 ; IC 95 % [0,78-1,22]) après ajustement pour l'âge, le sexe, et le degré d'exposition. Malheureusement, l'état des réactions tuberculini-ques avant exposition n'était pas connu (Hoge et coll., 1994).

Risque de développer une tuberculose maladie

La contribution relative de la réactivation et de l'infection exogène dépend du contexte épidémiologique. La tuberculose chez l'adulte est essentiellement le résultat d'une réinfection dans les populations à haut risque, alors qu'il s'agit d'une réactivation dans les populations à bas risque (Vynnycky et Fine, 1997 ; Fine et Small, 1999). Le risque cumulatif pour une personne infectée de devenir malade est de l'ordre de 10 %, ce risque est lié à l'âge et au temps.

Chez les sujets infectés par *M. tuberculosis*, toute condition susceptible de modifier l'équilibre entre le bacille et les défenses immunitaires peut modifier le risque de développer une TB maladie. Différents facteurs ont été mis en évidence : des facteurs intrinsèques, comme l'infection par le VIH, les déficits immunitaires, les traitements immunosuppresseurs, le diabète, la malnutrition, l'alcoolisme, et des facteurs extrinsèques, tels que la promiscuité, la vie urbaine, un bas niveau socio-économique. Les facteurs environnementaux peuvent avoir un effet dans une population donnée à la fois sur le risque de TB infection et sur le risque de développer une TB maladie chez une personne infectée.

Promiscuité

C'est un facteur très important. Elle augmente à la fois le risque d'infection (Frost, 1933 ; Chapman et Dyerly, 1964) et le risque de maladie (Stein, 1952) comme le montrent les études anciennes, confirmées récemment par une étude chez l'enfant (Drucker et coll., 1994). Ce facteur a surtout été étudié dans les pays industrialisés. La promiscuité accroît le risque de TB infection en augmentant la probabilité du contact avec un sujet tuberculeux et l'intimité de l'exposition. À ce risque d'exposition peut s'ajouter une

augmentation du risque de TB infection liée à la diminution de l'immunité (malnutrition, infection par le VIH...). Des études effectuées dans les prisons (Braun et coll., 1989) et dans les lieux de rassemblement des sans domicile fixe (SDF) en Angleterre et aux États-Unis (Schieffelin et Shider, 1988 ; Bellin et coll., 1993) illustrent cette cumulation des facteurs de risque. Les effets de l'exposition ont été également bien étudiés chez les travailleurs de santé (Markovitz, 1994 ; Meredith et coll., 1996) et récemment chez les passagers ayant voyagé dans un même avion (Kenyon et coll., 1996).

Urbanisation

Différentes études ont montré que dans les centres urbains le taux de tuberculose est plus élevé que dans les zones rurales. Par exemple, en Colombie Britannique, entre 1970 et 1985, le taux de tuberculose était 2 fois plus élevé à Vancouver que dans le reste de la province (Enarson et coll., 1989). L'urbanisation intervient en favorisant la transmission. Il existe des facteurs de confusion avec la pauvreté et la promiscuité.

Niveau socio-économique

Historiquement la tuberculose est liée à la pauvreté. Le taux de TB maladie a commencé à décliner avant que soient pratiqués le BCG et la chimiothérapie. Diverses études conduites en Europe et en Amérique du Nord ont montré une association entre le niveau socio-économique et la TB maladie.

Dans une étude portant sur 52 000 employés scolaires à New York, la positivité des tests tuberculiniques était plus fréquente chez les gens de bas niveau socio-économique (22,4 %) que chez les gens à niveau socio-économique plus élevé (5,5 %) et ce après ajustement sur l'âge, le sexe et l'origine ethnique (Reichman et O'Day, 1978). Pour ce qui est de la TB maladie, l'étude canadienne précédemment citée (Enarson et coll., 1989) montrait un taux annuel de notification allant de 2 pour 100 000 dans les secteurs ayant le niveau socio-économique le plus élevé à 242 pour 100 000 dans les secteurs ayant le niveau le plus bas.

La plupart des indicateurs de santé mettent en évidence une relation entre le fait d'être malade et les mauvaises conditions socio-économiques. Ceci est particulièrement vrai pour la tuberculose (Link et Phelan, 1995), qu'il s'agisse du revenu moyen, de la promiscuité, du niveau d'éducation, du chômage, de l'habitation ou de la classe sociale.

Populations particulières

La résurgence de la TB maladie à New York au début des années 1980 a été attribuée aux taux élevés de TB maladie chez les alcoolodépendants, les usagers de drogues et les sans domicile fixe (Brudney et Dobkin, 1991). Le développement des établissements pour sans domicile fixe augmente la transmission. Il peut s'agir de bacilles résistants. Plusieurs études ont montré que

chez les SDF la TB maladie était due à une infection récente (Nardell et coll., 1986 ; Barnes et coll., 1996).

Délai diagnostic/traitement

Le délai entre le diagnostic et le traitement augmente la morbidité et la mortalité par TB maladie. Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic de la TB maladie est très variable et dépend de plusieurs facteurs (Lienhardt et coll., 2001) dont le degré de perception de la maladie par le sujet, la sévérité de la maladie, l'accès aux soins et l'expertise du personnel soignant.

Interpénétration des différents facteurs

La grande variabilité des indices étudiés rend les comparaisons entre les études difficiles. Le problème est celui du choix des indices en fonction de leur pertinence. Cependant, il existe à l'évidence une interpénétration entre ces différents éléments.

Dans l'étude de Vancouver (Enarson et coll., 1989), le chômage était le facteur prédictif le plus important du taux de TB maladie chez les hommes de 25 à 64 ans et l'incidence la plus élevée de TB maladie se trouvait dans les groupes ayant les revenus les plus bas qui comportaient la proportion la plus élevée de chômeurs et d'alcoolodépendants. De même, il existe une liaison évidente entre le degré de pauvreté et le logement dans des conditions de promiscuité. Les indicateurs de pauvreté sont également des indicateurs de promiscuité et de difficultés d'accès aux soins.

L'hypothèse selon laquelle le risque de TB maladie augmente de façon relativement constante avec la diminution du niveau socio-économique a été récemment proposée aux États-Unis et pourrait être considérée comme résumant les différentes variables du niveau socio-économique agissant sur la TB maladie (Cantwell et coll., 1998).

Effet de l'âge et du sexe

La prévalence de la TB maladie est comparable dans les deux sexes jusqu'à l'adolescence puis elle est toujours plus élevée chez les hommes. La question se pose de savoir si les hommes sont plus « sensibles » ou plus exposés.

Concernant l'influence de l'âge, le risque de développer une TB maladie en cas de TB infection est élevé chez les enfants de moins de 5 ans puis diminue jusqu'à 12 ans et réaugmente ensuite à l'adolescence (Comstock et coll., 1974).

Autres facteurs

Il a été montré que des cobayes immunisés par du BCG en sous-cutané sont plus résistants vis-à-vis d'une infection d'épreuve que des cobayes naïfs non immunisés. Cet effet de protection du BCG disparaît si ces animaux sont

soumis à une diète protidique (10 % de l'apport calorique provenant des protéines *versus* 30 % chez les animaux contrôles), même avec des apports caloriques et vitaminiques normaux. Un régime équilibré administré secondairement leur permet de récupérer leur réactivité en termes d'hypersensibilité de type retardé et leur immunité anti-infectieuse conférée par la vaccination (McMurray et coll., 1986). Ces résultats peuvent rendre compte du fait que chez l'homme, les cellules phagocytaires en général (polynucléaires et macrophages) sont moins nombreuses mais surtout moins actives en cas de diète protidique (Catchatourian et coll., 1980). Au niveau d'une population, la famine de 1945 aux Pays-Bas a été accompagnée d'un doublement du nombre de décès par TB maladie (sans qu'il y ait eu d'altérations notables du système social) (Styblo et coll., 1969).

Il existe peu de données concernant des liens entre tuberculose et tabac. Une étude cas-témoins réalisée en Inde (Gajalakshmi et coll., 2003) en milieu urbain (4 millions d'habitants, comparaison de 27 000 hommes décédés de maladie à 20 000 hommes vivants) et en milieu rural (2,5 millions d'habitants, comparaison de 16 000 hommes décédés de maladie à 15 000 hommes vivants) fait état d'un excès de mortalité chez les fumeurs, dont le tiers est dû à des maladies respiratoires et principalement la TB maladie. Dans un pays comme l'Inde où la TB maladie demeure une cause fréquente de décès, le ratio de mortalité fumeur/non-fumeur est de 4, ce qui suggère que le fait de fumer rend le décès par TB maladie plus probable. Les auteurs ont également utilisé une autre enquête portant sur la population urbaine masculine de plus de 35 ans : la proportion d'adultes rapportant une histoire antérieure de TB maladie avec signe(s) clinique(s) est plus importante chez ceux qui ont fumé que chez ceux qui n'ont pas fumé. Ceci suggère que le fait de fumer augmente l'incidence de la TB maladie clinique, c'est-à-dire favorise l'évolution de la TB infection infra-clinique vers la TB maladie (à expression clinique). En conséquence, dans une région où la prévalence de la TB maladie est élevée, le tabac pourrait favoriser à la fois le passage de la TB infection à la TB maladie, et le décès chez les malades (Gajalakshmi et coll., 2003).

Le risque estimé d'avoir une TB maladie chez les sujets infectés par le VIH est 6 à 26 fois supérieur à celui des sujets non infectés (Lienhardt et Rodrigues, 1997). Au début des années 1990, on estimait que 5,6 millions de personnes étaient infectées à la fois par le VIH et *M. tuberculosis* dans le monde, 3,8 millions d'entre elles résidant en Afrique subsaharienne.

Le nombre de nouveaux cas de TB maladie liés à l'infection par le VIH était estimé à 300 000 en 1990, soit 4,2 % du total des nouveaux cas. Il était prévu que ce nombre de nouveaux cas augmente pour atteindre 1,4 million en 2000, soit 14 % des nouveaux cas, 40 % d'entre eux étant localisés en Afrique subsaharienne (Dolin et coll., 1994). Pour l'année 1997, une publication plus récente a estimé l'incidence de la tuberculose liée au VIH à 640 000 cas (soit 8 % des nouveaux cas) (Dye et coll., 1999).

Les facteurs qui contribuent à augmenter les infections par le VIH, comme par exemple l'urbanisation dans les pays pauvres, contribuent également à augmenter l'incidence de la tuberculose.

L'arrivée de migrants venant des pays à haute prévalence de tuberculose contribue, soit à l'augmentation, soit à la non-diminution du nombre de cas de tuberculose dans les pays industrialisés. Ceci est démontré aux États-Unis, au Royaume-Uni et en France (en France, en 2002, le taux d'incidence est de 5,6 cas pour 100 000 personnes de nationalité française et de 64,9 cas pour 100 000 personnes de nationalité étrangère).

La différence dans le taux de risque de TB maladie peut être théoriquement expliquée par des facteurs génétiques ou par des différences de conditions socio-économiques.

Une analyse par empreintes génétiques des souches de *M. tuberculosis* chez des patients à New York montrait que 84 % des cas de tuberculose chez les sujets nés à l'étranger résultaient de la réactivation d'infections acquises antérieurement (Tornieporth et coll., 1997).

L'incidence plus élevée de la TB maladie chez les migrants pourrait être expliquée par les effets combinés d'un risque plus élevé dans le pays d'origine, d'un statut socio-économique plus bas dans le pays d'accueil et d'un pourcentage plus élevé de sujets infectés par le VIH dans cette population (Lienhardt, 2001).

Facteurs génétiques de susceptibilité à la tuberculose

L'expression de la maladie résulte de la relation hôte/pathogène et des facteurs de l'environnement. La grande majorité des individus infectés ne développent pas de TB maladie. Dans la tragique expérience de Lübeck en 1930, où plus de 250 bébés ont été contaminés par l'administration d'un *M. tuberculosis* virulent à la place du BCG, environ 180 d'entre eux ont survécu, ce qui laisse supposer qu'il existe des facteurs génétiques de susceptibilité ou de résistance. Par ailleurs, une incidence particulièrement élevée de TB maladie a été observée lors d'épidémies dans les populations amérindiennes qui n'avaient pas une longue histoire d'exposition au bacille (Sousa et coll., 1997 ; Stead, 1997), suggérant que dans les autres populations une sélection génétique des résistants à la TB maladie s'était déjà produite. Enfin, des études réalisées chez des jumeaux ont montré un taux de concordance pour la TB maladie plus grand pour les sujets monozygotes que pour les dizygotes (Comstock, 1978).

Chez l'homme, l'identification de gènes prédisposant à une maladie multifactorielle comme la TB maladie repose sur l'utilisation des méthodes de la génétique épidémiologique avec deux grands types d'études : les analyses de liaison génétique et les études d'association (Abel et Dessein, 1998).

Les analyses de liaison génétique sont utilisées pour localiser une région chromosomique contenant un ou quelques gène(s) d'intérêt. Cette approche permet d'explorer l'ensemble du génome par criblage complet appelé *genome screen* et de détecter l'implication de gènes dont le rôle est inconnu. Pour confirmer ces résultats et identifier les gènes en cause, les étapes suivantes consistent à tester directement, par des études d'association, le rôle du polymorphisme de gènes candidats situés dans les régions ainsi localisées. Ces études d'association ont pour principe général de comparer la fréquence des polymorphismes entre des sujets malades et des sujets sains. Dans tous les cas, le rôle d'un polymorphisme ne peut être validé que par des études fonctionnelles, soulignant la complémentarité indispensable des études de génétique épidémiologique et de génétique moléculaire (Abel et coll., 2001).

D'autres études sont par ailleurs nécessaires, comme les études sur des modèles animaux ou les études cas-témoins (Bellamy, 2003).

Gènes liés au complexe majeur d'histocompatibilité

La résistance à la TB maladie peut être liée à la capacité des macrophages à phagocyter et à détruire les bacilles tuberculeux. Différentes étapes de la TB infection, la présentation par les antigènes du CMH de classe II, l'activation des macrophages par les cytokines sécrétées par les lymphocytes T et la formation du granulome, peuvent participer à la résistance, au développement et à la sévérité de la TB maladie. Plusieurs gènes impliqués dans ces processus sont des candidats potentiels, notamment les loci *HLA-DR2* et *HLA-DQB1*, (Brahmajothi et coll., 1991 ; Goldfeld et coll., 1998). D'autres gènes, non HLA, sont également impliqués.

Gène du récepteur de la vitamine D3

La 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25 (OH)₂ D3) est une hormone immuno-modulatrice. Son effet régulateur sur l'immunité vis-à-vis de la tuberculose est suspecté depuis longtemps. En effet, il existe des liens d'ordre épidémiologique entre TB maladie et déficit en vitamine D ; il a été montré que les prévalences de la carence en vitamine D et de la TB maladie sont élevées chez des migrants d'origine asiatique (Gujarati) au Royaume-Uni (Wilkinson et coll., 2000).

La vitamine D exerce ses effets en se liant à un récepteur exprimé sur les monocytes et les lymphocytes B et T activés. Des polymorphismes du gène de ce récepteur ont été corrélés au taux sérique de 25 (OH) D3 et à la densité minérale osseuse. Une étude cas-témoins réalisée en Gambie a montré une relation entre polymorphisme du récepteur à la vitamine D et TB maladie : le génotype *tt* est significativement sous-représenté chez les patients tuberculeux (Bellamy et coll., 1999). L'étude de Wilkinson et coll. (2000) montre que le génotype *tt* est également moins fréquent chez les Gujarati atteints de TB maladie à Londres comparés aux témoins, cependant la différence n'est pas significative.

Gène *NRAMP1*

Le gène *natural resistance-associated macrophage protein 1*, ou *NRAMP1*, a d'abord été mis en évidence chez la souris comme un gène de résistance à l'infection expérimentale par des micro-organismes intracellulaires incluant les leishmanies, les salmonelles et le bacille de Calmette et Guérin (BCG). L'homologue humain de ce gène a été cloné et localisé sur le chromosome 2 en 2q35.

Des études de liaison entre la résistance à la tuberculose et le polymorphisme de ce gène ont donné des résultats variables : une étude réalisée dans une famille canadienne indique une relation entre ces deux paramètres (Greenwood et coll., 2000), alors qu'elle est non significative dans une étude réalisée chez 173 paires de frères et sœurs, originaires d'Afrique (Bellamy et coll., 2000). Une étude cas-témoins qui a porté sur 800 personnes en Gambie montrait une association significative entre des polymorphismes de *NRAMP1* et la TB maladie (Bellamy et coll., 1998). Ces études confirment que *NRAMP1* est un gène de susceptibilité à la TB maladie chez l'homme, cependant sa contribution à la susceptibilité génétique globale à la TB maladie chez l'homme est faible.

Gène de l'interféron γ

Plusieurs études récentes ont trouvé une association entre la tuberculose et un polymorphisme du gène de l'IFN- γ (polymorphisme + 874 T/A). Dans une étude réalisée en Sicile, Lio et coll. (2002) ont montré que le génotype TT était significativement sous-représenté chez des patients tuberculeux. Rossouw et coll. (2003), en Afrique du Sud, et Lopez-Maderuelo et coll. (2003), en Espagne, ont également trouvé une telle association. Cette dernière étude rapporte un risque de tuberculose multiplié par plus de 3 chez les personnes porteuses du génotype AA.

Gènes de l'interleukine 1 β et de l'antagoniste de son récepteur

Une association entre la TB maladie et le polymorphisme des gènes de l'interleukine 1 β (IL-1 β) et de l'antagoniste de son récepteur (IL-1Ra) a été rapportée chez les patients d'origine gujarati vivant en Angleterre, mais les allèles prédisposant à la TB maladie ont des effets modérés (Wilkinson et coll., 1999).

Gène du *tumour necrosis factor* α

Des données divergentes ont été publiées au sujet du gène du *tumour necrosis factor* α (TNF- α). Scola et coll. (2003), en Sicile, ont trouvé une association entre un polymorphisme de ce gène et la TB maladie, mais Shaw et coll. (1997), au Brésil, et Delgado et coll. (2002), au Cambodge, n'ont pas trouvé d'association.

Gène de l'interleukine 10

Les publications divergent aussi au sujet du gène de l'IL-10. Scola et coll. (2003) et Delgado et coll. (2002) ont trouvé une association entre la tuberculose et un polymorphisme de ce gène, mais ce n'est pas le cas de Lopez-Maderuelo et coll. (2003).

Gènes liés aux chromosomes 15 et X

Des loci de susceptibilité ont été identifiés dans des familles de Gambie et d'Afrique du Sud sur les chromosomes 15q et Xq (Bellamy et coll., 2000).

L'ensemble de ces données indique qu'il existe vraisemblablement une susceptibilité génétique à la tuberculose et qu'elle est polygénique. Les études en cours devraient conduire à une meilleure compréhension de ce phénomène. Les études génétiques sont cependant ponctuelles et fragmentaires par opposition à l'étude des facteurs d'environnement, bien documentés. Ces facteurs sont de loin les plus importants dans l'état actuel des connaissances et les seuls sur lesquels on puisse agir.

**Pathologies liées aux infections
par les mycobactéries non tuberculeuses**

Une cinquantaine d'espèces de mycobactéries non tuberculeuses appelées encore mycobactéries atypiques ont été décrites. Une douzaine d'entre elles semblent responsables d'infections humaines. Ce sont, comme toutes les mycobactéries, des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR), classés selon Runyon en quatre groupes. Ils présentent des vitesses de croissance différentes et sont caractérisés par la pigmentation des colonies. Dans chacun de ces groupes, les espèces reconnues pathogènes sont actuellement séparées de celles qui sont habituellement non pathogènes.

Les MNT sont ubiquitaires et très largement présentes dans notre environnement. On les retrouve dans les eaux, le sol, la poussière, la végétation. Le site d'isolement varie selon l'espèce et l'origine géographique. Elles sont fréquemment isolées chez des animaux – à titre d'exemple, citons *Mycobacterium avium* chez les oiseaux –, pour lesquels elles peuvent être responsables de nombreuses pathologies localisées ou disséminées.

Chez l'homme, l'infection se fait par voie cutanée, pulmonaire ou digestive le plus souvent à partir d'aérosols de mycobactéries contenues dans l'eau ou la poussière. La contamination directe de l'animal à l'homme semble accessoire. La transmission de personne à personne est rare. Des infections nosocomiales liées à des actes médicaux et chirurgicaux sont de plus en plus souvent décrites et sont généralement dues aux espèces à croissance rapide.

Peu de données sont disponibles, cependant il semble que le nombre d'infections par MNT ait été en augmentation jusqu'en 1996. Une enquête réalisée

aux États-Unis, incluant 33 laboratoires d'État, rapporte que dans des isolats de mycobactéries, *M. avium* est plus fréquemment trouvé que *M. tuberculosis*, il représente 26 % du total des isolats de mycobactéries. Les patients infectés par le VIH ont contribué fortement à cette augmentation. En effet, 20 à 40 % des patients ayant un sida ont une infection disséminée à *M. avium*. Il existe une bonne corrélation entre les maladies à MNT et la sévérité de l'immuno-dépression. Cependant, grâce à l'utilisation des antirétroviraux majeurs permettant un meilleur contrôle de l'immunodépression depuis le début des années 1990, le nombre des mycobactérioses est en nette diminution chez ces patients.

Il serait nécessaire de comparer la prévalence des infections à MNT dans les pays qui vaccinent et qui ne vaccinent pas par le BCG ainsi que dans le même pays avant et après arrêt de la vaccination.

Diverses atteintes pathologiques

Les MNT sont responsables de diverses atteintes pathologiques.

Atteinte pulmonaire

Le complexe *M. avium-intracellulare* (associant *M. avium* et *M. intracellulare*) peut provoquer chez l'adulte une maladie pulmonaire chronique, la fréquence et l'implication des différentes espèces étant variables d'une région à l'autre. Chez l'enfant, en dehors de la mucoviscidose et du sida (Fauroux et coll., 1997 ; Sermet-Gaudelus et coll., 2003), cette atteinte est exceptionnelle.

Adénites

La localisation ganglionnaire est la forme la plus fréquente d'infection à mycobactéries atypiques chez l'enfant immunocompétent. La plupart des cas surviennent entre 1 et 5 ans (Tournier, 1991 ; Wolinsky, 1995). Il s'agit d'adénopathies superficielles, le plus souvent cervicales, sous-maxillaires, ou prétragiennes, voire axillaires. Chez l'enfant avant 12 ans, 90 % des adénopathies cervicales dues à une infection à mycobactérie sont causées par une MNT et 10 % par *M. tuberculosis*. Après 12 ans et chez l'adulte, le rapport s'inverse (Lai et coll., 1984). En dehors de l'infection à VIH, cette pathologie est rare chez l'adulte (*American thoracic society*, 1997).

Environ 60 % des cas prouvés par la culture sont dus à *M. avium*. Les autres espèces varient d'un pays à l'autre.

Atteintes cutanées

En l'absence d'immunosuppression, les infections cutanées se produisent classiquement au niveau du site d'inoculation de la mycobactérie. Chez les patients immunodéprimés, il peut exister des lésions cutanées multiples. Les formes les plus fréquentes sont dues à *M. marinum* (granulome des piscines et maladie des aquariums). *M. ulcerans* peut être en cause en Australie, Afrique et Guyane notamment.

Atteintes ostéo-articulaires

Elles sont rares ou exceptionnelles. Les mycobactéries à croissance rapide sont généralement en cause.

Infections sur cathéter central

Elles surviennent chez des malades immunodéprimés et sont provoquées par les MNT à croissance rapide (*M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*).

Mycobactérioses disséminées sur immunodépression (congénitale ou acquise)

Les infections disséminées à *M. avium-intracellulare* sont fréquentes chez les sujets atteints de sida, adultes et enfants. Le facteur de risque majeur est l'importance de l'immunodépression. C'est ainsi que l'incidence générale de cette infection est de 11 % dans une série de 196 enfants infectés par le VIH et passe à 24 % chez ceux ayant un taux de lymphocytes $CD4^+$ inférieur à $100/mm^3$ (Lewis et coll., 1992).

Gènes impliqués dans la susceptibilité aux mycobactéries non tuberculeuses

Il a été montré qu'une relation de cause à effet existe entre des mutations rares des gènes intervenant dans l'immunité médiée par l'interféron γ et la prédisposition aux infections par des mycobactéries environnementales (MNT) ou bien par le bacille vaccinal de Calmette et Guérin (Altare et coll., 1998 ; Picard et Casanova, 2003). Ces bactéries peuvent être à l'origine d'infections disséminées sévères.

Différents types de mutations dans 5 gènes autosomaux ont été décrits définissant plusieurs maladies génétiques (Picard et coll 2003) (figure 1.2).

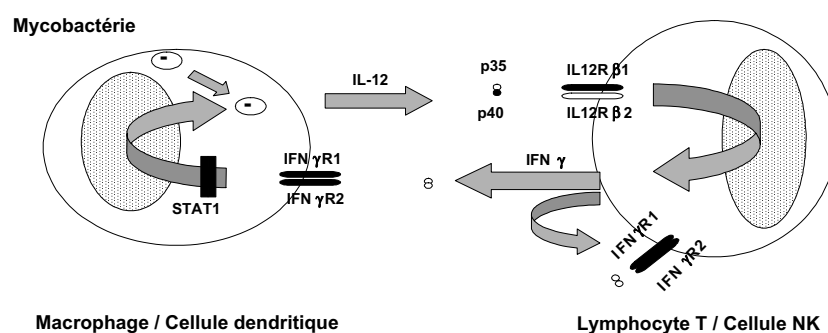


Figure 1.2 : Infections mycobactériennes et anomalies génétiques identifiées (d'après Picard et Casanova, 2003)

IL-12 : interleukine 12 (formée des sous-unités p35 et p40) ; IL12R β 1/2 : sous-unités β 1/ β 2 du récepteur de l'IL-12 ; IFN γ : interféron γ ; IFN γ R1/2 : sous-unités 1/2 du récepteur de l'interféron γ ; STAT1 : signal transducer and activator of transcription 1

Ces différents gènes mutés sont :

- gène *IFN γ R1* codant pour la sous-unité 1 du récepteur de l'interféron γ ;
- gène *IFN γ R2* codant pour la sous-unité 2 du récepteur de l'interféron γ ;
- gène *IL12 β* codant pour la sous-unité p40 de l'interleukine 12 (IL-12) ;
- gène *IL12R β 1* codant la sous-unité 1 du récepteur de l'IL-12 ;
- gène *STAT1* codant pour la molécule STAT1 (*signal transducer and activator of transcription 1*).

Les défauts complets du récepteur de l'interféron γ (IFN γ R1 et/ou IFN γ R2) prédisposent à des mycobactérioses précoces et disséminées sans granulome et d'évolution le plus souvent fatale avant l'âge de 10 ans. Les défauts partiels de IFN γ R1, IFN γ R2, STAT1 et les défauts complets de IL12R β 1 et IL12p40 se caractérisent par des mycobactérioses plus tardives, la formation de granulomes matures et un meilleur pronostic (Picard et Casanova, 2003). Un garçon ayant un déficit génétique modéré en IFN γ R1 a présenté une infection disséminée par le BCG après vaccination et sa jeune sœur, non vaccinée et affectée du même déficit, une tuberculose clinique (Jouanguy et coll., 1997).

En conclusion, la tuberculose maladie reste un problème de santé publique dans notre pays, ce qui justifie d'améliorer le dépistage et la prise en charge des cas. La recherche d'un contamineur est un devoir en matière de tuberculose de même que l'évaluation des sujets susceptibles d'avoir été contaminés, en particulier les enfants.

De nombreux facteurs de risque extrinsèques, qui s'interpénètrent les uns les autres, ont été identifiés. La tuberculose reste une maladie sociale. Il apparaît nécessaire d'identifier et de surveiller les populations à risque. Parmi les facteurs intrinsèques, en dehors de certains déficits immunitaires, qu'ils soient congénitaux ou acquis, certains facteurs de susceptibilité génétique ont été étudiés. L'ensemble des données actuellement connues est en faveur de facteurs polygéniques pour la tuberculose.

Bien qu'il existe peu de données sur les mycobactérioses en France, il semble que ces dernières posent globalement peu de problèmes dans un pays qui vaccine 95 % de ses enfants par le BCG.

BIBLIOGRAPHIE

ABEL L, DESSEIN AJ. Genetic epidemiology of infectious diseases in humans : design of population-based studies. *Emerg Infect Dis* 1998, **4** : 593-603

ABEL L, ALCAÏS A, CASANOVA JL. Génétique humaine de la tuberculose : un spectre continu de la prédisposition monogénique simple à l'hérédité polygénique complexe. *Pathol Biol* 2001, **49** : 603-605

- ALTARE F, JOUANGUY E, LIAMHAMED S, DÖFFINGER R, FISCHER A, CASANOVA JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man. *Curr Opin Immunol* 1998, **10** : 413-417
- ALVAREZ S, MCCABE WR. Extrapulmonary tuberculosis revisited : a review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine (Baltimore)* 1984, **63** : 25-55
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Diagnosis and treatment of disease caused by non tuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **156** : S1-S25
- ANDERSEN S, GESER A. The distribution of tuberculous infection among households in African communities. *Bull World Health Organ* 1960, **22** : 39-60
- BARNES PF, EL-HAJJ H, PRESTON-MARTIN S, CAVE MD, JONES BE et coll. Transmission of tuberculosis among the urban homeless. *JAMA* 1996, **275** : 305-307
- BELLAMY R. Susceptibility to mycobacterial infections : the importance of host genetics. *Genes Immun* 2003, **4** : 4-11
- BELLAMY R, RUWENDE C, CORRAH T, MCADAM KP, WHITTLE HC, HILL AV. Variation in the NRAMPI gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Eng J Med* 1998, **338** : 640-644
- BELLAMY R, RUWENDE C, CORRAH T, MCADAM KP, THURSZ M et coll. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *J Infect Dis* 1999, **179** : 721-724
- BELLAMY R, BEYERS N, MCADAM KP, RUWENDE C, GIE R et coll. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans : a genome-wide scan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 8005-8009
- BELLIN EY, FLETCHER DD, SAFYER SM. Association of tuberculosis infection with increased time in or admission to the New York City jail system. *JAMA* 1993, **269** : 2228-2231
- BEYTOUT J, PETIT MF, FARRET F, CHEMINAT JC, SIROT J et coll. Place actuelle de la tuberculose extra-pulmonaire en pathologie hospitalière. D'après une enquête pratiquée au CHU de Clermont-Ferrand. *Sem Hop Paris* 1988, **64** : 1899-1906
- BOUVET E, ABITEBOUL D, ANTOUN F, BESSA Z, BILLY C, et coll. Particularités de la tuberculose pédiatrique. In : Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (2002-2003). *Rev Mal Resp* 2003, **20** : 7S52-7S55
- BRAHMAJOTHI V, PITCHAPPAN RM, KAKKANAI AH VN, SASHIDHAR M, RAJARAM K et coll. Association of pulmonary tuberculosis and HLA in south India. *Tubercle* 1991, **72** : 123-132
- BRAUN MH, TRUMAN BI, MAGUIRE B, DIFERDINANDO GT Jr, WORMSER G et coll. Increasing incidence of tuberculosis in a prison inmate population. Association with HIV infection. *JAMA* 1989, **261** : 393-397
- BRUDNEY K, DOBKIN J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis* 1991, **144** : 745-759

- CABIÉ A, MATHERON S, VALLEE E, COULAUD JP. Tuberculose chez des Africains hospitalisés à Paris. Impact de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Presse Med* 1995, **24** : 601-605
- CANTWELL MF, MCKENNA MT, MCCRAY E, ONORATO IM. Tuberculosis and race/ethnicity in the United States : impact of socioeconomic status. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157** : 1016-1020
- CATCHATOURIAN R, ECKERLING G, FRIED W. Effect of short term protein derivation on hemopoietic functions of healthy volunteers. *Blood* 1980, **55** : 625-628
- CHAPMAN JS, DYERLY MD. Social and other factors in intrafamilial transmission of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1964, **90** : 48-60
- COMSTOCK GW. Tuberculosis in twins : a re-analysis of the Prothit survey. *Am Rev Respir Dis* 1978, **117** : 621-624
- COMSTOCK GW, LIVESAY VT, WOOLPERT SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974, **99** : 131-138
- DATTA M, SWAMINATHAN S. Global aspects of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2001, **2** : 91-96
- DAUTZENBERG B. Tuberculose thoracique. *Rev Prat* 2002, **52** : 2121-2126
- DECLUDT B. Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Île-de-France en 1997. Institut de veille sanitaire, décembre 2000
- DECLUDT B. Épidémiologie de la tuberculose. *Rev Prat* 2002, **52** : 2106-2110
- DELGADO JC, BAENA A, THIM S, GOLDFELD AE. Ethnic-specific genetic associations with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2002, **186** : 1463-1468
- DENIS-DELPierre N, MERRIEN D, BILLAUD E, BESNIER JM, DUHAMEL E et coll. Tuberculose extrapulmonaire dans la région Centre-Ouest. Étude rétrospective de 217 cas (GERICO 1991-1993). *Presse Med* 1998, **27** : 341-346
- DOLBERG OT, SCHLAEFFER F, GREENE VW, ALKAN ML. Extrapulmonary tuberculosis in an immigrant society : clinical and demographic aspects of 92 cases. *Rev Inf Dis* 1991, **13** : 177-179
- DOLIN PJ, RAVIGLIONE MC, KOCHI A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ* 1994, **72** : 213-220
- DRUCKER E, ALCABES P, BOSWORTH W, SCKELL B. Childhood tuberculosis in the Bronx, New York. *Lancet* 1994, **343** : 1482-1485
- DYE C, SCHEELE S, DOLIN P, PATHANIA V, RAVIGLIONE MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis : estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Projec. *JAMA* 1999, **282** : 677-686
- ENARSON DA, WANG JS, DIRKS JM. The incidence of active tuberculosis in a large urban area. *Am J Epidemiol* 1989, **129** : 1268-1276
- FAIN O. Tuberculose extra-thoracique. *Rev Prat* 2002, **52** : 2127-2132
- FAIN O, LORTHOLARY O, LASCAUX V, AMOURA I, BABINET P et coll. Extra-pulmonary tuberculosis in the northeastern suburbs of Paris : 141 cases. *Eur J Int Med* 2000, **11** : 145-150

- FAUROY B, DELAISI B, CLEMENT A, SAIZOU C, MOUSSENET D et coll. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis : a prospective study. *Ped Infect Dis J* 1997, **16** : 354-358
- FINE PEM, SMALL PM. Exogenous infection in tuberculosis. *N Engl J Med* 1999, **16** : 1226-1227
- FROST WH. Risk of persons in familial contact with pulmonary tuberculosis. *Am J Public Health* 1933, **23** : 426-432
- GAJALAKSHMI V, PETO R, KANAKA TS, JHA P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India : retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet* 2003, **362** : 507-515
- GAUDELUS J. Tuberculose de l'enfant. *Rev Prat* 2002, **52** : 2133-2138
- GAUDELUS J. Dans quels cas penser à la tuberculose chez l'enfant ? *Med Mal Infect* 2003, **33** : 135S-140S
- GOLDFELD AE, DELGADO JC, THIM S, BOZON MV, UGLIALORO AM et coll. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *JAMA* 1998, **279** : 226-228
- GREENWOOD CM, FUJIWARA TM, BOOTHROYD LJ, MILLER MA, FRAPPIER D et coll. Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMP1, in a large aboriginal Canadian family. *Am J Hum Genet* 2000, **67** : 405-416
- HOGUE CW, FISHER L, DONNELL HD Jr, DODSON DR, TOMLINSON GV Jr et coll. Risk factors for transmission of Mycobacterium tuberculosis in a primary school outbreak : lack of racial difference in susceptibility to infection. *Am J Epidemiol* 1994, **139** : 520-530
- HUSSEY G, CHISHOLM T, KIBEL M. Miliary tuberculosis in children : a review of 94 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1991, **10** : 832-836
- JOUANGUY E, LAMHAMEDI-CHERRADI S, ALTARE F, FONDANECHÉ MC, TUERLINCKX D et coll. Partial interferon-gamma receptor 1 deficiency in a child with tubercloid bacillus Calmette-Guerin infection and a sibling with clinical tuberculosis. *J Clin Invest* 1997, **100** : 2658-2664
- KENYON TA, VALWAY SE, IHLE WW, ONORATO IM, CASTRO KG et coll. Transmission of multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis during a long airplane flight. *N Engl J Med* 1996, **334** : 933-938
- KHAN IM, KHAN S, LAASER U. Tuberculous meningitis : a disease of fatal outcome in children. *Eur J Pediatr* 2003, **162** : 281-282
- LAI KK, STOTTMEIER KD, SHERMAN IH, MCCABEW R. Mycobacterial cervical lymphadenopathy : relation of etiologic agents with age. *JAMA* 1984, **251** : 1286-1288
- LEWIS LL, BUTLER KM, HUSSON RN, MUELLER BU, FOWLER CL et coll. Defining the population of human immunodeficiency virus-infected children at risk for Mycobacterium avium-intracellulare infection. *J Pediatr* 1992, **121** : 677-683
- LIENHARDT D. From exposure to disease : the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis. *Epidemiol Rev* 2001, **23** : 288-301
- LIENHARDT C, RODRIGUES LC. The impact of HIV infection of tuberculosis : tuberculosis risks revisited ? *Int J Tuberc Lung Dis* 1997, **1** : 196-204

LIENHARDT C, ROWLEY J, MANNETH K, LAHAI G, NEEDHAM D et coll. Factors affecting time delay to treatment in a tuberculosis control programme in a sub-saharan African country : the experience of the Gambia. *Int J Tuber Lung Dis* 2001, **5** : 233-239

LINK BG, PHELAN J. Social conditions as fundamental causes of disease. *J Health Soc Behav* 1995, extra issue : 80-94

LIO D, MARINO V, SERAUTO A, GIOIA V, SCOLA L et coll. Genotype frequencies of the +874T --> a single nucleotide polymorphism in the first intron of the interferon-gamma gene in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis. *Eur J Immunogenet* 2002, **29** : 371-374

LOPEZ-MADERUELO D, ARNALICH F, SERANTES R, GONZALEZ A, CODOCEO R et coll. Interferon-gamma and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, **167** : 970-975

LOUDON AG, SPOHN SK. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonar tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969, **99** : 109-111

MARKOWITZ SD. Epidemiology of tuberculosis among health care workers. *Occup Med* 1994, **9** : 589-609

MCMURRAY DN, MINTZER CL, TETZLAFF CL, CARLOMAGNO MA. The influence of dietary protein on the protective effect of BCG in guinea pigs. *Tubercle* 1986, **67** : 31-39

MEREDITH S, WATSON JM, CITRON KM, COCKCROFT A, DARBYSHIRE JH et coll. Are health care workers in England and Wales at increased risk of tuberculosis ? *BMJ* 1996, **313** : 522-525

MOUDGIL H, LEITCH AG. Extrapulmonary tuberculosis in Lothian 1980-1989 : ethnic status and delay from onset of symptoms to diagnosis. *Respir Med* 1994, **88** : 507-510

NARDELL E, MCINNIS B, THOMAS B, WEIDHAAS S. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N Engl J Med* 1986, **315** : 1570-1575

PICARD C, CASANOVA JL. Nouveaux déficits immunitaires héréditaires et prédisposition génétique aux maladies infectieuses de l'enfant. *Arch Pediatr* 2003, **10** : 513S-516S

REICHMAN LB, O'DAY R. Tuberculosis infection in a large urban population. *Am Rev Respir Dis* 1978, **117** : 705-712

ROSSOUW M, NEL HJ, COOKE GS, VAN HELDEN PD, HOAL EG. Association between tuberculosis and a polymorphic NFkappaB binding site in the interferon gamma gene. *Lancet* 2003, **361** : 1871-1872

SCOLA L, CRIVELLO A, MARINO V, GIOIA V, SERAUTO A et coll. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis : implication for ageing and life span expectancy. *Mech Ageing Dev* 2003, **124** : 569-572

SCHIEFFELBEIN CW, SHIDER DE. Tuberculosis control among homeless population. *Arch Intern Med* 1988, **148** : 1843-1846

SELWYN PA, HARTEL D, LEWIS VA, SCHOENBAUM EE, VERMUND SH et coll. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989, **320** : 545-550

SERMET-GAUDELUS I, LE BOURGEOIS M, PIERRE-AUDIGIER C, OFFREDO C, GUILLEMOT D et coll. Mycobacterium abscessus and children with cystic fibrosis. *Emerg infect Dis* 2003, **9** : 1587-1591

SHAFFER RW, KIM DS, WEISS JP, QUALE JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine* 1991, **70** : 384-387

SHAW JB, WYNN-WILLIAMS N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to system status. *Am Rev Tuberc* 1954, **69** : 724-732

SHAW MA, COLLINS A, PEACOCK CS, MILLER EN, BLACK GF et coll. Evidence that genetic susceptibility to Mycobacterium tuberculosis in a Brazilian population is under oligogenic control : linkage study of the candidate genes NRAMP1 and TNFA. *Tuber Lung Dis* 1997, **78** : 35-45

SMITH KC. Tuberculosis in children. *Curr Probl Pediatr* 2001, **31** : 5-30

SOUSA AO, SALEM JL, LEE FK, VERCOSA MC, CRUAUD P et coll. An epidemic of tuberculosis with a high rate of tuberculin anergy among a population previously unexposed to tuberculosis, the Yanomami Indians of the Brazilian Amazon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 13227-13232

STEAD WW. The origin and erratic global spread of tuberculosis. How the past explains the present and is the key to the future. *Clin Chest Med* 1997, **18** : 65-77

STEAD WW, SENNER JW, REDDICK WT, LOFGREN JP. Racial differences in susceptibility to infection by Mycobacterium tuberculosis. *N Engl J Med* 1990, **324** : 422-427

STEIN L. Tuberculosis and the "social complex". *Br J Soc Med* 1952, **6** : 1-48

STYBLO K, MEIJER J, SUTHERLAND I. The transmission of tubercle bacilli. *Bull IUATLD* 1969, **42** : 3-104

TORNIEPORTH NG, PTACHEWICH Y, POLTORATSKAIA N, RAVI BS, KATAPADI M et coll. Tuberculosis among foreign-born persons in New York City, 1992-1994 : implications for tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997, **1** : 528-535

TOURNIER G. Infections ganglionnaires à mycobactéries atypiques chez l'enfant. *Med Mal Infect* 1991, **21** : 60-63

VALWAY SE, SANCHEZ MP, SHINNICKT F, ORME I, AGERTON T et coll. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of Mycobacterium tuberculosis. *N Engl J Med* 1998, **338** : 633-639

VYNNYCKY E, FINE PE. The natural history of tuberculosis : the implications of age-dependant risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect* 1997, **199** : 183-201

WAECKER NJ, CONNOR JD. Central nervous system tuberculosis in children : a review of 30 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990, **9** : 539-543

WEIR MR, THORNTON GF. Extrapulmonary tuberculosis : experience of a community hospital and review of the literature. *Am J Med* 1985, **79** : 467-476

WILKINSON RJ, PATEL P, LLEWELYN M, HIRSCH CS, PASVOL G et coll. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL-1 beta on tuberculosis. *J Exp Med* 1999, **189** : 1863-1874

WILKINSON RJ, LLEWELYN M, TOOSSI Z, PATEL P, PASVOL G et coll. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London : a case-control study. *Lancet* 2000, **355** : 618-621

WOLINSKY E. Mycobacterial lymphadenitis in children : a prospective study of 105 nontuberculous cases with long term follow up. *Clin Infect Dis* 1995, **20** : 954-963

2

Approches moléculaires de la tuberculose

Malgré la multitude de connaissances acquises depuis 120 ans sur *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), l'agent étiologique de la tuberculose humaine, découvert par Robert Koch en 1881, la tuberculose reste la première cause de mortalité par maladie transmissible en ce début du XIX^e siècle dans le monde. Pour améliorer cette situation, il est nécessaire non seulement de mieux utiliser les moyens thérapeutiques et préventifs actuellement disponibles, mais également de développer de nouveaux vaccins et de nouveaux agents antituberculeux. L'étude moléculaire de *M. tuberculosis* et de la souche vaccinale actuelle, le bacille de Calmette et Guérin (BCG), est d'une importance majeure.

L'ADN de *M. tuberculosis* présente plus de 99,9 % d'identité avec celui des autres membres du complexe de bacilles tuberculeux : *M. bovis*, l'agent de la tuberculose bovine ; *M. bovis* BCG, la souche vaccinale dérivée de *M. bovis* ; *M. africanum*, un pathogène de l'homme d'origine africaine ; *M. canettii*, un bacille tuberculeux atypique chez l'homme et *M. microti*, responsable de la tuberculose chez certains rongeurs.

La connaissance de la génétique des mycobactéries a beaucoup progressé ces dernières années grâce au développement de nouveaux outils (Pelicic et coll., 1997 ; Braunstein et coll., 2002) et au décryptage de la séquence du génome de *M. tuberculosis* H37Rv (Cole et coll., 1998). De ce fait, et contrairement à la situation rencontrée dans les années 1970-80, les mycobactéries se trouvent parmi les bactéries les mieux caractérisées sur le plan génétique. Actuellement, nous disposons de la séquence complète de *M. tuberculosis* H37Rv (Cole et coll., 1998), *M. tuberculosis* CDC1551 (Fleischmann et coll., 2002), *M. bovis* AF2122 (Garnier et coll., 2003) et *M. leprae* (Cole et coll., 2001). Les séquençages de *M. bovis* BCG, *M. microti*, *M. avium*, *M. tuberculosis* Beijing 210, *M. smegmatis* et *M. paratuberculosis* sont sur le point d'aboutir. Les travaux génétiques et génomiques sur *M. tuberculosis* et sur d'autres mycobactéries ont donc permis de recueillir d'innombrables informations sur l'organisation génétique des mycobactéries. Ces données génétiques ont, de plus, apporté des éléments clés dans la compréhension des mécanismes moléculaires mis en jeu par *M. tuberculosis* pour infecter l'hôte mais aussi dans l'effet protecteur du vaccin BCG.

Bases moléculaires de la pathogénicité

Contrairement aux autres bactéries pathogènes, *M. tuberculosis* ne possède pas de facteur de virulence classique, de type toxine. Chez l'homme, *M. tuberculosis* utilise l'appareil respiratoire comme principale voie d'entrée. Il résiste à la dégradation par les macrophages alvéolaires, dans lesquels il est capable de se multiplier (Russell, 2001). Un des éléments cruciaux pour la survie de *M. tuberculosis* dans les phagosomes des macrophages est sa capacité à en diminuer l'acidification, ce qui a pour conséquence de bloquer ou de retarder la fusion du phagosome avec le lysosome (Goren et coll., 1976 ; Anes et coll., 2003). Au niveau moléculaire, ce phénomène n'est pas clairement élucidé, la détermination des mécanismes impliqués constitue un des enjeux majeurs de la recherche dans ce domaine (Russell, 2001). La réponse immunitaire de l'hôte contrôle la sévérité de l'infection par *M. tuberculosis*. Cette réponse immunitaire met en jeu la voie Th1, qui recrute des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes de type CD4 et CD8 (Kaufmann, 2001). Les bases moléculaires de la pathogénicité sont donc multifactorielles, impliquant à la fois la bactérie et l'hôte.

Plusieurs approches ont été utilisées pour déterminer les bases moléculaires du pouvoir pathogène de *M. tuberculosis*. Un vecteur thermosensible, dérivé du plasmide pAL5000 de *M. fortuitum* et contenant le gène *sacB* (vecteur ts/sacB), a été utilisé pour sélectionner des événements génétiques rares se produisant chez les mycobactéries, en particulier chez les espèces appartenant au complexe de *M. tuberculosis*. Ce vecteur a servi à provoquer des échanges alléliques conduisant à l'inactivation d'un certain nombre de gènes potentiellement impliqués dans la virulence ou le maintien intracellulaire. Une telle approche a permis d'isoler un mutant de la souche de *M. tuberculosis* possédant le gène codant pour le régulateur putatif PhoP inactivé par insertion. Ce gène, proche du gène putatif *phoR*, est essentiel à la multiplication de *M. tuberculosis* dans des macrophages de souris en culture et chez la souris principalement au niveau du poumon (Perez et coll., 2001). Ce même vecteur (ts/sacB) en combinaison avec un transposon marqué a également permis d'utiliser la méthode STM (*signature-tagged transposon mutagenesis*) pour rechercher directement chez la souris des souches atténuées pour la virulence. Quatre mutants ont ainsi été trouvés dans une région génétique de cinquante kilobases regroupant 13 gènes impliqués dans la synthèse et le transport des dimycosérosates de phtiocérols. Le défaut de synthèse ou de transport de ces lipides complexes affecte la perméabilité et la structure de l'enveloppe mycobactérienne et ainsi la virulence des bactéries (Camacho et coll., 1999). L'utilisation des mycobactériophages a permis d'isoler de nombreux mutants possédant des gènes inactivés par insertion ou délétion (Braunstein et coll., 2003). Grâce à cette approche, l'importance de la synthèse et du transport des dimycosérosates de phtiocérols pour la virulence de *M. tuberculosis* a été confirmée (Cox et coll., 1999).

Tableau 2.I : Classification des mutants de *M. tuberculosis* décrits (d'après Hingley-Wilson et coll., 2003)

Classe	Mutants de <i>M. tuberculosis</i>	Fonction du gène
sgiv	<i>leuD</i> (Hondalus et coll., 2000) <i>lysA</i> (Pavelka et coll., 2003) <i>mgt</i> (Buchmeier et coll., 2000) <i>proC</i> (Smith et coll., 2001) <i>trpD</i> (Smith et coll., 2001) <i>purC</i> (Jackson et coll., 1999)	Synthèse de leucine Synthèse de lysine Transport du magnésium Synthèse de proline Synthèse de tryptophane Synthèse de purine
giv	<i>erp</i> (Berthet et coll., 1998a) <i>phoP</i> (Perez et coll., 2001) <i>secA2</i> (Braunstein et coll., 2003) <i>fadD28</i> , <i>mmpl7</i> (Camacho et coll., 1999 ; Cox et coll., 1999) <i>glnA1</i> (Tullius et coll., 2003) <i>panCD</i> (Sambandamurthy et coll., 2002)	<i>Exported repetitive protein</i> (fonction inconnue) <i>Two-component regulatory protein</i> Facteur de sécrétion accessoire (sécrète SOD) Synthèse et transport de PDIM Glutamine synthétase (métabolisme de l'azote) Synthèse de pantothénate
per	<i>pcaA</i> (Glickman et coll., 2000) <i>icl</i> (McKinney et coll., 2000) <i>plcABCD</i> (Raynaud et coll., 2002) <i>relMTB</i> (Dahl et coll., 2003) <i>dnaE2</i> (Boshoff et coll., 2003) <i>hsp70</i> (Stewart et coll., 2001)	<i>Proximal cyclopropanation of a-mycolates</i> Isocitrate lyase Phospholipase C Synthèse et hydrolyse de (p)ppGpp ADN polymérase Hsp70
pat	<i>sigH</i> (Kaushal et coll., 2002) <i>rpoV(sigA)/whiB3</i> (Steyn et coll., 2002)	Facteur sigma H Facteur sigma A et facteur de transcription putatif
dis	<i>hbbA</i> (Pethe et coll., 2001)	Hémagglutinine liant l'héparine

SOD : superoxyde dismutase ; PDIM : *phthiosterol dimycocerosate* ; (p)ppGpp : *hyperphosphorylated guanine nucleotides*

Les mutants de *M. tuberculosis* affectés dans leur pouvoir pathogène sont indiqués dans le tableau 2.I (Hingley-Wilson et coll., 2003). Ces auteurs ont classé les mutations en 5 groupes selon leurs effets sur la viabilité de la bactérie *in vitro* :

- le premier groupe comprend les mutations dans des gènes de *M. tuberculosis* qui affectent très sévèrement la viabilité *in vivo*. Initialement, ces souches avaient été considérées comme de bons candidats vaccins, ceci en raison de leur niveau d'atténuation permettant de les utiliser chez les individus immunodéprimés. Néanmoins, la capacité à se répliquer est requise pour l'induction d'une immunité protectrice ;
- dans le deuxième groupe, la virulence de *M. tuberculosis* est moins affectée que dans le premier groupe ;
- le troisième groupe comprend des mutants qui sont modifiés dans leur capacité à persister chez l'hôte ;
- les mutants du quatrième groupe induisent des pathologies moins prononcées ;
- les mutants du cinquième groupe sont incapables de dissémination chez l'hôte.

L'étude approfondie de ces mutants permet désormais de mieux comprendre les mécanismes employés par *M. tuberculosis* pour se multiplier et persister chez son hôte. La connaissance de ces mécanismes est essentielle pour le développement de stratégies nouvelles de lutte contre cette bactérie. De plus, certains de ces mutants sont actuellement l'objet d'intenses recherches dans le but de les utiliser comme des souches vaccinales atténuées¹.

Apport de la génomique et de la génomique fonctionnelle pour le traitement et la prévention

La génomique, c'est-à-dire l'identification systématique de tous les gènes d'une cellule par séquençage de l'ADN et analyse bioinformatique, ainsi que la génomique comparative permettent d'envisager de nouvelles cibles potentielles pour de nouveaux agents bactéricides. Dans le cas de *M. tuberculosis*, le séquençage et l'analyse systématique du génome de la souche H37Rv ont été entrepris dans un travail collaboratif entre l'Institut Pasteur de Paris et le Centre Sanger de Hinxton (Cambridge, Grande Bretagne). Le séquençage du génome a permis de mettre en évidence que le chromosome de *M. tuberculosis* est circulaire et qu'il contient 4 411 529 paires de bases avec un pourcentage de bases GC d'environ 65,6. De plus, l'analyse bioinformatique a conduit à prédire que 3 924 gènes codent pour des protéines. La fonction est partiellement ou totalement élucidée pour respectivement 20 % et 40 % de ces gènes, tandis qu'aucune information n'a pu être obtenue pour les 40 % restants (Cole et coll., 1998 ; Camus et coll., 2002).

L'analyse du génome de *M. tuberculosis* a également permis d'identifier plusieurs nouvelles familles de gènes précédemment inconnues, comme par exemple les gènes codant pour les protéines PE et PPE, qui occupent 10 % du génome. Ces protéines sont caractérisées par des motifs de proline-acide glutamique ou proline-proline-acide glutamique typiques, situés dans la partie aminoterminal, et par des régions centrales et carboxyterminales répétitives, très riches en glycine pour les PE et en asparagine pour les PPE. La fonction de ces protéines est actuellement inconnue, mais leur abondance suggère qu'elles ont un rôle important dans la biologie de *M. tuberculosis* (Cole et coll., 1998 ; Brennan et Delogu, 2002). Les protéines PE et PPE sont de ce fait considérées comme des cibles potentiellement intéressantes pour le développement de nouvelles thérapies.

L'analyse du génome a aussi indiqué que 14 gènes *esx* codant pour les protéines de la famille ESAT-6 sont présents dans 11 régions différentes (Cole et coll., 1998 ; Tekaia et coll., 1999). ESAT-6, une petite protéine

codée par le gène *esxA* de cette famille, est un antigène protéique apparemment sécrété selon un mécanisme ne faisant pas intervenir un peptide signal (Berthet et coll., 1998b). Cet antigène est fortement reconnu par les lymphocytes T humains et provoque une production massive d'IFN- γ (Sorensen et coll., 1995). Des études récentes ont montré que certains membres de la famille ESAT-6 sont impliqués dans le pouvoir pathogène de *M. tuberculosis* (Pym et coll., 2002 ; Lewis et coll., 2003). Lors des études de génomique comparative employant différentes techniques d'hybridation, plusieurs régions de différence (RD1-RD14), codant pour environ 140 protéines, ont été trouvées absentes chez *M. bovis* BCG, la souche vaccinale, par rapport à la souche virulente *M. tuberculosis* H37Rv. Ces résultats permettent d'étudier de façon approfondie les différences génétiques potentiellement impliquées dans la virulence de certains membres du complexe. Par exemple, la région RD1, qui contient le gène *esxA*, est la seule région absente dans les souches atténuées *M. bovis* BCG, et *M. microti* (Mahairas et coll., 1996 ; Brodin et coll., 2002 ; Brosch et coll., 2002), mais elle est présente chez tous les autres membres du complexe. Comme le BCG, la plupart des souches de *M. microti* sont inoffensives pour l'homme. Ainsi, *M. microti* a été utilisée comme vaccin dans les années 1960 en Tchécoslovaquie (Sula et Radkovsky, 1976) et a fait l'objet de larges essais cliniques au Royaume-Uni (Hart et Sutherland, 1977). Lors de la réintroduction de la région RD1 par complémentation dans le BCG et dans *M. microti*, la virulence de ces deux souches vaccinales est partiellement restaurée chez la souris immunodéprimée. En revanche, la réintroduction de cinq autres régions de différence (RD3, RD4, RD5, RD7 et RD9), suspectées d'être impliquées dans la virulence, ne semble pas avoir d'effet sur le pouvoir pathogène de ces deux souches (Pym et coll., 2002). Comme la région RD1 comprend aussi le gène codant pour l'antigène protéique ESAT-6, il est maintenant évident que toutes les souches vaccinales employées à grande échelle dans l'histoire de la vaccination contre la tuberculose étaient dépourvues de cet antigène, qui est immunodominant et semble diriger la réponse immunitaire de l'hôte vers la voie Th1, entraînant la production d'IFN- γ . En effet, l'expression de cet antigène dans le contexte d'un BCG recombinant, ainsi que celle d'autres protéines de la région RD1 impliquées dans la sécrétion d'ESAT-6, augmente l'efficacité du BCG vis-à-vis d'une inoculation (*challenge*) avec *M. tuberculosis* dans différents modèles animaux (Pym et coll., 2003). Dès lors, les protéines de la région RD1 sont considérées comme des cibles potentiellement très intéressantes dans la prévention (antigène protecteur), le diagnostic (remplaçant le PPD – épreuve à la tuberculine –) et la thérapie (cible de médicament), comme en témoignent les nombreuses publications parues récemment sur ce sujet (Doherty et coll., 2002 ; Pym et coll., 2002 ; Renshaw et coll., 2002 ; Hsu et coll., 2003 ; Lewis et coll., 2003 ; Pollock et coll., 2003 ; Pym et coll., 2003 ; Rolinck-Werninghaus et coll., 2003 ; Stanley et coll., 2003 ; Guinn et coll., 2004).

De plus, des études concernant la présence ou de l'absence des régions RD chez un plus grand nombre de souches du complexe *M. tuberculosis* ont montré que ces régions étaient également absentes chez d'autres membres du complexe. Ces études ont permis de définir des relations phylogénétiques entre les différents membres du complexe (figure 2.1) et de proposer un nouveau schéma de l'évolution des bacilles tuberculeux, remettant en question l'hypothèse actuelle selon laquelle *M. bovis* serait l'ancêtre de *M. tuberculosis* (Brosch et coll., 2002 ; Mostowy et coll., 2002). Le séquençage de *M. tuberculosis* H37Rv est en faveur de cette hypothèse. Ces différents travaux font des mycobactéries les bactéries les mieux caractérisées sur le plan génétique. L'ensemble de ces informations est donc disponible pour identifier de nouvelles cibles potentielles de médicaments antituberculeux.

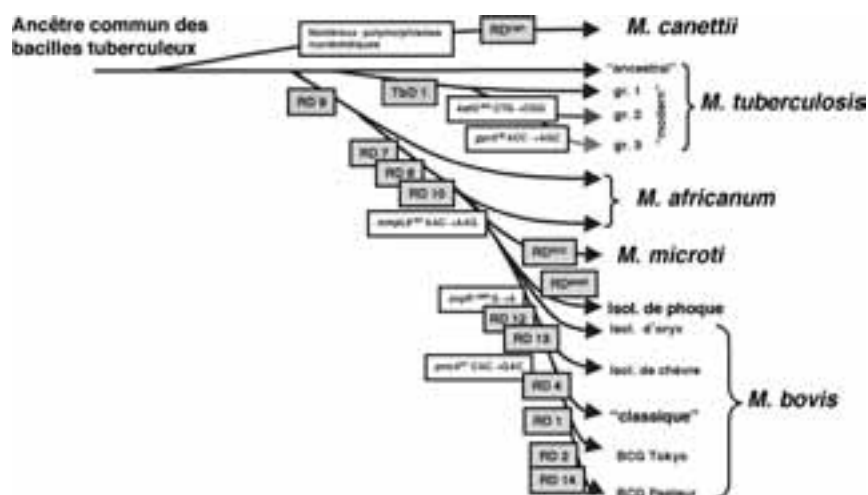


Figure 2.1 : Arbre phylogénétique des membres du complexe *M. tuberculosis* (d'après Brosch et coll., 2002)

C'est dans cette perspective que la séquence génomique de *M. leprae* a une valeur toute particulière. Comme le chromosome de *M. tuberculosis*, celui de *M. leprae*, l'agent étiologique de la lèpre, est circulaire. En revanche, il ne contient que 3 268 203 paires de bases et seulement 1 605 gènes codent pour des protéines (Cole et coll., 2001). Chez *M. leprae*, 49,5 % du génome représentent des phases de lectures codantes ; parmi les 50,5 % restants, 27 % sont des pseudogènes, identifiés grâce à la comparaison de séquences *in silico* avec le génome de *M. tuberculosis*, chez qui les gènes correspondants semblent encore parfaitement fonctionnels. Le chromosome de *M. leprae* contient 1 116 pseudogènes et 1 605 gènes potentiellement actifs organisés en clusters flanqués de longues régions non codantes. La présence de ce nombre important de pseudogènes laisse penser que le génome de *M. leprae* a subi une évolution réductive aboutissant à la diminution de taille du génome et à la

perte de certains gènes, et donc de certaines fonctions. Il est probable que la perte du matériel génétique ait lieu au cours d'un changement de mode de vie des bactéries. Ainsi, certaines bactéries environnementales comme *M. smegmatis* (taille de génome 7 Mb) ont un génome plus grand que certains pathogènes intracellulaires tels que *M. tuberculosis* (taille de génome 4,4 Mb) ou *M. leprae* (taille de génome 3,2 Mb) (Brosch et coll., 2001). En fait, lors du cycle de vie intracellulaire, certains éléments essentiels pour la survie de la bactérie dans un environnement extracellulaire ne le sont plus, car des substances équivalentes sont fournies par la cellule hôte. Ceci pourrait expliquer l'élimination de certaines fonctions par accumulation de mutations dans les gènes qui ne sont plus objets de contre-sélection. Pour *M. leprae*, l'évolution réductive du génome est particulièrement impressionnante. Au final, *M. leprae* aurait perdu approximativement 2 000 gènes, l'évolution réductive aurait sélectionné naturellement au cours du temps les gènes indispensables à la survie de cette mycobactérie intracellulaire. Cette sélection naturelle est primordiale pour déterminer les gènes essentiels des mycobactéries.

Grâce au jeu de données fournies par les diverses séquences, il est possible de distinguer les gènes communs aux mycobactéries de ceux qui sont limités à une espèce mycobactérienne donnée. De plus, les séquences complètes ou partielles des génomes d'environ 200 espèces chez les bactéries et les organismes eucaryotes sont également disponibles² pour réaliser des recherches de similarité de séquence. Ces comparaisons de séquences *in silico* sont importantes pour évaluer si les nouveaux agents thérapeutiques potentiels inhibent bien des fonctions essentielles, spécifiquement bactériennes, limitant ainsi l'apparition d'effets secondaires chez l'homme. Il est désormais possible d'effectuer un criblage *in silico* de la séquence génomique humaine afin de s'assurer qu'il n'existe aucune protéine ou gène apparenté(e) chez l'hôte. Des criblages similaires dans les séquences génomiques d'autres pathogènes sont également réalisables pour évaluer le spectre, voire la spécificité, de nouvelles cibles.

Grâce à la séquence complète du génome de *M. tuberculosis* H37Rv, de nombreux progrès ont été faits dans d'autres disciplines ; l'établissement de la carte du transcriptome du bacille tuberculeux (Wilson et coll., 1999) et une description détaillée du protéome sont disponibles (Jungblut et coll., 1999). Ces derniers travaux ont permis, grâce à l'utilisation de l'électrophorèse bidimensionnelle des protéines dérivées de *M. tuberculosis* et de souches de BCG cultivées dans différentes conditions, de détecter environ la moitié des quelque 4 000 polypeptides prédits d'après la séquence du génome. De plus, les puces à ADN s'avèrent être de puissants outils pour sonder la biodiversité et étudier les réponses transcriptionnelles (Behr et coll., 1999 ; Gordon et

2. Génomes disponibles par exemple sur la banque de données en ligne GOLD : *Genome Online Database*, <http://www.genomesonline.org>

coll., 1999 ; Wilson et coll., 1999). Les techniques de double hybride développées chez la levure et chez la bactérie (Karimova et coll., 2002) sont également prometteuses pour l'identification de gènes essentiels. Ces méthodes se montrent efficaces pour mettre en évidence de nouveaux réseaux de protéines et caractériser les interactions protéine-protéine, permettant d'identifier des ligands susceptibles de bloquer la formation de ces complexes (Huang et Schreiber, 1997).

Lorsqu'une cible potentielle de médicament est trouvée, si on parvient à l'obtenir en quantité suffisante, il est alors possible de définir sa structure tridimensionnelle par cristallographie aux rayons X, par RMN ou modélisation moléculaire. Plusieurs grands programmes de la biologie structurale ont été récemment lancés dans le but de déterminer la structure des protéines de mycobactéries³ (Smith et Sacchettini, 2003). Un criblage virtuel de banques chimiques peut être entrepris dans le but d'identifier de nouveaux inhibiteurs *in silico*. Ces composés sont ensuite co-cristallisés avec la cible afin de mieux comprendre leurs interactions. Les données structurales résultantes peuvent alors être utilisées pour élaborer des inhibiteurs qui se lient de manière plus stable ou forment des liaisons chimiques irréversibles. La mise au point de médicaments à partir de la structure a été utilisée avec un certain succès dans le cas de la protéine InhA de *M. tuberculosis*, une énoyl-ACP réductase impliquée dans la biosynthèse de l'acide mycolique (Banerjee et coll., 1994). Une série d'analogues d'acides gras qui détruisent l'activité enzymatique (Rozwarski et coll., 1998) ont également été synthétisés.

Relations entre pathogénicité, réponse immune et différents génotypes

La comparaison de la virulence de différentes souches de *M. tuberculosis* a été effectuée en utilisant le modèle souris. Une étude publiée par l'équipe de Kaplan a montré que, comparée à d'autres souches de *M. tuberculosis*, la souche *M. t* HN878 tue les souris plus rapidement. Cette hypervirulence a été attribuée au fait que les lymphocytes T des souris infectées par la souche HN878 produisent moins d'IFN- γ que les lymphocytes de souris infectées avec d'autres souches de *M. tuberculosis* (Manca et coll., 2001). Par la suite, la souche HN878 a été identifiée comme appartenant à la famille de *M. tuberculosis* nommée « Beijing ». Les souches de cette famille, initialement isolées en Chine dans la région de Pékin, ont été identifiées par génotypage grâce aux profils typiques des marqueurs moléculaires. Ces souches sont maintenant fréquemment isolées dans de nombreuses régions géographiques du monde. Plus récemment, une équipe hollandaise a également trouvé que les souches de *M. tuberculosis* de la famille Beijing montrent un phénotype

hypervirulent dans son modèle murin (Lopez et coll., 2003). Il reste à déterminer si l'effet protecteur du BCG vis-à-vis des souches de la famille Beijing est inférieur à celui observé vis-à-vis des autres souches de *M. tuberculosis*. De tels effets ont été suggérés sur la base d'observations épidémiologiques (Hermans et coll., 1995) mais les preuves expérimentales n'ont pas été établies à ce jour.

Bases moléculaires du BCG

Les souches de BCG actuelles dérivent toutes d'une souche atténuée de *M. bovis* que Calmette et Guérin ont obtenue par réplifications en série pendant 13 ans, entre 1909 et 1921. Les passages ultérieurs effectués dans différents laboratoires ont abouti à des souches de BCG présentant à la fois des différences phénotypiques et génotypiques. Ces différentes souches de BCG peuvent aujourd'hui être différenciées des autres membres du complexe *M. tuberculosis* grâce à l'utilisation de marqueurs génétiques spécifiques. Comme nous l'avons décrit en détail dans le paragraphe précédent, lors de la complémentation du BCG avec la région génomique RD1, qui est absente de toutes les souches de BCG, une augmentation de son pouvoir pathogène a été constatée (Pym et coll., 2002). Ceci suggère que la perte de la région RD1 a

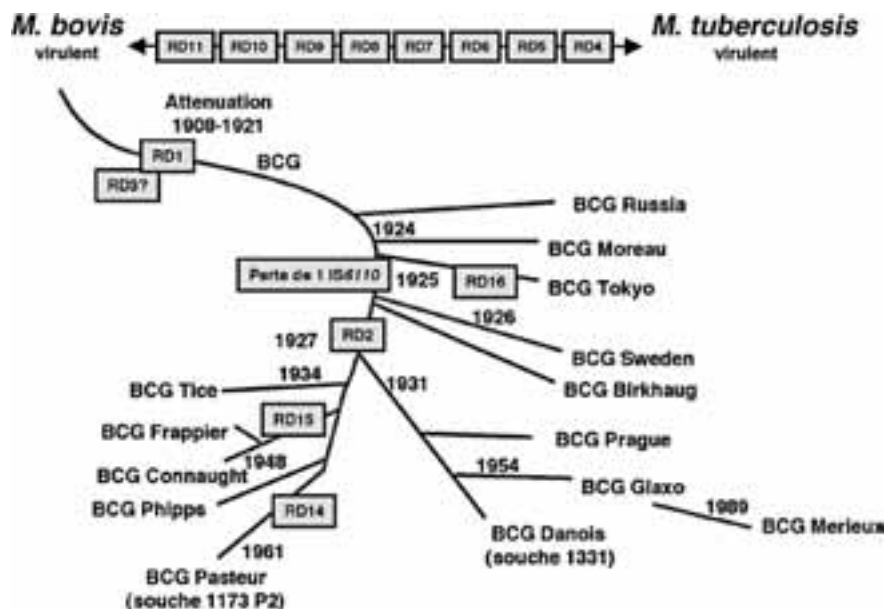


Figure 2.2 : Arbre généalogique des différentes sous-souches de BCG, fondé sur la date de leur distribution et leurs caractéristiques moléculaires (d'après Behr et Small, 1999 et Oettinger et coll., 1999)

été un des événements majeurs qui ont fortement contribué à l'atténuation du BCG. Le fait que cette modification génétique soit observée dans toutes les souches de BCG, avec la même séquence de jonction, suggère que la délétion de RD1 s'est produite pendant les passages en série entre 1909 et 1921, et ce avant toute distribution du BCG dans différents laboratoires du monde (Behr et Small, 1999). Les passages ultérieurs effectués dans ces laboratoires ont entraîné des modifications génétiques supplémentaires, comme des délétions (Mostowy et coll., 2003), des mutations ponctuelles (Behr et coll., 2000) ou des duplications (Brosch et coll., 2000a, 2000b et 2001). L'analyse des modifications génétiques, combinée avec les données historiques sur la distribution des souches de BCG (Behr et coll., 1999 ; Oettinger et coll., 1999), permet aujourd'hui de différencier précisément ces souches de BCG entre elles (figure 2.2) et d'établir un contrôle de qualité moléculaire pour la production de ce vaccin. Ceci pourrait également aider à déterminer si certaines souches de BCG ont un pouvoir protecteur plus important. Cependant, les données bibliographiques actuelles ne permettent pas d'apporter une réponse claire à cette question.

En conclusion, la gravité de la situation concernant la tuberculose dans le monde nécessite des moyens extraordinaires. La génomique générale, la génomique comparative et fonctionnelle mycobactérienne ainsi que les disciplines associées ont apporté une masse d'informations nouvelles qui vont contribuer, sans aucun doute, au développement de nouveaux agents antituberculeux et préventifs. Néanmoins, malgré ces avancées impressionnantes, le remplacement du vaccin actuel par de nouveaux vaccins va encore nécessiter de nombreuses années. Une meilleure connaissance des bases moléculaires de *M. tuberculosis* et du BCG est indispensable pour le contrôle de qualité du BCG, l'identification et le typage des souches de *M. tuberculosis* et du BCG, ainsi que pour le diagnostic des infections.

BIBLIOGRAPHIE

ANES E, KUHNEL MP, BOS E, MONIZ-PEREIRA J, HABERMANN A, GRIFFITHS G. Selected lipids activate phagosome actin assembly and maturation resulting in killing of pathogenic mycobacteria. *Nat Cell Biol* 2003, **5** : 793-802

BANERJEE A, DUBNAU E, QUEMARD A, BALASUBRAMANIAN V, UM KS et coll. InhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1994, **263** : 227-230

BEHR MA, SMALL PM. A historical and molecular phylogeny of BCG strains. *Vaccine* 1999, **17** : 915-922

BEHR MA, WILSON MA, GILL WP, SALAMON H, SCHOOLNIK GK et coll. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science* 1999, **284** : 1520-1523

- BEHR MA, SCHROEDER BG, BRINKMAN JN, SLAYDEN RA, BARRY CE 3rd. A point mutation in the *mma3* gene is responsible for impaired methoxymycolic acid production in *Mycobacterium bovis* BCG strains obtained after 1927. *J Bacteriol* 2000, **182** : 3394-3399
- BERTHET FX, LAGRANDERIE M, GOUNON P, LAURENT-WINTER C, ENSERGUEIX D et coll. Attenuation of virulence by disruption of the *Mycobacterium tuberculosis* *erp* gene. *Science* 1998a, **282** : 759-762
- BERTHET FX, RASMUSSEN PB, ROSENKRANDS I, ANDERSEN P, GICQUEL B. A *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10). *Microbiology* 1998b, **144** : 3195-3203
- BOSHOF HI, REED MB, BARRY CE 3rd, MIZRAHI V. DnaE2 polymerase contributes to in vivo survival and the emergence of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell* 2003, **113** : 183-193
- BRAUNSTEIN M, BARDAROV SS, JACOBS WR Jr. Genetic methods for deciphering virulence determinants of *Mycobacterium tuberculosis*. *Methods Enzymol* 2002, **358** : 67-99
- BRAUNSTEIN M, ESPINOSA BJ, CHAN J, BELISLE JT, JACOBS WR Jr. SecA2 functions in the secretion of superoxide dismutase A and in the virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 2003, **48** : 453-464
- BRENNAN MJ, DELOGU G. The PE multigene family : a 'molecular mantra' for mycobacteria. *Trends Microbiol* 2002, **10** : 246-249
- BRODIN P, EIGLMEIER K, MARMIESSE M, BILLAULT A, GARNIER T et coll. Bacterial artificial chromosome-based comparative genomic analysis identifies *Mycobacterium microti* as a natural ESAT-6 deletion mutant. *Infect Immun* 2002, **70** : 5568-5578
- BROSCH R, GORDON SV, PYM A, EIGLMEIER K, GARNIER T, COLE ST. Comparative genomics of the mycobacteria. *Int J Med Microbiol* 2000a, **290** : 143-152
- BROSCH R, GORDON SV, BUCHRIESER C, PYM AS, GARNIER T, COLE ST. Comparative genomics uncovers large tandem chromosomal duplications in *Mycobacterium bovis* BCG Pasteur. *Yeast* 2000b, **17** : 111-123
- BROSCH R, PYM AS, GORDON SV, COLE ST. The evolution of mycobacterial pathogenicity : clues from comparative genomics. *Trends Microbiol* 2001, **9** : 452-458
- BROSCH R, GORDON SV, MARMIESSE M, BRODIN P, BUCHRIESER C et coll. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 3684-3689
- BUCHMEIER N, BLANC-POTARD A, EHRT S, PIDDINGTON D, RILEY L, GROISMAN EA. A parallel intraphagosomal survival strategy shared by *mycobacterium tuberculosis* and *Salmonella enterica*. *Mol Microbiol* 2000, **35** : 1375-1382
- CAMACHO LR, ENSERGUEIX D, PEREZ E, GICQUEL B, GUILHOT C. Identification of a virulence gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* by signature-tagged transposon mutagenesis. *Mol Microbiol* 1999, **34** : 257-267
- CAMUS JC, PRYOR MJ, MEDIGUE C, COLE ST. Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Microbiology* 2002, **148** : 2967-2973

COLE ST, BROSCHE R, PARKHILL J, GARNIER T, CHURCHER C et coll. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998, **393** : 537-544

COLE ST, EIGLMEIER K, PARKHILL J, JAMES KD, THOMSON NR et coll. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001, **409** : 1007-1011

COX JS, CHEN B, MCNEIL M, JACOBS WR Jr. Complex lipid determines tissue-specific replication of *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Nature* 1999, **402** : 79-83

DAHL JL, KRAUS CN, BOSHOFF HI, DOAN B, FOLEY K et coll. The role of RelMtb-mediated adaptation to stationary phase in long-term persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100** : 10026-10031

DOHERTY TM, DEMISSIE A, OLOBO J, WOLDAY D, BRITTON S et coll. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol* 2002, **40** : 704-706

FLEISCHMANN RD, ALLAND D, EISEN JA, CARPENTER L, WHITE O et coll. Whole-genome comparison of *Mycobacterium tuberculosis* clinical and laboratory strains. *J Bacteriol* 2002, **184** : 5479-5490

GARNIER T, EIGLMEIER K, CAMUS JC, MEDINA N, MANSOOR H et coll. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100** : 7877-7882

GLICKMAN MS, COX JS, JACOBS WR Jr. A novel mycolic acid cyclopropane synthetase is required for cording, persistence, and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Cell* 2000, **5** : 717-727

GORDON SV, BROSCHE R, BILLAULT A, GARNIER T, EIGLMEIER K, COLE ST. Identification of variable regions in the genomes of tubercle bacilli using bacterial artificial chromosome arrays. *Mol Microbiol* 1999, **32** : 643-655

GOREN MB, D'ARCY HART P, YOUNG MR, ARMSTRONG JA. Prevention of phagosome-lysosome fusion in cultured macrophages by sulfatides of *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976, **73** : 2510-2514

GUINN KM, HICKEY MJ, MATHUR SK, ZAKEL KL, GROTZKE JE et coll. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/CFP-10 and for virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 2004, **51** : 359-370

HART PD, SUTHERLAND I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *BMJ* 1977, **2** : 293-295

HERMANS PW, MESSADI F, GUEBREXABHER H, VAN SOOLINGEN D, DE HAAS PE et coll. Analysis of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia, Tunisia, and The Netherlands : usefulness of DNA typing for global tuberculosis epidemiology. *J Infect Dis* 1995, **171** : 1504-1513

HINGLEY-WILSON SM, SAMBANDAMURTHY VK, JACOBS WR Jr. Survival perspectives from the world's most successful pathogen, *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Immunol* 2003, **4** : 949-955

HONDALUS MK, BARDAROV S, RUSSELL R, CHAN J, JACOBS WR Jr, BLOOM BR. Attenuation of and protection induced by a leucine auxotroph of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 2000, **68** : 2888-2898

- HSU T, HINGLEY-WILSON SM, CHEN B, CHEN M, DAI A et coll. The primary mechanism of attenuation of bacillus Calmette-Guerin is a loss of secreted lytic function required for invasion of lung interstitial tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100** : 12420-12425
- HUANG J, SCHREIBER SL. A yeast genetic system for selecting small molecule inhibitors of protein-protein interactions in nanodroplets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 13396-13401
- JACKSON M, PHALEN SW, LAGRANDERIE M, ENSERGUEIX D, CHAVAROT P et coll. Persistence and protective efficacy of a *Mycobacterium tuberculosis* auxotroph vaccine. *Infect Immun* 1999, **67** : 2867-2873
- JUNGBLUT PR, SCHAIBLE UE, MOLLENKOPF HJ, ZIMNY-ARNDT U, RAUPACH B et coll. Comparative proteome analysis of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis* BCG strains : towards functional genomics of microbial pathogens. *Mol Microbiol* 1999, **33** : 1103-1117
- KARIMOVA G, LADANT D, ULLMANN A. Two-hybrid systems and their usage in infection biology. *Int J Med Microbiol* 2002, **292** : 17-25
- KAUFMANN SH. How can immunology contribute to the control of tuberculosis ? *Nat Rev Immunol* 2001, **1** : 20-30
- KAUSHAL D, SCHROEDER BG, TYAGI S, YOSHIMATSU T, SCOTT C et coll. Reduced immunopathology and mortality despite tissue persistence in a *Mycobacterium tuberculosis* mutant lacking alternative sigma factor, SigH. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 8330-8335
- LEWIS KN, LIAO R, GUINN KM, HICKEY MJ, SMITH S et coll. Deletion of RD1 from *Mycobacterium tuberculosis* mimics bacille Calmette-Guerin attenuation. *J Infect Dis* 2003, **187** : 117-123
- LOPEZ B, AGUILAR D, OROZCO H, BURGER M, ESPITIA C et coll. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes. *Clin Exp Immunol* 2003, **133** : 30-37
- MAHAIRAS GG, SABO PJ, HICKEY MJ, SINGH DC, STOVER CK. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol* 1996, **178** : 1274-1282
- MANCA C, TSENOVA L, BERGTOLD A, FREEMAN S, TOVEY M et coll. Virulence of a *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate in mice is determined by failure to induce Th1 type immunity and is associated with induction of IFN-alpha /beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, **98** : 5752-5757
- MCKINNEY JD, HONER ZU BENTRUP K, MUNOZ-ELIAS EJ, MICZAK A, CHEN B et coll. Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate lyase. *Nature* 2000, **406** : 735-738
- MOSTOWY S, COUSINS D, BRINKMAN J, ARANAZ A, BEHR MA. Genomic deletions suggest a phylogeny for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Infect Dis* 2002, **186** : 74-80
- MOSTOWY S, TSOLAKI AG, SMALL PM, BEHR MA. The in vitro evolution of BCG vaccines. *Vaccine* 2003, **21** : 4270-4274

OETTINGER T, JORGENSEN M, LADEFOGED A, HASLOV K, ANDERSEN P. Development of the Mycobacterium bovis BCG vaccine : review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Tuber Lung Dis* 1999, **79** : 243-250

PAVELKA MS Jr, CHEN B, KELLEY CL, COLLINS FM, JACOBS WR Jr. Vaccine efficacy of a lysine auxotroph of Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun* 2003, **71** : 4190-4192

PELICIC V, JACKSON M, REYRAT JM, JACOBS WR Jr, GICQUEL B, GUILHOT C. Efficient allelic exchange and transposon mutagenesis in Mycobacterium tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 10955-10960

PEREZ E, SAMPER S, BORDAS Y, GUILHOT C, GICQUEL B, MARTIN C. An essential role for phoP in Mycobacterium tuberculosis virulence. *Mol Microbiol* 2001, **41** : 179-187

PETHE K, ALONSO S, BIET F, DELOGU G, BRENNAN MJ et coll. The heparin-binding haemagglutinin of M. tuberculosis is required for extrapulmonary dissemination. *Nature* 2001, **412** : 190-194

POLLOCK JM, MCNAIR J, BASSETT H, CASSIDY JP, COSTELLO E et coll. Specific delayed-type hypersensitivity responses to ESAT-6 identify tuberculosis-infected cattle. *J Clin Microbiol* 2003, **41** : 1856-1860

PYM AS, BRODIN P, BROSCH R, HUERRE M, COLE ST. Loss of RD1 contributed to the attenuation of the live tuberculosis vaccines Mycobacterium bovis BCG and Mycobacterium microti. *Mol Microbiol* 2002, **46** : 709-717

PYM AS, BRODIN P, MAJLESSI L, BROSCH R, DEMANGEL C et coll. Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis. *Nat Med* 2003, **9** : 533-539

RAYNAUD C, GUILHOT C, RAUZIER J, BORDAT Y, PELICIC V et coll. Phospholipases C are involved in the virulence of Mycobacterium tuberculosis. *Mol Microbiol* 2002, **45** : 203-217

RENSHAW PS, PANAGIOTIDOU P, WHELAN A, GORDON SV, HEWINSON RG et coll. Conclusive evidence that the major T-cell antigens of the Mycobacterium tuberculosis complex ESAT-6 and CFP-10 form a tight, 1 :1 complex and characterization of the structural properties of ESAT-6, CFP-10, and the ESAT-6*CFP-10 complex. Implications for pathogenesis and virulence. *J Biol Chem* 2002, **277** : 21598-21603

ROLINCK-WERNINGHAUS C, MAGDORF K, STARK K, LYASHCHENKO K, GENNARO ML et coll. The potential of recombinant antigens ESAT-6, MPT63 and mig for specific discrimination of Mycobacterium tuberculosis and M. avium infection. *Eur J Pediatr* 2003, **162** : 534-536

ROZWARSKI DA, GRANT GA, BARTON DH, JACOBS WR Jr, SACCHETTINI JC. Modification of the NADH of the isoniazid target (InhA) from Mycobacterium tuberculosis. *Science* 1998, **279** : 98-102

RUSSELL DG. Mycobacterium tuberculosis : here today, and here tomorrow. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001, **2** : 569-577

SAMBANDAMURTHY VK, WANG X, CHEN B, RUSSELL RG, DERRICK S et coll. A pantothenate auxotroph of Mycobacterium tuberculosis is highly attenuated and protects mice against tuberculosis. *Nat Med* 2002, **8** : 1171-1174

- SMITH DA, PARISH T, STOKER NG, BANCROFT GJ. Characterization of auxotrophic mutants of *Mycobacterium tuberculosis* and their potential as vaccine candidates. *Infect Immun* 2001, **69** : 1142-1150
- SMITH CV, SACCHETTINI JC. *Mycobacterium tuberculosis* : a model system for structural genomics. *Curr Opin Struct Biol* 2003, **13** : 658-664
- SORENSEN AL, NAGAI S, HOUEEN G, ANDERSEN P, ANDERSEN AB. Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1995, **63** : 1710-1717
- STANLEY SA, RAGHAVAN S, HWANG WW, COX JS. Acute infection and macrophage subversion by *Mycobacterium tuberculosis* require a specialized secretion system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100** : 13001-13006
- STEWART GR, SNEWIN VA, WALZL G, HUSSELL T, TORMAY P et coll. Overexpression of heat-shock proteins reduces survival of *Mycobacterium tuberculosis* in the chronic phase of infection. *Nat Med* 2001, **7** : 732-737
- STEYN AJ, COLLINS DM, HONDALUS MK, JACOBS WR Jr, KAWAKAMI RP, BLOOM BR. *Mycobacterium tuberculosis* WhiB3 interacts with RpoV to affect host survival but is dispensable for in vivo growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 3147-3152
- SULA L, RADKOVSKY I. Protective effects of *M. microti* vaccine against tuberculosis. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1976, **20** : 1-6
- TEKAIA F, GORDON SV, GARNIER T, BROSCHE R, BARRELL BG, COLE ST. Analysis of the proteome of *Mycobacterium tuberculosis* in silico. *Tuber Lung Dis* 1999, **79** : 329-342
- TULLIUS MV, HARTH G, HORWITZ MA. Glutamine synthetase GlnA1 is essential for growth of *Mycobacterium tuberculosis* in human THP-1 macrophages and guinea pigs. *Infect Immun* 2003, **71** : 3927-3936
- WILSON M, DERISI J, KRISTENSEN HH, IMBODEN P, RANE S et coll. Exploring drug-induced alterations in gene expression in *Mycobacterium tuberculosis* by microarray hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96** : 12833-12838

3

Outils de dépistage et de diagnostic

Dans ce chapitre sont exposées les caractéristiques des outils biologiques de dépistage de l'infection tuberculeuse, de diagnostic de la tuberculose maladie et de traçabilité. Ces outils sont classés en outils utilisés en routine (bactériologie classique) et en outils en développement ou dont l'intérêt opérationnel est en évaluation.

Outils actuellement utilisés

L'examen microscopique et la culture sur des milieux spécifiques restent les outils biologiques sur lesquels repose le diagnostic aujourd'hui.

Examen microscopique

La probabilité de mettre en évidence des mycobactéries dépend de la qualité et de la répétition des prélèvements ainsi que de leur transport jusqu'au laboratoire de bactériologie (Grosset et coll., 1990 ; Nolte et Metchock, 1995). L'examen microscopique d'un produit pathologique est l'étape initiale, et souvent la seule possibilité dans de nombreux pays en développement, pour effectuer le diagnostic bactériologique de la tuberculose. C'est pourquoi il est mis en exergue dans les textes de l'OMS.

Pour mettre en évidence les mycobactéries, on utilise leur propriété d'acido-alcool-résistance. Deux méthodes de coloration sont applicables en routine, la méthode de Ziehl-Neelsen et la méthode fluorescente :

- avec la méthode de Ziehl-Neelsen, les frottis sont colorés par la fuchsine phéniquée à chaud, puis, après décoloration par l'acide et l'alcool, contre-colorés par le bleu de méthylène. Au microscope optique avec un objectif à immersion ($\times 100$) les bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) apparaissent comme des bâtonnets rouges sur fond bleu ;
- avec la méthode fluorescente, où la fuchsine est remplacée par l'auramine, et au microscope à fluorescence sous lumière bleue ou rayonnement UV, les BAAR apparaissent comme des bâtonnets jaunes-verts brillants sur fond sombre. Les frottis colorés par l'auramine peuvent être examinés avec un objectif à sec de faible grossissement ($\times 25$), ce qui fait que la surface de

chaque champ microscopique observé est 16 fois plus grande qu'à l'objectif $\times 100$, et que l'examen microscopique est plus rapide et plus sensible (Grosset et coll., 1990 ; Nolte et Metchock, 1995).

Le résultat de l'examen microscopique est exprimé quantitativement : 1 à 9 BAAR pour 100 champs microscopiques, 10 à 99 pour 100 champs, ou plus de 100 par champ. Lorsque le nombre total de bacilles observés est inférieur à 10 après coloration à l'auramine ou à 5 après coloration à la fuchsine, il est prudent, en raison du risque de confusion entre BAAR et débris cellulaires, de considérer le résultat comme douteux.

Lorsque le risque de mycobactériose est très important (malades des pays en voie de développement ou malades séropositifs pour le VIH), la mise en évidence de BAAR à l'examen microscopique est généralement considéré comme synonyme de tuberculose. En revanche, chez les malades atteints de sida dans les pays où l'incidence de la tuberculose est faible, la mise en évidence de BAAR à l'examen microscopique peut correspondre à la tuberculose ou à une mycobactériose.

L'examen microscopique n'est pas très sensible puisqu'il faut de 5 000 à 10 000 bacilles par millilitre de produit pathologique pour que l'on puisse voir au moins un BAAR sur un frottis avec une probabilité supérieure à 95 % (Parrot et coll., 1976). La concentration des échantillons et l'examen de plusieurs échantillons, en général 3 recueillis pendant 3 jours successifs, améliorent la sensibilité de la technique (Lepeuple et coll., 1970). Lorsque les frottis sont faits dans de bonnes conditions et lus par des microscopistes expérimentés, l'examen microscopique est positif pour la moitié des malades atteints de tuberculose pulmonaire à culture positive, qu'ils soient séropositifs ou séronégatifs pour le VIH, et pour plus de 20 % des malades séropositifs pour le VIH atteints de tuberculose extra-pulmonaire à culture positive.

Malgré ses limites, l'examen microscopique est une étape essentielle du diagnostic de la tuberculose puisqu'il permet de détecter rapidement, en pratique en moins d'1 heure, les malades les plus bacillifères, donc les plus contagieux pour leur entourage (Shaw et Wynn-Williams, 1954). Pouvant être mis en œuvre dans les pays les plus démunis, c'est l'examen que recommande en priorité l'OMS pour le diagnostic de la tuberculose chez les malades symptomatiques (Enarson et coll., 1996).

Culture

La culture est beaucoup plus sensible que l'examen microscopique (Parrot et coll., 1976 ; Grosset et coll., 1990 ; Nolte et Metchock, 1995) et permet l'identification de la mycobactérie isolée ainsi que la mesure de sa sensibilité aux antibiotiques. En raison des exigences nutritives et de la croissance lente des bacilles de la tuberculose, il est nécessaire d'employer des milieux de culture enrichis et avant de les ensemer, de débarrasser les prélèvements provenant de cavités ouvertes des microorganismes commensaux dont la

croissance est rapide et qui risquent de contaminer les milieux de culture (Grosset et coll., 1990 ; Nolte et Metchock, 1995).

Homogénéisation et décontamination

La décontamination des prélèvements repose sur la propriété qu'ont les mycobactéries de mieux résister à certains antiseptiques que les autres bactéries. Les produits utilisés sont la soude ou un acide dilué. On y adjoint en général un agent fluidifiant (lauryl-sulfate de sodium ou N-acétyl-L-cystéine) dont le rôle est de liquéfier le mucus et donc d'homogénéiser les prélèvements, notamment les crachats (Grosset et coll., 1990 ; Nolte et Metchock, 1995).

Bien que plus résistantes aux antiseptiques que les autres bactéries, les mycobactéries n'y sont cependant pas insensibles. Le protocole de la décontamination doit donc être soigneusement respecté pour réduire les risques de contamination de la culture sans tuer trop de mycobactéries. Un juste équilibre est atteint lorsque le taux des cultures perdues par contamination est compris entre 2 à 5 % (Grosset et coll., 1990 ; Nolte et Metchock, 1995). Dans ces conditions, 50 à 90 % des mycobactéries viables sont cependant tuées. C'est pourquoi il est nécessaire de prélever, manipuler et ensemercer dans des conditions de stérilité rigoureuse les prélèvements de lésions fermées, qui ne sont pas contaminés par des bactéries commensales et qui sont habituellement paucibacillaires, pour permettre d'échapper à l'étape de décontamination, ce qui augmente notablement les chances d'isolement de *M. tuberculosis*.

Milieux de culture

Le milieu solide à l'œuf de Löwenstein-Jensen est le milieu de culture le plus couramment employé dans le monde, en raison de sa grande sensibilité, de son faible prix de revient et de l'aspect typique qu'y prennent les colonies de *M. tuberculosis*. Lors de la primoculture, les colonies de *M. tuberculosis* s'y développent en moyenne en 21 à 28 jours et celles de *M. bovis* et de *M. africanum* en plus d'1 mois. Il est recommandé de toujours ensemercer plusieurs tubes de milieu de culture, de les incuber à 35-37 °C, de les examiner chaque semaine pendant au moins 2 et, si possible, 3 mois avant de les déclarer négatifs (Grosset et coll., 1990). Le milieu de Löwenstein-Jensen enrichi de 0,2 à 0,4 % de pyruvate de sodium favorise la croissance de *M. bovis* et de *M. africanum*. Les milieux de culture gélosés de Middlebrook (7H10 ou 7H11), très utilisés aux États-Unis, le sont peu ailleurs en raison de leur coût élevé et de la nécessité de les incuber en atmosphère enrichie de 5 % de CO₂. Examinés à la loupe binoculaire (30 à 60 ×), ils permettent de détecter les colonies en moyenne en 21 jours.

Dès l'apparition de colonies constituées de BAAR, ce qui doit être vérifié par examen microscopique après coloration de Ziehl-Neelsen, les cultures sont déclarées positives. Les résultats sont exprimés quantitativement en nombre

de colonies par tube (nombre exact si inférieur à 50, entre 50 et 100, 100 à 200, ou plus de 200 colonies) pour pouvoir éventuellement suivre leur évolution sous traitement.

Pour pallier la lenteur des cultures sur milieux solides, de nouvelles méthodes ont été mises au point, basées sur l'utilisation d'un milieu liquide dérivant du milieu 7H9 et d'un artifice pour détecter précocement la croissance. La respirométrie radiométrique, ou Bactec 460 TB system (Becton Dickinson), est disponible depuis près de 20 ans (Siddiqi et coll., 1984). Elle est basée sur la mesure de CO₂ marqué par le carbone 14 libéré par les mycobactéries au cours de leur croissance dans un milieu de culture liquide contenant de l'acide palmitique marqué comme source unique de carbone. Des quantités minimales de CO₂ marqué pouvant être mesurées, la présence de *M. tuberculosis* est détectée précocement, en moyenne 8 à 14 jours après mise en culture selon que les prélèvements sont positifs ou non à l'examen microscopique (Morgan et coll., 1983 ; Roberts et coll., 1983). Lorsque les prélèvements proviennent de cavités ouvertes, ils doivent être décontaminés avant d'être ensemencés dans le milieu de culture auquel il faut alors ajouter un cocktail d'antibiotiques. La sensibilité de la méthode est au moins égale sinon meilleure que celle des méthodes utilisant les milieux de culture solides (Nolte et Metchock, 1995). Toutefois, l'impossibilité d'observer la morphologie des colonies, la difficulté de détection des cultures mixtes de mycobactéries, la fréquence des contaminations, le coût élevé, et surtout les difficultés liées à l'élimination des déchets radioactifs ainsi que le risque de piqûres accidentelles résultant de l'ensemencement des flacons de culture à l'aiguille, limitent l'emploi du système Bactec 460 TB (Nolte et Metchock, 1995).

De nouveaux milieux liquides, non radioactifs, et qui permettent donc de pallier les inconvénients majeurs du système Bactec 460 TB, ont été mis au point. Les plus connus sont le *Mycobacterial growth indicator tube*, ou MGIT, le système Bactec 960 (Becton Dickinson), le système MB/BacT (Organon Teknika), l'ESP culture system II (ESPIL, Difco) et le système MB Redox (Biotest).

Le signal de la croissance bactérienne est :

- l'apparition d'une fluorescence sous l'effet de la réduction de la tension d'oxygène avec les systèmes MGIT et Bactec 960 ;
- la modification de couleur d'une membrane sous l'effet du dégagement de CO₂ avec le système MB/BacT ;
- la variation de pression avec l'ESP culture system II ;
- l'apparition de grains colorés sous l'effet de la variation du potentiel redox avec le tube MB Redox.

Les résultats obtenus avec ces différents systèmes non radiométriques sont intéressants (Casal et coll., 1997 ; Pfyffer et coll., 1997 ; Rohner et coll., 1997 ; Woods et coll., 1997 ; Brunello et coll., 1999 ; Cambau et coll., 1999 ; Hanna et coll., 1999 ; Roggenkamp et coll., 1999 ; Somoskovi et Magyar, 1999 ; Tortoli et coll., 1999). Leur sensibilité est légèrement inférieure à celle

du système Bactec 460 TB mais toujours au moins égale à celle des milieux solides. La présence de *M. tuberculosis* est détectée, comme avec le système Bactec 460 TB, en moyenne en une semaine (7 à 10 jours) ou 2-3 semaines (16 à 20 jours) selon que les prélèvements sont positifs ou négatifs à l'examen microscopique. Les systèmes Bactec 960, MB/BacT et ESPII sont des systèmes totalement automatisés tandis que les tubes MGIT et MB Redox sont à utiliser manuellement. Le tube MB Redox, qui contient déjà le complexe vitaminique et le complexe antibiotique, est le seul qui soit prêt à l'emploi. Le MB Check system, milieu diphasique contenant du bouillon 7H9 modifié et une lame gélosée de milieu 7H11 (Roche Diagnostics Systems) réunit les avantages de rapidité des milieux de culture liquides et de robustesse des milieux de culture solides (Piersimoni et coll., 1992).

Identification

L'identification des mycobactéries obtenues en culture pure sur milieu solide repose classiquement sur l'étude des caractères cultureux (temps de croissance, morphologie et pigmentation des colonies) et biochimiques. Trois épreuves biochimiques simples (Grosset et coll., 1990 ; Nolte et Metchock, 1995) permettent de faire la distinction entre bacilles du complexe *tuberculosis* et mycobactéries non tuberculeuses : la recherche de l'activité catalasique après chauffage pendant 20 min à 68 °C, le niacine-test et l'étude de la sensibilité à l'acide para-aminosalicylique (ou PAS).

L'espèce *M. tuberculosis*, principale responsable de la tuberculose humaine (Shinnick et Good, 1994 ; Portaels, 1995 ; Starke et Heifets, 1997), est aérobic strict et donne en 21 à 28 jours, sur milieu de Löwenstein-Jensen, de grosses colonies en « chou-fleur », de teinte crème-beige, à surface sèche et rugueuse. Naturellement sensible à l'isoniazide, elle a une activité catalasique thermolabile (après chauffage pendant 20 min à 68 °C) et une activité nitrate réductase. Elle est naturellement résistante à l'hydrazide de l'acide thiophène carboxylique – ou TCH – et naturellement sensible à l'acide para-aminosalicylique (Grosset et coll., 1990). En cas de résistance à haut niveau à l'isoniazide, l'activité catalasique est réduite voire même absente. Dans tous les cas, *M. tuberculosis* accumule l'acide nicotinique, ou niacine, qui peut être révélé par l'épreuve de Konno ou niacine-test (Konno, 1956).

L'espèce *M. bovis* est micro-aérophile et donne sur milieu de Löwenstein-Jensen de petites colonies non pigmentées, lisses et brillantes qui ne dépassent pas la taille d'une tête d'épingle, sauf si le milieu de culture est enrichi de pyruvate de sodium (Grosset et coll., 1990). Elles n'apparaissent jamais avant 1 mois à l'isolement mais, après repiquage, la croissance peut être plus rapide et les colonies peuvent devenir rugueuses, bien développées et simuler celles de *M. tuberculosis*. *M. bovis* est sensible au TCH, ne possède pas de nitrate-réductase et n'accumule pas suffisamment de niacine pour donner un niacine-test positif. *M. africanum* donne des colonies dysgoniques, plates avec un

bourgeon central, rugueuses et de teinte mate, qui se développent plus rapidement et en plus grande quantité en présence de pyruvate de sodium. L'aspect des colonies et les caractères biochimiques de *M. africanum* diffèrent selon l'origine géographique de la souche isolée (Grosset et coll., 1990).

On remplace maintenant, lorsque l'on en a les moyens, les épreuves biochimiques par l'hybridation avec des sondes génomiques complémentaires de séquences d'ARN ribosomique, spécifiques de certaines mycobactéries, notamment de celles du complexe *tuberculosis*. Les sondes Accuprobe (Gen Probe), couplées à un marqueur non radioactif, l'ester d'acridinium, permettent d'identifier en moins de 2 heures les bacilles du complexe *tuberculosis* obtenus en culture pure sur milieu solide ou en milieu liquide. Leur sensibilité et leur spécificité, proches de 100 %, en font des outils fiables d'identification (Goto et coll., 1991 ; Lebrun et coll., 1992). Elles ne permettent pas de différencier les quatre espèces d'intérêt clinique du complexe *tuberculosis* : *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG et *M. africanum*. Pour y parvenir, il faut étudier les caractères culturels, biochimiques et de sensibilité au TCH et à la cyclosérine, voire l'absence de pouvoir pathogène pour le cobaye de *M. bovis* BCG (Grosset et coll., 1990 ; Nolte et Metchock, 1995). Une méthode génétique, basée sur la mise en évidence de différences dans le gène *gyrB* entre les espèces du complexe *tuberculosis*, a été très récemment commercialisée.

Test de sensibilité aux antibiotiques ou antibiogramme

La méthode de référence, la plus couramment employée, pour mesurer la sensibilité aux antibiotiques est la méthode des proportions, qui permet de déterminer la proportion de bacilles résistants à chaque antibiotique dans une population bacillaire donnée (Canetti et coll., 1963). Les souches de *M. tuberculosis* qui n'ont jamais été en contact avec des antibiotiques antituberculeux contiennent spontanément une faible proportion de bacilles résistants ou mutants résistants à chacun des antibiotiques (environ 1 bacille résistant pour 10^5 à 10^7 bacilles sensibles selon l'antibiotique). En raison de l'indépendance des mutations, les mutants résistants à un antibiotique restent sensibles aux autres antibiotiques. C'est pour éviter de sélectionner ces mutants que le traitement de la tuberculose repose sur une association de plusieurs antibiotiques, chacun d'entre eux agissant sur les mutants résistants aux autres.

Méthode des proportions sur milieu solide

La méthode des proportions est habituellement effectuée sur milieu de culture solide, le plus souvent sur le milieu de Löwenstein-Jensen (Grosset et coll., 1990) mais aussi sur les milieux gélosés 7H10 ou 7H11 (Inderlied et Salfinger, 1995). L'ensemencement de plusieurs dilutions de la suspension bacillaire à étudier sur des milieux de culture avec antibiotique et des milieux sans antibiotique (témoins) permet de déterminer le nombre de bacilles ensemencés et la proportion d'entre eux qui sont résistants aux antibiotiques.

La souche de *M. tuberculosis* est déclarée résistante lorsque la proportion des bacilles résistants est égale ou supérieure à 1 % pour l'isoniazide, la rifampicine, la streptomycine, le PAS et l'éthambutol et lorsqu'elle est supérieure à 10 % pour les autres antibiotiques antituberculeux. La méthode des proportions donne de bons résultats avec la majorité des antibiotiques à l'exception du pyrazinamide (Grosset et coll., 1990 ; Cutler et coll., 1997). En effet, cet antibiotique n'étant actif qu'à pH 5,5 et la croissance de *M. tuberculosis* à ce pH étant faible et irrégulière (1 à 10 % seulement des colonies poussent à pH 5,5), l'interprétation des résultats de l'antibiogramme au pyrazinamide est toujours délicate.

Les résultats de l'antibiogramme sont obtenus après 3 à 6 semaines d'incubation, délai nécessaire au développement des colonies de bacilles de la tuberculose. Lorsque l'antibiogramme est effectué à partir des colonies de la primoculture (antibiogramme « indirect »), les résultats sont donc obtenus 2 à 3 mois après la mise en culture du prélèvement. Lorsque l'examen microscopique du prélèvement révèle une quantité suffisante de bacilles (au moins 1 par champ), on peut faire un antibiogramme « direct » (Grosset et coll., 1990 ; Inderlied et Salfinger, 1995). Pour cela, le prélèvement est homogénéisé, décontaminé et des dilutions sont ensemencées directement sur des tubes de milieu de culture avec et sans antibiotique. Les résultats de l'antibiogramme sont alors disponibles en même temps que ceux de la primoculture, c'est-à-dire en 3 à 6 semaines.

L'antibiogramme est particulièrement important pour mener à bien le traitement lorsque les malades rechutent ou lorsque les cultures sont encore positives après 4 mois de traitement (échec thérapeutique). Dans ce cas, en plus de la sensibilité aux antituberculeux de 1^{re} ligne, il faut aussi éprouver la sensibilité aux antituberculeux de 2^e ligne, ce qui est très difficile depuis que le matériel prêt à l'emploi n'est plus commercialisé en France. Seules des équipes très spécialisées sont à même de préparer les milieux adéquats et interpréter les résultats.

Antibiogramme en milieu liquide

Il est possible d'apprécier la proportion de mutants résistants en utilisant le système Bactec 460 TB, en mesurant la quantité de CO₂ marqué produite dans des flacons de milieu 12B additionné d'antibiotique et dans des flacons sans antibiotique (témoins) qui ont été ensemencés avec 100 fois moins de bactéries que les flacons avec antibiotique (Nolte et Metchock, 1995). Si la production de CO₂ marqué dans les flacons avec antibiotique est au moins égale à celle de CO₂ marqué dans les flacons témoins ensemencés avec 100 fois moins de bacilles, c'est qu'au moins 1 % des bacilles sont résistants à l'antibiotique considéré. Cette méthode permet de déterminer avec fiabilité la sensibilité à l'isoniazide, à la rifampicine, à la streptomycine et à l'éthambutol en 5 à 10 jours après la primoculture (Inderlied et Salfinger, 1995). Elle permet aussi de déterminer la sensibilité au pyrazinamide (Pfyffer et coll.,

1999a). Il est possible de procéder avec le système Bactec 460, comme sur milieu solide, à un antibiogramme direct si le produit pathologique est suffisamment riche en bacilles mais, malgré l'addition du cocktail d'antibiotiques, le risque de contamination des tubes est élevé.

Le milieu MGIT, le Bactec 960 system, le MB/BacT system et l'ESPII system ont été proposés pour faire l'antibiogramme de *M. tuberculosis*. Ils sont en cours d'évaluation (Walters et Hanna, 1996 ; Bergmann et Woods, 1997 ; Almeida et coll., 1999 ; Ebrahimzadeh et coll., 1999 ; Heifets et Cangelosi, 1999 ; Middleton et coll., 1999 ; Palomino et coll., 1999). Les résultats sont disponibles 5 à 10 jours après la primoculture et, de manière générale, de bonne qualité pour l'isoniazide et la rifampicine.

Nouveaux moyens de diagnostic de la maladie

De nouveaux moyens diagnostiques sont développés, mais ils restent d'utilisation délicate.

Détection de l'acide tuberculo-stéarique

L'acide tuberculo-stéarique est un acide gras saturé à longue chaîne qui constitue la paroi des bactéries de la famille des Actinomycétales. Il peut être détecté en quantité femtomolaire (10^{-15} M) dans un produit pathologique par chromatographie gazeuse-spectrophotométrie de masse en quelques heures (Brooks et coll., 1987 ; French et coll., 1987 ; Larsson et coll., 1987a et b). Comme *M. tuberculosis* est la seule espèce bactérienne responsable de méningite qui peut libérer de l'acide tuberculo-stéarique, la mise en évidence d'acide tuberculo-stéarique dans le liquide céphalorachidien est fortement évocatrice d'infection tuberculeuse. Lorsque celui-ci est présent dans un prélèvement d'origine respiratoire, sa valeur prédictive nécessite encore d'être évaluée. En effet, *M. tuberculosis* n'est pas le seul Actinomycétale pouvant être présent dans l'arbre respiratoire. Bien que cette technique apparaisse plus sensible que l'examen microscopique et aussi sensible que la culture pour le diagnostic de la méningite tuberculeuse, l'équipement nécessaire à sa réalisation est très coûteux et ne permet pas à ce jour son utilisation en routine.

Méthodes immunologiques

Depuis très longtemps, on tente d'utiliser la sérologie pour le diagnostic de la tuberculose en alternative de l'examen microscopique. Beaucoup des antigènes utilisés, aussi purifiés soient-ils, contiennent des déterminants antigéniques qui entraînent des réactions croisées entre *M. tuberculosis* et les autres mycobactéries (Daniel et Debanne, 1987). Même en améliorant la

spécificité du sérodiagnostic grâce à des épitopes spécifiques de *M. tuberculosis*, celle-ci reste inférieure à 90 % et la sensibilité ne dépasse guère 70 à 80 % (Chan et coll., 1990 ; Bothamley, 1995). Les résultats sont plutôt moins bons pour les malades VIH⁺ (Mathur et coll., 1999 ; Somi et coll., 1999).

De nouveaux antigènes protéiques spécifiquement excrétés par *M. tuberculosis* se sont révélés décevants : antigène 45/47 kDa (complexe APA) (Chanteau et coll., 2000), antigènes du complexe 85 – même si l'usage combiné de deux antigènes a amélioré la sensibilité (77 % au lieu de 60 % pour chacun des antigènes pris séparément) mais au prix d'une baisse de la spécificité (80 % au lieu de 85-95 %) – (Landowski et coll., 2001), test immunochromatographique sur carte (ICT, Amrad Corporation) utilisant 5 antigènes purifiés de *M. tuberculosis* (Gounder et coll., 2002).

L'utilisation combinée de plusieurs antigènes augmente la sensibilité (Amicosante et coll., 1999). L'utilisation combinée de 3 antigènes glycolipidiques, LOS (lipo-oligosaccharides), DAT (diacétyltréhalose), PGTLb1 (phthiocérol dimycosérate) dans un test Elisa, a permis d'obtenir des résultats significativement meilleurs qu'avec le test basé sur l'antigène protéique A60 (Simonney et coll., 1996 et 1997) : sensibilité d'environ 85 %, spécificité globale de 94 %, spécificité de 62 ou 82 % chez des patients VIH⁺ avec ou sans mycobactériose, respectivement.

Amplification génique

Les tests d'amplification génique (TAG), appliqués au diagnostic de la tuberculose, consistent à amplifier et détecter une séquence nucléique spécifique du complexe *M. tuberculosis*. Ce sont des tests puissants dont le seuil théorique de sensibilité est d'une molécule d'ADN (ou d'ARN). Ce sont des tests rapides car ils s'affranchissent du temps de multiplication des bacilles et ne reposent que sur des réactions enzymatiques. Les TAG ont la potentialité d'identifier spécifiquement les bacilles de la tuberculose directement dans les prélèvements à visée diagnostique.

La technique d'amplification initialement employée, une réaction artisanale de polymérisation en chaîne (PCR) (Brisson-Noël et coll., 1991), a été remplacée par des méthodes standardisées utilisant des réactifs prêts à l'emploi. Les méthodes sont :

- soit l'amplification par PCR au sens strict d'une séquence d'ADN codant pour des ARN 16 S des mycobactéries (test Roche Amplicor *Mycobacterium tuberculosis*) ;
- soit la réaction de ligation en chaîne (*ligase chain reaction*) d'une séquence d'ADN codant pour la protéine spécifique « Antigène B » (LCx, Abbott ou LCR) ;
- soit l'amplification d'une séquence d'ARN ribosomal via un intermédiaire ADN par une technique isothermique basée sur la transcriptase reverse ou TMA (test Amplified *M. tuberculosis* direct, ou AMTDT, Gen-Probe) ;

- soit enfin l'amplification par déplacement de brin (BD Probe Tec, Becton Dickinson).

Les TAG requièrent du personnel très qualifié, des locaux adaptés (organisation en plusieurs zones distinctes) et la mise en place de contrôles de qualité interne.

Avec ces méthodes, les résultats sont obtenus rapidement (potentiellement dans les 24 heures si elles sont mises en œuvre tous les jours) mais ils sont malheureusement moins brillants que ce que la théorie laissait espérer (Noordhoek et coll., 1996). Les TAG appliqués à la détection de *M. tuberculosis* dans les prélèvements respiratoires sont moins performants que la culture prise comme méthode de référence (*gold standard*) (Clarridge et coll., 1993 ; Forbes et Hicks, 1993 ; Jonas et coll., 1993 ; Nolte et coll., 1993 ; Bodmer et coll., 1994 ; Pfyffer et coll., 1994 ; Chin et coll., 1995 ; D'Amato et coll., 1995 ; Vuorinen et coll., 1995 ; Wobeser et coll., 1996 ; Ausina et coll., 1997 ; Ichiyama et coll., 1997 ; Jouveshomme et coll., 1998 ; Pfyffer et coll., 1999b). La sensibilité des TAG diffère beaucoup selon que les prélèvements sont positifs ou négatifs à l'examen microscopique : 95 à 100 % pour les prélèvements à examen microscopique positif (riches en bacilles) et 50-70 % pour les prélèvements à examen microscopique négatif (pauvres en bacilles). La sensibilité a été trouvée nettement inférieure en moyenne lorsque les TAG ont été menés en aveugle ou de manière prospective (Sarmiento et coll., 2003). La spécificité des TAG est, en routine, de l'ordre de 97 %.

Sur la base de ces sensibilité et spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) dépend bien évidemment de la prévalence de l'infection chez les patients soumis aux TAG : près de 100 % en cas d'examen microscopique positif de l'expectoration, de 25 à 40 % en cas d'examen microscopique négatif de l'expectoration (2 à 5 % de cultures positives parmi les expectorations à examen microscopique négatif) et < 10 % en cas d'examen microscopique négatif d'un liquide de séreuse comme le liquide céphalorachidien (< 1 % de culture positive parmi les liquides céphalorachidiens adressés aux laboratoires).

Les TAG peuvent utilement servir à identifier rapidement les bacilles de la tuberculose dans les prélèvements à examen microscopique positif, ce qui est particulièrement utile pour les patients à sérologie VIH positive, en particulier au stade sida, et pour les patients atteints d'affections respiratoires chroniques chez lesquels les mycobactérioses (infections à mycobactéries atypiques) peuvent survenir. C'est d'ailleurs la seule indication de diagnostic positif par PCR retenue à ce jour par la *Food and drug administration* (FDA) des États-Unis (Barnes, 1997 ; Cantanzaro et Davidson, 1997).

Aujourd'hui, les TAG ne sont pas recommandés pour le diagnostic positif de tuberculose en cas d'examen microscopique négatif car :

- un résultat négatif ne permet pas d'exclure le diagnostic de tuberculose ;

- la valeur prédictive positive (VPP) est trop faible, en particulier pour les formes extra-respiratoires.

En clair, appliquer les TAG à un liquide céphalorachidien pour faire le diagnostic de méningite tuberculeuse expose :

- à ne pas diagnostiquer la moitié des vrais cas (manque de sensibilité) ;
- à ce qu'un résultat positif n'ait qu'une chance sur 10 d'être un vrai positif.

On ne peut pas prendre de décision thérapeutique fiable sur la base de tels chiffres.

Perspectives des TAG

En identifiant les prélèvements provenant de patients à examen microscopique négatif mais à « forte probabilité de tuberculose », il devrait être possible d'augmenter de manière significative la prévalence des prélèvements contenant *M. tuberculosis*, et donc la VPP des TAG. Une étude a effectivement montré que lorsque les tests d'amplification génique étaient ciblés sur de tels patients, la VPP augmentait considérablement (Jouveshomme et coll., 1998). La question est de définir ce qu'est une « forte probabilité de tuberculose ». L'objectif visé est d'atteindre une prévalence (« probabilité pré-test ») de la tuberculose d'au moins 10 % parmi les malades à examen microscopique négatif auxquels on applique les tests d'amplification génique, ce qui permet d'obtenir une VPP d'au moins 70 % et ceci de manière régulière. Un score composite basé sur des critères cliniques (signes généraux et respiratoires), radiologiques (lésions pulmonaires) et épidémiologiques (risque en fonction du groupe de population auquel appartient le patient) pourrait remplir cet office. Un tel score reste à construire et à évaluer. C'est la seule voie réaliste pour donner un réel intérêt décisionnel aux tests d'amplification génique dans les suspicions de tuberculose à examen microscopique négatif. C'est une voie de recherche clinico-biologique d'un grand intérêt pratique.

Tests de résistance aux antibiotiques par biologie moléculaire

Les gènes codant pour la cible des principaux antibiotiques ainsi que la plupart des mutations responsables de la résistance ont été identifiés chez *M. tuberculosis* (Ramaswamy et Musser, 1998). Lorsque les mutations en cause sont localisées sur de courtes séquences nucléotidiques de ces gènes, elles peuvent être détectées après amplification de ces séquences. La détection de la mutation peut alors être faite par séquençage de la séquence amplifiée, ce qui en pratique est réservé à des laboratoires spécialisés. On s'est donc efforcé de mettre au point des techniques à la fois plus simples et plus rapides. La technique LIPA (pour « *Line probe assay* ») consiste à amplifier la séquence nucléotidique susceptible d'être mutée puis à l'hybrider, d'une part avec des sondes spécifiques de sa conformation normale (témoins « sensibles »), et d'autre part avec des sondes spécifiques des principales mutations ponctuelles connues. Les sondes sont fixées sur une bandelette. La révélation des hybrides

est enzymatique et se traduit par une réaction colorée. Les résultats sont obtenus en 24 heures (De Beenhouwer et coll., 1995). La technique est commercialisée sous la forme d'un coffret prêt à l'emploi pour la détection de la résistance à la rifampicine (InnoLipaRifTB, InnoGenetics) qui résulte de mutations groupées dans une région bien délimitée du gène *rpoB*. Ses résultats sont fiables (De Beenhouwer et coll., 1995 ; Cooksey et coll., 1997), d'autant plus qu'il est possible de l'appliquer directement aux prélèvements riches en bacilles. Onéreuse et délicate, la technique LIPA est employée par des laboratoires entraînés où elle est habituellement réservée aux malades suspects de multirésistance.

Lorsque les mutations impliquées dans la résistance sont localisées sur de longues séquences nucléotidiques, voire sur plusieurs gènes, elles ne peuvent être détectées par simple amplification et hybridation. C'est le cas pour la résistance à l'isoniazide et à un moindre degré pour la résistance au pyrazinamide (Ramaswamy et Musser, 1998). Le développement récent de biopuces à ADN permettant l'hybridation de l'ADN amplifié avec des milliers de sondes greffées sur une petite surface pourrait constituer dans un proche avenir un outil intéressant de détection rapide de la résistance de *M. tuberculosis* (Troesch et coll., 1999 ; Sougakoff et coll., 2004).

Nouveaux moyens de dépistage de l'infection

Mise au point dans l'espoir de remplacer le test cutané à la tuberculine connu pour son manque de spécificité (il ne distingue pas infection et immunisation par le BCG), la mesure de la production d'interféron gamma après stimulation *in vitro* des lymphocytes sanguins, comparée avec les résultats des tests cutanés à la tuberculine, donne de médiocres résultats lorsque la stimulation est effectuée avec de la tuberculine PPD (test QuantiFERON[®]-TB). Le test ne permet pas d'identifier correctement les malades et les infectés, ni de différencier les malades des vaccinés (Brock et coll., 2001 ; Bellete et coll., 2002). La stimulation effectuée par des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10...) pourrait permettre de différencier les personnes infectées de celles immunisées par le BCG, mais les résultats sont encore très limités (Lalvani et coll., 2001 ; Ewer et coll., 2003).

Outils de traçabilité

La traçabilité des cas de tuberculose a longtemps été basée sur la description des cas, l'appréciation de leur contagiosité (positivité de l'examen microscopique), le dépistage de l'infection dans l'entourage des cas, en particulier par des tests tuberculiniques, en tenant compte de l'histoire naturelle de la maladie (délais entre contagion, positivation des tests tuberculiniques et

maladie). L'emploi de marqueurs phénotypiques tels que le lysotype et le profil de résistance aux antituberculeux a pu être utile dans certaines situations pour repérer des souches de comportement similaire évoquant un lien épidémiologique. Le faible pouvoir discriminant de ces marqueurs phénotypiques a motivé la mise au point de plusieurs techniques génotypiques pour *M. tuberculosis*. Ces techniques ont pour but de comparer des souches sur la base de leur génome (empreinte digitale génomique), et non plus de leurs caractères phénotypiques, pour en évaluer la similitude. Le but est de contribuer à l'étude de la transmission de la tuberculose dans les institutions (hôpitaux, prisons, foyers pour personnes sans domicile fixe...), et dans la communauté, en complément des méthodes épidémiologiques traditionnelles (recherche de contacts entre les malades) qui restent indispensables.

Méthodes

L'analyse des polymorphismes de longueur des fragments de restriction (RFLP, pour *restriction fragment length polymorphism*) est la méthode la plus utilisée. Elle consiste à déterminer le nombre et la taille des fragments de restriction obtenus à partir de l'ADN chromosomique qui sont porteurs de séquences d'insertion répétées IS6110 spécifiques du complexe *M. tuberculosis* (Hermans et coll., 1990 ; Otal et coll., 1991 ; Cave et coll., 1994). En effet, les séquences d'insertion répétées IS6110 sont en nombre et localisation variables selon les souches. L'analyse par RFLP est une méthode longue et délicate en raison des multiples étapes qu'elle implique : extraction de l'ADN, digestion, électrophorèse, transfert sur membrane, hybridation et révélation. Certaines souches ont un nombre limité de séquences IS6110 et, par conséquent, ne peuvent être analysées par RFLP (Yuen et coll., 1993 ; Das et coll., 1995). Néanmoins, l'analyse RFLP à l'aide des séquences d'insertion IS6110 reste à ce jour la méthode de référence dans les études épidémiologiques de la tuberculose. La standardisation de cette méthode a permis de constituer des banques internationales de profils d'hybridation, ce qui permet de repérer la diffusion de certains clones dans la population.

Des méthodes plus rapides, basées sur l'amplification par *polymerase chain reaction* (PCR) de régions de l'ADN du génome de *M. tuberculosis*, ont été proposées. Les plus connues sont basées sur l'amplification de régions connues de l'ADN (Haas et coll., 1993 ; Palittapongarnpim et coll., 1993 ; Linton et coll., 1994) :

- régions *direct repeat*, ou DR, dans lesquelles il y a un nombre variable (maximum 49) de fragments d'ADN intercalés (« *spacer* ») entre des séquences répétées (*spoligotyping*, pour *spacer oligonucleotide typing*) (Bonora et coll., 1999) ;
- douze régions dans lesquelles il y a un nombre variable de fragments répétés de 52 à 77 nucléotides (MIRU-VNTR pour *variable-number tandem repeats of mycobacterial interspersed repetitive units*) (Ross et coll., 1992 ; Van Soolingen et coll., 1993 ; Friedman et coll., 1995 ; Sahadevan et coll., 1995 ;

Mazars et coll., 2001). L'inconvénient de ces méthodes d'amplification est le risque de contamination de l'ADN de *M. tuberculosis* par de l'ADN étranger, ce qui peut gêner considérablement l'interprétation des profils. De plus, ces méthodes, sauf peut-être le MIRU-VNRT, sont globalement moins discriminantes que l'analyse RFLP.

La technique RFLP a été largement utilisée lors d'épidémies de tuberculose nosocomiale (Beck-Sague et coll., 1992 ; Pearson et coll., 1992 ; Coronado et coll., 1993), pour établir la distribution géographique de souches de *M. tuberculosis* (Hermans et coll., 1995 ; Van Soolingen et coll., 1995 et 1999 ; Mazars et coll., 2001), pour dépister ou confirmer des cas de transmission communautaire de tuberculose (Tabet et coll., 1994 ; Kline et coll., 1995), et pour distinguer une réactivation endogène (reprise d'une ancienne infection) d'une réinfection exogène (récidive avec une nouvelle souche) chez une personne faisant des épisodes successifs de tuberculose (Small et coll., 1993 ; Godfrey-Faussett et coll., 1994).

Applications

L'analyse RFLP offre plusieurs applications intéressantes.

Étude d'une contamination croisée au laboratoire

L'analyse RFLP est utile pour prouver les contaminations croisées au laboratoire, qui sont en général la conséquence de manipulations successives d'un prélèvement très riche en bacilles, par exemple d'une expectoration très positive à l'examen microscopique, puis de prélèvements négatifs (Wurtz et coll., 1996). Ces contaminations sont suspectées lorsque la positivité de la culture d'un prélèvement n'est pas en adéquation avec l'histoire du malade après confrontation microbio-clinique, confrontation qui doit être la règle pour tout diagnostic microbiologique positif de tuberculose.

Étude des souches de bacilles tuberculeux successivement isolées chez un même malade faisant plusieurs épisodes de tuberculose

Par l'analyse RFLP, il est possible de distinguer une réactivation endogène (reprise d'une ancienne infection avec une souche identique à celle du premier épisode) d'une réinfection exogène (récidive avec une nouvelle souche), ce qui peut être utile lorsque les souches ne sont pas manifestement différentes sur la base de critères évidents (profil de résistance par exemple) (Small et coll., 1993 ; Lemaitre et coll., 1996a ; Van Rie, 1999 ; Fitzpatrick et coll., 2002 ; Kruuner et coll., 2002). À partir des études publiées, on peut schématiquement opposer deux types de situations. Dans les situations où l'incidence de la tuberculose est faible, les réinfections sont très rares chez les sujets immunocompétents, mais peuvent survenir chez les immunodéprimés (VIH⁺). En revanche, dans les situations où l'incidence de l'infection est élevée, les réinfections ne sont pas rares.

Étude de la transmission de la tuberculose dans des communautés fermées

L'analyse RFLP a été très largement utilisée lors des épidémies nosocomiales de tuberculose multirésistante décrites aux États-Unis et en France (Beck-Sague et coll., 1992 ; Pearson et coll., 1992 ; Bouvet et coll., 1993 ; Coronado et coll., 1993 ; Lemaitre et coll., 1996b). Au cours de ces épidémies, l'analyse RFLP a été utilisée pour confirmer le lien entre des cas déjà reliés sur des arguments épidémiologiques ou sur des caractères remarquables, comme un phénotype inhabituel de résistance aux antituberculeux. L'analyse RFLP a également permis de démontrer la transmission de la tuberculose dans les foyers de personnes sans domicile fixe (Dwyer et coll., 1993 ; Lemaitre et coll., 1998), de personnes VIH⁺ (Daley et coll., 1992) et dans les prisons (CDC, 1992).

Étude de la transmission de la tuberculose dans la population générale

Des enquêtes systématiques utilisant l'analyse RFLP ont été réalisées pour rechercher de manière systématique dans une population urbaine des souches de bacilles tuberculeux génétiquement reliées, c'est-à-dire ayant les mêmes empreintes digitales génomiques (Alland et coll., 1994 ; Small et coll., 1994 ; Mazars et coll., 2001). Dans ces enquêtes, l'analyse RFLP trouve souvent une proportion de malades « bactériologiquement liés » bien supérieure à celle des malades que l'enquête épidémiologique classique permet de suspecter comme « épidémiologiquement liés ». Cette différence s'explique par le fait que pour des cas bactériologiquement liés, le lien épidémiologique peut être :

- direct (contaminant/contaminé) mais non trouvé par une enquête épidémiologique insuffisante ;
- indirect, à travers un ou plusieurs autres cas qui sont des « chaînons manquants » de la chaîne de transmission.

Plus l'enquête systématique sur des souches est restreinte dans le temps ou l'espace, plus la probabilité de ne pas mettre en évidence de lien épidémiologique (contact) pour des cas dont les souches paraissent identiques est élevée.

Les études systématiques en population « entière » (ex. : quartiers, villes, départements, voire pays) permettent aussi de déterminer la proportion des cas de tuberculose qui sont regroupés en grappes (ou *clusters*) pour lesquelles les souches ont des empreintes digitales génomiques identiques. Cette proportion est réputée être plutôt le reflet de transmissions récentes même si, comme il a été dit plus haut, le lien épidémiologique entre les cas groupés n'est pas, loin de là, toujours mis en évidence si l'on mène une enquête épidémiologique classique. Les autres cas, dont chacun correspond à une souche d'empreinte digitale génomique distincte, sont eux réputés être plutôt le résultat de réactivations d'infections anciennes (Alland et coll., 1994 ; Small et coll., 1994).

Il faut remarquer que si l'on veut être rigoureux, la proportion de cas retenus comme probablement de transmission récente doit être calculée en retenant un cas de chacune des grappes, puisque le cas supposé être le cas index

peut être considéré comme une réactivation (Small et coll., 1994). Par exemple, si l'on a 20 grappes de 2 cas chacune, cela fait 10 cas supposés de transmission récente et 10 cas index de réactivation.

En utilisant cette base de calcul, la proportion de cas de transmission récente a été de 31 % à San Francisco en 1991-1992 (Small et coll., 1994), de 27 % dans le Bronx à New York en 1991-1992 (Alland et coll., 1994), de 15 % en Gironde sur 221 cas en 1997-1998 (Texier-Maugein et Bebear, 2000) et de 13 % dans le Val-de-Marne sur 358 cas en 1997-1999 (Boucher et coll., 2000). Dans les deux études américaines, une enquête témoin a permis de trouver plusieurs facteurs indépendants associés au caractère groupé : malades plus jeunes, VIH⁺, naissance aux États-Unis, groupe hispanique ou noir, revenu médian de la famille moins élevé.

Dans une étude récente (Geng et coll., 2002) menée entre 1990 et 1999 dans un quartier nord de New York, où s'installent de nombreux émigrants récents (29 000 nouveaux résidents entre 1990 et 1994, dont 82 % venant de République Dominicaine), 261 des 546 cas inclus étaient répartis en 51 grappes (moyenne 5 cas par grappe). Les facteurs indépendants associés au caractère groupé étaient : malades plus jeunes, naissance aux États-Unis, diagnostic fait avant 1993 et malades sans domicile fixe, VIH⁺ pour les malades nés à l'étranger. Fait intéressant, la proportion de cas groupés a diminué de 63 % en 1993 à 31 % en 1999 dans ce quartier, alors que le nombre total de cas de tuberculose à New York était divisé par 3, par suite du programme associant traitement standardisé et supervisé, et organisation de la lutte antituberculeuse.

En conclusion, en pratique, les outils biologiques essentiels sur lesquels reposent le diagnostic de la tuberculose maladie et les prises de décision thérapeutiques restent les outils de bactériologie classique, microscopie et culture. Les outils moléculaires permettent d'accélérer efficacement l'identification des mycobactéries vues à l'examen microscopique ou isolées en culture, et de comparer les empreintes digitales génomiques des souches de bacilles tuberculeux, ce qui est d'un grand intérêt épidémiologique.

En revanche, les outils moléculaires ne sont pas, à ce jour, pertinents pour diagnostiquer les cas de tuberculose à examen microscopique négatif et a fortiori à culture négative.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLAND D, KALKUT GE, MOSS AR, MCADAM RA, HAHN JA et coll. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994, **330** : 1710-1716
- ALMEIDA A, BRAGA R, MALHEIRO O, PAZ JG. Evaluation of an automated system MB/BacT (Organon Teknika) for susceptibility of Mycobacterium tuberculosis Abstract P110. 20th annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, Lucerne-Switzerland 1999
- AMICOSANTE M, HOUDE M, GUARALDI G, SALTIMI S. Sensitivity and specificity of a multi antigen Elisa test for the serological diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999, **3** : 736-740
- AUSINA V, GAMBOA F, GAZAPO E, MANTEROLA JM, LONCA J et coll. Evaluation of the semiautomated Abbott LCx Mycobacterium tuberculosis assay for direct detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1997, **35** : 1996-2002
- BARNES PF. Rapid diagnostic test for tuberculosis. Progress but not gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **155** : 1497-1498
- BECK-SAGUE C, DOOLEY SW, HUTTON MD, OTTEN J, BREEDEN A et coll. Hospital outbreak of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis infections. *JAMA* 1992, **268** : 1280-1286
- BELLETE B, COBERLY J, BARNES GL, KO C, CHAISSON RE et coll. Evaluation of a whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in 2 study populations. *Clin Infect Dis* 2002, **34** : 1449-1456
- BERGMANN JS, WOODS GL. Reliability of Mycobacteria Growth Indicator tube for testing susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to ethambutol and streptomycin. *J Clin Microbiol* 1997, **35** : 3325-3327
- BODMER T, GURTNER A, SCHOPFER K, MATTER L. Screening of respiratory tract specimens for the presence of Mycobacterium tuberculosis by using the Gen-Probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test. *J Clin Microbiol* 1994, **32** : 1483-1487
- BONORA S, DI PERRI G, VINCENT V, GUTIERREZ MC, CONCIA E. Use of spoligotyping in molecular epidemiology of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999, **28** : 939-940
- BOTHAMLEY GH. Serological diagnosis of tuberculosis. *Eur Respir J* 1995, **8** : 676-688
- BOUCHER J, DEFORGES L, FEUR E, BOUALLEGUE O, LASCOLS C et coll. A one year prospective study using molecular strain typing for the evaluation of tuberculosis transmission in a Paris suburb. 20^e réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse (RICAI), Paris 2000
- BOUVET E, CASALINO E, MENDOZA-SASSI G, LARIVEN S, VALLEE E et coll. A nosocomial outbreak of multidrug-resistant Mycobacterium bovis among HIV-infected patients. A case-control study. *AIDS* 1993, **7** : 1453-1460
- BRISSON-NOËL A, AZNAR C, CHUREAU C, NGUYEN S, PIERRE C et coll. Diagnosis of tuberculosis by DNA amplification in clinical practice evaluation. *Lancet* 1991, **338** : 364-366

BROCK I, MUNK ME, KOK-JENSEN A, ANDERSEN P. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, **5** : 462-467

BROOKS J, DANESHVAR M, FAST DM, GOOD RC. Selective procedures for detecting femtomole quantities of tuberculostearic acid in serum and cerebrospinal fluid by frequency-pulsed electron capture gas-liquid chromatography. *J Clin Microbiol* 1987, **35** : 1201-1206

BRUNELLO F, FAVARI F, FONTANA R. Comparison of the MB/BacT and Bactec 460 TB systems for recovery of mycobacteria from various clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1999, **37** : 1206-1209

CAMBAU E, WICHLACZ C, TRUFFOT-PERNOT C, JARLIER V. Evaluation of the New MB Redox System for detection of growth of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1999, **37** : 2013-2015

CANETTI G, RIST N, GROSSET J. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. *Rev Tuberc Pneum* 1963, **27** : 217-272

CANTANZARO A, DAVIDSON BL. Rapid diagnostic test for tuberculosis. What is the appropriate use ? *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **155** : 1804-1814

CASAL M, GUTIERREZ J, VAQUERON M. Comparative evaluation of the mycobacteria growth indicator tube with the BACTEC 460 TB system and Löwenstein-Jensen medium for isolation of mycobacteria from specimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997, **1** : 81-84

CAVE MD, EISENACH KD, TEMPLETON G, SALFINGER M, MAZUREK G et coll. Stability of DNA fingerprints pattern produced with IS6110 in strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1994, **32** : 262-266

CENTER OF DISEASE CONTROL (CDC). Transmission of multiple-drug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system--New York, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992, **41** : 507-509

CHAN S, REGGIARDO Z, DANIEL TM, GIRLING DJ, MITCHISON DA. Serodiagnosis of tuberculosis using an ELISA with antigen 5 and a hemagglutination assay with glycolipid antigens. *Am Rev Respir Dis* 1990, **142** : 385-390

CHANTEAU S, RASOLOFO V, RASOLONAVALONA T, RAMAROKOTO H, HORN C et coll. 45/47 kilodalton (APA) antigen capture and antibody detection assays for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, **4** : 377-383

CHIN DP, YASKO DM, SANDERS CA, NASSOS PS, MADEJ JJ et coll. Clinical utility of a commercial test based on the polymerase chain reaction for detecting *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151** : 1872-1877

CLARRIDGE JE, SHAWAR RM, SHINNICK TM, PLIKAYTIS BB. Large-scale use of polymerase chain reaction for detection of mycobacterium tuberculosis in a routine mycobacteriology laboratory. *J Clin Microbiol* 1993, **31** : 2049-2056

COOKSEY RC, MORLOCK GP, GLICKMAN S, CRAWFORD J. Evaluation of a line probe assay kit for characterization of rpoB mutations in rifampicin resistant *Mycobacterium tuberculosis* from New York City. *J Clin Microbiol* 1997, **35** : 1281-1283

CORONADO VG, BECK-SAGUE CM, HUTTON MD, DAVIS BJ, NICHOLAS P et coll. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among persons with human immunodeficiency virus infection in an urban hospital : epidemiologic and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Infect Dis* 1993, **168** : 1052-1055

CUTLER RR, WILSON P, VILLARROEL J, CLARKE FV. Evaluating current methods for determination of the susceptibility of mycobacteria to pyrazinamide, conventional, radiometric Bactec and two methods of pyrazinamidase testing. *Lett Appl Microbiol* 1997, **24** : 127-132

DALEY CL, SMALL PM, SCHECTER GF, SCHOOLNIK GK, MCADAM RA et coll. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992, **326** : 231-235

D'AMATO RF, WALLMAN AA, HOCHSTEIN LH, COLANINNO PM, SCARDAMAGLIA M et coll. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis by using Roche Amplicor *Mycobacterium tuberculosis* PCR test. *J Clin Microbiol* 1995, **33** : 1832-1834

DANIEL TM, DEBANNE SM. The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am Rev Respir Dis* 1987, **135** : 1137-1151

DAS S, PARAMASIVAN CN, LOWRIE DB, PRABHAKAR R, NARAYANAN PR. IS6110 restriction fragment length polymorphism typing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from patients with pulmonary tuberculosis in Madras, South India. *Tuber Lung Dis* 1995, **76** : 550-554

DE BEENHOUWER H, LHIANG Z, JANNES G, MIJS W, MACHTELINCKX L et coll. Rapid detection of rifampicin resistance in sputum and biopsy specimens from tuberculosis patients by PCR and line probe assay. *Tuberc Lung Dis* 1995, **76** : 425-430

DWYER B, JACKSON K, RAIOS K, SIEVERS A, WILSHIRE E et coll. DNA restriction fragment analysis to define an extended cluster of tuberculosis in homeless men and their associates. *J Infect Dis* 1993, **167** : 490-494

EBRAHIMZADEH E, HANNA BA, HEIFETS LB, JAHN EIM, PALICOVA F et coll. Multicenter evaluation of the Bactec 960 system for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to front line drugs. Abstract OC35. 20th annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, Lucerne-Switzerland 1999

ENARSON DA, REIDER HL, ARNADOTTIR T, TREBUCQ A. Tuberculosis guide for low income countries. 4th ed. IUATLD, Paris 1996

EWER K, DEEKS J, ALVAREZ L, BRYANT G, WALLER S et coll. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003, **361** : 1168-1173

FITZPATRICK LK, OKWERA A, MUGERWA R, RIDZON R, ELLNER J, ONORATO I. An investigation of suspected exogenous reinfection in tuberculosis patients in Kampala, Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002, **6** : 550-551

FORBES BA, HICKS KE. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens in a clinical laboratory by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993, **31** : 1688-1694

FRENCH GL, CHAN CY, CHEUNG SW, OO KT. Diagnosis of pulmonary tuberculosis by detection of tuberculostearic acid in sputum by using gas chromatography-mass spectrometry with selected ion monitoring. *J Infect Dis* 1987, **156** : 356-362

FRIEDMAN CR, STOECKLE MY, JOHNSON WD Jr, RILEY LW. Double-repetitive-element PCR method for subtyping *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1995, **33** : 1383-1384

GENG E, KREISWIRTH B, DRIVER C, LI J, BURZYNSKI J, DELLALATTA P et coll. Changes in the transmission of tuberculosis in New York city from 1990 to 1999. *N Engl J Med* 2002, **346** : 1453-1458

GODFREY-FAUSSETT P, GITHUI W, BATCHELOR B, BRINDLE R, PAUL J et coll. Recurrence of HIV-related tuberculosis in an endemic area may be due to relapse or reinfection. *Tuberc Lung Dis* 1994, **75** : 199-202

GOTO M., OKA S, OKUZUMI K, KIMURA S, SHIMADA K. Evaluation of acridinium-ester-labeled DNA probes for identification of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* complex in culture. *J Clin Microbiol* 1991, **29** : 2473-2476

GOUNDER C, DE QUEIROZ MELLO FC, CONDE MB, BISHAI WR, KRITSKI AL et coll. Field evaluation of a rapid immunochromatographic test for tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2002, **40** : 1989-1993

GROSSET J, BOISVERT H, TRUFFOT-PERNOT C. Mycobactéries. In : Bactériologie médicale. LE MINOR L, VERON M eds, Flammarion, Paris 1990 : 965-1017

HANNA BA, EBRAHIMZADEH A, ELLIOTT LB, MORGAN MA, NOVAK SM et coll. A. Multicenter evaluation of the MGIT 960 system for recovery of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1999, **37** : 748-752

HAAS WH, BUTLER WR, WOODLEY CL, CRAWFORD JT. Mixed-linker polymerase chain reaction : a new method for rapid fingerprinting of isolated of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol* 1993, **31** : 1293-1298

HEIFETS LB, CANGELOSI GA. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* : a neglected problem at the turn of the century. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999, **3** : 564-581

HERMANS PW, VAN SOOLINGEN D, DALE JW, SCHUIITEMA AR, MCADAM RA et coll. Insertion element IS986 from *Mycobacterium tuberculosis* : a useful tool for diagnosis and epidemiology of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1990, **28** : 2051-2058

HERMANS PW, MESSADI F, GUEBREXABHER H, VAN SOOLINGEN D, DE HAAS PEW et coll. Analysis of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia, Tunisia and The Netherlands : usefulness of DNA typing for global tuberculosis epidemiology. *J Infect Dis* 1995, **171** : 1504-1513

ICHIYAMA S, ITO Y, SUGIURA F, IINUMA Y, YAMORI S et coll. Diagnostic value of the strand displacement amplification method compared to those of Roche Amplicor PCR and culture for detecting mycobacteria in sputum samples. *J Clin Microbiol* 1997, **35** : 3082-3085

INDERLIED CB, SALFINGER M. Antimicrobial agents and susceptibility tests : mycobacteria. In : Manual of clinical microbiology. 6th ed. chapter 119. MURRAY PR, BARON EJ, PFALLER MA, TENOVER FC, YOLKEN RH eds, American Society for Microbiology, Washington DC 1995 : 1385-1404

JONAS V, ALDEN MJ, CURRY JI, KAMISANGO K, KNOTT CA et coll. Detection and identification of *Mycobacterium tuberculosis* directly from sputum specimens by amplification of rRNA. *J Clin Microbiol* 1993, **31** : 2410-2416

JOUVESHOMME S, CAMBAU E, TRYSTRAM D, SZPYTMA M, SOUGAKOFF W et coll. Clinical utility of an amplification test based on ligase chain reaction in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998, **158** : 1096-1101

KLINE SE, HEDEMARK LL, DAVIES SF. Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *N Engl J Med* 1995, **333** : 222-227

KONNO K. New chemical method to differentiate human-type tubercle bacilli from other mycobacteria. *Science* 1956, **124** : 985

KRUUNER A, PEHME L, GHEBREMICHAEL S, KOIVULA T, HOFFNER SE, MIKELSAAR M. Use of molecular techniques to distinguish between treatment failure and exogenous reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 2002, **35** : 146-154

LALVANI A, PATHAN AA, DURKAN H, WILKINSON KA, WHELAN A et coll. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001, **357** : 2017-2021

LANDOWSKI CP, GODFREY HP, BENTLEY-HIBBERT SI, LIU X, HUANG Z et coll. Combinatorial use of antibodies to secreted mycobacterial proteins in a host immune system-independent test for tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001, **39** : 2418-2424

LARSSON L, ODHAM G, WESTERDAHL G, OLSSON B. Diagnosis of pulmonary tuberculosis by selected-ion monitoring : improved analysis of tuberculostearate in sputum using negative-ion mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 1987a, **25** : 893-896

LARSSON L, SONESSON A, JIMENEZ J. Ultrasensitive analysis of microbial fatty acids using gas chromatography with electron capture detection. *Eur J Clin Microbiol* 1987b, **6** : 729-731

LEBRUN L, ESPINASSE F, POVEDA JD, VINCENT-LEVY-FREBAULT V. Evaluation of nonradioactive DNA probes for identification of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1992, **30** : 2476-2478

LEMAITRE N, SOUGAKOFF W, TRUFFOT C, GROSSET J, JARLIER V. Analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) de souches de *Mycobacterium tuberculosis* isolées de malades ayant fait plusieurs épisodes de tuberculose. *Pathol Biol* 1996a, **44** : 452-455

LEMAITRE N, SOUGAKOFF W, COETMEUR D, VAUCEL J, JARLIER V, GROSSET J. Nosocomial transmission of tuberculosis among mentally-handicapped patient in long-term facility. *Tuber Lung Dis* 1996b, **77** : 531-536

LEMAITRE N, SOUGAKOFF W, TRUFFOT-PERNOT C, CAMBAU E, DERENNE JPH et coll. Use of DNA fingerprinting for primary surveillance of nosocomial tuberculosis in a large urban hospital : detection of outbreaks in homeless people and migrant workers. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, **2** : 390-396

LEPEUPLE A, VIVIEN JN, THIBIER R. Recherches bactériologiques initiales dans un traitement ambulatoire correct. *Rev Tub Pneumol* 1970, **34** : 664-665

LINTON CJ, JALAL H, LEEMING JP, MILAR MR. Rapid discrimination of *Mycobacterium tuberculosis* strains by Random Amplified Polymorphic DNA analysis. *J Clin Microbiol* 1994, **32** : 2169-2174

MATHUR ML, LOBUE PA, CATANZARO A. Evaluation of a serologic test for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999, **3** : 732-735

MAZARS E, LESJEAN S, BANULS A, GILBERT M, VINCENT V et coll. High resolution minisatellite-based typing as a portable approach to global analysis of *Mycobacterium tuberculosis* molecular epidemiology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, **98** : 1901-1906

MIDDLETON AM, CHADWICK MV, GAYA H. Comparison of MB/BacT and Bactec 460 TB for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. Abstract P108. 20th annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, Lucerne-Switzerland 1999

MORGAN MA, HORSTMEIER CD, DE YOUNG DR, ROBERTS GD. Comparison of a radiometric method (Bactec) and conventionnal culture media for recovery of mycobacteria from smear negative specimens. *J Clin Microbiol* 1983, **18** : 384-388

NOLTE FS, METCHOCK B, MCGOWAN JE Jr, EDWARDS A, OKWUMABUA O et coll. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum by polymerase chain reaction and DNA hybridization. *J Clin Microbiol* 1993, **31** : 1777-1782

NOLTE FS, METCHOCK B. *Mycobacterium*. In : Manual of clinical microbiology, 6th ed., chapter 34. MURRAY PR, BARON EJ, PFALLER MA, TENOVER FC, YOLKEN RH eds, American Society for microbiology, Washington DC 1995 : 400-437

NOORDHOEK GT, VAN EMBDEN JD, KOLK AH. Reliability of nucleic acid amplification for detection of *Mycobacterium tuberculosis* : an international collaborative quality control study among 30 laboratories. *J Clin Microbiol* 1996, **34** : 2522-2525

OTAL I, MARTIN C, VINCENT-LEVY-FREBAULT V, THIERRY D, GICQUEL B. Restriction fragment length polymorphism analysis using IS6110 as an epidemiological marker in tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1991, **29** : 1252-1254

PALITTAPONGARNPIM P, CHOMYC S, FANNING A, KUNIMOTO D. DNA fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates by arbitrarily primed polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1993, **167** : 975-978

PALOMINO JC, TRAORE H, FISSETTE K, PORTAELS F. Evaluation of *Mycobacteria* Growth Indicator Tube (MGIT) for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999, **3** : 344-348

PARROT R, GROSSET J, AUGIER J, MEYER L. Le rôle et la place des informations bactériologiques dans l'identification des sources de contagion. *Rev Fr Mal Resp* 1976, **4** : 289-304

PEARSON ML, JEREB JA, FRIEDEN TR, CRAWFORD JT, DAVIS BJ et coll. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992, **117** : 191-196

- PFYFFER GE, KISSLING P, WIRTH R, WEBER R. Direct detection of Mycobacterium tuberculosis Complex in respiratory specimens by a target-amplified test system. *J Clin Microbiol* 1994, **32** : 918-923
- PFYFFER GE, WELSCHER HM, KISSLING P, CIESLAK C, CASAL MJ et coll. Comparison of the Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) with radiometric and solid culture for recovery of acid-fast bacilli. *J Clin Microbiol* 1997, **35** : 364-368
- PFYFFER GE, BONATO DA, EBRAHIMZADEH A, GROSS W, HOTALING J et coll. Multi-center laboratory validation of susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis against classical second line and newer antimicrobial drugs by using the Radiometric 460 technique and the proportion method with solid media. *J Clin Microbiol* 1999a, **37** : 3179-3186
- PFYFFER GE, FUNKE-KISSLING P, RUNDLER E, WEBER R. Performance characteristics of the BD Probe Tec System for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1999b, **37** : 137-140
- PIERSIMONI C, MORBIDUCCI V, DE SIO G, SCALISE G. Comparative evaluation of the MB-check system for recovery of mycobacteria from clinical specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992, **11** : 1174-1177
- PORTAELS F. Epidemiology of mycobacterial diseases. *Clin Dermatol* 1995, **13** : 207-222
- RAMASWANY S, MUSSER JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis : 1998 update. *Tubercle Lung Dis* 1998, **79** : 3-29
- ROBERTS GD, GOODMAN NL, HEIFETS L, LARSH HW, LINDER TH et coll. Evaluation of the BACTEC radiometric method for recovery of mycobacteria and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis from acid-fast smear-positive specimens. *J Clin Microbiol* 1983, **18** : 689-696
- ROGGENKAMP A, HORNER MW, MASCH A, AIGNER B, AUTENRIETH IB, LESEMAN J. Comparison of MB/BacT and Bactec 460TB systems for recovery of mycobacteria in a routine diagnostic laboratory. *J Clin Microbiol* 1999, **37** : 3711-3712
- ROHNER P, NINET B, METRAL C, EMLER S, AUCKENTHALER R. Evaluation of the MB/BacT System and comparison to the Bactec 460 system and solid media for isolation of mycobacteria from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1997, **35** : 3127-3131
- ROSS BC, RAIOS K, JACKSON K, DWYER B. Molecular cloning of a highly repeated DNA element from Mycobacterium tuberculosis and its use as an epidemiological tool. *J Clin Microbiol* 1992, **30** : 942-946
- SAHADEVAN R, NARAYANAN S, PARAMASIVAN CN, PRABHAKAR R, NARAYANAN PR. Restriction fragment length polymorphism typing of clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis from patients with pulmonary tuberculosis in Madras, India, by use of Direct-repeat probe. *J Clin Microbiol* 1995, **33** : 3037-3039
- SARMIENTO O, WEIGLE K, ALEXANDER J, WEBER D, MILLER W. Assessment by meta-analysis of PCR for diagnostic of smear-negative pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2003, **41** : 3233-3240
- SHAW JB, WYNN-WILLIAMS N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev Tuberc* 1954, **69** : 724-732

SHINNICK TM, GOOD RC. Mycobacterial taxonomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994, **13** : 884-901

SIDDIQI SH, HWANGBO CC, SILCOX V, GOOD RC, SNIDER DE Jr, MIDDLEBROOK G. Rapid radiometric methods to detect and differentiate *Mycobacterium tuberculosis*/M. bovis from other mycobacterial species. *Am Rev Respir Dis* 1984, **130** : 634-640

SIMONNEY N, MOLINA JM, MOLIMARD M, OKSENHENDLER E, LAGRANGE PH. Comparison of A60 and three glycolipid antigens in an ELISA test for tuberculosis. *Clin Microbiol Infect* 1996, **2** : 214-222

SIMONNEY N, MOLINA JM, MOLIMARD M, OKSENHENDLER E, LAGRANGE PH. Circulating immune complexes in human tuberculosis sera : demonstration of specific antibodies against *Mycobacterium tuberculosis* glycolipid (DAT, PGLTb1, LOS) antigens in isolated circulating immune complexes. *Eur J Clin Invest* 1997, **27** : 128-134

SMALL PM, SHAFFER RW, HOPEWELL PC, SINGH SP, MURPHY MJ et coll. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993, **328** : 1137-1144

SMALL PM, HOPEWELL PC, SINGH SP, PAZ A, PARSONNET J et coll. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. *N Engl J Med* 1994, **330** : 1703-1709

SOMI GR, O'BRIEN RJ, MFINANGA GS ET IPUGE YA. Evaluation of the Mycodot test in patients with suspected tuberculosis in a field setting in Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999, **3** : 231-238

SOMOSKOVI A, MAGYAR P. Comparison of the mycobacteria growth indicator tube with MB redox, Löwenstein-Jensen and Middlebrook 7H11 media for recovery of mycobacteria in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1999, **37** : 1366-1369

SOUKAKOFF W, RODRIGUE M, TRUFFOT-PERNOT C, RENARD M, DURIN N et coll. Use of a high-density DNA probe array for detecting mutations involved in rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect* 2004, **10** : 289-294

STARKE JR, HEIFETS LD. Navigating through laboratory reports : expectations, dreams and realities. *Semin Respir Crit Care Med*, 1997, **18** : 509-522

TABET SR, GOLDBAUM GM, HOOTON TM, EISENACH KD, CAVE MD et coll. Restriction fragment length polymorphism analysis detecting a community-based tuberculosis outbreak among persons infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1994, **169** : 189-192

TEXIER-MAUGEIN J, BEBEAR C. La transmission de la tuberculose : nouvelle approche par le RFLP. Colloque La tuberculose en France en l'an 2000

TORTOLI E, CICHERO P, PIERSIMONI C, SIMONETTI MT, GESU G, NISTA D. Use of BACTEC MGIT 960 for recovery of mycobacteria from clinical specimens : multicenter study. *J Clin Microbiol* 1999, **37** : 3578-3582

TROESCH A, NGUYEN H, MIYADA CG, DESVARENNE S, GINGERAS TR et coll. *Mycobacterium* species identification and rifampicin resistance testing with high density DNA probe assays. *J Clin Microbiol* 1999, **37** : 49-55

VAN RIE A., WARREN R, RICHARDSON M, VICTOR TC, GIE RP et coll. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999, **341** : 1174-1179

VAN SOOLINGEN D, DE HAAS PEW, HERMANS PWM, GROENEN PMA, VAN EMBDEN JDA. Comparison of various repetitive DNA elements as genetic markers for strain differentiation and epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1993, **31** : 1987-1995

VAN SOOLINGEN D, QIAN L, DE HAAS PEW, DOUGLAS JT, TRAORE H et coll. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of east Asia. *J Clin Microbiol* 1995, **33** : 3234-3238

VAN SOOLINGEN D, BORGDORFF MW, DE HAAS PE, SEBEK MM, VEEN J et coll. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Netherlands : a nation wide study from 1993 to 1997. *J Infect Dis* 1999, **180** : 726-736

VUORINEN P, MIETTINEN A, VUENTO R, HALLSTRÖM O. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens by Gen Probe Amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct test and Roche Amplicor *Mycobacterium tuberculosis* test. *J Clin Microbiol* 1995, **33** : 1856-1859

WALTERS SB, HANNA BA. Testing of susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid and rifampin by *Mycobacterium* growth indicator tube method. *J Clin Microbiol* 1996, **34** : 1565-1567

WOBESER WL, KRAJDEN M, CONLY J, SIMPSON H, YIM B et coll. Evaluation of Roche Amplicor PCR Assay for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1996, **34** : 134-139

WOODS GL, FISH G, PLAUNT M, MURPHY T. Clinical evaluation of Difco ESP culture system II for growth and detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1997, **35** : 121-124

WURTZ R, DEMARAIS P, TRAINOR W, MCAULEY J, KOCKA F et coll. Specimen contamination in mycobacteriology laboratory detected by pseudo-outbreak of multidrug-resistant tuberculosis : analysis by routine epidemiology and confirmation by molecular technique. *J Clin Microbiol* 1996, **34** : 1017-1019

YUEN LKW, ROSS BC, JACKSON KM, DWYER B. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains from Vietnamese patients by Southern blot hybridization. *J Clin Microbiol* 1993, **31** : 1615-1618

4

Dispositifs et programmes de dépistage de l'infection

Alors qu'il est accessoire dans l'aide au diagnostic de la tuberculose (TB) en tant que maladie, le test tuberculinique est l'outil diagnostique principal pour authentifier l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*. Cet outil est le seul actuellement disponible pour la détection de la TB infection et cette détection joue un rôle central dans la compréhension de la dynamique de l'épidémiologie au sein d'une communauté. Dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, il est utilisé pour définir les populations à risque de développer une TB maladie et donc pour indiquer une chimioprophylaxie. Cette dernière correspond à un complément indispensable dans les mesures de lutte contre la dissémination de la TB maladie, en particulier dans les pays à faible endémicité et lorsque la vaccination par le BCG n'est plus ou pas pratiquée (États-Unis, Pays-Bas, Suède...).

Modalités de dépistage des tuberculoses infection

Deux systèmes de dépistage, aux fréquences et aux modalités d'exécution variables, sont employés : l'un actif pour la détection des sujets contacts autour d'un malade atteint de TB maladie active, et l'autre passif pour le dépistage des populations à risque. En ce qui concerne ce dernier système de dépistage, plusieurs études mesurant l'impact et le rapport coût-bénéfice indiquent la nécessité d'un dépistage ciblé le plus possible vers les individus infectés les plus à risque de progresser vers la TB maladie. La valeur et la robustesse de ces différentes études dépendent de celles du test lui-même et de l'observance des individus appelés à être traités.

Il faut signaler les grandes variabilités des résultats obtenus selon le nombre de personnes convoquées pour l'application du test, ayant reçu le test, dont le test a été lu et interprété, ayant été sélectionnées pour le traitement chimioprophylactique, et, enfin, ayant suivi le traitement recommandé. Une étude récente faite en Ouganda chez des patients VIH positifs infectés par *M. tuberculosis* montre que seulement 3 % des personnes initialement recrutées ont achevé leur chimiothérapie préventive (Aisu et coll., 1995). Une autre

étude récente faite en Finlande signale que 56 % des individus contacts pour qui une infection avait été diagnostiquée ont eu une chimiothérapie complète (Marks et coll., 2000).

Valeurs diagnostiques et variabilités du test tuberculinique

Le test tuberculinique a une valeur diagnostique importante qui n'est plus à souligner. Il est sensible, spécifique⁴ pour le diagnostic de la TB infection, bien qu'il montre certaines variabilités liées au test lui-même (intrinsèques) et liées à l'hôte testé (extrinsèques). Le résultat diagnostique doit être confronté aux valeurs prédictives positive et négative en fonction des populations ciblées.

Variabilités intrinsèques

Les variabilités intrinsèques (liées au test lui-même) de la sensibilité et la spécificité du test tuberculinique dépendent de la standardisation du produit utilisé, de son application et de sa lecture. La lecture interprétative suivant une classification simplifiée en positif et négatif pour les besoins opérationnels va dépendre des algorithmes édictés par les comités nationaux de lutte contre la tuberculose en fonction des populations ciblées et des caractéristiques environnementales. La qualité de la lecture et sa reproductibilité résultent d'une part de la technique de lecture et d'autre part de la formation du lecteur (Sokal, 1975). L'appréciation quantitative du ou des diamètres d'induration doit être exigée, afin de ne pas se rapporter d'emblée à une interprétation intégrant une lecture au plus proche des valeurs bornes : 5, 10, 15 mm (tableaux 4.I et 4.II). Cette dernière approche a été démontrée comme faisant la part la plus grande aux faux-positifs et faux-négatifs. L'arrêt de la commercialisation du Monotest dans un proche avenir devra être pris en compte pour la formation des médecins aux bonnes pratiques de la réalisation du test tuberculinique par l'injection intradermique.

De manière générale chez l'adulte, la primovaccination par le BCG est suffisamment ancienne pour ne pas interférer dans l'interprétation de l'intradermoréaction (IDR). Dans les circonstances présentées dans le tableau 4.II, plus l'IDR est positive, plus elle est en faveur d'une TB infection récente et doit inciter au traitement.

4. La sensibilité d'un test diagnostique est la proportion de sujets classés malades par le test parmi les sujets réellement atteints par la maladie (le test a une bonne sensibilité s'il entraîne peu de « faux-négatifs »). La spécificité est la proportion de sujets classés non malades par le test parmi les sujets non atteints par la maladie (le test a une bonne spécificité s'il entraîne peu de « faux-positifs »).

Tableau 4.1 : Aide à l'interprétation de l'intradermoréaction (IDR) uniquement pour la décision thérapeutique dans le cas d'une enquête autour d'un cas chez l'enfant de moins de 15 ans* (d'après le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2003)

Induration IDR	BCG < 10 ans	BCG ≥ 10 ans	Absence de BCG
< 5 mm	Pas de traitement	IDR négative Pas de traitement	Pas de traitement
Entre 5 et 9 mm	En faveur d'une réaction due au BCG Pas de traitement	IDR positive En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection Avis spécialisé	En faveur d'une tuberculose infection Traitement
Entre 10 et 14 mm	En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection Avis spécialisé	IDR positive En faveur d'une tuberculose infection Traitement	En faveur d'une tuberculose infection Traitement
≥ 15 mm	En faveur d'une tuberculose récente Traitement	IDR positive En faveur d'une tuberculose récente Traitement	En faveur d'une tuberculose récente

* il s'agit du traitement de la TB infection après avoir éliminé une TB maladie

Variabilités extrinsèques

Les variabilités extrinsèques (liées à l'hôte testé) de la sensibilité et de la spécificité du test tuberculinique sont liées à deux variables :

- l'environnement des patients infectés (rôle des sensibilisations antérieures par les mycobactéries non tuberculeuses et par la vaccination par le BCG) ;
- la capacité intrinsèque des individus à répondre à ce test (en fonction des pathologies sous-jacentes, des antécédents récents et des médicaments utilisés). Chez les sujets immunodéprimés, l'IDR peut être faussement négative. Son interprétation dépend du type, du degré et de la durée de l'immunodépression.

Une difficulté opérationnelle majeure est liée à la nécessité d'une lecture différée par rapport à l'injection. Suivant les populations étudiées, le rendement de la lecture par rapport à l'injection réalisée peut être aussi bas que 30 % (Kimura et coll., 1999). Des recherches pertinentes pour améliorer ces scores faibles ont été réalisées mais cette lecture retardée mobilise des moyens très importants, ce qui freine la bonne utilisation de ce test.

Valeurs prédictives

Les valeurs prédictives du test tuberculinique dépendent de la prévalence de l'infection diagnostiquée dans une population donnée. En dehors de son

Tableau 4.II : Aide à l'interprétation de l'IDR uniquement pour la décision thérapeutique chez une personne de 15 ans ou plus* (d'après le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2003)

Induration IDR	Dans le cas d'une enquête autour d'un cas	Profession exposée (embauche et surveillance)
< 5 mm	IDR négative	
	Tuberculose infection ancienne ou récente peu probable	
	Pas de traitement	
	Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel**
Entre 5 et 9 mm	IDR positive	
	Réaction due au BCG ou tuberculose infection	
	mais pas en faveur d'une infection récente	
	Pas de traitement	
	Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel**
Entre 10 et 14 mm	IDR positive	
	TB infection probable	
	Le contexte aide à définir l'ancienneté	
	Le contexte en faveur d'une infection récente	
	Traitement	
	sinon	
	Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel**
≥ 15 mm	IDR positive	
	Tuberculose infection probablement récente	
	Traitement	

* il s'agit du traitement de la TB infection après avoir éliminé une TB maladie ; ** avis du CSHPF du 15/11/2002. Pour les sujets immunodéprimés pour lesquels l'IDR peut être faussement négative, la décision est prise en fonction du type, du degré et de la durée de l'immunodépression.

utilisation accessoire comme appoint au diagnostic de la maladie, dans une très grande majorité des cas, le test tuberculinique est utilisé chez des personnes asymptomatiques dans le cas d'un dépistage massif au sein d'une population pour laquelle la prévalence est très faible. Dans la plupart des pays où elle a été évaluée, cette approche dite « universelle » présente un très faible rendement et un coût très important. Une approche plus ciblée a donc été proposée visant les populations les plus à risque, en fonction de la prévalence de la TB infection (risque annuel d'infection tuberculeuse) et de celle de la TB maladie (MacIntyre et coll., 2000). Plusieurs cibles majeures sont ainsi définies : les populations issues de l'émigration récente provenant de pays à haute endémicité tuberculeuse, les enfants d'âge scolaire (avec un sous-groupe pour les enfants issus de parents de la première catégorie), les patients ayant une pathologie favorisant la progression de la maladie après infection, les travailleurs exposés à l'infection du fait de leurs conditions de

travail. Ces populations à risque sont définies par leur taux d'incidence annuelle de la TB maladie par rapport à la population générale.

Développement de tests alternatifs

Les difficultés inhérentes, extrinsèques et intrinsèques, du test tuberculinique ont entraîné un regain dans le développement de méthodes alternatives. Ces approches visent à améliorer les conditions de réalisation de l'évaluation des réponses immunologiques à *M. tuberculosis*. Elles proposent la réalisation de tests strictement *in vitro*, ne nécessitant plus la visite secondaire de lecture. Il pourrait être envisagé des améliorations technologiques par l'automatisation des tests.

Deux approches majeures ont été privilégiées :

- l'évaluation des réponses des lymphocytes T spécifiques ;
- l'évaluation des réponses des lymphocytes B spécifiques.

Évaluation des réponses des lymphocytes T spécifiques

Ce test, alternatif au test tuberculinique classique, a reçu l'approbation pour sa commercialisation dans plusieurs pays, comme l'Australie et les États-Unis. Il s'agit d'un test commercialisé nommé QuantiFERON®-TB qui mesure la production d'interféron gamma (IFN- γ) à partir d'une culture de 16 à 24 heures d'un prélèvement sanguin mis en contact avec différents antigènes (PPD - *purified protein derivative* – *M. tuberculosis*, PPD *M. avium*), un mitogène (PHA – phytohémagglutinine –) ou du diluant (contrôle négatif).

De très nombreuses études ont été faites pour définir sa valeur diagnostique et les coefficients d'agrément avec le test cutané classique (Desem et Jones, 1998 ; Stretton et coll., 1998 ; Pottumarthy et coll., 1999 ; Belle et coll., 2002). De ces études, il ressort que ce nouveau test *in vitro* possède de bonnes sensibilité et spécificité (voisines de 95 %), mais avec des coefficients d'agrément qui varient suivant les groupes d'individus testés (Black et coll., 2001) et la définition apportée à la classification des populations testées (risque faible, risque élevé, patients tuberculeux avec une forme active ou inactive) (Katia et coll., 2001). Il faut retenir que ce test, même s'il a obtenu un accord de mise sur le marché aux États-Unis, doit encore faire l'objet d'études pour devenir opérationnel dans le cadre de la lutte antituberculeuse (Hersh et coll., 2002). Enfin, ce test utilisant la tuberculine possède les mêmes inconvénients que le test cutané classique : il ne permet pas de différencier infection et sensibilisation antérieure par la vaccination par le BCG (Converse et coll., 1997 ; Sodhi et coll., 1997 ; Kimura et coll., 1999 ; Mazurek et coll., 2001 ; Black et coll., 2002).

Une approche dérivée de la précédente propose de remplacer la tuberculine purifiée par des antigènes plus spécifiques de *M. tuberculosis* (Sorensen et coll., 1995 ; Mustafa et coll., 2000), dans la mesure où ils ne sont produits que par le complexe *M. tuberculosis* et non par la plupart des MNT (mycobactéries non tuberculeuses), ni par les souches de BCG. La démarche vise à évaluer soit la production finale d'INF γ par un test Elisa comme précédemment (Brock et coll., 2001), soit le nombre de lymphocytes produisant de l'INF- γ *in vitro* par une technique de type Elispot (Ulrichs et coll., 2000a et b ; Lalvani et coll., 2001a) ou par cytométrie de flux (Tilley et Menon, 2000). De très nombreuses publications montrent l'excellente spécificité du test, avec une absence complète d'influence d'une sensibilisation par les MNT (Lein et coll., 1999 ; van Pinxteren et coll., 2000) ou par la vaccination par le BCG sur les résultats du test (Johnson et coll., 1999).

Cependant, sa sensibilité est variable : de 50 à 80 % chez les patients tuberculeux (Arend et coll., 2000a), avec une diminution marquée chez ceux présentant une pathologie pulmonaire sévère (Ravn et coll., 1999 ; Pathan et coll., 2001). Par ailleurs, des réponses très élevées ont été observées chez des sujets contacts dans des régions hautement endémiques pouvant évoluer vers la TB maladie (Lalvani et coll., 2001b ; Vekemans et coll., 2001 ; Cardoso et coll., 2002). Ce test décèle rapidement les contacts infectés dans une population à bas risque dans des études de dépistage actif autour de cas de TB maladie.

Les modalités de réalisation du test (Elispot, mesure quantitative de la production d'INF γ), en fonction des différents antigènes utilisés (antigènes recombinants ou peptides), devront faire l'objet d'une standardisation afin de pouvoir comparer l'utilité de ce nouveau test à celle du test cutané classique (Arend et coll., 2000a et b, 2001a et b et 2002). Il semble bien que des études aillent dans ce sens, en particulier aux États-Unis, sous l'impulsion des *Centers for Disease Control* ; un test de seconde génération a été proposé (QuantiFERON-ESAT-6). Par ailleurs, des études opérationnelles devront servir à élaborer des guides d'utilisation pour le dépistage des TB infection et des recommandations pour la chimiothérapie préventive.

Évaluation des réponses des lymphocytes B spécifiques

Cette deuxième approche n'en est encore qu'à un stade de recherche clinique. Elle vise à évaluer le rôle que pourrait avoir la mesure quantitative du nombre de lymphocytes B circulants sécrétant des anticorps dans la surveillance des patients sous chimiothérapie curative, dans le diagnostic de la TB maladie, voire dans un contexte pré-symptomatique, pour évaluer la progression de la TB infection vers la TB maladie.

Deux méthodes ont été publiées : l'une utilise le dénombrement des lymphocytes B spécifiques par Elispot (Sousa et coll., 2000), l'autre évalue la production *in vitro* d'anticorps dans le surnageant de culture de cellules

mononucléaires du sang périphérique (PBMC) en l'absence d'antigène (Raqib et coll., 2003). Des résultats préliminaires très prometteurs, s'ils étaient confirmés, permettraient peut-être d'envisager un suivi régulier des patients à risque (contacts proches, personnes infectées par le VIH...) et de démontrer l'efficacité de cette approche prédictive pour cibler individuellement les patients à haut risque en vue d'un traitement prophylactique.

Modalités pratiques du dépistage

Le dépistage envisagé ici est le dépistage de la TB infection, qui repose sur la seule détection d'une réaction positive à la tuberculine chez des personnes ciblées. Le dépistage dit « universel », c'est-à-dire réalisé de façon non discriminée, dans des populations en fonction de l'âge (les enfants en début de scolarité, les adolescents, les adultes en pré-engagement professionnel), et lié à la revaccination par le BCG, n'est plus de mise, pour deux raisons : la suppression de la revaccination obligatoire et la faible valeur prédictive du test dans des populations vivant dans une région de faible endémie de tuberculose.

L'approche ciblée a été validée dans de nombreuses études aux États-Unis (Warren et coll., 2001), en Angleterre (Ormerod, 1998), en Australie (MacIntyre et coll., 2000), en Nouvelle-Zélande (Lowin et coll., 2000). Ce dépistage, ciblé sur une population appartenant à un groupe à haut risque de développer une TB maladie, peut être encore plus restreint par l'établissement d'une procédure détectant des sous-groupes à plus haut risque. Cela a été réalisé dans des groupes d'enfants scolarisés en Caroline du Nord par la mise en place et l'évaluation d'un questionnaire ainsi que l'établissement d'un score de risque (Froehlich et coll., 2001).

Ce dépistage concerne en fait deux approches complémentaires ciblant des populations différentes. La première est relative à l'enquête systématique menée dans l'entourage d'un nouveau cas de tuberculose. La seconde concerne le dépistage actif chez les personnes appartenant à une population à risque.

Dépistage des infections dans l'entourage d'un nouveau cas de maladie tuberculeuse

En France, ce dépistage fait partie des missions des services déconcentrés de lutte antituberculeuse au niveau des conseils généraux. Les modalités d'application de ce dépistage sont parfaitement décrites dans le texte « Synthèse et recommandations » du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF, 2003).

Ce dépistage actif représente une priorité, comme complément indispensable aux mesures de lutte contre la TB maladie. Cependant l'efficacité de ce

dépistage peut être mise en défaut pour plusieurs raisons : sa mise en application peut demander un délai ; le malade (cas index) peut refuser l'identification de ses contacts ; les contacts peuvent être difficiles à localiser. Une étude multicentrique nord-américaine récente a montré que 13 % des patients avec une tuberculose active n'avaient pas de contact identifiable et que 39 % des contacts identifiés ne souhaitaient pas poursuivre les différentes étapes du dépistage (absence de réponse aux convocations, absence de 2^e visite pour la lecture de l'IDR) (Reichler et coll., 2002). Un test en un seul temps pourrait résoudre en partie ces défections.

Un autre problème, inhérent au test lui-même, est qu'il ne différencie aucunement les personnes à risque de développer une TB maladie active de ceux qui ne présentent pas ce risque à court ou à moyen terme. La définition des personnes appartenant au premier groupe devrait peut-être faire l'objet de consensus largement diffusés auprès des professionnels prenant en charge ces dépistages. L'appartenance des personnes détectées comme positive par l'IDR à des groupes à risque pourrait être considérée comme un des facteurs d'indication thérapeutique supervisée. Le développement et la validation de tests immunologiques prédictifs de la probabilité d'une réplication bactérienne non contrôlée (évaluation quantitative des lymphocytes B spécifiques circulants) pourraient peut-être répondre à cette problématique.

Plusieurs conditions doivent être formulées et mises en œuvre concernant l'application de cette approche de dépistage :

- une coordination réelle des différents acteurs pour qu'une enquête soit diligentée le plus rapidement possible après le signalement de tout nouveau cas de TB maladie ;
- un enregistrement des modalités de l'enquête et de ses résultats (positifs et négatifs) avec une notification officielle des TB infection détectées ;
- si le dépistage est positif, il doit obligatoirement être suivi d'une recherche systématique d'une TB maladie chez le patient détecté ;
- une supervision et un suivi effectif des chimiothérapies préventives, avec enregistrement du nombre de cas annuels et de l'efficacité de ce traitement ;
- la gratuité complète de la prise en charge pour les personnes entrées dans l'enquête.

Dépistage ciblé des populations à risque

Les populations à risque de développer une TB maladie après une TB infection sont en fait très hétérogènes. Elles comprennent des personnes appartenant à des groupes à risque et des personnes qui présentent individuellement des facteurs de risque. Les modalités de dépistage devront prendre en compte cette distinction. Le premier groupe est défini suivant les données épidémiologiques recueillies au niveau national, régional et départemental. Le deuxième groupe réunit des individus à risque qui présentent des entités pathologiques et/ou sont soumis à des thérapeutiques qui favorisent la survenue fréquente de réactivation des TB infection (tableau 4.III).

Tableau 4.III : Incidence ou risque relatif de TB maladie active chez des personnes présentant une IDR positive en relation avec des facteurs de risque (ATS/CDC, 2000)

Facteur de risque	Nombre de TB maladie/1 000 personnes an	Risque relatif
TB infection récente		
infection < 1 an	12,9	
infection 1-7 ans	1,6	
Infection par VIH	35,0-162	
Intoxication drogues majeures		
VIH séropositif	76,0	
VIH séronégatif	10,0	
Silicose	68	
Anomalies radiographiques (antécédent TB)	2,0-13,6	
Diabète		2,0-4,1
Insuffisance rénale chronique et hémodialyse		10,0-25,3
Gastrectomie		2-5
Transplantation organes		
rein		37
cœur		20-74
Cancer (tête et cou)		16

Comme cela est reconnu dans la plupart des pays à faible endémie de TB maladie, la majorité des personnes du premier groupe est constituée de migrants récents. Il a été parfaitement établi par plusieurs études publiées (anglaises, canadiennes, finlandaises, françaises...) qu'un excès d'incidence de 50 % de la TB maladie, voire plus, parmi les migrants récents était observé au cours des cinq premières années après leur arrivée dans le pays les accueillant. Il faut aussi noter que le taux d'incidence dans ces populations demeure largement plus élevé que dans la population accueillante et ceci plus de vingt ans après leur arrivée (McCarthy, 1984 ; Zuber et coll., 1997). De plus, un rebond d'incidence peut se produire chez ces migrants à la suite de voyages dans leur pays d'origine, comme l'a montré McCarthy dans des populations en provenance d'Asie et vivant à Londres (McCarthy, 1984).

Deux modalités de dépistage des groupes à risque sont envisagées : une modalité réglementaire et une modalité recommandée.

Dépistages réglementaires

Ils concernent les populations qui font l'objet d'une obligation de dépistage et qui relèvent des autorités compétentes. Il s'agit des étrangers autorisés à séjourner et à travailler en France et des personnes incarcérées pour la première fois. Si l'obligation est faite d'un examen clinique et d'un examen

radiographique, la réalisation d'une IDR à la tuberculine n'est pas actuellement inscrite formellement dans les textes. Ceci devrait être modifié. Les travailleurs exposés au risque professionnel de tuberculose rentrent dans cette catégorie et subissent l'ensemble des examens préconisés. Un environnement à risque de contact casuel avec des bacilles multirésistants pose la question du suivi et de la chimioprophylaxie. Il serait important de réfléchir et d'envisager le maintien de la primovaccination obligatoire dans ces populations à risque.

Certaines populations, comme les étudiants d'origine étrangère, entrent dans le cadre réglementaire. Les enfants français issus de foyers d'origine étrangère ou pouvant séjourner plusieurs semaines dans le pays de leur famille à forte endémie tuberculeuse devraient aussi faire l'objet d'une surveillance appropriée dans le cadre de la médecine scolaire et universitaire.

Dépistages recommandés

Ils concernent certaines populations à risque particulier et n'entrant pas dans le cadre précédent : les personnes migrantes en position irrégulière quant à leur séjour en France, les personnes en situation de précarité sociale, les malades aux pathologies favorisantes. Concernant ces personnes, les centres de prise en charge des usagers de drogues, des alcoolodépendants et des sujets affectés de troubles mentaux pourraient être habilités à faire ce dépistage et à orienter les personnes présentant une infection récente vers un médecin prenant en charge la prophylaxie.

Plusieurs conditions doivent être formulées et mises en œuvre concernant l'application de ces approches pour les dépistages :

- la définition des groupes à risque est importante et doit être acceptée, en particulier lorsque le dépistage est recommandé et non réglementaire ;}
- il serait aussi important que les centres d'hébergement ou les foyers de migrants soient associés au dépistage des populations qu'ils hébergent. Il faudrait néanmoins en fixer les modalités et les relations conventionnelles avec les organismes de prise en charge ;
- ce dépistage doit être associé à une action ciblée et intensive pour s'assurer que, s'il y a prescription d'une chimiothérapie prophylactique, celle-ci soit effective ;
- si un dépistage est positif, il doit obligatoirement être suivi d'une recherche systématique d'une TB maladie chez le patient détecté ;
- une pédagogie adaptée, une supervision et un suivi effectif des chimiothérapies préventives, avec enregistrement des résultats annuels et évaluation de l'efficacité des traitements, doivent être mis en place ;
- la prise en charge des personnes entrées dans le dépistage doit être totalement gratuite.

En conclusion, il est évident qu'à court terme la suppression de l'obligation de revaccination et à plus long terme une possible suppression de la primo-vaccination généralisée des enfants par le BCG pourraient avoir comme bénéfice indirect (mais ceci pas avant une période de 12 à 20 ans) une libération des contraintes d'interprétation des résultats chiffrés de la réaction cutanée à la tuberculine dans la population née en France. Cependant, le problème continuera à se poser pour les populations à haut risque provenant des pays à forte endémie et chez lesquelles la vaccination par le BCG reste pratiquée. Ceci doit être considéré de façon pratique et non théorique, car la proportion des patients à risque issus de ces populations à dépister n'est pas négligeable. Il serait alors important de concevoir et entreprendre des études de validation des méthodes alternatives, et d'en proposer une mise en application après avoir décrit leurs réelles indications, leurs limites et leurs avantages en fonction des situations rencontrées.

BIBLIOGRAPHIE

AISU T, RAVIGLIONE MC, VAN PRAAG E, ERIKI P, NARAIN JP et coll. Preventive chemotherapy for HIV-associated tuberculosis in Uganda : an operational assessment at a voluntary counselling and testing centre. *AIDS* 1995, **9** : 267-273

AREND SM, ANDERSEN P, VAN MEIJGAARDEN KE, SKJOT RL, SUBRINTO YW et coll. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. *J Infect Dis* 2000a, **181** : 1850-1854

AREND SM, GELUK A, VAN MEIJGAARDEN KE, VAN DISSEL JT, THEISEN M et coll. Antigenic equivalence of human T cell response to Mycobacterium tuberculosis-specific RD1 encoded protein antigens ESAT-6 and CFP-10 and to mixture of synthetic peptides. *Infect Immun* 2000b, **68** : 3314-3321

AREND SM, OTTENHOFF TH, ANDERSEN P, VAN DISSEL JT. Uncommon presentations of tuberculosis : the potential value of a novel diagnostic assay based on the Mycobacterium tuberculosis-specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001a, **5** : 680-686

AREND SM, ENGELHARD AC, GROOT G, DE BOER K, ANDERSEN P et coll. Tuberculin skin testing compared with T-cell responses to Mycobacterium tuberculosis-specific and non-specific antigens for detection of latent infection in persons with recent tuberculosis contact. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001b, **8** : 1089-1096

AREND SM, VAN MEIJGAARDEN KE, DE BOER K, DE PALOU EC, VAN SOOLINGEN D et coll. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with Mycobacterium marinum or M. kansasii. *J Infect Dis* 2002, **186** : 1797-1807

ATS/CDC (AMERICAN THORACIC SOCIETY/CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR* 2000, **49** (RR-6) : 1-51

BELLETE B, COBERLY J, BARNES GL, KO C, CHAISSON RE et coll. Evaluation of the whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in two study populations. *Clin Infect Dis* 2002, **34** : 1449-1456

BLACK GF, FINE PEM, WARNDORFF DK, FLOYD S, WEIR RE et coll. Relationship between IFN-gamma and skin test responsiveness to Mycobacterium tuberculosis PPD in healthy, non BCG vaccinated young adults in Northern Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, **5** : 644-672

BLACK GF, WEIR RE, FLOYD S, BLISS L, WARNDORFF DK et coll. BCG induced increase of interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and UK : two randomised controlled studies. *Lancet* 2002, **359** : 1393-1401

BROCK I, MUNK ME, KOK-JENSEN A, ANDERSEN P. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, **5** : 462-467

CARDOSO FL, ANTAS PR, MILAGRES AS, GELUK A, FRANKEN KL et coll. T-cell responses to the Mycobacterium tuberculosis-specific antigen ESAT-6 in Brazilian tuberculosis patients. *Infect Immun* 2002, **70** : 6707-6714

CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE (CSHPF). Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. *Rev Mal Respir* 2003, **20** : 7S1-7S105

CONVERSE PJ, JONES SL, ASTEMBORSKI J, VLAHOV D, GRAHAM NM. Comparison of a tuberculin interferon-gamma assay with the tuberculin skin test in high risk adults : effect of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997, **176** : 144-150

DESEM N, JONES SL. Development of a human gamma interferon enzyme immunoassay and comparison with tuberculin skin testing for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998, **5** : 531-536

FROELICH H, ACKERSON LM, MOROZUMI PA ; PEDIATRIC TUBERCULOSIS STUDY GROUP OF KAISER PERMANENTE, NORTHERN CALIFORNIA. Targeted testing of children for tuberculosis : validation of a risk assessment questionnaire. *Pediatrics* 2001, **107** : E4

HERSH A, VON REYN C, FORDHAM MD. Interferon assay compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis detection. *JAMA* 2002, **287** : 450-452 (letters)

JOHNSON PD, STUART RL, GRAYSON ML, OLDEN D, CLANCY A et coll. Tuberculin-purified protein derivative-, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after Mycobacterium bovis BCG vaccination and in patients with tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999, **6** : 934-937

KATIAL RK, HERSHEY J, PUROHIT-SETH T, BELISLE JT, BRENNAN PJ et coll. Cell-mediated immunity response to tuberculosis antigens : comparison of skin testing and measurement of in vitro interferon gamma production in whole-blood culture. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001, **8** : 339-345

KIMURA M, CONVERSE PJ, ASTEMBORSKI J, ROTHEN JS, VLAHOV D et coll. Comparison between a Whole-blood Interferon-gamma release assay (IGRA) and TST for the detection of tuberculosis infection among patients at risk for tuberculosis exposure. *J Infect Dis* 1999, **179** : 1297-1300

LALVANI A, PATHAN AA, MCSHANE H, WILKINSON RJ, LATIF M et coll. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001a, **163** : 824-828

LALVANI A, NAGVENKAR P, UDWADIA Z, PATHAN AA, WILKINSON KA et coll. Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis* 2001b, **183** : 469-477

LEIN AD, VON REYN CF, RAVN P, HORSBURGH CR JR, ALEXANDER LN, ANDERSEN P. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to Mycobacterium avium complex and those with pulmonary disease due to Mycobacterium tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999, **6** : 606-609

LOWIN A, SLATER J, HALL J, ALPERSTEIN G. Cost-effectiveness analysis of school based Mantoux screening for Tuberculosis infection. *Austr N Zel J Public Health* 2000, **42** : 247-253

MCCARTHY OR. Asian immigrants tuberculosis--the effect of visiting Asia. *Br J Dis Chest* 1984, **78** : 248-253

MACINTYRE CR, PLANT AJ, HENDRIE D. The cost-effectiveness of evidence-based guidelines and practice for screening and prevention of tuberculosis. *Health Econ* 2000, **9** : 411-421

MARKS SM, TAYLOR Z, QUALLS NL, SHRESTHA-KUWAHARA RJ, WILCE MA, NGUYEN CH. Outcomes of contacts investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162** : 2033-2038

MAZUREK GH, LOBUE PA, DALEY CL, BERNARDO J, LARDIZABAL AA et coll. Comparison of whole-blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection. *JAMA* 2001, **286** : 1740-1747

MUSTAFA AS, OFTUNG F, AMOUDY HA, MADI NM, ABAL AT et coll. Multiple epitopes from the Mycobacterium tuberculosis ESAT-6 antigen are recognized by antigen-specific human T cell lines. *Clin Infect Dis* 2000, **30** (suppl 3) : S201-S205

ORMEROD LP. Is new emigrant screening for TB still worthwhile ? *J Infect* 1998, **37** : 39-40

PATHAN AA, WILKINSON KA, KLENERMAN P, MCSHANE H, DAVIDSON RN et coll. Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in Mycobacterium tuberculosis-infected individuals : associations with clinical disease state and effect of treatment. *J Immunol* 2001, **167** : 5217-5225

POTTUMARTHY S, MORRIS AJ, HARRISON AC, WELLS VC. Evaluation of the tuberculin gamma-interferon assay : potential to replace the Mantoux skin test. *J Clin Microbiol* 1999, **37** : 3229-3232

RAQIB R, RAHMAN J, KAMALUDDIN AK, KAMAL SM, BANU FA et coll. Rapid diagnosis of active tuberculosis by detecting antibodies from lymphocyte secretions. *J Infect Dis* 2003, **188** : 364-370

RAVN P, DEMISSIE A, EGUALE T, WONDWOSSON H, LEIN D et coll. Human T cell responses to the ESAT-6 antigen from Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis* 1999, **179** : 637-645

REICHLER M, TAYLOR Z, CASTRO KG. Factors in tuberculosis contact investigations. *JAMA* 2002, **287** : 2944

SODHI A, GONG J, SILVA C, QIAN D, BARNES PF. Clinical correlates of the interferon-gamma production in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997, **25** : 617-620

SOKAL JE. Measurement of delayed skin-test responses. *N Eng J Med* 1975, **293** : 501-502

SORENSEN M, NAGAI S, HOUEN G, ANDERSEN P, ANDERSEN AB. Purification and characterization of a low molecular mass T cell antigen secreted by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1995, **63** : 1710-1717

SOUSA AO, WARGNIER A, POINSIGNON Y, SIMONNEY N, GERBER F et coll. Kinetics of circulating antibodies, immune complex and specific antibody-secreting cells in tuberculosis patients during 6 months of antimicrobial therapy. *Tuber Lung Dis* 2000, **80** : 27-33

STRETTON JA, DESEM N, JONES SL. Sensitivity and specificity of a gamma-interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, **2** : 443-450

TILLEY PA, MENON JN. Detection of *Mycobacterium*-specific interferon-gamma-producing human T lymphocytes by flow cytometry. *APMIS* 2000, **108** : 57-66

ULRICH T, ANDING P, PORCELLI S, KAUFMANN SH, MUNK ME. Increased numbers of ESAT-6- and purified protein derivative-specific gamma interferon-producing cells in subclinical and active tuberculosis infection. *Infect Immun* 2000a, **68** : 6073-6076

ULRICH T, ANDING R, KAUFMANN SH, MUNK ME. Numbers of IFN-gamma-producing cells against ESAT-6 increase in tuberculosis patients during chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000b, **4** : 1181-1183

VEKEMANS J, LIENHARDT C, SILLAH JS, WHEELER JG, LAHAI GP et coll. Tuberculosis contacts but not patients have higher gamma interferon responses to ESAT-6 than do community controls in The Gambia. *Infect Immun* 2001, **69** : 6554-6557

VAN PINXTEREN LA, RAVN P, AGGER EM, POLLOCK J, ANDERSEN P. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP10. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000, **7** : 155-160

WARREN DK, FOLEY KM, POLISH LB, SEILER SM, FRASER VJ. Tuberculin skin testing of physicians at a Midwestern teaching hospital : a 6 year prospective study. *Clin Infect Dis* 2001, **32** : 1331-1337

ZUBER PL, MCKENNA MT, BINKIN NJ, ONORATO IM, CASTRO FG. Long term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 1997, **278** : 304-307

5

Traitements de la tuberculose et évaluation des stratégies de contrôle

La tuberculose est une maladie qui se guérit sans problème à condition que les règles thérapeutiques soient respectées par le médecin (association de plusieurs antituberculeux pendant un temps adéquat) et par le malade (bonne observance du traitement). L'arsenal thérapeutique est extrêmement limité et la survenue de bacilles multirésistants complique singulièrement le traitement et la prise en charge des malades. Ces dernières années, avec le retour en force de l'intérêt pour la tuberculose au niveau mondial, un système performant d'évaluation régulière des activités de lutte contre cette maladie a été développé afin d'en assurer une meilleure maîtrise.

Traitement des différentes formes de pathologies chez l'adulte et l'enfant

Le traitement standardisé de la tuberculose, d'une durée de 6 mois, est préconisé depuis longtemps (Chrétien et Papillon, 1978) et recommandé au niveau international (BTS 2000 ; Blumberg et coll., 2003 ; OMS, 2003a). Il comprend deux phases :

- la phase intensive de 2 mois avec rifampicine (R), isoniazide (H), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E) ;
- la phase de continuation de 4 mois associant rifampicine et isoniazide.

Ce régime thérapeutique s'applique quelle que soit la forme de tuberculose (pulmonaire ou extra-pulmonaire).

Plusieurs modes d'administration des médicaments sont possibles (BTS 2000 ; Blumberg et coll., 2003 ; OMS 2003a) : quotidiennement pendant les 6 mois (BTS, 1984), ou quotidiennement pendant la première phase et 2 ou 3 fois par semaine en phase de continuation (STS/BMRC, 1985), ou 3 fois par semaine tout au long du traitement. Les posologies par produit en fonction du poids et du rythme d'administration sont données dans le tableau 5.I.

Les antituberculeux peuvent être associés dans un même comprimé et on trouve actuellement sur le marché les associations RH, RHZ et ERHZ dont

Tableau 5.1 : Doses optimales des médicaments antituberculeux essentiels (la fourchette est donnée entre parenthèses)

Produit	Dose quotidienne en mg/kg	Dose pour administration intermittente 3 fois par semaine en mg/kg
Isoniazide	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicine	10 (8-12)	10 (8-12)
Pyrazinamide	25 (20-30)	35 (30-40)
Éthambutol	15 (15-20)	30 (25-35)
Streptomycine	15 (12-18)	15 (12-18)

chaque composante a un poids proportionné aux autres. Ces associations sont recommandées lorsque le traitement quotidien est auto-administré pour faciliter l'adhésion au traitement et prévenir la monothérapie, cela afin d'éviter le développement des résistances.

Ce n'est que récemment que le consensus a été établi sur l'intérêt d'utiliser systématiquement l'éthambutol comme quatrième antituberculeux en première phase. En l'absence de résistance à l'isoniazide, cet avantage est discutable (Snider et coll., 1984 ; STS/BMRC, 1985), mais tout le problème est de prédire cette absence de résistance lors de la décision de mise au traitement.

Si la pyrazinamide ne peut pas être prescrite ou est mal tolérée, la phase de continuation devra être prolongée de 3 mois supplémentaires et le régime complet durera 9 mois.

Chez l'enfant, la crainte des effets secondaires dus à l'éthambutol paraît exagérée. S'il faut toujours se méfier d'un trouble de la vision que l'enfant ne pourra pas exprimer, ce phénomène semble rare et, chez les plus de 5 ans, le même régime standardisé est recommandé sans prendre plus de précautions que pour l'adulte (Trébucq, 1997).

L'atteinte des méninges est pratiquement la seule forme extra-pulmonaire pour laquelle on recommande en général un traitement de 9 à 12 mois (BTS, 1998 ; Blumberg et coll., 2003), toutefois quelques auteurs recommandent seulement 6 mois (Donald et coll., 1998). L'éthionamide est souvent proposé (20 mg/kg) à la place de l'éthambutol durant les deux mois de la phase initiale de traitement.

Les traitements adjuvants sont parfois recommandés. Les corticoïdes sont prescrits dans les péricardites constrictives ou non (Strang et coll., 1987 et 1988) et les méningites tuberculeuses (Humphries, 1992). Un supplément en pyridoxine n'est pas nécessaire, sauf chez les enfants nourris au sein ou malnutris (*American academy of pediatrics*, 1992).

Dans le cas de tuberculose avec infection par le VIH, le traitement recommandé de la tuberculose est identique chez les personnes séropositives ou

atteintes du sida. Cependant, le taux de rechute est parfois plus élevé, sans que l'on puisse toujours dire s'il s'agit d'une véritable rechute ou d'une réinfection (Sonnenberg et coll., 2001).

Observance du traitement

Si le régime prescrit est conforme aux recommandations internationales et que le bacille ne présente pas de résistance particulière, la guérison du patient tuberculeux dépendra principalement de l'observance du traitement, terme utilisé pour désigner la disposition du patient à suivre le traitement prescrit.

Un traitement de 6 mois, même si on le qualifie habituellement de « traitement court » par opposition aux régimes antérieurs de 12 à 18 mois, est un traitement long, qui demande de bien encadrer le malade et de lui apporter un soutien important pour obtenir une bonne observance (Rouillon 1972 ; Fox, 1983a et b).

Si certaines populations à risque de mauvaise observance sont faciles à identifier (sujets sans domicile fixe, alcoolodépendants, toxicomanes, psychopathes...), il est impossible de prédire si une personne n'appartenant pas à ces groupes à risque suivra régulièrement le traitement ou non (Sumartojo, 1993). La qualité de la relation entre le malade et l'équipe soignante, l'accueil, la prise en compte du contexte social, professionnel, familial et culturel, sont déterminants pour une bonne observance du traitement (Chrétien, 1995).

Pour améliorer l'observance, le traitement directement observé (TDO) est la technique recommandée par les instances internationales (Enarson et coll., 2000 ; Frieden et Driver, 2003 ; OMS, 2003a). Elle consiste à ce qu'une personne formée et supervisée observe le patient pendant qu'il avale ses médicaments (OMS et coll., 2001). Aux États-Unis, le TDO a prouvé son efficacité pour prévenir le développement des résistances (Weis et coll., 1994) ; il a été utilisé avec succès, notamment à New York (Fujiwara et coll., 1997), et est recommandé pour tous les patients tuberculeux (CDC, 1995). Le TDO est utilisé dans certains pays européens comme le Danemark, le Portugal, la Suisse, les pays baltes... (Migliori et coll., 1999) et son emploi est discuté en Grande-Bretagne (Barker et coll., 2003). Le TDO est très rarement employé en France et uniquement dans certains cas très spécifiques (expérience du Samu social chez les personnes sans domicile fixe). Par ailleurs, le choix de prescrire un traitement intermittent, trop difficile à prendre en auto-administration, implique qu'il soit entièrement supervisé.

D'autres méthodes sont également utilisées pour aider et inciter les patients à suivre régulièrement leur traitement, telles que l'utilisation de médicaments associés dans la même présentation, des incitatifs financiers (primes, remboursement des transports, repas gratuits) (Buchanan, 1997).

L'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) a développé dans les années 1980 un système d'évaluation des résultats de traitement de la tuberculose basé sur l'exploitation de registres où chaque ligne correspond à l'histoire diagnostique et thérapeutique d'un patient (Enarson, 1994 ; Enarson et coll., 2000). Ce système est maintenant utilisé dans beaucoup de pays et chaque année, l'OMS publie les résultats thérapeutiques des patients contagieux par pays (OMS, 2003b). En Europe de l'Ouest, l'Autriche, la Belgique, le Danemark, certains Länder allemands, la Norvège, la Suède, la Hollande, le Portugal et l'Irlande participent à cette évaluation, mais pas la France.

En France, pour les nouveaux cas de tuberculose chez les malades qui n'ont jamais reçu de traitement antituberculeux (ou reçu moins de 4 semaines d'un tel traitement), la probabilité que la souche soit résistante (résistance primaire) à au moins un des antibiotiques du traitement standard est de 10 % au plus (isoniazide : = 5 % ; rifampicine : < 1 %). Indéniablement, la reprise de la diminution des cas déclarés de tuberculose en France, le faible nombre de cas multirésistants (environ 50 par an) et le faible taux de résistance primaire à l'isoniazide (< 5 %) sont des indicateurs indirects d'une qualité acceptable de l'observance en France. La technique du TDO devrait cependant être encouragée pour les populations que l'on sait à haut risque de non-observance (personnes marginalisées sans domicile fixe, alcoolodépendants, toxicomanes...). Aussi, une évaluation régulière du devenir des malades mis au traitement permettrait de disposer en continu d'un indicateur de la qualité des services pour la maîtrise de la maladie, conformément aux recommandations européennes (Veen et coll., 1998 ; Schwoebel et coll., 2000), et d'adapter la prise en charge des malades tuberculeux (InVS, 2002).

Traitement préventif des cas contacts

Les personnes de l'entourage proches des malades porteurs de tuberculose contagieuse sont les plus exposées au risque de tuberculose. Lorsqu'elles sont infectées, c'est dans la période qui suit immédiatement l'infection qu'elles ont le plus grand risque de développer la tuberculose maladie.

Pour prévenir l'apparition de la maladie, il est recommandé de traiter l'infection tuberculeuse que l'on identifie par le test tuberculinique. Selon les recommandations du Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France 2002-2003 (Bouvet et coll., 2003), il est conseillé de traiter :

- les adultes de plus de 15 ans ayant fait un virage récent ;
- les adultes immunodéprimés ;
- les enfants de moins de 15 ans ayant une IDR (intradermoréaction à la tuberculine) positive, d'autant plus que la positivation est récente (moins de 2 ans) et forte (plus de 15 mm).

Il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus sur le meilleur traitement à entreprendre. Les schémas proposés sont :

- isoniazide 5 mg/kg par jour pendant 6 à 12 mois ;
- rifampicine 10 mg/kg et isoniazide 5 mg/kg par jour pendant 3 mois ;
- rifampicine 10 mg/kg et pyrazinamide 20 mg/kg par jour pendant 2 mois ;
- rifampicine 10 mg/kg par jour pendant 4 mois.

Souches résistantes et multirésistantes

La multirésistance (MDR pour *multidrug resistance*) est définie comme la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* à au moins l'isoniazide et la rifampicine, les deux antituberculeux les plus puissants. Elle est dite primaire lorsqu'elle s'observe sur des souches de *M. tuberculosis* isolées de malades n'ayant jamais été traités ou ayant été traités pendant moins de 4 semaines. Elle est dite acquise ou secondaire lorsque les malades ont reçu 4 semaines ou plus de traitement antibiotique antérieur (OMS, 1997). Sa présence compromet gravement la guérison du malade car les médicaments pour traiter ces cas sont peu efficaces, toxiques, chers et doivent être donnés pour 18 à 24 mois. Il semble cependant que de nouvelles fluoroquinolones représentent de véritables espoirs pour enrichir l'arsenal thérapeutique (Gosling et coll., 2003).

Les épidémies particulièrement importantes de tuberculose à germes multirésistants à la fin des années 1980 dans les grandes villes des États-Unis (Frieden et coll., 1993) ont attiré l'attention des décideurs internationaux sur la tuberculose et particulièrement sur les formes multirésistantes. Le démantèlement des réseaux de prise en charge des tuberculeux, lié à l'idée erronée que la tuberculose n'était plus un problème de santé publique, a été la principale cause de ces épidémies (Reichman, 1991). L'expérience américaine a montré que des efforts bien coordonnés, principalement orientés vers une prise en charge efficace des cas de tuberculose tout venant, permettaient de ne pas créer de nouveaux cas multirésistants (résistance acquise) et de maîtriser ainsi l'épidémie ; le coût en a été très important (Frieden et coll., 1995).

Un programme mondial pour la surveillance de la résistance aux antituberculeux a été initié sous l'égide de l'OMS et de l'UICMR. Les résultats des enquêtes ont montré que la résistance à l'un des quatre antituberculeux systématiquement testés (isoniazide, rifampicine, streptomycine, éthambutol) était retrouvée dans tous les pays ayant participé à ces études, mais à des niveaux très différents. Le taux de multirésistance est en général faible, ce qui peut en partie être expliqué par la disponibilité très récente de la rifampicine dans la plupart des pays à faibles revenus. Néanmoins, dans les pays baltes, en Côte d'Ivoire, en Iran, dans différentes régions de Russie et de Chine, le taux de multirésistance pour les « malades jamais traités » est

supérieur à 5 % ; il est évidemment beaucoup plus élevé pour les malades qui ont déjà suivi un traitement antituberculeux pendant plus d'1 mois et dans les pays où la résistance primaire est importante (Pablos-Méndes et coll., 1998 ; Espinal et coll., 2001).

En France, depuis 1992 (Schwoebel et coll., 1998), des enquêtes annuelles, menées par le Centre national de référence de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, permettent de recenser auprès des laboratoires de France métropolitaine et d'outre-mer la très grande majorité des cas de tuberculose à culture positive et MDR. L'incidence moyenne des tuberculoses MDR est de 46 cas par an (taux de prévalence moyen de 0,7 %) et est en légère augmentation depuis 1997 (tableaux 5.II, 5.III et 5.IV) (Robert et coll., 2003). La majorité de ces cas sont de sexe masculin (70 %), nés à l'étranger (56 %) et ont déjà été longuement traités avant la découverte de leur MDR (66 %). La co-infection par le VIH, présente chez 21 % des cas, est

Tableau 5.II : Prévalence annuelle des cas de tuberculose à bacilles multirésistants (MDR) parmi les cas à culture positive en France depuis 1992 (d'après Robert et coll., 2003)

	Année de déclaration										
	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Cas de tuberculose MDR	48	40	58	40	29	26	39	49	51	48	79
Total des cas à culture positive	8 441	8 539	7 751	7 119	6 441	5 917	5 766	5 597	5 569	5 445	5 609
%	0,6	0,5	0,7	0,6	0,5	0,4	0,7	0,9	0,9	0,9	1,4

Tableau 5.III : Nombre et année du premier signalement des cas de tuberculose MDR déclarés chaque année en France depuis 1992 (d'après Robert et coll., 2003)

Année de signalement	Nombre de cas signalés	Nombre de cas signalés pour la première fois en											
		1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	
1992	48	48											
1993	40	7	33										
1994	58	8	6	44									
1995	40	3	7	4	26								
1996	29	1	0	3	3	22							
1997	2	2	1	1	0	4	18						
1998	39	1	0	2	1	1	3	31					
1999	49	1	0	0	1	0	0	2	45				
2000	51	2	0	0	2	0	0	3	2	42			
2001	48	0	0	0	0	0	0	0	1	6	41		
2002	79	0	1	0	0	0	1	0	0	2	3	72	

Tableau 5.IV : Principales caractéristiques des 262* cas de tuberculose à bacilles multirésistants (MDR) déclarés en France de 1992 à 1999 (d'après Robert et coll., 2003)

Caractéristiques	Total		Cas déjà traités (MDR acquise)		Nouveaux cas (MDR primaire)	
	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)
Total	262	100	174	66	88	34
Pays de naissance connu :	260**	100	172	100	88	100
France	115	44	76	44	39	44
étranger	145	56	96	56	49	56
Sérologie VIH connue :	222	100	143	100	79	100
positive	53	24	29	20	24	30
négative	169	76	114	80	55	70
Localisation connue :	262	100	174	100	88	100
pulmonaire	205	78	144	83	61	69
extra-pulmonaire	19	7	10	6	9	10
mixte	38	15	20	11	18	21
Sensibilité aux autres antibiotiques connue :	262	100	174	100	88	100
S à SM et EMB	100	38	70	40	30	34
R à SM seule	78	29	50	29	28	32
R à EMB seul	18	7	10	6	8	9
R à SM et EMB	66	26	44	25	22	25

* plus 2 malades dont les antécédents thérapeutiques sont inconnus ; ** plus 2 malades dont le pays de naissance est inconnu

S : sensible ; R : résistant ; SM : streptomycine ; EMB : éthambutol

associée avec la tuberculose MDR primaire. Parmi les cas MDR, 16 % ont fait l'objet de déclarations annuelles répétées, ce qui suggère qu'ils sont restés longtemps des sources d'infection MDR. Les auteurs concluent que la prévalence faible et relativement stable des cas MDR reflète le traitement adéquat des nouveaux cas de tuberculose en France ; en revanche, le fait que 16 % des cas MDR soient restés culture positive pendant plusieurs années suggère que des actions spécifiques devraient être menées pour traiter ces patients MDR.

Dispositifs internationaux de maîtrise de la tuberculose et leur évaluation

Avec les succès considérables enregistrés dans la lutte contre la tuberculose dans les pays riches après l'arrivée des antituberculeux, la tuberculose n'était plus considérée comme une priorité au niveau mondial. Le démantèlement des services spécialisés et l'irruption du VIH ont provoqué une recrudescence

catastrophique du nombre de cas aux États-Unis à la fin des années 1980 (Frieden et coll., 1993). Parallèlement, dans les pays à faibles revenus, le poids de la tuberculose a été réévalué (Styblo et Rouillon, 1981) et de nouvelles méthodes de lutte ont été mises en œuvre (Styblo, 1988 ; Enarson et Ait-Khaled, 1996). En 1993, l'OMS a déclaré l'état d'urgence face à la tuberculose et a promu la stratégie DOTS (*Directly observed treatment-short course*) au niveau international pour maîtriser la tuberculose. Cette stratégie comprend (OMS et coll., 2001) :

- l'engagement du gouvernement à soutenir l'ensemble des activités de lutte contre la tuberculose ;
- la détection des cas par l'examen microscopique des frottis des crachats des patients symptomatiques se présentant dans les services de santé ;
- l'utilisation de la chimiothérapie standardisée de courte durée (6 à 8 mois) pour au moins tous les patients dont les frottis des crachats sont positifs à l'examen microscopique direct. Une bonne prise en charge des cas comprend le traitement directement observé (TDO) durant la phase intensive du traitement pour tous les nouveaux cas à microscopie positive, durant la phase de continuation du traitement si elle contient de la rifampicine, et pendant tout le protocole de re-traitement ;
- un approvisionnement régulier et ininterrompu pour tous les antituberculeux essentiels ;
- un système standardisé d'enregistrement et de déclaration des cas qui permette l'évaluation du dépistage et du résultat de traitement de chaque patient, et du programme de lutte dans son ensemble.

Objectifs de la lutte contre la tuberculose fixés par l'Assemblée mondiale de la santé

L'Assemblée mondiale de la santé (WHA, 1993) a fixé deux grands objectifs :

- guérir 85 % des cas à frottis positifs dépistés ;
- dépister 70 % des nouveaux cas estimés de tuberculose pulmonaire à microscopie positive.

Le regain d'intérêt pour la lutte antituberculeuse et les progrès réalisés au cours des dix dernières années ont été considérables : en 2001, 155 pays avaient officiellement adopté la stratégie DOTS, la proportion de la population mondiale couverte par cette stratégie est passée de 22 % en 1995 à 61 % en 2001 (OMS, 2003a et b).

Selon le même rapport, 82 % des cas contagieux déclarés en 2000 ont été guéris, ce qui est proche de l'objectif de 85 % fixé pour 2005 par l'Assemblée mondiale de la santé. Cependant, les 1,2 millions de cas à frottis positifs déclarés au niveau mondial en 2001 ne représentent que 32 % de l'incidence estimée ; les tendances actuelles ne permettent pas d'espérer atteindre le taux de 70 % de dépistage en 2005 (Dye et coll., 2003). Si cette stratégie n'est pas

remise en cause (Dye et coll., 1998 ; Grosset, 1999), son succès se heurte à la faiblesse, voire à la dégradation, des systèmes de santé publique dans les pays à faibles revenus. Par ailleurs, l'épidémie de VIH/sida entraîne une augmentation considérable du nombre de cas de tuberculose, tout particulièrement en Afrique subsaharienne (Corbett et coll., 2003 ; Godfrey-Faussett et Ayles, 2003), y compris dans le personnel de santé (Harries et coll., 2002). La recherche active de cas de tuberculose dans certaines populations à haut risque, l'engagement de la médecine privée, la chimiothérapie préventive pour les séropositifs, la meilleure prise en charge des sidéens font partie des pistes actuellement explorées (Murray et Salomon, 1998 ; De Cock et coll., 1999 ; Raviglione et Pio, 2002).

La maîtrise de la tuberculose dans les pays développés est très dépendante de sa maîtrise dans les pays à faibles revenus car dans plusieurs pays d'Europe occidentale (Danemark, Luxembourg, Hollande, Norvège, Suède, Suisse) le nombre total de cas de tuberculose chez les personnes nées à l'étranger est plus élevé que chez les autochtones (EuroTB, 2002). Des dispositifs ont été mis en place dans différents pays pour diagnostiquer, déclarer (Rieder et coll., 1996) et traiter rapidement la tuberculose dans les populations immigrées (Zellweger, 1999).

Indéniablement, l'excellent rapport coût-efficacité des programmes antituberculeux est une des causes importantes du regain d'intérêt pour la tuberculose au niveau mondial (Murray et coll., 1990 et 1991). La publication du rapport de la Banque mondiale entérinant cette analyse a stimulé l'intérêt des décideurs pour investir dans ces programmes (*World Bank*, 1993). Depuis, 55 études sur le coût ou le rapport coût-efficacité ont été menées et toutes encouragent le soutien à la lutte contre la tuberculose (Floyd, 2003). Ces analyses économiques sont relativement facilitées par la bonne organisation des données nécessaires à l'évaluation permanente des programmes.

Au niveau mondial, la création du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme témoigne de l'intérêt international pour la tuberculose.

En conclusion, la tuberculose est revenue ces dernières années au premier plan des préoccupations sanitaires au niveau international. Son traitement est en règle générale efficace et bien codifié, mais il reste long (6 mois ou plus) ce qui nécessite de soutenir le patient pendant sa thérapie, tout particulièrement lorsque ce malade est socialement marginalisé. On ne dispose pas en France d'outils pour évaluer régulièrement le résultat des traitements, comme recommandé au niveau européen, ce qui est regrettable. Bien que les cas de résistance sévère et simultanée à plusieurs antituberculeux soient relativement rares, indiquant indirectement une bonne observance du traitement, ces patients multirésistants ne sont pas traités de manière optimale et des actions spécifiques devraient être menées pour améliorer leur prise en charge thérapeutique. Le traitement préventif des personnes récemment

infectées est une stratégie fortement recommandée pour prévenir le développement de la tuberculose maladie.

BIBLIOGRAPHIE

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992, **89** : 161-165

BARKER RD, GLYN-JONES J, BOTHAMLEY G. DOT for all patients with smear-positive pulmonary TB in London ? *Thorax* 2003, **58** : 91

BLUMBERG HM, BURMAN WJ, CHAISSON RE, DALEY CL, ETKIND SC et coll. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America : Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, **167** : 603-662

BOUVET E, JARLIER V, VINCENT V, GAUDELUS J, BILLY C et coll. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. *Rev Mal Respir* 2003, **20** : 7S43-7S44

BTS (BRITISH THORACIC SOCIETY). A controlled trial of six-months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report ; results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest* 1984, **78** : 330-336

BTS (BRITISH THORACIC SOCIETY). Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom : recommendations 1998. *Thorax* 1998, **53** : 536-548

BTS (BRITISH THORACIC SOCIETY). Management of opportunist and mycobacterial infections : Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 2000, **55** : 210-218

BUCHANAN RJ. Compliance with tuberculosis drug regimens : incentives and enablers offered by public health departments. *Am J Public Health* 1997, **87** : 2014-2017

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Essential components of a tuberculosis prevention and control program. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 1995, **44** (RR-11) : 1-16

CHRÉTIEN J, PAPILLON F. Traitement de la tuberculose pulmonaire. *Thérapie* 1978, **3** : 251-266

CHRÉTIEN J. Comment augmenter l'observance ? Schémas thérapeutiques, mesure de l'observance, risques améliorations proposées. *Med Mal Infect* 1995, **25** : 349-357

CORBETT EL, WATT CJ, WALKER N, MAHER D, WILLIAMS BG et coll. The growing burden of tuberculosis : global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003, **163** : 1009-1021

DE COCK KM, CHAISSON RE. Will DOTS do it ? A reappraisal of tuberculosis control in countries with high rates of HIV infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999, **3** : 457-465

- DONALD PR, SCHOEMAN JF, VAN ZYL LE, DE VILLIERS JN, PRETORIUS M et coll. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, **9** : 704-711
- DYE C, GARNETT GP, SLEEMAN K, WILLIAMS BG. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet* 1998, **352** : 1886-1891
- DYE C, WATT CJ, BLEED DM, WILLIAMS BG. What is the limit to case detection under the DOTS strategy for tuberculosis control ? *Tuberculosis (Edinb)* 2003, **83** : 35-43
- ENARSON DA. Strategies for the fight against tuberculosis. *Pneumology* 1994, **48** : 140-143
- ENARSON DA, AIT-KHALED N. Principes et organisation de la lutte antituberculeuse. *Rev Prat* 1996, **46** : 1368-1373
- ENARSON DA, RIEDER HL, ARNADOTTIR T, TRÉBUCQ A. Prise en charge de la tuberculose. Guide pour les pays à faibles revenus. 5^e édition. Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires. Paris 2000. <http://www.uictmr.org/pdf/en/guides—publications/tb—guide—2000—fr.pdf>
- ESPINAL M, LASZLO A, SIMONSEN L, BOULAHBAL F, KIM SJ et coll. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med* 2001, **344** : 1294-1303
- EUROTB. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1999. March 2002. <http://www.eurotb.org/>
- FLOYD K. Cost and effectiveness--the impact of economic studies on TB control. *Tuberculosis (Edinb)* 2003, **83** : 187-200
- FOX W. Compliance of patients and physicians : experience and lessons from tuberculosis-I. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983a, **287** : 33-35
- FOX W. Compliance of patients and physicians : experience and lessons from tuberculosis-II. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983b, **287** : 101-105
- FRIEDEN TR, STERLING T, PABLOS-MENDEZ A, KILBURN JO, CAUTHEN GM et coll. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993, **328** : 521-526
- FRIEDEN TR, FUJIWARA PI, WASHKO RM, HAMBURG MA. Tuberculosis in New York City--turning the tide. *N Engl J Med* 1995, **333** : 229-233
- FRIEDEN TR, DRIVER CR. Tuberculosis control : past 10 years and future progress. *Tuberculosis (Edinb)* 2003, **83** : 82-85
- FUJIWARA PI, LARKIN C, FRIEDEN TR. Directly observed therapy in New York City. History, implementation, results, and challenges. *Clin Chest Med* 1997, **18** : 135-148
- GODFREY-FAUSSETT P, AYLES H. Can we control tuberculosis in high HIV prevalence settings ? *Tuberculosis (Edinb)* 2003, **83** : 68-76
- GOSLING RD, UISO LO, SAM NE, BONGARD E, KANDUMA G et coll. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 **168** : 1342-1345
- GROSSET J. Quelle(s) stratégie(s) pour l'éradication de la tuberculose ? *Bull Acad Natl Med* 1999, **183** : 1317-1332

HARRIES AD, HARGREAVES NJ, GAUSI F, KWANJANA JH, SALANIPONI FM. High death rates in health care workers and teachers in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002, **96** : 34-37

HUMPHRIES M. The management of tuberculous meningitis. *Thorax* 1992, **47** : 577-581

INVS (INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE). Les cas de tuberculose déclarés en France en 2000. In : Surveillance nationale des maladies infectieuses 1998-2000. InVS, Département des maladies infectieuses, 2002 : 233-237. <http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/SNMI-p197-342.pdf>

MIGLIORI GB, RAVIGLIONE MC, SCHABERG T, DAVIES PD, ZELLWEGER JP et coll. Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organisation (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Europe Region. *Eur Respir J* 1999, **14** : 978-992

MURRAY CJL, STYBLO K, ROUILLON A. Tuberculosis in developing countries : burden, intervention and cost. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990, **65** : 6-24

MURRAY CJ, DEJONGHE E, CHUM HJ, NYANGULU DS, SALOMAO A, STYBLO K. Cost effectiveness of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in three sub-Saharan African countries. *Lancet* 1991, **338** : 1305-1308

MURRAY CJL, SALOMON JA. Expanding the WHO tuberculosis control strategy : rethinking the role of active case-finding. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, **2** : S9-S15

OMS. Guide pour la surveillance de la résistance bactérienne aux médicaments anti-tuberculeux. WHO/TB/96.216. Organisation mondiale de la santé, Genève 1997

OMS (WHO), INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE ; ROYAL NETHERLANDS TUBERCULOSIS ASSOCIATION. Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, **5** : 213-215

OMS (WHO). Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. WHO/CDS/TB 2003.313. World Health Organization, Geneva 2003a
<http://www.who.int/gtb/publications/ttgnp/PDF/2003.313.pdf>

OMS (WHO). Who Report 2003. Global Tuberculosis Control. WHO/CDS/TB/2003.316. World Health Organization, Geneva 2003b
<http://www.who.int/gtb/publications/globrep03/pdf/tb—reprint—final.pdf>

PABLOS-MÉNDES A, RAVIGLIONE MC, LASZLO A, BINKIN N, RIEDER HL et coll. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998, **338** : 1641-1649

RAVIGLIONE MC, PIO A. Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001. *Lancet* 2002, **359** : 775-780

REICHMAN LB. The U-shaped curve of concern. *Am Rev Respir Dis* 1991, **144** : 741-742

RIEDER HL, WATSON JM, RAVIGLIONE MC, FORSSBOHM M, MIGLIORI GB et coll. Surveillance of tuberculosis in Europe. Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Respir J* 1996, **9** : 1097-1104

ROBERT J, TRYSTRAM D, TRUFFOT C, GROSSET J. La multirésistance (MDR) de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques en France depuis 1992. *Med Mal Infect* 2003, **33** : 183s-187s

ROUILLON A. Motivation. Bulletin de l'UICMTMR 1972, **47** : 72-87

SCHWOEBEL V, DECLUDT B, DE BENOIST AC, HAEGHEBAERT S, TORREA G et coll. Multi-drug resistant tuberculosis in France 1992-1994 : two case-control studies. *BMJ* 1998, **317** : 630-631

SCHWOEBEL V, LAMBREGTS CS, MORO ML, DROBNIOWSKI F, HOFFNER SE et coll. European recommendations on surveillance of antituberculosis drug resistance. *Euro Surveill* 2000, **5** : 104-106

SNIDER DE, GRACZYK J, BEK E, ROGOWSKI J. Supervised six-months treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampin, and pyrazinamide with and without streptomycin. *Am Rev Respir Dis* 1984, **130** : 1091-1094

SONNENBERG P, MURRAY J, GLYNN JR, SHEARER S, KAMBASHI B et coll. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure : a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001, **358** : 1687-1693

STRANG JI, KAKAZA HH, GIBSON DG, GIRLING DJ, NUNN AJ, FOX W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987, **2** : 1418-1422

STRANG JI, KAKAZA HH, GIBSON DG, ALLEN BW, MITCHISON DA et coll. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988, **2** : 759-764

STS/BMRC (SINGAPORE TUBERCULOSIS SERVICE/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL). Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1985, **132** : 374-378

STYBLO R, ROUILLON A. Estimations de l'incidence de la tuberculose pulmonaire à frottis positives. Inadéquation des rapports mondiaux. *Bull Int Union Tuberc* 1981, **56** : 129-138

STYBLO K. Aperçu général et évaluation épidémiologique de la situation actuelle de la tuberculose dans le monde et particulièrement de la lutte antituberculeuse dans les pays en développement. *Bull Int Union Tuberc* 1988, **63** : 41-47

SUMARTOJO E. When tuberculosis treatment fails : a social behavioural account of patient adherence. *Am Rev Respir Dis* 1993, **147** : 1311-1320

TRÉBUCQ A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children ? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997, **1** : 12-15

VEEN J, RAVIGLIONE M, RIEDER HL, MIGLIORI GB, GRAF P et coll. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998, **12** : 505-510

WEIS SE, SLOCUM PC, BLAIS FX, KING B, NUNN M et coll. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994, **330** : 1179-1184

WHA (WORLD HEALTH ASSEMBLY). 46th World Health Assembly, Geneva 1993. Resolution 46.36

WORLD BANK. Investing in health. World Development Report 1993. Oxford University Press, New York 1993

ZELLWEGER JP. How can tuberculosis among immigrants be managed in Europe ? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999, **3** : 551-552

6

Épidémiologie de la tuberculose en France

La France est un pays de faible endémie de tuberculose. En 2002, 6 322 cas de tuberculose ont été déclarés (Che et coll., 2004). Par rapport à l'année précédente, l'incidence est stable. Le taux d'incidence le plus élevé se situe en Île-de-France, où l'on trouve 27,1 cas pour 100 000 habitants alors que la moyenne sur l'ensemble du pays (hors Île-de-France) est 6,7 pour 100 000. Ce taux est à mettre en relation avec le nombre d'immigrants et réfugiés de pays où la prévalence de la maladie est élevée.

Évolution de l'incidence

De 1972 à 1988, le nombre de cas de tuberculose notifiés en France métropolitaine a diminué de 71 % (de 31 167 à 9 191 cas). Le taux d'incidence est passé de 60 cas pour 100 000 habitants en 1972 à 16 cas pour 100 000 en 1988, avec une décroissance régulière de l'incidence d'environ 7 % par an. Cette évolution se ralentit à moins de 2,5 % par an entre 1988 et 1991. Au début des années 1990 a été observé un renversement de tendance avec une augmentation du nombre de cas déclarés de 11 % entre 1991 et 1993 dont les causes sont multifactorielles : dégradation des conditions socio-économiques touchant plus particulièrement certaines populations, migration en provenance de pays à forte endémie tuberculeuse et effet amplificateur de l'épidémie VIH/sida.

Le taux d'incidence a ensuite de nouveau diminué de 9 % en moyenne par an jusqu'en 1997 (figure 6.1). Depuis cette date, il est stable à environ 11 cas pour 100 000 (10,5 cas pour 100 000 en 2002) en France métropolitaine. Au total, en 2002, 6 322 cas de tuberculose ont été déclarés en France (France métropolitaine : 6 162 cas, départements d'outre-mer : 160 cas).

Données épidémiologiques en 2002

L'incidence de la tuberculose peut varier très fortement selon les groupes de population.

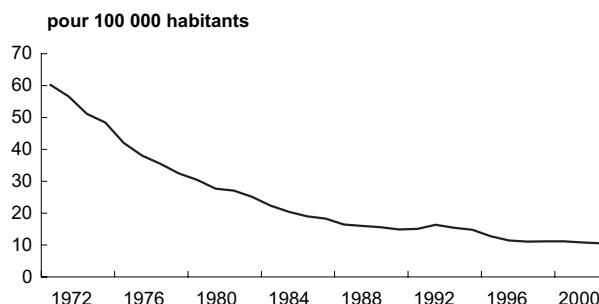


Figure 6.1 : Taux d'incidence de la tuberculose en France métropolitaine, 1972-2002 (d'après Che et coll., 2004)

Répartition géographique

En France métropolitaine en 2002, l'Île-de-France a un taux d'incidence quatre fois supérieur à la moyenne nationale hors Île-de-France (27,1/100 000 *versus* 6,7/100 000) (Che et coll., 2004). Ce taux est resté stable depuis 1997. Toutes les autres régions, sauf Provence-Alpes-Côte-d'Azur (10,3/100 000), ont des taux d'incidence inférieurs à 10,0/100 000. Les données d'incidence par région ainsi que l'évolution annuelle moyenne depuis 1997 sont présentées dans le tableau 6.I.

En 2002, 1 151 cas de tuberculose ont été déclarés à Paris (54,1/100 000) et 435 (31,5/100 000) en Seine-Saint-Denis, ces deux départements ayant l'incidence la plus élevée en France métropolitaine (tableau 6.II).

Dans les départements d'outre-mer (DOM), le taux d'incidence pour l'année 2002 est faible aux Antilles, il est proche de la moyenne de la France métropolitaine à la Réunion, mais nettement plus élevé en Guyane (24,9/100 000) (tableau 6.III).

Répartition par sexe et âge

En 2002, le taux d'incidence augmente avec l'âge pour atteindre 19,7 cas pour 100 000 personnes de 75 ans et plus en France métropolitaine. L'âge médian est de 42 ans et 62 % des cas sont de sexe masculin.

En Île-de-France, les sujets sont plus jeunes (âge médian : 36 ans) et 67 % des cas sont de sexe masculin. Le taux d'incidence y atteint 43,3 cas pour 100 000 personnes âgées de 25 à 39 ans *versus* 6,8 pour l'ensemble de la France métropolitaine hors Île-de-France ($p < 0,01$).

Tableau 6.1 : Taux d'incidence de la tuberculose déclarée par région en France métropolitaine et évolution annuelle moyenne depuis 1997 (d'après Che et coll., 2004)

Régions	Incidence pour 100 000 habitants		
	1997	2002	Variation moyenne annuelle 1997-2002 (%)
Île-de-France	26,7	27,1	0
Provence-Alpes-Côte-d'Azur	10,8	10,3	- 1
Alsace	11,4	8,1	- 7
Bretagne	12,6	8,0	- 9
Bourgogne	7,5	7,8	+ 1
Centre	8,7	7,7	- 2
Corse	9,6	7,3	- 5
Haute-Normandie	7,0	7,1	0
Rhône-Alpes	7,6	7,1	- 1
Languedoc-Roussillon	6,7	6,7	0
Champagne-Ardenne	6,8	6,6	- 1
Midi-Pyrénées	4,9	6,5	+ 6
Picardie	6,9	6,5	- 1
Lorraine	7,1	5,8	- 4
Auvergne	5,3	5,7	+ 1
Nord-Pas-de-Calais	6,7	5,5	- 4
Aquitaine	8,4	5,2	- 9
Limousin	7,0	5,2	- 6
Pays de la Loire	8,0	4,9	- 9
Basse-Normandie	6,5	4,8	- 6
Franche-Comté	6,5	4,8	- 6
Poitou-Charentes	5,4	4,4	- 4
Moyenne France métropolitaine	11,5	10,5	- 2

Nationalité et pays de naissance

En 2002, la nationalité est renseignée pour 5 346 cas (84,6 %) et les personnes de nationalité étrangère représentent 40,6 % des cas de tuberculose déclarés (2 170/5 346) alors qu'elles constituent moins de 6 % de la population totale.

En France métropolitaine, le taux d'incidence est de 5,6 cas pour 100 000 personnes de nationalité française et de 64,9 cas pour 100 000 personnes de nationalité étrangère. Les personnes de nationalité étrangère de 25 à 39 ans sont les plus touchées avec un taux d'incidence de 111,3 cas pour 100 000, en très forte progression par rapport aux années précédentes. Le taux d'incidence chez les jeunes de 15-24 et 25-39 ans de nationalité étrangère est 23 fois supérieur à celui observé chez les jeunes de

Tableau 6.II : Taux d'incidence de la tuberculose déclarée en Île-de-France et évolution annuelle moyenne depuis 1997 (d'après Che et coll., 2004)

Départements	Incidence pour 100 000 habitants		
	1997	2002	Variation moyenne annuelle 1997-2002 (%)
Paris*	48,7	54,1	+ 2
Seine-Saint-Denis	37,4	31,5	- 3
Hauts-de-Seine	25,7	26,7	+ 1
Val-d'Oise	20,7	26,2	+ 5
Val-de-Marne	25,8	22,3	- 3
Essonne	14,5	14,9	+ 1
Seine-et-Marne	10,0	10,8	+ 1
Yvelines	12,8	10,3	- 4
Moyenne Île-de-France	26,7	27,1	0

* Ces données tiennent compte des cas de l'épidémie survenue dans un foyer de migrants en 2002 et ayant touché 80 personnes.

Tableau 6.III : Taux d'incidence de la tuberculose déclarée dans les départements d'outre-mer et évolution annuelle moyenne depuis 1997 (d'après Che et coll., 2004)

Départements	Incidence pour 100 000 habitants		
	1997	2002	Variation moyenne annuelle 1997-2002 (%)
Guyane	14,7	24,9	+ 11
Réunion	13,5	11,5	- 3
Martinique	5,6	5,5	0
Guadeloupe	5,1	4,5	- 3
Moyenne DOM	9,4	9,6	0

nationalité française du même âge (88,6/100 000 *versus* 3,8/100 000 et 111,3/100 000 *versus* 4,7/100 000 respectivement) (tableau 6.IV). Entre 1997 et 2002, le taux annuel moyen de variation est de - 6 % chez les personnes de nationalité française et + 8 % chez celles de nationalité étrangère (figure 6.2). Le taux annuel moyen de variation entre 1997 et 2002 passe même à + 19 % pour les sujets de nationalité étrangère de 15-24 ans.

En 2002, l'incidence pour les enfants de nationalité française est 2,7 pour 100 000 entre 0 et 4 ans et 1,2 pour 100 000 entre 5 et 14 ans ; pour les enfants de nationalité étrangère, elle est 20,4 pour 100 000 entre 0 et 4 ans et 10,7 pour 100 000 entre 5 et 14 ans (données InVS).

Tableau 6.IV : Taux d'incidence selon l'âge et la nationalité, France métropolitaine, 1997-2002 (d'après Che et coll., 2004)

Âge (ans)	Nationalité française				Nationalité étrangère			
	1997		2002		1997		2002	
	N	Incidence/10 ⁵	N	Incidence/10 ⁵	N	Incidence/10 ⁵	N	Incidence/10 ⁵
0-14	175	1,7	161	1,6	51	6,8	59	13,6
15-24	290	3,6	274	3,8	186	36,5	319	88,6
25-39	857	7,2	560	4,7	667	69,6	973	111,3
40-59	1 157	9,4	809	5,7	444	46,5	511	48,7
≥ 60	1 812	16,8	1 272	10,7	236	58,1	257	47,9
Total	4 291	8,1	3 076	5,6	1 584	44,2	2 119	64,9

Les taux d'incidence les plus élevés chez les personnes de nationalité étrangère sont observés en Île-de-France (108,2/100 000), avec un taux de 198,9 pour 100 000 à Paris, 105,5 pour 100 000 en Seine-Saint-Denis, 104,2 pour 100 000 dans le Val-de-Marne. Dans les autres départements d'Île-de-France et régions de la France métropolitaine, ce taux varie entre 23 et 82 cas pour 100 000 selon les départements.

En Île-de-France, l'incidence chez les personnes de nationalité étrangère de 25 à 39 ans est de 178,6 cas pour 100 000 soit plus de 3 fois celle observée au niveau national hors Île-de-France dans cette population (56,6/100 000).

Groupes à risque

L'analyse des données issues de la déclaration obligatoire en 2002 permet de caractériser les groupes les plus à risque. L'âge et la nationalité sont des facteurs déterminants à prendre en compte. Si l'on observe l'évolution de l'incidence depuis 10 ans selon ces caractéristiques, on peut schématiquement distinguer trois types de populations (figure 6.2) :

- les sujets de nationalité française, quel que soit l'âge ;
- les sujets de nationalité étrangère de moins de 15 ans et de plus de 39 ans ;
- les sujets de nationalité étrangère de 15 à 39 ans.

Le premier groupe est associé à une faible incidence (< 10 cas pour 100 000 habitants), en constante décroissance depuis 10 ans (5,6/100 000 en 2002 *versus* 11,5/100 000 en 1993).

Le deuxième groupe se caractérise par une incidence élevée (autour de 50 cas pour 100 000 habitants) mais décroissante depuis 10 ans.

Enfin, chez les sujets de nationalité étrangère de 15-39 ans, l'incidence est élevée (environ 100 cas pour 100 000 habitants) et en nette progression depuis 1997. Au sein de ce sous-groupe, les hommes sont principalement touchés.

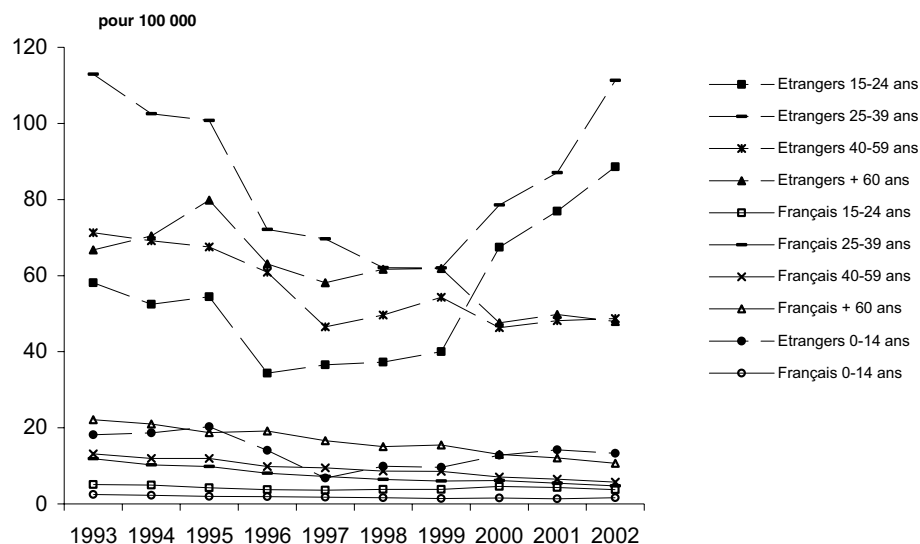


Figure 6.2 : Taux d'incidence de la tuberculose selon la nationalité et l'âge en France métropolitaine, 1993-2002 (données InVS, 2004)

D'autres populations sont également connues pour être à haut risque de tuberculose, mais les données dont on dispose ne sont que parcellaires. Les sujets sans domicile fixe constituent par exemple un groupe particulièrement exposé et les rares études font état d'une incidence dans cette population pouvant atteindre plus de 200 cas pour 100 000 (Moss et coll., 2000 ; Samu social, 2000). De même, les sujets en situation de précarité économique et sociale sont particulièrement à risque et il a été à plusieurs reprises démontré que la survenue de la maladie était associée à la dégradation des conditions économiques et sociales (El Sahly et coll., 2001 ; Emmanuelli et Grosset, 2003 ; Van Helden, 2003).

Formes cliniques

Les formes pulmonaires isolées ou associées représentent, en 2002, 72,2 % des cas et les formes extra-pulmonaires isolées 26,7 % (1,1 % des cas ne sont pas renseignés) (tableau 6.V). Les formes pulmonaires isolées sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes (63,6 % *versus* 55,6 %, $p < 0,01$). Une différence est également observée entre les patients nés à l'étranger, parmi lesquels 44,4 % ont une localisation extra-pulmonaire isolée ou associée, et les patients nés en France, pour lesquels cette proportion est de 32,3 % ($p < 0,01$).

Tableau 6.V : Formes cliniques selon l'âge, France entière, 2002 (données InVS, 2004)

Âge (ans)	Formes pulmonaires isolées	Formes extra-pulmonaires isolées	Formes mixtes	Total (dont formes inconnues)
0-4	69 (56,6 %)	29 (23,8 %)	17 (13,9 %)	122
5-14	74 (47,7 %)	55 (35,5 %)	21 (13,5 %)	155
15-24	444 (59,4 %)	208 (27,8 %)	87 (11,6 %)	747
25-39	1 123 (58,9 %)	514 (27,0 %)	254 (13,3 %)	1 906
40-59	1 025 (63,4 %)	406 (25,1 %)	161 (10,0 %)	1 617
≥ 60	1 091 (62,1 %)	467 (26,6 %)	186 (10,6 %)	1 756
Total	3 835 (60,1 %)	1 686 (26,7 %)	728 (11,5 %)	6 322

Méningites tuberculeuses

De 1992 à 2002, 62 cas de méningite tuberculeuse chez des enfants de moins de 15 ans ont été déclarés, soit environ 6 cas par an en moyenne (2 à 9 cas par an ; tableau 6.VI), représentant suivant les années de 0,03 % à 0,1 % de l'ensemble des cas cliniques de tuberculose. Parmi ces 62 cas, 36 (58 %) avaient moins de 5 ans et 26 (42 %) étaient âgés de 5 à 14 ans. Parmi les enfants pour lesquels on connaît le statut vaccinal (76 %), 28 avaient été vaccinés, sans que l'on connaisse la technique vaccinale utilisée. Enfin parmi les 62 enfants, 41 étaient de nationalité française (dont 22 vaccinés par le BCG), 14 de nationalité étrangère (dont 6 vaccinés par le BCG) et 7 de nationalité inconnue (tableau 6.VII).

Impact du VIH

En 2002, le statut sérologique vis-à-vis du VIH est connu pour 42 % des cas de tuberculose déclarés (41,7 % en France métropolitaine, 45,3 % en Île-de-France, 53,8 % dans les DOM). La proportion de sujets infectés par le VIH parmi l'ensemble des cas de tuberculose est de 5,9 % (5,8 % en métropole, 8,3 % en Île-de-France, 10,0 % dans les DOM). Elle était de 4,7 % en 1997. Les sujets nés à l'étranger sont plus souvent séropositifs pour le VIH que les sujets nés en France (9,9 % *versus* 3,3 %). Parmi les 42 % de cas pour lesquels l'information sur le statut sérologique est disponible, la proportion de sujets infectés par le VIH est de 14,1 % en 2002 (12,6 % en 1997).

En 1995, 32 % des cas de méningite tuberculeuse étaient infectés par le VIH. Cette proportion est en baisse, pour atteindre 15 % en 2001.

L'épidémie d'infection à VIH n'a eu en France qu'un effet très limité sur la transmission de la tuberculose dans la population.

Tableau 6.VI : Nombre de méningites tuberculeuses de l'enfant selon le statut vaccinal, France, 1992-2002 (données InVS, 2004)

Année	Âge (ans)	BCG			Total
		oui	non	nsp	
1992	< 5	0	3	1	4
	5-14	2	0	1	3
	Total	2	3	2	7
1993	< 5	0	2	2	4
	5-14	1	2	2	5
	Total	1	4	4	9
1994	< 5	1	1	1	3
	5-14	4	2	0	6
	Total	5	3	1	9
1995	< 5	3	3	0	6
	5-14	2	0	0	2
	Total	5	3	0	8
1996	< 5	1	1	0	2
	5-14	3	0	0	3
	Total	4	1	0	5
1997	< 5	2	0	2	4
	5-14	0	0	0	0
	Total	2	0	2	4
1998	< 5	0	1	1	2
	5-14	0	0	0	0
	Total	0	1	1	2
1999	< 5	1	2	0	3
	5-14	2	0	1	3
	Total	3	2	1	6
2000	< 5	2	1	0	3
	5-14	1	0	1	2
	Total	3	1	1	5
2001	< 5	1	1	2	4
	5-14	0	0	1	1
	Total	1	1	3	5
2002	< 5	1	0	0	1
	5-14	1	0	0	1
	Total	2	0	0	2

nsp : ne savent pas

Risque d'infection tuberculeuse

Les facteurs de risque d'infection ont été documentés par de nombreuses études. Le risque est plus élevé au contact d'un malade présentant une forme pulmonaire contagieuse, si sa maladie est à un stade avancé, en particulier présence de cavernes et présence de bacilles à l'examen microscopique direct de l'expectoration, et si le contact est étroit. Il faut noter aussi le rôle favorisant de l'étroitesse du logement et de la promiscuité.

Tableau 6.VII : Nombre de méningites tuberculeuses de l'enfant selon l'âge, le statut vaccinal et la nationalité, France, 1992-2002 (données InVS, 2004)

Nationalité	Âge (ans)	BCG			Total
		Oui	Non	nsp	
Française	< 5	10	9	6	25
	5-14	12	2	2	16
Étrangère	< 5	2	2	1	5
	5-14	4	2	3	9
Inconnue	< 5	0	4	2	6
	5-14	0	0	1	1
Total		28	19	15	62

nsp : ne savent pas

Mortalité

Les tendances observées sur les cas déclarés se reflètent également sur la mortalité. Le nombre de décès ayant pour cause principale la tuberculose diminue en moyenne de 7 % par an de 1971 (3 666 décès) à 1992 (816 décès). En 1993, une augmentation de 13 % du nombre de décès a été observée par rapport à l'année précédente. Ce pic n'a pas perduré et le nombre de décès a continué de diminuer après 1994. En 1999, 695 décès par tuberculose ont été enregistrés en cause principale (source : Inserm-CépiDc) soit 11,9 décès par million d'habitants (figure 6.3). Parmi ces 695 personnes décédées en 1999, 7 étaient âgées de moins de 35 ans et 595 de plus de 64 ans (tableau 6.VIII).

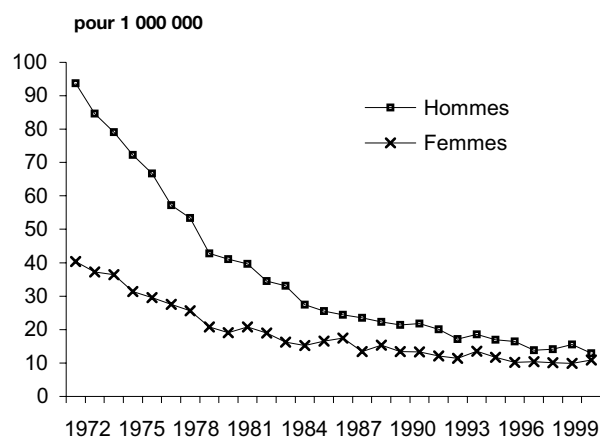
**Figure 6.3 : Évolution du taux de mortalité par tuberculose entre 1972 et 1999 (d'après Inserm-CépiDc)**

Tableau 6.VIII : Nombres de décès, selon l'âge, enregistrés en 1999 avec comme cause principale une tuberculose – toutes formes – (d'après Inserm-CépiDc)

	< 1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	≥ 95	Total
M	0	0	0	0	2	18	30	27	71	118	94	6	366
F	0	0	1	2	2	3	6	9	42	127	125	12	329
T	0	0	1	2	4	21	36	36	113	245	219	18	695

Âges en années ; M : décès chez des personnes de sexe masculin ; F : décès chez des personnes de sexe féminin ; T : nombre total de décès

En conclusion, en 2002, comme lors des années précédentes, la tuberculose décroît en France pour les sujets de nationalité française alors qu'elle augmente très fortement dans la population de nationalité étrangère. La lutte antituberculeuse doit prendre en compte ce phénomène et mettre en œuvre des dispositifs de surveillance très rigoureux des populations les plus à risque, comme les migrants de pays de forte prévalence et en particulier les jeunes en provenance de ces pays, ceci d'autant plus qu'ils sont souvent dans des situations économiques et sociales précaires.

BIBLIOGRAPHIE

CHE D, CAMPESE C, DECLUDT B. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2002. *BEH* 2004, **4** : 13-16

EL SAHLY HM, ADAMS GJ, SOINI H, TEETER L, MUSSER JM, GRAVISS EA. Epidemiologic differences between United States- and foreign-born tuberculosis patients in Houston, Texas. *J Infect Dis* 2001, **183** : 461-468

EMMANUELLI X, GROSSET J. Tuberculose et pauvreté. *Rev Mal Respir* 2003, **20** : 169-171

MOSS AR, HAHN JA, TULSKY JP, DALEY CL, SMALL PM, HOPEWELL PC. Tuberculosis in the homeless. A prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162** : 460-464

SAMU SOCIAL DE PARIS. Rapport d'activité, exercice 2000

VAN HELDEN PD. The economic divide and tuberculosis. Tuberculosis is not just a medical problem, but also a problem of social inequality and poverty. *EMBO Rep* 2003, **4** : S24-S28

7

Notes sur l'histoire de la vaccination par le BCG en France, 1921-1970

Les notes qui suivent ne prétendent à rien d'autre qu'à un examen préliminaire de l'histoire du BCG en France. Limitée à l'histoire littéraire, à l'histoire des idées, à l'histoire régionale ou doctrinale, l'histoire sociale, médicale et épidémiologique de la tuberculose (TB) en France n'est pas faite (Grellet et Kruse, 1983 ; Guillaume, 1986 ; Biraben, 1988 ; Dessertine et Faure, 1988 ; Barnes, 1995 ; Murard et Zylberman, 1996 ; Moulin et Contre-pois, 2000). L'histoire de la vaccination antituberculeuse est encore plus rarement abordée (Lagrange, 1984 et 1998 ; Bosman, 1991 ; Malissard, 1998 ; Bonah et Menut, 2002)⁵.

L'absence de statistiques fiables, surtout, s'avère être l'une des principales difficultés pour établir l'histoire du BCG en France au cours de la période 1921-1970. L'évolution de la morbidité liée à la tuberculose, notamment, n'est connue que depuis 1965, lorsque la déclaration en est devenue obligatoire. Prenons garde, en outre, de ne pas céder à la tentation d'attribuer aux données du passé une réalité à laquelle elles ne sauraient en aucun cas prétendre. Sans doute nous livrent-elles des indications sur l'incidence des pathologies dans le passé ; mais, autant et plus peut-être que les traces de l'histoire naturelle de ces infections, ces données sont des données construites, elles sont le reflet d'une histoire intellectuelle, de l'épidémiologie, des perceptions, des représentations qu'une société, tel ou tel groupe social ou professionnel, se faisaient de telle ou telle maladie à une époque donnée. Pour l'historien, l'épidémiologie rétrospective est un exercice en tout point périlleux.

Amorcé vers la fin du XIX^e siècle, le déclin de la mortalité tuberculeuse s'accélère en France au moment même où sont effectuées les premières vaccinations par le BCG. On a prétendu que la vaccination par le BCG s'était généralisée rapidement après les années 1920, en France et en Europe (Gheorghiu, 1996). Ceci est vrai pour la Scandinavie, mais pas pour la

5. Une partie importante des archives concernant l'histoire du BCG sont conservées par le service des Archives de l'Institut Pasteur. Jandin (1998) a réalisé un guide fort utile pour l'exploration des papiers du Comité national de défense contre la tuberculose déposés à l'Institut Pasteur.

France où les taux de couverture demeurent au contraire à des niveaux assez bas jusque dans les années 1970. Promulguée en 1950, l'obligation vaccinale n'amènera sur ce terrain aucun changement radical.

Mortalité tuberculeuse en France (1900-1938)

À l'exception de quelques grandes villes, la lutte antituberculeuse était quasi inexistante en France avant la loi du 15 avril 1916 sur les dispensaires d'hygiène sociale grâce à laquelle figurerait pour la première fois dans la législation le mot « tuberculose » (Murard et Zylberman, 1996). Au début du siècle, la moyenne annuelle des décès dus à la phtisie (TB maladie) s'établissait à 220 pour 100 000 habitants. La maladie était responsable de la moitié de tous les décès survenant chez les individus âgés de 20 à 40 ans, en particulier chez les femmes plus vulnérables à l'âge de la puberté et de la maternité et les hommes plus exposés entre 25 et 65 ans. En 1940, malgré un recul de la mortalité d'environ 45 % depuis la fin de la Première Guerre mondiale, 254 Français de 15 à 40 ans pour 100 Néerlandais et 181 Françaises pour 100 Néerlandaises succombaient encore de la tuberculose (Moine, 1940).

Les statistiques parisiennes permettent de se faire une idée de la régression de la mortalité (pour les formes pulmonaires) dans la première partie du siècle. Comme en Grande-Bretagne, le recul a pris corps dans le dernier tiers du XIX^e siècle : de 453 décès pour 10⁵ habitants en 1865-1869, le taux annuel est tombé à 389 en 1901-1905. En 1936-1938, la chute s'accélère et le taux tombe à 140 décès pour 10⁵ habitants. Ainsi, il y a eu au cours de la première période (1869-1905) une diminution de 14 %, et de 64 % au cours de la seconde (1905-1938), diminution que les hommes de ce temps, en absence de toute chimiothérapie efficace et de vaccination généralisée, attribuaient principalement à des causes socio-économiques, à l'amélioration des conditions de travail et de logement ou encore à l'évolution des mentalités vis-à-vis de l'hygiène grâce aux progrès de l'instruction.

Le recul de la mortalité infantile tuberculeuse nous intéresse ici tout particulièrement. Il est lui aussi très important au cours de la première moitié de ce siècle. À Paris, la diminution oscille entre 74 et 83 % entre 1901 et 1936 chez les enfants de 0 à 4 ans. Les formes méningées frappent toutefois inégalement les nourrissons selon le sexe (75 décès pour 10⁵ nouveau-nés de sexe masculin et 50 décès pour 10⁵ nouveau-nés de sexe féminin). Le déclin de la mortalité (de 350 décès pour 10⁵ enfants de 1 à 4 ans en 1900) s'accroît ensuite à partir de 1920, n'étant plus que de 60 décès pour 10⁵ enfants de 1 à 4 ans en 1936, régression que Marcel Moine (Moine, 1940), le statisticien du Comité national de défense contre la tuberculose, prenant acte du recul concomitant de l'âge de la primo-infection, explique alors par la décroissance de la morbidité tuberculeuse pulmonaire de l'adulte (estimée en fonction de la régression de la mortalité). Au seuil de la Seconde Guerre mondiale, la

méningite tuberculeuse n'en demeure pas moins responsable de 60 % des décès tuberculeux entre 1 et 4 ans.

Cette régression de la mortalité tuberculeuse doit fort peu, nous allons le voir, au BCG.

Naissance de la vaccination antituberculeuse

C'est à son retour d'Indochine, en 1895, à Lille, qu'Albert Calmette a commencé ses travaux sur le vaccin antituberculeux. Camille Guérin, un vétérinaire, le rejoignait deux ans plus tard. Cultivant *M. bovis* sur des tranches de pomme de terre immergées dans de la bile de bœuf stérile, les deux chercheurs sont parvenus à modifier la souche initiale qui devint inoffensive pour les animaux. En 1909, Calmette déposait sur le bureau de l'Académie des sciences une note décrivant le « bacille tuberculeux bilié ». Behring et Koch avaient eux aussi tenté la mise au point d'un « bovo vaccin », mais sans succès : l'immunité conférée était de courte durée, et l'atténuation du bacille, instable (Gheorghiu, 1996).

Après 230 passages effectués entre 1908 et 1921, Calmette et Guérin ont établi que la souche vaccinale était fixée et avait perdu définitivement de sa pathogénicité. Trente jours après inoculation, elle immunisait contre une infection expérimentale vis-à-vis des bacilles humain ou bovin dans des modèles animaux. En 1928, une commission de cliniciens invités à Paris par la Société des Nations concluait que le vaccin pouvait engendrer « un certain degré d'immunité » (Société des Nations, 1928). Organisé vingt ans plus tard à l'Institut Pasteur de Paris, le premier congrès international du BCG admettrait que le vaccin occasionne une immunité « relative » (Gheorghiu, 1996).

La première vaccination eut lieu le 18 juillet 1921, à la crèche de la maternité de l'hôpital de la Charité à Paris. Ce jour-là, deux pédiatres, Benjamin Weil-Hallé et Raymond Turpin, vaccinèrent un nouveau-né dont la mère était morte de tuberculose quelques heures après l'accouchement et dont la grand-mère était elle aussi tuberculeuse. À la suite de cette première vaccination, 121 nourrissons recevront par voie buccale, au cours des 10 premiers jours de la vie, 3 doses successives (10 mg chacune) à 48 heures d'intervalle, sans aucun effet indésirable : pas de réaction générale, ni de trouble digestif et une courbe pondérale normale (la durée d'observation n'est pas précisée). En 1926, 80 de ces enfants, dont 24 demeurés sous le toit des parents ou de collatéraux infectés, étaient toujours en bonne santé. La mortalité moyenne à 1 an ne dépasserait pas la mortalité générale au même âge. Sur les 317 nourrissons vaccinés à la Charité entre 1922 et 1926, un seul devait mourir de tuberculose (Weil-Hallé et Turpin, 1927 ; Biraud, 1928).

Dans les années 1920, Turpin et Weil-Hallé pratiqueront également chez les tout-petits des vaccinations sous-cutanées, à la dose de 1/15 de mg, sans formation d'abcès froids (Biraud, 1928).

Essor de la vaccination en France

On peut distinguer deux périodes dans l'histoire de la vaccination en France : avant et après 1939.

Avant 1939

On connaît mal l'évolution de la vaccination par le BCG chez les nouveau-nés. À partir de juillet 1924, praticiens et surtout dispensaires commencent à vacciner avec l'aide de l'Institut Pasteur. Des doses toutes préparées leur sont expédiées gratuitement, en échange de quoi Calmette recueille leurs observations et les résultats relatifs au suivi des enfants (tableau 7.1) (Calmette et coll., 1927).

Tableau 7.1 : Mortalité générale et tuberculeuse de 981 enfants en contact tuberculeux vaccinés par des praticiens et dispensaires entre le 1^{er} juillet 1924 et le 1^{er} février 1926 (d'après Biraud, 1928)

Contact tuberculeux	Nombre d'enfants	Décès	Mortalité générale %	Mortalité tuberculeuse %
Mère tuberculeuse	303	17	6,3	0,7
Père tuberculeux	288	15	5,6	1,1
Père et mère tuberculeux	35	4	12,9	0
Collatéraux tuberculeux	86	4	4,9	4,2
Tuberculeux non spécifié	257	39	16,5	0,5
Enfants de mère tuberculeuse séparés à la naissance	12	1	8,3	8,3

De 1922 à 1933, Weil-Hallé et Turpin vaccineront 664 nourrissons, à la Charité puis à l'École de puériculture. À Baudelocque, Couvelaire vaccine 305 nouveau-nés entre 1925 et 1927 (Calmette et coll., 1928 ; Turpin, 1958). Les enfants étaient en général issus de milieux sociaux défavorisés (Biraud, 1928), sans doute, comme le remarque France Lert, parce que le BCG était alors contesté dans son efficacité et son innocuité. Dix enfants appartenant à une même famille, immunisés en 1927 dans un service parisien, comptaient ainsi 22 décès tuberculeux parmi leurs proches. Pour la même raison, la vaccination, encore au stade expérimental, sera dispensée dans les colonies, en Indochine (3 352 enfants « de race annamite » vaccinés

par l'Institut Pasteur de Saigon) et en Afrique (218 enfants à Dakar en 1925) (Lert, 1980). McDougall parle de 110 000 nourrissons vaccinés en France entre 1921 et 1928 (McDougall, 1949). Chef du service épidémiologique de la Section d'hygiène de la Société des Nations, Yves Biraud, après étude des données rassemblées par Calmette, avait publié dès 1928 un chiffre équivalent, ajoutant qu'un « nombre presque égal [de tout-petits s'étaient vus administrer le BCG] dans les colonies françaises et à l'étranger » (Biraud, 1928). On peut penser qu'il s'agit là d'une extrapolation des statistiques rendues publiques par l'Institut Pasteur qui, la même année, donnaient 81 600 vaccinations effectuées en France entre le 1^{er} juillet 1924 et le 1^{er} mai 1928.

Cependant, les statistiques de l'Institut Pasteur enregistraient non les enfants vaccinés mais les « demandes de vaccination » adressées à l'Institut par des médecins ou des sages-femmes, ce qui, comme le souligne alors le directeur du « Mouvement sanitaire », pouvait difficilement servir de base à des statistiques régulières et uniformes. La faute n'en revenait pas à l'Institut, mais à la faible organisation sanitaire du pays, responsable des lacunes des services statistiques (Dequidt, 1932a). Des travaux récents parlent de cent mille « doses » administrées entre 1924 et 1928, soit un peu plus de 35 000 enfants vaccinés, chiffre qui correspond à peu près au total des nouveau-nés immunisés durant la seule année 1927 et qu'on ne saurait pour cette raison tenir pour beaucoup plus fiable que les données publiées par Calmette lui-même (Calmette et coll., 1928 ; Daniel, 1997).

En juin 1928, le premier congrès provincial du Syndicat des médecins hygiénistes français avançait l'idée du droit pour les sages-femmes d'administrer la vaccination par le BCG... idée restée sans suite. Les vaccinations sont à ce moment surtout le fait des dispensaires et des services hospitaliers (Calmette et coll., 1927). Leur nombre ne progresse que lentement. Dans l'Isère, par exemple, une soixantaine d'enfants seulement recevront le BCG entre 1925 et 1928 (Dessertine et Faure, 1988). Au milieu des années 1930, la proportion des enfants vaccinés atteint en France le tiers des naissances (tableau 7.II).

Tableau 7.II : Fréquence de la vaccination par le BCG en France (d'après Debré et Bernard, 1939)

Année	Naissances	Vaccination BCG	BCG/naissances %
1925	770 060	4 628	0,56
1934	677 365	189 909	28,1
1935	640 527	210 668	32,9
1936	630 059	194 905	31

Le démarrage de la vaccination paraît donc assez tardif, avec de fortes disparités régionales. En 1930, seuls 10 % des nouveau-nés ont été vaccinés dans la Seine, tandis que dans le Nord la proportion est de 17 %, et dans la Seine-Inférieure (plus tard Seine-Maritime) de 28 %. L'année suivante, les proportions seront respectivement de 9, 19 et 40 %.

Par une circulaire du 19 avril 1932, le ministre de la Santé publique s'est donc vu contraint de rappeler « le grand intérêt » de la vaccination par le BCG, cette prémunition constituant « à la fois un moyen inoffensif, efficace, simple et économique de lutte antituberculeuse » (Hazemann, 1932). Économique est le mot, puisque la subvention de 4 millions de francs allouée à l'Institut Pasteur afin de permettre la distribution gratuite du BCG était directement prélevée sur la dotation annuelle des dispensaires antituberculeux (Honnorat, 1931 ; Dequidt, 1932a).

Après 1950

L'obligation légale votée après la guerre n'aura guère d'effets immédiats.

La loi du 5 janvier 1950⁶ faisait obligation pour tous les enfants, dès les premier et deuxième âges s'ils fréquentaient crèches, pouponnières..., dès la naissance s'il y avait un tuberculeux dans l'entourage, et en tout cas avant l'âge de 6 ans (obligation scolaire), d'être vaccinés par le BCG. Étaient également assujettis à l'obligation les étudiants en médecine, les personnels des établissements hospitaliers publics ou privés, les ouvriers manipulant des denrées alimentaires... (Moderne, 1965)⁷.

Jusqu'en 1960, à peine plus de la moitié d'une génération d'enfants sera vaccinée chaque année par le BCG hors cabinet libéral (les statistiques ne comptabilisent que les actes effectués dans les dispensaires et par les équipes mobiles). Dix ans plus tard, le chiffre a doublé ; il diminue ensuite corrélativement à la courbe de la natalité (avec un décalage de 6 ans). L'absence de statistiques d'ensemble ne permet de donner qu'une image très approximative et très pauvre de l'évolution de la couverture vaccinale (tableau 7.III).

En 1966, la vaccination à 6 ans se tient encore, en pourcentage, au niveau qui était le sien trente ans auparavant (tableau 7.II). Mais, si l'obligation légale n'entraîne pas une généralisation rapide de la vaccination, elle amène néanmoins les parents à la faire pratiquer de plus en plus tôt, à Paris comme dans d'autres régions (Bas-Rhin). À Paris, et dans une population, il est vrai, très médicalisée (centre de bilan de santé), la couverture vaccinale atteint dans les années 1970 un niveau de protection efficace pour les tout jeunes

6. Remplacée depuis par la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994, art. 1er-IV et l'arrêté du 5 septembre 1996 (JO du 7/9/96) relatif à la pratique de la vaccination par le BCG et aux tests tuberculiques, art. L. 215-218 du Code de la santé publique.

7. L'article 2 (L. 216, al. 2) de la loi dispensait néanmoins les personnes âgées de plus de 25 ans de l'obligation vaccinale.

Tableau 7.III : Couverture vaccinale (en %) en France entre 1960 et 1976 (d'après Lert, 1980)

Régions	À 1 an	À 2 ans	À 6 ans	À 9 ans
1960-1962, Bas-Rhin (Inserm)	4,7		16,4	84,8
1961-1962, 4 régions françaises (Inserm)			10,1	30,7*
1966, Bas-Rhin (Inserm)	11,2		33,1	90,4
1976, Paris (Hazemann, centre bilan de santé)		97,6		

* à 10 ans

enfants et dépasse les taux enregistrés pour la variole (88 % à 2 ans) et pour la diphtérie/poliomyélite (84 %) (Lert, 1980).

Et cependant, plus d'un enfant sur deux présentera encore au début des années 1980, d'après une étude menée dans un dispensaire de la région parisienne, une réaction tuberculinique négative à 6 ans, résultat que le Dr Escoffier-Lambiotte rapporte dans les colonnes du « Monde », et attribue au choix trop fréquent, par les médecins scolaires, de la méthode des scarifications (normalement réservée au nourrisson) de préférence à l'injection intradermique (Escoffier-Lambiotte, 1982) ; lacunes consécutives aux leçons dispensées par certains spécialistes recommandant depuis longtemps la cuti-réaction pour la vaccination des jeunes adultes (Hazemann, 1943) ?

Freins à la vaccination

On peut évoquer différents freins à la vaccination.

Abstention et scepticisme dans le corps médical

Dans cette avancée à pas de fourmi, la formation des médecins n'est pourtant pas seule en cause.

En fait, le corps médical a d'emblée adopté à l'endroit du BCG une attitude de prudence et de timidité. Au début des années 1930, une certaine tendance à « l'abstention » trahissait chez les médecins des dispensaires de la Seine de grands doutes au sujet de l'innocuité de la vaccination antituberculeuse. Selon le directeur médical de l'Office public d'hygiène sociale, il semblait même qu'ils n'étaient « pas bien fixés sur l'utilité de cette mesure prophylactique » (Hazemann, 1932). Mais alors, qui vaccinait ? Mais un Charles Ott, par exemple, l'un des premiers inspecteurs d'hygiène (fonction créée par la loi de 1902), médecin-chef des services d'hygiène de la Seine-Inférieure et membre du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Dès décembre 1924, il organisait la première vaccination « systématique » par le BCG dans les centres d'examen et de surveillance des familles tuberculeuses de son

département. De même la Compagnie des mines de Béthune (Pas-de-Calais) qui, de septembre 1926 à août 1927, faisait immuniser les 850 enfants nés sur le territoire de sa concession (dont 91 en contact avec des tuberculeux). On peut citer par ailleurs certains services hospitaliers, dont les chefs étaient proches de Calmette. Les voilà, les vaccinateurs : des élèves de Calmette, des hygiénistes en position de force dans leur département, les chefs des services médico-sociaux de grandes entreprises paternalistes (Calmette et coll., 1927 et 1928).

On le devine, le « scepticisme » médical en question n'est pas un phénomène spécifiquement parisien. Ainsi l'inspecteur départemental d'hygiène de la Côte-d'Or indiquait-il à Calmette, en janvier 1933, qu'il venait de triompher de « confrères jusqu'ici réfractaires à la vaccination par le BCG » en faisant obligation à tous les enfants de familles subventionnées par l'assistance médicale gratuite d'être immunisés à la maternité. Au vrai, les voies de ce triomphe avaient été assez peu médicales. L'inspecteur avait obtenu la promesse des praticiens et des sages-femmes qu'ils feraient vacciner leurs nouveau-nés contre l'engagement d'être leur porte-parole auprès du Conseil général (Mallard, 1933)... De son côté, l'inspecteur d'hygiène de la Haute-Marne notait la bonne volonté d'un grand nombre de médecins, avec encore « quelques résistances » néanmoins ; en même temps, il soulignait qu'à Saint-Dizier, où l'incidence était élevée et où le BCG était administré à la naissance par le bureau d'hygiène municipal, le contrôle de la vaccination restait exécuté « de façon insuffisante » (Gréhand, 1930).

Sous-administration du contrôle

Les raisons en étaient les mêmes que pour les statistiques : le plus souvent les services compétents brillaient par leur absence (Dequidt, 1932a).

Au début des années 1930, les hygiénistes déploraient le peu d'engagement de l'administration en faveur du BCG. « Il est actuellement impossible, écrit le directeur du « Mouvement sanitaire » en 1932, de connaître avec précision le sort ultérieur des enfants vaccinés. La plupart des observations faites par les médecins et même par les services publics d'hygiène, sont incomplètes et isolées, faute d'une organisation coordonnée et d'une centralisation méthodique » (Dequidt, 1932a). Ce n'est pas que le gouvernement se soit totalement désintéressé de la question. Outre la circulaire du 19 avril 1932, déjà mentionnée, Justin Godart, ministre du Travail et de l'Hygiène, avait signalé par une lettre aux préfets, dès le 25 septembre 1924, l'intérêt du BCG pour les médecins chargés de la surveillance des pupilles de l'Assistance publique. Une autre circulaire, en date du 13 juillet 1927, autorisait les services dépendant du ministère à faire usage du vaccin pour la prévention de la tuberculose chez les nouveau-nés (Calmette et coll., 1928). Les caisses d'assurances sociales, la caisse interdépartementale de la Seine et de la Seine-et-Oise en particulier, se montraient « extrêmement favorables » à la vaccination et même à son obligation (Gréhand, 1932 ; Martin, 1947). Rien qui

approche, toutefois, les instructions officielles émises par le ministère de l'Intérieur et de l'Hygiène de Bruxelles à l'usage du corps médical belge. En France l'intendance – nous voulons dire les départements, chargés de l'organisation et de l'exécution du service public de la vaccination – ne suivait pas (Dequidt, 1932a).

Et l'on ne s'étonne qu'à moitié de rencontrer encore, en 1982, sous la plume du Dr Escoffier-Lambiotte, une mise en cause sévère de la « légèreté » des autorités sanitaires relativement à la vérification (obligatoire) de la cuti-réaction, vérification effectuée, conformément aux directives du ministère de la Santé, à l'âge de 6 ans, en classe de troisième et en terminale, et non chaque année (Escoffier-Lambiotte, 1982).

Réveil de l'antivaccinonisme

Hormis cette sous-administration de la santé publique, la vaccination par le BCG a buté sur bien d'autres entraves. Ainsi a-t-elle, par-delà la controverse scientifique, réveillé certaines frayeurs liées au geste vaccinal lui-même.

Le vote de la loi de 1950 a ressuscité chez certains médecins le vieil antivaccinonisme. Contrairement au Royaume-Uni, il est vrai qu'en France le phénomène avait toujours été d'une ampleur limitée (MacLeod, 1967 ; Porter et Porter, 1988 ; Nelson et Rogers, 1992 ; Moulin, 1996 ; Murard et Zylberman, 1996 ; Skomska-Godefroy, 1996). L'obligation de la vaccination antituberculeuse appartient à ce mouvement d'idées qui, de 1938 à 1950, a permis que soient rendues obligatoires par la loi cinq formes d'immunisation⁸. Comme l'écrit un commentateur, il avait fallu attendre plus de trente-cinq ans entre l'obligation de la vaccination antivariolique (1902) et celle de la vaccination antidiphtérique (1938), puis soudain, « une certaine fièvre s'était emparée du législateur » (Moderne, 1965). À cette fièvre une partie du corps médical répondra par une « hostilité permanente ». Certains n'hésiteront pas à évoquer le risque de « BCGite » généralisée – phénomène pourtant extrêmement rare (2,19 cas par million de vaccinés entre 1954 et 1980) – (Moderne, 1965 ; Lotte et coll., 1984 ; Bonah et Menut, 2002 ; Gaudelus, 2002). D'emblée, médecins catholiques et associations de défense des familles prennent la tête d'une résistance héroïque contre « l'invasion vaccinale » (Moderne, 1965). L'écho de ces antipathies résonne jusque sur les bancs de l'Assemblée nationale, où le BCG fait l'objet d'une interpellation le 5 mai 1951.

Plus que son efficacité, c'est l'innocuité du vaccin qui est ici en cause. Nous sommes dans le registre du refus médical initial exprimant les doutes d'une partie de la profession, doutes ruinant par implication la notion même de

8. Diphtérie (25 juin 1938), tétanos (24 novembre 1940), typhoïde (25 novembre 1940) et vaccinations combinées pour les personnels des établissements de soins et de prévention (27 avril 1940).

prophylaxie. Peut-être à cause de la mémoire de la « syphilis vaccinale »⁹, toute inquiétude n'est pas éteinte chez certains médecins concernant ce qu'on appelait encore dans les années 1960 la « provocation » de la maladie par la vaccination correspondante (Moulin, 1996). L'histoire de la vaccination est aussi l'histoire de la croyance en la vérité et la légitimité de la science.

L'autre registre sous-jacent à ces attitudes de refus ou d'abstention a trait aux craintes d'une intervention excessive de l'État dans la vie des individus et des familles. L'histoire de la vaccination est aussi celle des rapports entre l'État et la famille.

Intransigeance du législateur

Les obstacles jetés sur la route de la vaccination antituberculeuse ne sont pas toujours indépendants de certaines contradictions inhérentes à la loi qui, trop souvent, contrarient l'application des mesures de santé publique en France. Nous sommes là, comme le soulignent les juristes, au cœur même du principe de l'obligation.

Les prescriptions relatives aux vaccinations relèvent de la police sanitaire. Le texte de 1950 puis le décret d'application du 9 juillet 1951 (JO du 22 juillet 1951) vont toutefois au-delà de cette notion classique, piétinant au passage certaines règles garantissant les libertés individuelles.

Dans son article 13, en effet, le décret impose aux sujets négatifs après deux immunisations une revaccination dans les seuls centres organisés par le ministère de la Santé publique : atteinte au principe du libre choix du médecin. Dans son article 6, il énumère limitativement les contre-indications médicales susceptibles de suspendre l'obligation légale et charge un médecin désigné par l'administration de contrôler le médecin vaccinateur : atteinte au principe de la liberté de prescription médicale. Enfin, l'article 9 prévoit la séparation prophylactique des vaccinés d'avec leur entourage et leur placement provisoire : atteinte à la liberté individuelle et aux droits de la puissance paternelle (Moderne, 1965).

Rien d'étonnant si ce décret fut plusieurs fois attaqué en excès de pouvoir par les associations familiales. Le juge se montrera d'ailleurs tout aussi inexorable. En 1959, la Cour de cassation refuse d'admettre la crainte d'une innocuité insuffisante du vaccin comme un motif légitime de refus de

9. Dans la seconde moitié du XIX^e siècle, face à la répugnance montante dans le public à l'endroit de l'inoculation à partir de la lymphe d'un animal malade (en l'occurrence d'une génisse), les vaccinateurs adoptèrent la technique dite « de bras à bras ». On vaccinait d'abord une personne à partir de l'animal, puis une seconde personne à partir de la première, et ainsi de suite pour la chaîne des vaccinés, de personne à personne. Cette technique, plus acceptable culturellement, n'en comportait pas moins de grands dangers de contaminations diverses, et en particulier de contamination accidentelle par la syphilis. D'où l'expression « syphilis vaccinale », archétype des peurs et des résistances antivaccinationnistes.

l'immunisation (Moderne, 1965). Malaise supplémentaire, dans un domaine où législateur, gouvernement et juge sont tous également dépendants des hommes de l'art, la crainte n'était pas mince chez les opposants d'un véritable transfert de pouvoir de décision en faveur des techniciens. Au point qu'un décret du 29 octobre 1962 modifiant l'article L. 217-2 du Code de la santé publique viendrait atténuer ce que les décisions des pouvoirs publics pouvaient avoir d'excessivement inféodé aux « avis conformes » de l'Académie de médecine et de la commission de la tuberculose du Conseil permanent d'hygiène sociale (Moderne, 1965).

Aléas de l'opinion populaire

Dans ce dossier, il serait imprudent d'ignorer les aléas de l'opinion. Linda Bryder a souligné la profonde hostilité des classes ouvrières britanniques à la vaccination par le BCG, comme à toute vaccination quelle qu'elle soit (Bryder, 1988 ; Tones, 1989 ; Streefland et coll., 1999 ; Durbach, 2000).

Faute d'enquêtes, il est assez difficile de faire la comparaison avec l'opinion des milieux populaires français (n'oublions pas que la déclaration de la TB maladie n'est obligatoire que depuis 1965). La vaccination antivariolique a mis fort longtemps à s'imposer dans le public. La TB maladie elle-même y faisait l'objet d'attitudes contrastées, l'inclination pour la prophylaxie paraissant moins tranchée s'agissant de la phtisie que relativement à d'autres maladies contagieuses comme la scarlatine ou la diphtérie (Murard et Zylberman, 1996).

Il est probable que l'analyse de données plus récentes ayant trait aux années 1970 apporterait un éclairage nouveau par rapport à la période 1900-1925¹⁰. Retenons, en attendant, cette observation du Dr Escoffier-Lambiotte qui, déplorant en 1982 la mauvaise qualité du dépistage et de la surveillance (surtout en milieu scolaire et professionnel), l'insuffisance des traitements et les multiples négligences au plan de l'observance, estimait que « le maintien de l'obligation vaccinale du BCG en France est le prix que paient les Français pour le sous-développement, non de leur niveau de vie, mais de leur mentalité collective » (Escoffier-Lambiotte, 1982).

Efficacité du vaccin : manœuvres et controverses

Au printemps 1930 éclate « l'affreux drame de Lübeck » (Bernard, 1931) : parmi 252 enfants vaccinés par le BCG et 71 sont morts, tous de tuberculose sauf cinq. Le blâme s'abat sur la méthode de Calmette. Ce n'est qu'au bout

10. AN/780263/art. 9 : Vaccination BCG (enquêtes départementales, 1971-76) ; et AN/800452/art. 12 : campagnes de vaccination BCG (1975 et 1977).

d'un pénible procès qu'il apparaîtra que ces accidents résultent d'une erreur commise au laboratoire pendant la préparation du vaccin. « Calmette, qui n'avait jamais douté, note Léon Bernard, fut rasséréné ; mais il était frappé à mort » (Bernard, 1933). Le père du BCG évoquera « des tortures morales dont personne ne peut imaginer l'atrocité » (Calmette, 1932). Ce douloureux épisode à part, c'est moins l'innocuité que l'efficacité même du vaccin qui généralement sera mise en question.

Dans son rapport de 1927, Moine met en forme les données recueillies par Calmette (tableau 7.I). Il ne considère que les enfants de plus de 1 an en contact avec un foyer tuberculeux. Pour les vaccinés depuis 1 à 2 ans, la mortalité générale atteint 8,9 % et la mortalité tuberculeuse probable (pas d'autopsies) 0,8 %. D'une manière générale, on peut dire que « la mortalité par tuberculose est, pour les enfants vaccinés depuis un à deux ans, voisine de 1 %, alors que, pour les non vaccinés, elle est d'environ 26 %, et que, pour les enfants vaccinés depuis plus de deux ans, la mortalité par tuberculose est nulle » (Calmette et coll., 1927).

L'enquête de Biraud allant dans le même sens, Calmette en conclut à « l'efficacité protectrice du BCG contre les effets de la contagion familiale » (Biraud, 1928). De 1924 à 1927, la mortalité (toutes causes) des enfants non vaccinés en contact avec un foyer tuberculeux étant égale à 24 % parmi la clientèle des dispensaires français, il considère que la réduction à 3,1 % de cette même mortalité (toutes causes) chez les vaccinés est entièrement redevable à son vaccin (Calmette et coll., 1927 et 1928). Malheureusement, la construction de ses données laisse beaucoup à désirer. Dans son article de 1928, Calmette raisonne sur des enfants vaccinés depuis moins d'une année. De nombreux biais entachent ainsi la construction de ses taux de mortalité annuels ou encore la sélection de ses effectifs (toutes ses données proviennent des dispensaires du Comité national de défense contre la tuberculose – Calmette et coll., 1927 –) ; on lui reprochera aussi de comparer le taux de mortalité des vaccinés à la mortalité proportionnelle tuberculeuse en milieu hospitalier (Biraud, 1928).

En suspicion contre tout vaccin depuis l'échec retentissant de la tuberculine de Koch (Smith, 1988), les Anglais, surtout, seront sévères. Professeur de biostatistiques à l'université de Londres, Major Greenwood écrivait en 1928 que les publications du Français « n'apportent rien de sérieux à la science » (Greenwood, 1928). Il importait de contre-attaquer.

Meilleur tacticien que statisticien, Calmette saisit alors le Comité d'hygiène de la Société des Nations. Une conférence présidée par Émile Roux, le directeur de l'Institut Pasteur, est organisée du 15 au 18 octobre 1928 à Paris dans le but d'examiner les résultats de la vaccination par le BCG. Elle réunit dix-huit experts (six bactériologistes, six cliniciens et six vétérinaires), belges, autrichiens, allemands, russes, roumains, italiens, canadiens, catalans, polonais, néerlandais – mais pas un Anglais ni un Américain –, tous liés à la maison de Pasteur, qui affirment que le BCG administré *per os* dans les

10 premiers jours de la vie (et par voie sous-cutanée aux enfants plus âgés et aux adultes) est « inapte à provoquer des lésions tuberculeuses virulentes ». Parallèlement, on l'a vu, la commission des cliniciens de la conférence admettait « un certain degré d'immunité » provoqué par le vaccin. L'année précédente, Calmette avait justement déclaré que le BCG protégeait l'enfant « pendant toute la période du jeune âge », et que « ce seul résultat justifiait l'emploi de la méthode » (Calmette et coll., 1927). De son côté, la commission bactériologique (médecins et vétérinaires), à l'unanimité, déclare le vaccin tout à fait « inoffensif » (Calmette, 1928).

La Section d'hygiène entérinera peu après les résultats de la conférence de Paris, et le BCG se verra ainsi solennellement revêtu des insignes de l'efficacité et de l'innocuité. Bientôt les Scandinaves vont en faire leur cheval de bataille. En 1948, le premier congrès international du BCG, également organisé à Paris, à l'Institut Pasteur, plébiscitera le vaccin de Calmette et Guérin. Par deux fois, en 1973 et en 1989, la commission de la tuberculose de l'OMS lui rendra un hommage appuyé. De 1921 à 1990, 3 milliards de doses auront été administrées dans le monde. Le BCG est aujourd'hui le vaccin le plus utilisé universellement (Daniel, 1997).

En 1935, Aronson et Palmer organisent les premiers essais randomisés du BCG dans des réserves indiennes aux États-Unis et en Alaska, deux groupes de 1 500 personnes environ avec des caractéristiques communes pour l'âge (19 ans ou moins), le sexe et le degré d'exposition à *M. tuberculosis*. La publication des résultats s'échelonne de 1940 à 1958. Au bout de vingt ans, 13 décès tuberculeux seront à déplorer dans le groupe des vaccinés, mais 68 dans le groupe contrôle. Une seconde série d'essais réalisés avec des nourrissons nés dans deux réserves en 1939-1941 fait apparaître des résultats analogues : pas de décès parmi les 123 vaccinés, 4 morts de tuberculose chez les 139 individus du groupe contrôle. Aronson se fera dès lors le propagandiste enthousiaste du BCG.

Il restera tout à fait isolé. Des essais réalisés à partir de 1927 par William Hallock Park, directeur du laboratoire des services d'hygiènes de la ville de New York, avec des nourrissons issus de foyers tuberculeux, aboutissent en effet à des résultats diamétralement opposés, publiés en 1946 par M. I. Levine et M. F. Sackett, collaborateurs de Park. Créé cette même année par la municipalité, le laboratoire du BCG ne tardera pas à fermer, et, en 1959, la vaccination antituberculeuse sera même complètement abandonnée à New York (Bryder, 1999). Méfiants à l'endroit des statistiques de Calmette, préoccupés dans les années 1950 par l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène des populations les plus exposées, enthousiastes des nouvelles perspectives de traitement ouvertes par la mise au point d'antibiotiques antituberculeux spécifiques, les Américains ne reviendront jamais sur leur rejet du BCG (précisons toutefois que ce sont les CDC d'Atlanta qui ont commandé la méta-analyse effectuée par Colditz et coll. et publiée en 1994, devant la recrudescence des tuberculoses multirésistantes et la nécessité consécutive

d'envisager la vaccination par le BCG comme seul substitut aux mesures préventives des TB maladies).

Adoption ou rejet du BCG : rôle des facteurs extra-scientifiques

Et cependant, dans le même temps où les Américains rejettent le BCG, les Anglais l'adoptent. Précisons d'abord un point : de son examen comparé de la réception du BCG par les pays scandinaves (enthousiastes), la Grande-Bretagne (longtemps réticente) et les États-Unis (fermement opposés), Linda Bryder conclut que les raisons scientifiques, toujours invoquées, ne furent peut-être pas les plus déterminantes (Daniel, 1997).

En plus de la science, il faudrait tenir compte des sentiments nationalistes qui, entre la France et la Grande-Bretagne, empoisonnaient quelque peu le débat (Smith, 1988 ; Bryder, 1999). Des éléments du même ordre agitaient également certains secteurs scientifiques américains. Que le BCG soit une invention des Français suffisait outre-Manche à le disqualifier, même après que les Scandinaves l'eurent adopté. Bien entendu, de ce côté-ci de la mer, phtisiologues et pneumologues se faisaient un devoir de balayer les objections anglaises d'un revers méprisant (Delarue, 1954 ; Chrétien, 1993). Les difficultés des antibactériens aidant (effets secondaires assez sévères de la streptomycine et de l'isoniazide à leurs débuts), l'Hexagone entonnerait à tue-tête les louanges du BCG (Bernard et Kreis, 1948 ; Smith, 1988). Son adoption, dès 1928, par le Québec, seul au milieu d'une Amérique du Nord hostile ou indifférente, plaide également en faveur de l'influence dans cette affaire de facteurs identitaires (Bryder, 1999).

On ne saurait par ailleurs ignorer le rôle de l'État providence. Sans parler de la France et des ordonnances de 1945 sur la Sécurité sociale, l'État-providence est alors en plein essor en Scandinavie, où la généralisation de la vaccination antituberculeuse correspond chronologiquement à l'adoption entre 1927 et 1945 des grandes lois qui feront la célébrité du modèle social nord-européen¹¹. Citons encore la Grande-Bretagne, où, après avoir été longtemps rejeté, le BCG est proposé d'abord aux infirmières en 1949, puis, l'année suivante, aux écoliers, au moment où se met en place le système national de santé élaboré après la guerre par les travaillistes.

Dans les attitudes à l'égard du BCG, bien des choses touchent à l'irrationnel, à l'émotionnel, plus encore qu'à la science – et pas seulement aux États-Unis (Keers, 1978 ; Bryder, 1999). L'histoire du BCG ne se limite pas au laboratoire.

11. L'interruption en 1975 de la vaccination antituberculeuse universelle en Suède intervient au moment même où cesse le long « règne » social-démocrate sur le pays (1934-1975).

France et Grande-Bretagne en miroir inversé

Hors les problèmes du nationalisme, de l'État providence et de l'opinion, le choix ou non du BCG s'explique d'abord par la place accordée aux institutions dans la lutte antituberculeuse. Comme l'écrit Linda Bryder, « l'Amérique [où le BCG n'a jamais eu cours] était attachée à l'hôpital et au sanatorium, le cœur de son système antituberculeux, alors que les pays scandinaves ne le furent à aucun moment. Même chose pour l'Angleterre durant l'entre-deux-guerres. Or, avec ce système, le BCG ne cadre pas. » (Bryder, 1999).

Centralité du sanatorium au Royaume-Uni

L'exemple britannique montre combien la structure de l'organisation antituberculeuse fut cruciale (quel est le centre de l'appareil de prise en charge des tuberculeux : dispensaire ou sanatorium ?), et à quel point son noyau doctrinal (prévention ou traitement ?) décidait de la question du vaccin. Fin 1954, 250 000 personnes avaient été vaccinées en Angleterre et au Pays de Galles (personnels soignants, étudiants en médecine, élèves de l'enseignement secondaire) ; deux ans plus tard, elles étaient 600 000 (scolaires pour la moitié). Ce n'est pas avant 1956, toutefois, et même 1963, après deux évaluations favorables du BCG par le *Medical research council* que des circulaires relanceront « une campagne de vaccination [jusque-là] léthargique » (Webster, 1988 ; Bryder, 1999).

La sociologie des médecins de santé publique n'est pas pour rien dans cette longue apathie. Contrairement à leurs confrères français, au Royaume-Uni les médecins en charge des tuberculeux se trouvaient placés au cœur du système hospitalier, dont ils venaient juste de conquérir l'administration. Système efficace ? Pas du tout. Les sanatoriums n'accueillaient qu'une toute petite fraction des tuberculeux (11 % environ en 1935) et, refusant les malades à un stade avancé, ne remplissaient nullement la fonction d'isolement qui leur était impartie (Tomes, 1989). Système inefficace, certes, mais système excellent au point de vue de l'influence des médecins administrateurs. Il n'y avait donc pas lieu de le bouleverser. Une surestimation des vertus de la chirurgie thoracique et une confiance aveugle placée dans le traitement sanatorial constitueraient de la sorte les ressorts cardinaux du système anglais (Webster, 1988 ; Worboys, 1992 ; Bryder, 1999).

Loin de rompre avec ce schéma, l'introduction du BCG en 1949 le contourne au contraire. La vaccination est adoptée au beau milieu d'une grave crise hospitalière due à une diminution du nombre de lits résultant d'un déficit criant de personnel soignant. Les candidates infirmières se montraient en effet peu désireuses de s'exposer sans protection dans les services accueillant des tuberculeux au moment même où la généralisation des examens radiologiques venait grossir le nombre des cas. Le manque de lits

amènerait une augmentation du nombre de pneumothorax effectués en dispensaire et faciliterait ainsi la diffusion du BCG.

« Choix » forcé du traitement ambulatoire en France

La France témoigne d'une histoire symétriquement inverse qui a pour origine l'insuffisance de lits pour tuberculeux et les failles de la cure sanatoriale. Titulaire de la chaire de clinique de la tuberculose à la faculté de médecine de Paris et président du Conseil supérieur d'hygiène publique, Léon Bernard déplore ainsi à l'orée des années 1930 que « l'insuffisance des disponibilités en lits de tuberculeux (lits hospitaliers et lits de sanatoriums) nous impose l'obligation du traitement ambulatoire » (Bernard, 1932). Le traitement à domicile, plaidaient les hygiénistes, ne saurait être qu'un pis-aller (Ichok, 1925). C'est pourtant ce même chemin qu'ils emprunteraient à leur corps défendant, l'isolement des tuberculeux dans les hôpitaux n'étant en France jamais entré dans les mœurs en raison d'obstacles psychologiques insurmontables. « Quelle manifestation plus déplorable que l'isolement sans cure ? », demandait en 1903 Maurice Letulle ; « Elle représente pour le public une mesure policière dont la cruauté éclate aux yeux des moins clairvoyants » (Bretheau, 1904).

Il est vrai que le traitement sanatorial laissait beaucoup à désirer. Un arrêté du 29 septembre 1922 avait fixé à un médecin pour 100 lits et un adjoint pour 100 lits supplémentaires la densité médicale des sanatoriums publics. Ces normes étaient notoirement inférieures aux standards en vigueur dans les pays voisins (Lert, 1980). Au milieu des années 1930, on ne disposait encore que de 36 000 lits (40 000 en Grande-Bretagne) pour 80 000 TB maladie actives dépistées par les dispensaires. La durée moyenne de l'attente entre le diagnostic et l'admission en établissement était de 2 mois. Dans la moitié des cas, le patient lui-même refusait l'admission ; d'ailleurs, suivait-il la cure, qu'il demandait souvent sa sortie avant la fin du traitement (Hazemann ; 1936 ; Debré et Bernard, 1939 ; Lert, 1980 ; Bryder, 1999). Le décret du 30 octobre 1935 autorisait bien l'admission d'urgence des patients à l'assistance médicale gratuite, admission au reste rendue obligatoire un an plus tard si le malade contagieux cohabitait avec des enfants ; le préfet pouvait donc sans délai adresser à l'établissement de soins la demande de placement. En pratique, cependant, ces procédures n'étaient guère appliquées (Lert, 1980).

Ainsi, porté sur le devant de la scène au gré des progrès prophylactiques (examens de crachats, radioscopie, tests tuberculiniques) et thérapeutiques (pneumothorax, chirurgie), le dispensaire se trouverait-il petit à petit discrètement conduit à se substituer à l'hôpital sans heurt ni drame. L'évolution de la pratique du pneumothorax artificiel en atteste : rarissime avant la Première Guerre mondiale dans les sanatoriums (quoiqu'il eût été introduit en France par Küss et Dumarest dès 1908), son usage étendu dans les années 1930 prolongeait la durée du traitement en même temps qu'il « accroissait chaque

clinique de l'hôpital Laennec, 360 à 400 insufflations étaient pratiquées chaque semaine sur la clientèle ambulatoire (Lert, 1980). Aux « traitements d'attaque » (lésions évolutives) pour lesquels s'imposait l'hospitalisation, ces « thérapeutiques actives » juxtaposaient des « traitements d'entretien » qui « pouvaient durer des mois et des années ». Pour Léon Bernard, le pneumothorax amenait 20 % de guérisons et 55 % de résultats favorables. Cela seul disait les inestimables bénéfices du traitement ambulatoire : « avantage moral » d'abord en ce qu'il ne disloquait pas le foyer familial, « social » ensuite puisqu'il maintenait le patient au travail, « économique » enfin en raison de son coût minime comparé aux frais entraînés par une hospitalisation (Bernard, 1932).

Investi d'une mission qu'il n'était pas à même de remplir, le dispensaire s'offrait comme une voie de moindre résistance psychologique et sociale, mais aussi de moindre efficacité épidémiologique et médicale. Il n'en reste pas moins que c'est bien dans ce système dont le dispensaire formait la clé de voûte que s'est enracinée en France la vaccination par le BCG.

Doctrine pastorienne de la vaccination par le BCG

Calmette a exposé, d'une manière limpide, dans une lettre au professeur Follet, directeur de l'école de médecine de Rennes et président du comité départemental d'Ille-et-Vilaine de lutte contre la tuberculose, la doctrine pastorienne de la vaccination des nouveau-nés par le BCG (Calmette et coll., 1927 ; Calmette, 1930).

Cette doctrine repose sur deux principes :

- premier principe : la prévention prime le traitement. Grâce à la connaissance moderne des modes de transmission de la maladie, la prévention peut « être réalisée économiquement et avec le maximum d'efficacité » une fois identifiés les contacts. En l'absence de déclaration obligatoire de la tuberculose, le dispensaire est l'instrument essentiel du dépistage, de la vaccination des nouveau-nés et de la prise en charge des enfants en danger ;
- second principe, constamment réitéré (Hazemann, 1932 ; Debré et Bernard, 1939) : la séparation prophylactique des nouveau-nés vaccinés d'avec leur mère ou leurs parents tuberculeux est un élément indispensable de la stratégie vaccinale. C'est donc ici encore du dispensaire, des centres de placement et des préventoriums que dépend l'efficacité – c'est-à-dire, pour Calmette, la diminution de la mortalité générale infantile – de la vaccination.

Le BCG est ainsi replacé au sein d'une médecine sociale (dispensaire, gratuité, assistance aux familles) bien différente de la réforme des comportements et des modes de vie à la base de la phtisiologie sociale outre-Manche (Bryder, 1999). Cependant, la vaccination s'accompagne nécessairement d'une intrusion brutale dans la vie des familles (la séparation est conçue

comme devant être absolue), intrusion qui soulève naturellement de nombreuses résistances (Smith, 1988).

Car on imagine bien que sur ce sujet, la coopération des familles est restée des plus limitées. De 1920 à 1935, les enfants admis au cours de leur première année par l'Œuvre Grancher ne représentent que 11 % des garçons et 12 % des filles (contre 29 et 30 % pour les enfants âgés de 3 ans) (Moine, 1940)¹². Pour le reste, disposait-on toujours des équipements nécessaires ? Vers la fin des années 1930, on réclamait encore des crèches pour séparer les nouveau-nés vaccinés de leur milieu contaminé (Warnery, 1939).

Et au-delà de ces problèmes matériels, il y a bien sûr la brèche ouverte par cette théorie dans nos libertés publiques.

Nous avons rappelé plus haut le caractère hautement contentieux (mais pratiquement circonscrit, nous venons de le voir) de l'article 9 du décret du 9 juillet 1951 qui prévoyait la séparation prophylactique des nourrissons vaccinés par le BCG. Ce point provoquait l'ire des associations familiales et des médecins catholiques. Interrogé, le Conseil d'État, en date du 12 décembre 1953, bien loin de revenir sur les dispositions contestées du texte, en maintiendra au contraire, et intégralement, la légalité. Selon la haute juridiction, « indispensable pour garantir l'efficacité et l'innocuité de la vaccination », la séparation devait « être regardée comme faisant partie intégrante de la technique de vaccination » (Moderne, 1965). Cette thèse a paru aux juristes « révolutionnaire » en ce qu'elle semblait aller au-delà de la certitude scientifique (ils n'avaient pas tort, comme on le sait depuis) (Devadatta et coll., 1970 ; Daniel, 1997) : elle n'était pourtant que le reflet fidèle de la doctrine Calmette, toujours défendue par l'Académie de médecine et la commission de la tuberculose du Conseil permanent d'hygiène sociale.

Rôle du BCG dans le recul de l'infection

On reconnaît aujourd'hui l'impact tout relatif du BCG sur l'infection tuberculeuse dans le monde industrialisé. Conformément, notons-le, à l'idée de son créateur (Boyer, 1955), c'est bien dans le domaine pédiatrique que son utilité est apparue et continue d'apparaître justifiée (pour une couverture oscillant entre 80 et 90 %). Peut-on en conclure, ainsi que le faisait Calmette, que cette protection conférée aux tout-petits permettrait aux adultes vaccinés dans l'enfance d'être moins susceptibles par la suite aux infections massives ? (Calmette et coll., 1927). La littérature récente souligne au contraire son peu de pouvoir protecteur vis-à-vis de la tuberculose pulmonaire de l'adulte, et par conséquent, son peu d'effet sur la transmission de l'infection. En 1952, René et Jean Dubos notaient que, ne pouvant

122 12. Créée en 1903 par le phthisiologue Jacques Joseph Grancher (1843-1907), l'Œuvre plaçait à la campagne des enfants de 3 à 10 ans issus de familles indigentes tuberculeuses.

prévenir l'infection, le BCG ne faisait que retarder la transmission du bacille (Dubos et Dubos, 1987). Il reste que la dernière étude publiée dans le JAMA indique que des différences significatives persistent, entre vaccinés et non-vaccinés, quant à la protection vis-à-vis de la TB maladie, parmi les populations des réserves indiennes entrées dans l'essai mené par Aronson et ses collaborateurs en 1936, cinquante ans après leur inclusion (Aronson et coll., 2004).

D'un autre côté, dans l'explication du recul de l'incidence, il est très difficile d'isoler le BCG et ses effets d'autres mesures antituberculeuses comme l'amélioration de l'habitat et des conditions de vie ou encore l'augmentation du ratio lits/décès. Des pays ou régions où le BCG n'a jamais été en usage ou dont l'usage a été limité, comme l'Islande, Hawaï ou les Pays-Bas, témoignent également d'un recul sensible de la tuberculose. Les critiques avancées par les experts britanniques dans les années 1940 n'ont rien perdu de leur pertinence (Bryder, 1999).

Partageant plus qu'à demi les vues de ces experts, l'historiographie récente s'est d'abord attachée à évaluer les effets des mesures socio-économiques et institutionnelles sur le recul de l'endémie.

McKeown et Record raisonnent ainsi sur le déclin de la mortalité tuberculeuse dans l'Angleterre des années 1860-1900 – une période clé ayant enregistré un recul de 43 %. En l'absence de toute chimiothérapie préventive et la situation du logement demeurant pratiquement sans changement, leur choix d'une variable explicative s'est porté sur l'augmentation de la consommation alimentaire de la population grâce à la hausse des salaires réels entraînée par l'industrialisation (McKeown et Record, 1962 ; Daniel, 1997).

Toujours objet de larges débats chez les historiens comme chez les épidémiologistes (McMichael, 2001 ; Cooter, 2003), l'hypothèse nutritionniste s'est vue récemment remise en cause au nom d'un argument eugéniste (immunité et sélection naturelle) (Davies et coll., 1999). Hors cette dernière perspective, l'idée d'une résistance accrue aux infections respiratoires pour cause d'élévation du niveau de vie ou d'une meilleure alimentation bute sur certains faits. Il y a par exemple l'incidence croissante du complexe bronchite-pneumonie-grippe constatée en Angleterre (Mercer, 1990 ; Szreter, 1994). Il y a encore le phénomène, cette fois plus général, de la surmortalité masculine due à la tuberculose alors même que les hommes des classes populaires demeurent mieux nourris que les femmes dans les années 1920 tant du point de qualitatif que quantitatif (Insee, 1966 ; Smith, 1988 ; Vallin, 1988 ; Mitchell, 1990).

Pour sa part, Leonard Wilson rapporte le déclin de la mortalité en Angleterre à la politique de ségrégation des contagieux mise en œuvre dès la fin du XIX^e siècle. Là encore, toute chimioprophylaxie faisant défaut, la chute de la mortalité lui semble tout devoir à l'isolement des malades à un stade avancé (Wilson, 1990 et 1992).

L'hypothèse se vérifie-t-elle sur le cas de la France des années 1930 (figure 7.1) ? Un décrochage de la mortalité tuberculeuse s'opère en effet au début de la décennie, au moment où le nombre de lits pour tuberculeux se hausse du tiers à plus de la moitié par rapport au nombre des décès (le total des lits de sanatoriums atteint 20 000 en 1932, soit 5 lits pour 100 000 habitants). Mais ce recul paraît bien se tasser à la veille de la guerre en 1940 malgré l'augmentation constante des disponibilités. À l'évidence, et pour capitale qu'elle puisse être, l'évolution du ratio lits/décès n'explique pas tout.

Wilson a été critiqué du fait qu'en Angleterre le déclin de la mortalité tuberculeuse a pris corps à une époque où les *workhouses* n'enfermaient qu'une petite fraction des contagieux (Daniel, 1997). Comment, dans ces conditions, faire de l'isolement la variable stratégique de l'explication ? Valable pour l'Angleterre victorienne et edwardienne, la remarque vaut bien davantage encore pour la France de l'entre-deux-guerres. En effet, alors que la Scandinavie a satisfait à la norme 1 décès/1 lit dès 1928, la France peine à y parvenir encore à la veille de la guerre (Lert, 1980) (figure 7.1).

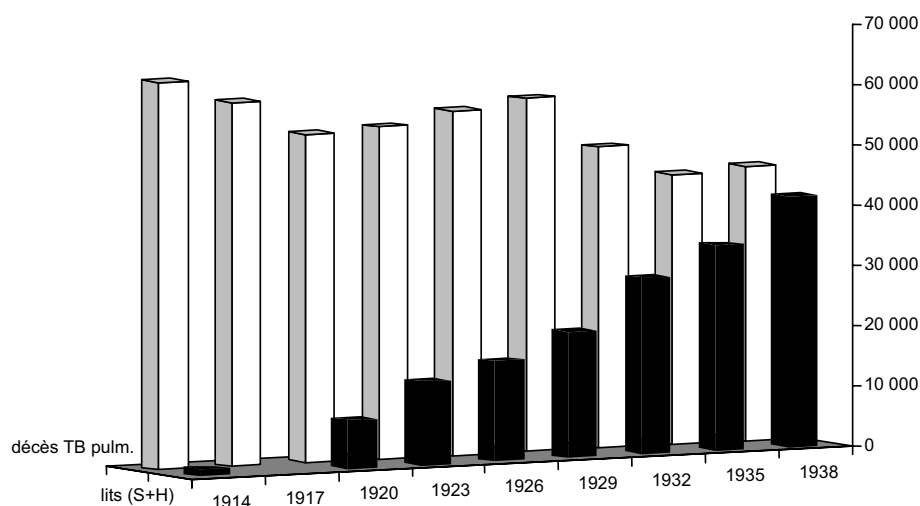


Figure 7.1 : Décès tuberculeux (pulmonaires) et lits pour tuberculeux contagieux (sanatoriums et hôpitaux), France, 1914-1938 (d'après Dequidt, 1932b ; Debré et Bernard, 1939 ; Martin, 1947 ; Insee, 1952 ; Lert, 1980)

À l'insuffisance de disponibilités s'ajoutent certaines lourdeurs dans le fonctionnement des établissements de cure. Nous en avons déjà dit un mot. Les sanatoriums construits après la Grande Guerre, rapporte-t-on, « n'ont pas toujours présenté les conditions nécessaires à leur fonctionnement » (Poix, 1937). Nombreuses en effet sont leurs faiblesses. Contrairement à la Grande-Bretagne, en France les admissions sont le plus souvent tardives : 40 % des malades restent chez eux plus de 2 à 3 mois avant d'être hospitalisés. Les files

d'attente subsistent, on l'a vu ; et bon nombre de lits demeurent inoccupés. La politique d'équipement ayant été constamment mal adaptée à l'évolution de la maladie, trop d'établissements pour femmes ont été ouverts ; parallèlement les sanatoriums, même les plus réputés, éprouvent des difficultés à remplir leurs lits d'hommes. Dans un cas sur deux les patients refusent leur admission, avec la bénédiction des caisses d'assurances maladie accusées de favoriser, en tolérant la « cure libre », la propagation du fléau. Dire qu'on cherche à attirer ces patients, à les retenir, serait grandement exagéré. « Brévannes... ce dépotoir ! » : ainsi témoigne Alphonse Boudard des conditions de vie dans les sanatoriums vers 1950. Trop nombreuses, enfin, sont les sorties prématurées (de 20 à 50 %) et les permissions familiales favorisant la propagation du bacille chez les plus jeunes (Dequidt, 1932b ; Godard, 1934 ; Hazemann, 1936 ; BO du ministère de la Santé publique, 1938 ; Martin, 1947 ; Boudard, 1972 ; Lert, 1980).

La mauvaise répartition des lits de tuberculeux et les multiples dysfonctionnements des établissements de cure s'ajoutent ainsi à la trop lente diffusion de la vaccination pour expliquer le tardif infléchissement de la mortalité comparativement à certains pays voisins.

Le schéma d'Arata Kochi se présente dès lors comme l'un des plus plausibles. Avant 1960, on peut avancer qu'en France comme dans le reste de l'Europe occidentale, la TB maladie a reculé de 4 à 5 % par an sous l'effet de l'amélioration des conditions de vie (habitat, alimentation...) et, subsidiairement, de l'isolement des contagieux ; ce n'est qu'après les années 1950 que le recul de l'incidence atteindra le taux annuel de 10 à 15 %, grâce à la politique proposée par l'OMS combinant dépistage, traitement (avec priorité donnée à la prise en charge des TB maladie actives) et vaccination des nourrissons par le BCG (Kochi, 2001).

Sur ce point au moins, le cas de la France est parallèle à celui de l'Angleterre (Smith, 1988). Si nombre de vies ont été sauvées par le BCG grâce à son action sur les TB maladie des tout-petits, l'obligation vaccinale est intervenue trop tard et les taux de couverture sont restés trop faibles pendant trop longtemps (voir plus haut, tableau 7.II) pour que la vaccination ait eu réellement un impact sur le déclin de l'incidence avant les années 1960.

BIBLIOGRAPHIE

Archives

BIRAUD Y. Étude critique de la bibliographie du BCG et de la vaccination antituberculeuse par la méthode de Calmette. In : *Rapport de la Conférence pour l'étude de la vaccination antituberculeuse par le BCG tenue à l'Institut Pasteur de Paris du 15 au 18 octobre 1928* (Genève : 1928), Société des Nations (1928), Organisation d'hygiène, Archives de la Société des Nations, CH.745/1928/III/17

CALMETTE A. Au professeur Follet, 1^{er} août 1930, Archives de l'Institut Pasteur

CALMETTE A. Quelques notes sur ma vie et sur ma carrière pour mes fils et pour mes petits-enfants, manuscrit inédit, juillet 1932, Archives de l'Institut Pasteur

GRÉHAND (Dr). À Calmette A., 21 octobre 1930, Archives de l'Institut Pasteur

GRÉHAND (Dr). À Calmette A., 19 juin 1932, Archives de l'Institut Pasteur

HAZEMANN RH. Rapport à Monsieur le Directeur [de l'O.P.H.S.] concernant l'emploi du B.C.G. et les dispensaires, 20 octobre 1932, Archives de l'Institut Pasteur

HONNORAT A. Au ministre de la Santé publique, 5 septembre 1931, Archives de l'Institut Pasteur

MALLARD (Dr). À Calmette A., 30 janvier 1933, Archives de l'Institut Pasteur

MOINE M. Le risque tuberculeux chez l'individu, dans la famille et dans la collectivité [c. 1940-1], Archives nationales, 760148 (cote Mission Archives du ministère des Affaires sociales : SAN 7788)

SOCIÉTÉ DES NATIONS. Organisation d'hygiène, Rapport de la Conférence pour l'étude de la vaccination antituberculeuse par le BCG tenue à l'Institut Pasteur de Paris du 15 au 18 octobre 1928 (Genève : 1928), Archives de la Société des Nations, CH.745/1928/III/17

Sources imprimées

Avant 1950

BERNARD E, KREIS B. La prophylaxie de la tuberculose expérimentale par la streptomycine et par le BCG. Premier congrès international du BCG, Institut Pasteur, Paris 1948 : 25-29

BERNARD L. Le drame de Lübeck et le BCG. *Press Med* 26 décembre 1931, n° 103 : 4-16

BERNARD L. Influence des progrès du diagnostic, du traitement et de la prophylaxie de la tuberculose sur l'organisation de la lutte antituberculeuse. *Rev Phthisio Méd Soc* 1932, 13 : 361-378

BERNARD L. La vie et l'œuvre d'Albert Calmette. *Bull Acad Méd* 1933, 110 : 426-438

BRETHERAU R. Les dispensaires antituberculeux. Leur rôle hygiénique et social. Imp. A. Mellottée, Châteauroux 1904

BULLETIN OFFICIEL DU MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE. Textes officiels. t. 2. Paris 1938

CALMETTE A. La vaccination préventive de la tuberculose par le BCG (Bacille Calmette-Guérin) : Rapport présenté à la Conférence internationale du BCG réunie à Paris du 15 au 18 octobre 1928 par la Section d'hygiène de la Société des Nations. *Ann Inst Pasteur* 1928, 42 (n° 12 bis) : 1-60

126 CALMETTE A, GUÉRIN C, NÈGRE L, BOQUET A. Sur la vaccination préventive des enfants nouveau-nés contre la tuberculose par le BCG. *Ann Inst Pasteur* 1927, 41 (n° 3) : 201-253

CALMETTE A, GUÉRIN C, BOQUET A, NÈGRE L. La prémunition ou vaccination préventive des nouveau-nés contre la tuberculose par le BCG. Statistiques et résultats du 1^{er} juillet 1924 au 1^{er} décembre 1927. *Ann Inst Pasteur* 1928, **42** (n° 1) : 1-34

DEBRÉ R, BERNARD E. État actuel de la lutte antituberculeuse en France. In : Savoir prévenir. VIBOREL L ed, chez l'auteur, Paris 1939 : 165-174

DEQUIDT G. (B.D.M. [DR G. DEQUIDT]). Chronique. *Le Mouvement sanitaire* février 1932a, **IX** : 68-71

DEQUIDT G. La lutte antituberculeuse. Rapport présenté par l'Inspection générale des services administratifs. Imp. administrative, Melun 1932b

GODARD J. La cure individuelle surveillée des tuberculeux. *Rev Phtisio* 1934, **15** : 326-334

GREENWOOD M. Professor Calmette's statistical study of BCG vaccination. *British Medical Journal* 1928, 793 (cité par Bryder, 1999)

HAZEMANN RH. Critical review of the dispensary organisation in France, with special reference to the administrative county of the Seine. *Tubercle* 1936 : 433-452

HAZEMANN RH. Les dispensaires anti-tuberculeux de l'Office Public d'Hygiène Sociale de la Seine. Caisse d'allocations familiales pour la Seine et Seine-et-Oise, Paris 1943-4

ICHOK G. La protection sociale de la santé. L'action médico-sociale. Organisation, documentation, bibliographie. Rivière, Paris 1925

MARTIN M. *Hygiène et santé*. Cours de l'École nationale d'organisation économique et sociale, Paris : dactyl., s. d. [1947]

MCDUGALL JB. Tuberculosis. A global study in social pathology. Livingston, Edimbourg 1949

POIX G. Les sanatoriums français. Baillière, Paris 1937

WARNERY M. Prophylaxie de la tuberculose. *Le Mouvement sanitaire* 1939, **XVI** : 355-364

WEIL-HALLÉ B, TURPIN R. Sur la vaccination antituberculeuse de l'enfant par le BCG. *Ann Inst Pasteur* 1927, **41** (n° 3) : 254-270

Après 1950

ARONSON NE, SANTOSHAM M, COMSTOCK GW, HOWARD RS, MOULTON LH et coll. Long-term efficacy of bcg vaccine in American Indians and Alaska Natives. A 60-year follow-up study. *JAMA* 2004, **291** : 2086-2091

BARNES DS. The making of a social disease : tuberculosis in nineteenth-century France. University of California Press, Berkeley 1995

BIRABEN JN. La dissimulation des causes de décès. In : Peurs et terreurs face à la contagion. BARDET JP ed, Fayard, Paris 1988 : 182-198

BONAH C, MENUT P. La longue marche d'un vétéran. *La Recherche* 2002, n° 356 : 70-73

BOSMAN F. Patrimoine archivistique contemporain des ministères sociaux. Imprimerie nationale, Paris 1991

- BOUDARD A. L'hôpital, une hostobiographie. la Table Ronde-Folio, Paris 1981 [1972]
- BOYER J. La position actuelle des fléaux sociaux en France. *Les Cahiers du Musée social* 1955, n° 5-6 : 103-130
- BRYDER L. Below the magic mountain. A social history of tuberculosis in twentieth-century Britain. Clarendon Press, Oxford 1988
- BRYDER L. 'We shall not find salvation in inoculation' : BCG vaccination in Scandinavia, Britain and the USA, 1921-1960. *Soc Sci Med* 1999, **49** : 1157-1167
- COLDITZ GA, BREWER TF, BERKEY CS, WILSON ME, BURDICK E et coll. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994, **271** : 698-702
- COOTER R. Of war and epidemics : unnatural couplings, problematic conceptions. *Soc Hist Med* 2003, **16** : 283-302
- CHRÉTIEN J. La contribution française à la lutte contre la tuberculose et sa maîtrise. *Hist Sci Méd* 1993, **27** : 241-248
- DANIEL TM. Captain of death. The story of tuberculosis. University of Rochester Press, Rochester 1997
- DAVIES RP, TOCQUE K, BELLIS MA, RIMMINGTON T, DAVIES PD. Historical declines in tuberculosis in England and Wales : improving social conditions or natural selection ? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999, **3** : 1051-1054
- DELARUE J. La tuberculose. PUF, Paris 1954
- DESSERTINE D, FAURE O. Combattre la tuberculose. PUL, Lyon 1988
- DEVADATTA S, DAWSON JJ, FOX W, JANARDHANAM B, RADHAKRISHNA S et coll. Attack rate of tuberculosis in a 5-year period among close family contacts of tuberculous patients under domiciliary treatment with isoniazid plus PAS or isoniazid alone. *Bull World Health Organ* 1970, **42** : 337-351
- DUBOS R, DUBOS J. The white plague. Tuberculosis, man and society. Rutgers University Press, New Brunswick 1987 [1952]
- DURBACH N. 'They might as well brand us' : working-class resistance to compulsory vaccination in Victorian England. *Soc Hist Med* 2000, **13** : 45-62
- ESCOFFIER-LAMBIOTTE Dr. Le B.C.G. obligatoire ou le prix de l'insouciance. *Le Monde*, 24 mars 1982
- GAUDELUS J. Tuberculose de l'enfant. *Rev Prat* 2002, **52** : 2133-2138
- GHEORGHIU M. Le BCG, vaccin contre la tuberculose : leçons du passé pour aujourd'hui. In : *L'aventure de la vaccination*. MOULIN AM ed, Fayard, Paris 1996 : 219-228
- GRELLET I, KRUSE C. Histoires de la tuberculose. Les fièvres de l'âme 1800-1940. Ramsay, Paris 1983
- GUILLAUME P. Du désespoir au salut : les tuberculeux aux 19^e et 20^e siècles. Payot, Paris 1986
- 128 INSEE. Annuaire statistique de la France, 58^e vol. Imp. nationale, Paris 1952

- INSEE. Annuaire statistique de la France, 72^e vol. Imp. nationale, Paris 1966
- JANDIN S. Inventaire des archives du Comité national de défense contre la tuberculose. DESS Histoire et Métiers des Archives, Angers 1998
- KEERS RY. Pulmonary tuberculosis : a journey down the centuries. Bailliere and Tindall, Londres 1978
- KOCHI A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991, **72** : 1-6, repris in *Bull World Health Organ* 2001, **79** : 71-75
- LAGRANGE P. Le bacille bilié de Calmette et Guérin (BCG). *Bull Inst Pasteur* 1984, **82** : 53-65
- LAGRANGE P. Vaccination antituberculeuse par le BCG : historique d'une découverte et ses controverses. *M/S Médecine-Sciences* 1998, **14** : 314-319
- LERT F. Émergence et devenir d'un système de prévention : le système de prise en charge de la tuberculose. Thèse de 3^e cycle, sous la direction de E. Levy, Université Paris IX, 1980
- LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, DUMITRESCU N, VERRON M, COUVET E. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tub Res* 1984, **21** : 107-193
- MACLEOD RM. Law, medicine and public opinion : the resistance to compulsory health legislation 1870-1907. *Public Law* 1967 : 107-128 & 189-211
- MALISSARD P. La longue controverse de la vaccination antituberculeuse au Canada : le bacille Calmette-Guérin (BCG), 1925-1975. *Can Bull Med Hist* 1998, **15** : 87-128
- MCKEOWN T, RECORD RG. Reasons for the decline of mortality in England and Wales during the nineteenth century. *Popul Stud (Camb)* 1962, **16** : 94-122
- MCMICHAEL T. Human frontiers, environments and disease. Past patterns, uncertain futures. Cambridge University Press, Cambridge 2001
- MERCER A. Disease, mortality and population in transition. Epidemiological-demographic change in England since the eighteenth century as part of a global phenomenon. Leicester University Press, Leicester 1990
- MITCHELL A. An inexact science : the statistics of tuberculosis in late nineteenth-century France. *Soc Hist Med* 1990, **3** : 387-403
- MODERNE F. Le régime juridique des vaccinations obligatoires. *L'Actualité juridique. Droit administratif* 1965 : 195-211
- MOULIN AM. L'aventure de la vaccination. Fayard, Paris 1996
- MOULIN AM, CONTREPOIS A. De l'hôpital des Incurables à l'hôpital Laënnec 1634-2000. Une histoire de la médecine à la veille du troisième millénaire. Hervas, Paris 2000
- MURARD L, ZYLBERMAN P. L'hygiène dans la République : la santé publique en France, ou l'utopie contrariée 1870-1918. Fayard, Paris 1996
- NELSON MC, ROGERS J. The right to die ? Anti-vaccination activity and the 1874 small pox epidemic in Stockholm. *Soc Hist Med* 1992, **5** : 369-388

PORTER D, PORTER R. The politics of prevention : anti-vaccinationism and public health in nineteenth-century England. *Med Hist* 1988, **32** : 231-252

SKOMSKA-GODEFROY J. La résistance contemporaine à la vaccination : le cas français. In : L'aventure de la vaccination. MOULIN AM ed, Fayard, Paris 1996 : 423-437

SMITH FB. The retreat of tuberculosis 1850-1950. Croom Helm, Londres 1988

STREEFLAND P, CHOWDHURY AM, RAMOS-JIMENEZ P. Patterns of vaccination acceptance. *Soc Sci Med* 1999, **49** : 1705-1716

SZRETER S. Mortality in England in the eighteenth and the nineteenth centuries : a reply to Sumit Guha. *Soc Hist Med* 1994, **7** : 269-282

TOMES N. The white plague revisited. *Bull Hist Med* 1989, **63** : 467-480

TURPIN R. Éloge de Benjamin Weil-Hallé (1875-1958). *Bull Acad Méd* 1958 (séance du 6 mai), **142** : 437-443

VALLIN J. Les causes de décès en France de 1925 à 1978. In : Histoire de la population française. Vol. 4. De 1914 à nos jours. DUPÂQUIER J ed, PUF, Paris 1988 : 244-262

WEBSTER C. The Health Services since the War. Vol. I. HMSO, Londres 1988

WILSON L. The historical decline of tuberculosis in Europe and America : its causes and significance. *J Hist Med Allied Sci* 1990, **45** : 366-396

WILSON L. The rise and fall of tuberculosis in Minnesota : the role of infection. *Bull Hist Med* 1992, **66** : 16-52

WORBOYS M. The sanatorium treatment for consumption in Britain 1890-1914. In : Medical innovations in historical perspective. PICKSTONE JV ed, Macmillan, Londres 1992 : 47-103

Références additionnelles

ANDREOTTI BENEZET D. Place actuelle du B.C.G. en France dans la lutte contre la tuberculose, thèse pour le doctorat d'État, Aix-Marseille II, 1984

ANON. L'organisation de la vaccination obligatoire par le B.C.G. dans le département de la Seine. *Bull B.C.G.N.* 19 janvier 1955 : 141-195

CALMETTE A. Vaccination préventive de la tuberculose ou prémunition par le BCG : 1) Rapport à la VII^e conférence internationale contre la tuberculose (Oslo, 12-15 août 1930) ; 2) Vaccination par le BCG dans les pays étrangers. Masson, Paris 1930 : 985-1038

CALMETTE A, GUERIN C, BOQUET A, NEGRE L. La vaccination préventive contre la tuberculose par le "BCG". Masson, Paris 1927

CAMUS-DUBOIS C. Le BCG : les différentes politiques vaccinales : faut-il interrompre la vaccination par le BCG en France ? Thèse de médecine, sous la direction de J.-L. San Marco, Université Aix-Marseille II, 2002

CHAUSSINAND R. La Vaccination contre la tuberculose par le B.C.G. Doin, Paris 1931

130 CHUNG KT, BIGGERS J. Albert Léon Calmette (1863-1933) and the antituberculosis vaccination. *Persp Biol Med* 2001, **44** : 379-389

INSTITUT PASTEUR. Vaccination préventive de la tuberculose de l'homme et des animaux par le BCG : rapports et documents provenant de divers pays, la France exceptée, transmis à l'Institut Pasteur en 1932. Masson, Paris 1932

KERVAN R. Albert Calmette et le B.C.G. Hachette, Paris 1962

LEFEBVRE THERY I. La tuberculose et sa prévention. Enquête d'opinion sur le B.C.G. Thèse de pharmacie, Lille II, 1984

LIGNIÈRES J. Le B.C.G. : communications et discussions sur l'innocuité et la valeur prémunisante du vaccin antituberculeux B.C.G. Vigot, Paris 1928/1929

PICHT BARTH M. La vaccination antituberculeuse par le BCG en France et en Allemagne (1921-1996). Thèse de médecine, sous la direction de G. Schaff, Strasbourg I, 1997

SERGENE E. Calmette et la prémunition contre la tuberculose par le vaccin B.C.G. La Thypo-litho et Carbonel, Alger 1941

SMITH FB. Tuberculosis and bureaucracy. Bacille Calmette et Guérin : its troubled path to acceptance in Britain and Australia. *Med J Aust* 1993, **159** : 408-411

8

Vaccins actuels et efficacité vaccinale

En 1925-1926, la mortalité infantile atteint 130 décès pour 1 000 ; un nourrisson sur trois meurt de tuberculose, méningite ou miliaire, lorsque l'un des parents est tuberculeux. Dans les quartiers ouvriers comme celui de l'Arsenal à Brest, un nourrisson sur deux meurt en cas de tuberculose chez l'un des parents (Calmette, 1928). La mortalité est beaucoup plus faible chez les nourrissons vaccinés : ils prennent du poids et semblent en bonne santé. Lors de cette première période de mise en place de la vaccination par le BCG, aucune étude statistique n'est réalisée. Cependant, différents groupes de médecins et de chercheurs rapportent leurs résultats, sans oser procéder à des essais par rapport à un groupe contrôle non vacciné.

Vaccins et souches vaccinales

Du point de vue des producteurs de vaccins, toutes les souches vaccinales ont pour origine la souche isolée entre 1908 et 1921 par Calmette et Guérin. Du fait des conditions d'entretien, de maintien en culture et de sélection des colonies dans les différents laboratoires producteurs, la souche originale s'est différenciée jusque dans les années 1960-1965. Jusqu'à cette date, les bactériologistes n'avaient pas de technique permettant de maintenir pendant longtemps les bactéries viables. À partir de 1960-1965, les techniques de lyophilisation ont permis de conserver les bactéries vivantes durant de très longues périodes, et de développer la méthode des lots de semence primaires et secondaires. Un protocole définit la production d'ampoules de bactéries lyophilisées constituant le lot de semence secondaire à partir d'une ampoule d'un stock de semence primaire. Ces lots secondaires comptent plusieurs milliers (50 000 à 100 000) d'ampoules. À partir de ces ampoules, les lots de production sont fabriqués selon un protocole bien établi : les bactéries constituant le vaccin distribué pour la vaccination ont été cultivées avec un nombre limité de repiquages, 4 par exemple, toujours identique pour un producteur donné. Le vaccin produit actuellement par chaque producteur est donc le même que celui produit par celui-ci il y a 40 ou 50 ans, le nombre des repiquages par rapport à la souche initiale étant identique. Ce point est

important à souligner car certains articles (Behr et Small, 1997 par exemple) rapportent une variation d'efficacité des souches vaccinales dans le temps durant les 40 ou 50 dernières années. La technique classique des lots primaires/secondaires précédant les lots de production ne peut pas aboutir à une variation de la virulence résiduelle, c'est-à-dire de l'immunogénicité d'une souche.

Les différences d'efficacité observées entre les « souches » vaccinales du BCG selon les producteurs sont expliquées par les dérives entre souches acquises durant la période 1925-1965, associées éventuellement à une sélection de certaines souches sur leur capacité à supporter une lyophilisation correcte. Une lyophilisation correcte implique un produit final, le vaccin, stable, résistant à des conditions inhabituelles de température (quelques heures ou jours dans un hangar chauffé au soleil par exemple) et comptant donc un nombre déterminé d'unités viables dans une dose de vaccin. D'un producteur à l'autre, il existe des différences dans le type de stabilisant utilisé pour la lyophilisation et dans le pourcentage de bactéries vivantes par rapport aux bactéries tuées lors de la lyophilisation. Ces proportions variables de bacilles vivants et de bacilles tués ont été décrites comme pouvant intervenir dans l'efficacité des vaccins (Milstien et Gibson, 1990). Cliniquement, la vaccination protectrice ne se met en place que si des bactéries vivantes, capables de se multiplier, sont administrées. L'influence de la part des bactéries tuées par rapport aux bactéries vivantes pour l'induction d'une protection ou d'une « tolérance » par les bactéries tuées ne semble pas avoir été explorée. Une sensibilisation éventuelle des sujets vaccinés par des molécules du stabilisant est aussi à prendre en compte. Par exemple, le vaccin produit à l'Institut Pasteur jusqu'en 1985 ne contenait que du glutamate comme stabilisant, le vaccin produit par l'Institut Mérieux contenait, et contient toujours, de l'albumine humaine. Ces variables sont certainement aussi importantes que les différences selon les souches.

Réponses immunitaires

Il ne semble pas exister de réponses immunitaires très différentes lors de la vaccination par le BCG par rapport à celles induites par une infection active. L'exploration des réponses est difficile à faire chez l'homme car nous ne disposons que des cellules sanguines ; les explorations effectuées par lavages broncho-alvéolaires sont rares, il est en effet peu fréquent de faire ce type d'examen pour le diagnostic de tuberculose et il n'est pas éthique de le pratiquer à la seule fin de recherche. La lyse des bactéries tuberculeuses libère des constituants antigéniques connus sous le nom de tuberculine, ou PPD (*purified protein derivative*), qui contiennent de très nombreux peptides provenant de protéines qui sont en très grande majorité identiques chez *M. tuberculosis* et *M. bovis* BCG. L'utilisation de molécules particulières spécifiques de

M. tuberculosis ou *M. bovis* BCG (ESAT-6 par exemple) permet de différencier infection par *M. tuberculosis* et immunisation par le BCG (Ravn et coll., 1999). De même, des antigènes, protéines exprimées seulement lors de la phase de croissance de *M. tuberculosis* (Betts et coll., 2002) permettraient de différencier une tuberculose active ou une infection récente d'une immunisation ancienne ou d'un portage de bactéries quiescentes.

Il faut être très prudent dans l'analyse des réponses immunitaires expérimentales car la souris, animal actuellement très utilisé, ne fait pas une tuberculose mais une infection à *M. tuberculosis*. Les lésions sont très différentes de celles observées chez l'homme. La très grande majorité des bactéries sont intracellulaires chez les souris et extracellulaires chez l'homme développant une tuberculose. Les résultats expérimentaux observés chez le cobaye sont plus proches de ceux observés chez l'homme (Smith et Harding, 1977).

L'infection de primates non humains a donné lieu à des publications anciennes et les analyses avec nos outils modernes ne sont pas disponibles (Barclay et coll., 1970 et 1973 ; Janicki et coll., 1973 ; Chaparas et coll., 1975 ; Walsh, 1996).

Des études menées chez l'homme montrent que la réponse des lymphocytes CD4⁺ Th1 est diminuée dans l'infection par *M. tuberculosis* (Zhang et coll., 1995 et 1999). Les résultats rapportés par l'étude des anomalies génétiques conduisant à des BCGites disséminées et à des mycobactérioses non contrôlées sont en faveur de ce type de réponse. Il s'agit d'anomalies de l'axe cytokinique IL-12-interféron gamma, en particulier d'anomalies de la synthèse des récepteurs pour l'IFN- γ et pour l'IL-12 (Newport et coll., 1996 ; Casanova, 2000). Des analyses du « protéome » des bactéries en fonction de leur état physiologique ou de leur environnement montrent que certains gènes peuvent être activés ou inhibés (Betts et coll., 2002). Des modifications post-traductionnelles peuvent affecter les épitopes, voire l'antigénicité des molécules (Horn et coll., 1999 ; Romain et coll., 1999).

Données sur l'efficacité clinique de la vaccination

L'un des premiers essais contrôlés est celui mené par les Aronson entre 1936 et 1939 (Aronson et coll., 1958) parmi huit tribus indiennes où la tuberculose était fréquente. L'étude a porté sur 8 420 Indiens âgés de 1 à 60 ans. Parmi les moins de 20 ans, 90 % avaient une réaction positive à la tuberculine (5 % chez les moins de 5 ans). Parmi les jeunes dont la réaction à la tuberculine était négative (avec une dose de 100 UI), 1 551 ont reçu le vaccin et 1 457 ont reçu un placebo. Des examens médicaux annuels, systématiques, ont été effectués, incluant une radiographie pulmonaire jusqu'en 1944 puis tous les deux ans jusqu'en 1956. En 1944, 4,1 % des vaccinés ont développé une tuberculose contre 16,4 % des témoins (incluant 10 miliaires, formes graves constamment mortelles à cette époque). De 1936 à 1956 (soit

sur les vingt ans de l'étude), il a été dénombré 13 décès dus à la tuberculose dans le groupe vacciné et 68 dans le groupe témoin.

Un autre essai contrôlé a été effectué en Angleterre en 1950 sur de grands enfants de 14 à 15 ans et demi (Hart et Sutherland, 1977). La cohorte comprenait 54 239 enfants. Parmi ceux qui avaient une réaction négative à la tuberculine (100 UI), 12 867 n'ont pas été vaccinés et 13 598 ont été vaccinés. La tuberculose étant alors fréquente, 21 957 (40,3 %) des enfants avaient une réaction positive à la tuberculine (10 UI). Le suivi médical a été effectué tous les 14 mois durant 10 ans puis tous les 3 à 5 ans, durant au total 20 ans. À 10 ans, il a été dénombré 213 cas de tuberculose dont 1 décès et 5 milliers (le traitement de la miliaire est devenu possible vers 1953-1955) parmi les 12 867 témoins et 48 cas parmi les 13 598 vaccinés. Après 20 ans, 248 cas de tuberculose ont été dénombrés chez les non-vaccinés et 62 chez les vaccinés par le BCG, et au total 274 cas chez les IDR⁺.

Ces deux types d'essais seraient inacceptables de nos jours ; en particulier, dès l'apparition d'une différence significative entre le groupe vacciné et le groupe non vacciné, l'essai devrait être suspendu afin de vacciner le groupe témoin non vacciné, surtout en l'absence d'un traitement médicamenteux reconnu efficace¹³.

L'essai commencé en 1948 en France (Gernez-Rieux et Gervois, 1973) a été conduit pour comparer la fréquence de la tuberculose dans une population d'enfants de 6 à 14 ans auxquels la vaccination par le BCG était proposée par rapport à un groupe témoin non vacciné constitué par les enfants n'ayant pas été vaccinés pour des raisons techniques (absents le jour de la vaccination ou autre) ou du fait du refus des parents (la vaccination n'était pas encore obligatoire). Les résultats à 20 ans ont montré une protection de 54 % pour les formes pulmonaires et de 85 % pour les autres formes de tuberculose, en particulier absence de méningite parmi les 15 618 sujets vaccinés contre 3 cas parmi les 3 169 sujets non vaccinés. Dans cette population, 1 000 vaccinations, effectuées en 1948-1951, ont permis d'éviter 46 cas de tuberculose pendant les 20 années ultérieures.

Ces trois essais tendent à montrer que l'effet protecteur de la vaccination dure au moins 15 ans. En 1998, Aronson et coll. (fille des précédents) ont repris les registres des services de santé des réserves indiennes pour retrouver les sujets ayant participé à l'étude de 1936 et ont examiné rétrospectivement cette cohorte pour les années 1948-1998. L'étude a montré que la protection par la vaccination BCG persiste au-delà de 20 ans. En 1992, le décès par tuberculose était significativement plus élevé chez les non-vaccinés que chez les vaccinés (*odds ratio*, OR : 3,2 ; IC 95 % [2,0-5,3]) (Aronson et coll., 1999). En 1998, l'incidence de la tuberculose était de 66 cas pour

13. Les traitements antibiotiques associés sont proposés en 1947, les traitements actifs associant l'isoniazide à d'autres antibiotiques sont mis en place à partir de 1954.

100 000 chez les vaccinés et 138 cas pour 100 000 chez les non-vaccinés, pour une efficacité vaccinale estimée à 52 % (IC 95 % [27-69 %]) (Aronson et coll., 2004). Dans les autres essais, le manque de données sur des périodes plus longues est dû à l'absence de possibilité de mettre en évidence un effet du fait de la diminution de la taille des effectifs et, heureusement, de la diminution de l'incidence de la maladie.

Le dernier essai prospectif contrôlé a été effectué sous l'égide de l'OMS dans le sud de l'Inde (Chingleput) en 1960 (WHO, 1979 et 1980). Il a concerné toute la population, vaccinée ou non sans tenir compte de l'éventuelle positivité de la réaction à la tuberculine. Cet essai n'a pas mis en évidence de protection dans le groupe vacciné. Du fait d'une méthodologie statistique impeccable, cet essai est apparu comme « démontrant » l'inefficacité du BCG. Parmi les différentes hypothèses évoquées lors de l'analyse des résultats, les experts réunis par l'OMS ont évoqué l'existence d'une possible compétition entre des mycobactéries de l'environnement ayant déjà infecté le sujet et le BCG. Une contamination par des mycobactéries de l'environnement protégerait contre une infection par *M. tuberculosis* (Smith et coll., 2000). Une étude cas-témoins réalisée récemment en Inde sur des enfants de 1 mois à 12 ans (Awasthi et Moin, 1999) a montré un effet protecteur de la vaccination vis-à-vis de la méningite tuberculeuse de 56 %.

À la fin des années 1980, devant l'émergence de souches multirésistantes de *M. tuberculosis* circulant aux États-Unis, un certain nombre de médecins américains ont demandé une analyse de l'ensemble des essais publiés concernant l'efficacité du vaccin. Colditz et coll. (1994 et 1995) ont repris l'essentiel des résultats publiés concernant les nourrissons ou les enfants et ont analysé ces résultats en utilisant les méthodes statistiques de méta-analyse.

Des essais prospectifs randomisés *versus* placebo, il ressort :

- un risque relatif de tuberculose pulmonaire de 0,49, soit une protection de 51 % (7 essais avec répartition au hasard des sujets vaccinés ou non, plus 2 essais avec répartition alternée et 4 avec répartition prédéterminée) ;
- un risque relatif de décès dus à la tuberculose (pour 7 essais) de 0,29, soit une protection de 71 %.

Les études cas-témoins (sujets vaccinés *versus* sujets témoins) ont donné les résultats suivants :

- 8 études cas-témoins effectuées chez des enfants montrent une moyenne d'effet protecteur de 55 % vis-à-vis de la tuberculose pulmonaire ;
- 5 études cas-témoins après vaccination des nouveau-nés rapportent les cas de méningites (181 cas) : la protection est de 64 % ;
- 3 études cas-témoins rapportent les cas de tuberculoses disséminées, miliaires : la protection est de 78 % ;
- 3 études cas-témoins sont fondées sur les confirmations histologiques ou par cultures : la protection est de 83 %.

Tableau 8.I : Bilan des principales études publiées sur l'efficacité de la vaccination par le BCG

Références Type d'étude	Description	Résultats
Aronson et coll., 1958 Aronson et coll., 1999 États-Unis <i>Essai contrôlé</i>	Essai en 1936-1939 Indiens âgés de 1 à 60 ans (90 % des < 20 ans et 5 % des < 5 ans avaient IDR ⁺)	Résultats après 8 ans (1944) : 4,1 % des vacc. avaient TB <i>versus</i> 16,4 % des non-vacc. Résultats après 20 ans (1956) : 13 décès TB chez vacc., 68 décès TB chez non-vacc. Résultats après plus de 50 ans (1992) : taux de décès par TB significativement plus élevé chez non-vacc. (OR : 3,2 ; IC 95 % [2,0-5,3])
Hart et Sutherland, 1977 Angleterre <i>Essai contrôlé</i>	Essai en 1950 Enfants de 14-15,5 ans avec IDR ⁻	Résultats à 10 ans : 213 cas de TB chez les 12 699 témoins 48 cas de TB chez les 13 598 vaccinés Résultats à 20 ans : 2 498 cas de TB chez les témoins 62 cas de TB chez les vaccinés
Gernez-Rieux et Gervois, 1973 France <i>Essai contrôlé</i>	Essai commencé en 1948 Enfants d'âge scolaire	Résultats à 20 ans protection de 54 % pour les formes pulmonaires protection de 85 % pour les méningites et miliaires
Lotte et coll., 1988 France <i>Étude d'incidence</i>	Enfants de moins de 15 ans	Protection conférée par le BCG pour la méningite tuberculeuse : 91 %
Awasthi et Moin, 1998 Inde <i>Étude cas-témoins</i>	192 cas de méningite TB et 70 contrôles chez enfants de 1 mois à 12 ans	58,7 % de vaccinés parmi les 192 cas de méningite TB <i>versus</i> 75,7 % parmi les 70 témoins OR brut : 0,44 ; IC 95 % [0,24-0,81] ; p = 0,008 PE = 56,04 %
Colditz et coll., 1994 Colditz et coll., 1995 États-Unis <i>Méta-analyse</i>	Études chez nourrissons et enfants	Résultats des essais randomisés : protection de 51 % pour les formes pulmonaires protection de 71 % pour décès Résultats des études cas-témoins : protection de 55 % chez l'enfant pour les formes pulmonaires protection de 64 % pour les méningites après vaccination chez le nouveau-né protection de 78 % pour les miliaires
Rodrigues et coll., 1993 Angleterre <i>Méta-analyse</i>	10 essais contrôlés randomisés et 8 études cas-témoins	Effet protecteur contre méningites et miliaires TB de 86 % (IC 95 % [65-95]) dans les essais contrôlés et de 75 % (IC 95 % [61-84]) dans les études cas-témoins Effet protecteur contre TB pulm. très hétérogène
Schwoebel et coll., 1994 France <i>Surveillance active</i>	70 cas de méningite TB	61 % concernent adultes de plus de 44 ans 6 cas observés chez enfants de moins de 5 ans dont 2 avaient été vaccinés par le BCG (3 des 6 enfants sont décédés, parmi lesquels 1 avait été vacciné par le BCG) ; efficacité protectrice de la vaccination BCG dans cette tranche d'âge : 87,5 % (IC 95 % [30-98])

PE : *protective effect*

De ces études, il ressort que la protection apportée par le BCG est légèrement supérieure chez le nourrisson par rapport à l'enfant, de l'ordre de 80 % pour les formes graves (miliaires et méningites) et de 55 % pour les formes pulmonaires (Colditz et coll., 1994 et 1995).

Rodrigues et coll. (1993) évaluent la protection contre les méningites et miliaires dans les essais randomisés à 86 % et dans les études cas-témoins à 75 % ; Brewer (2000) en reprenant 13 essais cliniques et 10 études cas-témoins inclus dans la méta-analyse de Colditz indique que la vaccination BCG réduit significativement le risque de tuberculose d'environ 50 % et offre un effet protecteur contre les méningites de 64 %.

En France, la protection conférée par le BCG contre la méningite tuberculeuse a été évaluée à 91 % chez des enfants de moins de 15 ans dans une étude réalisée par Lotte et ses collaborateurs (1988), et à 87,5 % chez des enfants de moins de 5 ans par l'équipe de Schwoebel (Schwoebel et coll., 1994).

Toutes ces études sont résumées dans le tableau 8.I.

Efficacité vaccinale estimée d'après l'impact épidémiologique de l'arrêt de la vaccination

À côté des études sur l'effet de la vaccination au sein d'une même population, il faut aussi noter les études ayant comparé l'impact épidémiologique de l'arrêt de la vaccination dans une région par rapport à une autre région poursuivant la vaccination ou les études ayant recherché l'impact de l'arrêt de la vaccination dans un même pays ayant pratiqué une vaccination généralisée auparavant.

Une étude compare la fréquence des méningites entre les anciennes Allemagne de l'Ouest (RFA) et de l'Est (RDA) de juin 1971 à décembre 1978. Les situations épidémiologiques étaient identiques, avec un risque annuel d'infection de 0,05 % en RFA et 0,04 % en RDA et une mortalité infantile de 14,7 pour 1 000 en RFA et 13,1 pour 1 000 en RDA. La RFA a arrêté la vaccination par le BCG en juin 1975, la RDA a poursuivi cette vaccination. Durant la période considérée, il y eut 57 méningites tuberculeuses pour 2,1 millions de nouveau-nés en RFA et aucune méningite en RDA pour 0,8 million de nouveau-nés. Les 57 méningites ont conduit à 13 décès, 23 cas de séquelles majeures, 9 encore sous traitement lors de l'étude et 12 guérisons (Wasz-Hockert et coll., 1988). Il faut noter que l'incidence de la tuberculose était alors celle qui est observée actuellement, en 2004, pour la région parisienne. Les auteurs concluent à l'intérêt de la vaccination BCG dans la prévention des méningites tuberculeuses de l'enfant même dans un pays de faible endémie de tuberculose.

Une étude rétrospective suédoise douze ans après l'arrêt de la vaccination par le BCG rapporte qu'en 1975, à l'arrêt de la vaccination par le BCG, l'incidence de la tuberculose chez les enfants était de 1,3 pour 100 000 et que cette incidence est passée à 10,1 pour 100 000 chez les enfants nés entre avril 1975 et fin 1980 (Romanus, 1988). L'application secondaire des directives de vaccination aux enfants nés dans les milieux défavorisés a réduit cette incidence sans cependant retrouver la faible incidence des années antérieures à 1975.

Facteurs de variation de l'efficacité vaccinale

Les analyses de la littérature ont permis d'explorer des facteurs susceptibles d'intervenir sur les variations d'efficacité observées dans les différents essais vaccinaux documentés.

L'efficacité vaccinale du BCG est meilleure loin de l'équateur, la latitude géographique intervient pour 41 % de la variance (Colditz et coll. 1994 ; Fine, 1995). Concernant la voie d'administration (intranasale, rectale, intragastrique, sous-cutanée, orale), les expériences sur des souris et des cobayes n'ont pas montré de modification de l'efficacité vaccinale (Abolhassani et coll., 2000 ; Falero-Daiz et coll., 2000 ; Lagranderie et coll., 2000 et 2002). Quelques auteurs ont comparé les techniques d'administration : multipuncture ou injection intradermique (Al Jarad et coll., 1999 ; Ormerod, 2000), le type de BCG (lyophilisé ou non) (Milstien et Gibson, 1990), l'âge des enfants (Tseng et coll., 1997 ; Sedaghatian et coll., 1998 ; Thayyil-Sudhan et coll., 1999), la date de l'essai ; tous ces facteurs n'interviennent pas ou très peu dans l'efficacité vaccinale. De même, on note une absence d'effet de la souche vaccinale utilisée, des doses injectées, de l'intensité de la sensibilisation post-vaccinale à la tuberculine (Griffin et coll., 1999). Brewer et Colditz (1995) ont repris les données de la méta-analyse de Colditz et coll. (1994) pour examiner l'efficacité vaccinale en fonction des différences souches de BCG utilisées dans les essais. Les résultats sont non significatifs.

Les mycobactéries de l'environnement sont susceptibles d'expliquer en partie le gradient géographique de variation de l'efficacité. Des observations en Europe du nord (Suède) montrent que depuis l'arrêt de la vaccination par le BCG, il existe davantage de mycobactérioses (Romanus et coll., 1992), en particulier d'adénopathies chez l'enfant. L'augmentation éventuelle du nombre d'adénopathies avec ganglions cervicaux en particulier n'est pas très grave d'un point de vue de santé publique, mais représente un coût financier et humain important jusqu'à l'établissement du diagnostic.

Enfin, on peut évoquer l'influence éventuelle de la nutrition sur l'efficacité vaccinale. Les Pays-Bas ont connu une énorme famine en 1944-1945 pendant laquelle il y a eu plusieurs milliers de morts de faim. Les conditions sociales et d'environnement n'étaient pas modifiées. Cette année-là, il y a eu

un doublement des cas de tuberculose puis un retour à la normale dès 1946 (Stybło et coll., 1969). L'immunité antituberculeuse qui permettait de contrôler l'infection, de maintenir les bactéries quiescentes, a été « perdue » durant la famine. On peut rapprocher ces résultats de ceux rapportés par Fine et ses collaborateurs (Glynn et coll., 1998) concernant le Malawi, lors d'une période de très forte disette. Les résultats montrant la présence de lymphocytes T sensibilisés et l'absence ou la faible intensité des réactions à la tuberculine sont en faveur de cette interprétation. Des cobayes immunisés par le BCG ne sont pas capables d'induire une réponse immune anti-*M. tuberculosis* lorsqu'ils sont en disette protéique. La réponse immune réapparaît dès que la ration alimentaire redevient normale (Mainali et McMurray, 1998 ; Cegielski et McMurray, 2004). Les populations humaines soumises à des essais de vaccination par le BCG en France en 1948, en Angleterre en 1948 ou dans les tribus indiennes des États-Unis en 1936 étaient pauvres, voire très pauvres, mais pas en état de famine. Dans ces populations, le BCG a été montré efficace (efficacité de 70 % environ) vis-à-vis de la tuberculose pulmonaire, des méningites et des miliaires durant 15 ou 20 ans. Dans ces essais de 1936 ou 1948, l'effet du BCG était acquis dès la fin de la cinquième année de surveillance. Il serait aujourd'hui impensable d'un point de vue éthique de continuer à surveiller de façon très précise le groupe placebo en comptant l'excès de nouveaux cas ou les décès par tuberculose (en 1936, il n'y avait pas d'antibiotiques). Il faut certainement prendre en compte cette dimension éthique dans la réflexion actuelle (Snider, 2000).

Vaccination par le BCG et allergie

La publication de Shirakawa et coll. (1997) montre une relation entre une forte positivité de l'IDR à la tuberculine (induration = 10 mm) et une plus faible prévalence de l'asthme et de l'atopie en général. Dans cette étude, qui porte sur 867 écoliers japonais, les auteurs estiment que cette positivité est due à une réponse à l'infection par *M. tuberculosis*, voire, le cas échéant, à une revaccination BCG à l'âge de 6 ans.

Expérimentalement, le BCG protège des souris contre l'atopie (Erb et coll., 1998 ; Herz et coll., 1998), mais surtout, un extrait de BCG ne contenant pas de bactéries vivantes permet de contrôler l'asthme expérimental de la souris et du cobaye (G. Marchal, communication personnelle). Il s'agit d'un effet intéressant, susceptible d'applications cliniques, mais les doses employées sont des doses beaucoup plus élevées en termes de corps bactériens que celles utilisées pour la vaccination. Il est possible de les injecter en grande quantité car il s'agit de bactéries mortes ou d'extraits, il ne faut donc pas attendre ce type d'effet avec le vaccin.

Une étude épidémiologique portant sur différents pays développés montre qu'il existe une relation inverse entre la fréquence de la tuberculose maladie

et la fréquence de l'asthme (von Mutius et coll., 2000). Ce résultat apparaît plus nettement que l'effet de la vaccination par le BCG. Il peut être fait l'hypothèse que le nombre de bacilles injectés pour la vaccination étant 100 ou 1 000 fois moindre que lors d'une tuberculose, une activité « anti-asthmatique » associée aux bacilles ne peut être mise en évidence qu'avec de fortes quantités de bacilles.

Efficacité du BCG contre les mycobactérioses atypiques

L'efficacité du vaccin BCG *M. bovis* contre la tuberculose pulmonaire varie énormément dans des populations différentes. Cette variation est attribuée à des interactions entre le vaccin et les mycobactéries de l'environnement mais le mécanisme n'est pas encore vraiment clarifié.

Effet de l'infection par les mycobactéries atypiques sur l'efficacité du BCG

En 1966, Palmer et Long, pour expliquer l'échec de la vaccination dans le sud des Etats-Unis, firent l'hypothèse qu'un contact préalable avec des mycobactéries non tuberculeuses offrait un certain niveau de protection contre la tuberculose et que l'effet protecteur supplémentaire du vaccin BCG était masqué (Palmer et Long, 1966). L'étude de Brandt et coll. (2002) confirme qu'une exposition préalable à une mycobactérie environnementale apporte un certain niveau de protection immunitaire vis-à-vis d'autres mycobactéries et entre autre le bacille de Calmette et Guérin. Cependant, cet effet n'est pas suffisant pour diminuer de façon significative la croissance de *M. tuberculosis*, qui se multiplie avec la même vitesse chez les souris sensibilisées avec ces mycobactéries environnementales. Que cette sensibilisation préalable aux mycobactéries environnementales interfère avec la vaccination BCG humaine a été fortement suggéré par un certain nombre d'observations :

- le succès du BCG dans des populations de nouveau-nés non encore mis en contact avec des mycobactéries environnementales (Colditz et coll., 1995) ;
- l'observation d'un faible pourcentage de conversion de l>IDR à la tuberculine avec un diamètre d'induration au test cutané faible et une réponse transitoire avec une faible fréquence de cellules spécifiques de *Mycobacterium* et pas d'immunité protectrice contre la tuberculose après vaccination BCG dans les régions qui ont une sensibilisation importante aux mycobactéries non tuberculeuses (Inde, Malawi) comparées à celles qui sont faiblement sensibilisées (Danemark, Royaume-Uni).

Afin de comparer les mécanismes responsables des différences de protection conférée par le BCG observées entre Malawi (0 % vis-à-vis de la tuberculose pulmonaire) et Royaume-Uni (50-80 %), une étude randomisée impliquant

Royaume-Uni a été réalisée. Les réponses mesurant la production *in vitro* d'IFN- γ et les valeurs de l'hypersensibilité retardée (HSR) sont plus élevées au Malawi qu'au Royaume-Uni avant la vaccination : 61 % (331/546) *versus* 22 % (47/213) pour la réponse IFN- γ et 46 % (236/517) *versus* 13 % (27/211) pour l'HSR. Un an après la vaccination, la réponse IFN- γ augmente plus au Royaume-Uni qu'au Malawi, avec respectivement 83 % (101/122) et 78 % (251/321) des groupes vaccinés, avec des distributions similaires dans les deux populations. La réponse cutanée augmente plus au Royaume-Uni qu'au Malawi, les deux types de réponses évoluant dans le même sens. Il est probable que la sensibilité aux mycobactéries environnementales soit le déterminant le plus important des différences observées dans la protection par le BCG entre les deux populations (Black et coll., 2002).

Effet protecteur du BCG et de l'infection par des mycobactéries atypiques sur la tuberculose

L'efficacité protectrice du BCG et celle de *M. avium intracellulare* (MAI) ont été comparées sur des cobayes infectés par voie aérienne par trois souches différentes de *M. tuberculosis* (deux souches isolées de crachats provenant d'individus impliqués dans l'essai vaccinal de Chingleput et la souche de laboratoire H37Rv), puis vaccinés avec BCG, MAI ou placebo et ensuite réinfectés. L'infection bacillaire est évaluée par le nombre de lésions pulmonaires et spléniques pour estimer la protection par les différents traitements. Ce travail montre que BCG et MAI protègent bien et de manière identique contre des souches de *M. tuberculosis* de faible virulence, MAI protégeant un peu plus efficacement contre des souches plus virulentes. Une infection par MAI n'altère pas la capacité du BCG à protéger contre l'infection tuberculeuse (Edwards et coll., 1982).

Efficacité du BCG sur les infections à mycobactéries atypiques

La mesure de la production d'IFN- γ après stimulation *in vitro* des lymphocytes sanguins par des antigènes provenant de 9 espèces de mycobactéries a été réalisée chez 616 jeunes adultes vivant dans le nord du Malawi, où le BCG ne protège pas contre la tuberculose pulmonaire. La production d'IFN- γ est la plus élevée pour les PPD de *M. avium*, *M. intracellulare* et *M. scrofulaceum* (le complexe MAIS). Il existe une corrélation entre la production d'IFN- γ et les relations phylogénétiques entre les différentes espèces de mycobactéries. Un essai contrôlé randomisé a été réalisé pour mesurer la production d'IFN- γ en réponse à la PPD de *M. tuberculosis* qui peut être attribuée à la vaccination BCG. La réponse IFN- γ attribuable au BCG est plus élevée chez les individus ayant une réponse initiale faible aux antigènes MAIS que chez ceux ayant une réponse élevée. Bien que statistiquement non significatif, ce résultat est en accord avec l'hypothèse selon laquelle une exposition préalable à une mycobactérie environnementale interfère avec la

réponse immune à la vaccination BCG (Black et coll., 2001a et b). Les individus présentant une induration aux antigènes les plus réactifs sont plus à risque de faire une tuberculose et une lèpre que les individus exposés aux antigènes moins réactifs. Cette protection vis-à-vis d'une exposition naturelle à un certain nombre de mycobactéries environnementales peut expliquer les distributions géographiques des mycobactérioses et a d'importantes implications sur les mécanismes et la mesure de la protection vis-à-vis des mycobactéries environnementales (Fine et coll., 2001).

En conclusion, la vaccination BCG utilisée depuis 1921 chez l'homme a montré son efficacité. Même si la vaccination des nourrissons par le BCG n'empêche pas l'infection par *M. tuberculosis* et n'a pas d'effet sur la transmission de la tuberculose maladie, elle confère une protection importante contre la méningite et la tuberculose disséminée chez le nourrisson et le jeune enfant. Le vaccin est aussi efficace contre les autres mycobactéries, puisque des observations faites en Europe du Nord montrent que depuis l'arrêt de la vaccination par le BCG il existe davantage de mycobactérioses, en particulier d'adénopathies, chez l'enfant non vacciné. La protection apportée par le BCG vis-à-vis de la tuberculose maladie est estimée chez l'enfant jusqu'à 85 % pour les formes graves (miliaires et méningites) et jusqu'à 75 % pour les formes pulmonaires.

BIBLIOGRAPHIE

- ABOLHASSANI M, LAGRANDERIE M, CHAVAROT P, BALAZUC AM, MARCHAL G. Mycobacterium bovis BCG induces similar immune responses and protection by rectal and parenteral immunization routes. *Infect Immun* 2000, **68** : 5657-5662
- AL JARAD N, EMPEY DW, DUCKWORTH G. Administration of the BCG vaccination using the multipuncture method in schoolchildren : a comparison with the intradermal method. *Thorax* 1999, **54** : 762-764
- ARONSON JD, ARONSON CFT, AYLOR HC. A twenty-year appraisal of BCG vaccination in the control of tuberculosis. *Arch Intern Med* 1958, **101** : 881-893
- ARONSON N, SANTOSHAM R, HOWARD G, COMSTOCK L, HARRISON RA. et coll. The long term efficacy of BCG vaccine. 39th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, 26-29 septembre 1999. *ICAAC*, 1999, **143** : 381
- ARONSON N, SANTOSHAM R, HOWARD G, COMSTOCK L, HARRISON RA et coll. Long term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska natives : a 60-year follow-up study. *JAMA* 2004, **291** : 2086-2091
- AWASTHI S, MOIN S. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis. *Indian Pediatr.* 1999, **36** : 455-460
- BARCLAY WR, ANACKER RL, BREHMER W, LEIF W, RIBI E. Aerosol-induced tuberculosis in subhuman primates and the course of the disease after intravenous BCG vaccination. *Infect Immun* 1970, **2** : 574-582

BARCLAY WR, BUSEY WM, DALGARD DW, GOOD RC, JANICKI BW et coll. Protection of monkeys against airborne tuberculosis by aerosol vaccination with bacillus Calmette-Guerin. *Am Rev Respir Dis* 1973, **107** : 351-358

BEHR MA, SMALL PM. Has BCG attenuated to impotence ? *Nature* 1997, **389** : 133-134

BETTS JC, LUKEY PT, ROBB LC, MCADAM RA, DUNCAN K. Evaluation of a nutrient starvation model of *Mycobacterium tuberculosis* persistence by gene and protein expression profiling. *Mol Microbiol* 2002, **43** : 717-731

BLACK GF, DOCKRELL HM, CRAMPIN AC. et coll. Patterns and implications of naturally acquired immune responses to environmental and tuberculous mycobacterial antigens in Northern Malawi. *J Infect Dis* 2001a, **184** : 322-329

BLACK GF, FINE PEM, WARNDORFF DK, FLOYD S, WEIR RE et coll. Relationship between IFN- γ and skin test responsiveness to *Mycobacterium tuberculosis* PPD in healthy, non BCG-vaccinated young adults in Northern Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001b **5** : 664-672

BLACK GF, WEIR RE, FLOYD S, BLISS L, WARNDORFF DK et coll. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK : two randomised controlled studies. *Lancet* 2002, **359** : 1393-1401

BRANDT L, FEINO CUNHA J, WEINREICH OLSEN A, CHILIMA B, HIRSCH P et coll. Failure of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine : some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis. *Infect Immun* 2002, **70** : 672-678

BREWER TF. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine : a meta-analysis of the literature. *Clin Infect Dis* 2000, **31** : S64-S67

BREWER TF, COLDITZ GA. Relationship between bacille Calmette-Guerin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1995, **20** : 126-135

CALMETTE A. La vaccination préventive de la tuberculose par le BCG (Bacille Calmette-Guérin). Rapport présenté à la conférence internationale du BCG réunie à Paris, 15-18 octobre 1928 par la section d'hygiène de la Société des nations. *Ann Inst Pasteur* 1928, **42** (n° 12 bis) : 1-60

CASANOVA JL. Mendelian predisposition to mycobacterial infections in humans. *J Soc Biol* 2000, **194** : 25-28

CEGIELSKI JP, MCMURRAY DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis : evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004, **8** : 286-298

CHAPARAS SD, GOOD RC, JANICKI BW. Tuberculin-induced lymphocyte transformation and skin reactivity in monkeys vaccinated or not vaccinated with bacille Calmette-Guerin, then challenged with virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1975, **112** : 43-47

COLDITZ GA, BREWER TF, BERKEY CS, WILSON ME, BURDICK E et coll. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994, **271** : 698-702

COLDITZ GA, BERKEY CS, MOSTELLER F, BREWER TF, WILSON ME et coll. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis : meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995, **96** : 29-35

EDWARDS ML, GOODRICH JM, MULLER D, POLLACK A, ZIEGLER JE, SMITH DW. Infection with *Mycobacterium avium-intracellulare* and the protective effect of Bacille Calmette-Guerin. *J Infect Dis* 1982, **145** : 733-741

ERB KJ, HOLLOWAY JW, SOBECK A, MOLL H, LE GROS G. Infection of mice with *Mycobacterium bovis*-bacillus Calmette-Guérin (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998, **187** : 561-569

FALERO-DIAZ G, CHALLACOMBE S, BANERJEE D, DOUCE G, BOYD A, IVANYI J. Intranasal vaccination of mice against infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Vaccine* 2000, **18** : 3223-3229

FINE FEM. Variation in protection by BCG : implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995, **346** : 1339-1345

FINE PEM, FLOYD S, STANFORD JL, NKHOSA P, KASUNGA A et coll. Environmental mycobacteria in northern Malawi : implications for the epidemiology of tuberculosis and leprosy. *Epidemiol Infect* 2001, **126** : 379-387

FLYNN JL, CHAN J, TRIEBOLD KJ, DALTON DK, STEWART TA, BLOOM BR. An essential role for interferon gamma in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med* 1993, **178** : 2249-2254

GERNEZ-RIEUX C, GERVOIS M. Protection conferred by BCG during the twenty years following vaccination. *Bull World Health Organ* 1973, **48** : 139-145

GLYNN JR, WARNDORFF DK, FINE PE, MUNTHALI MM, SICHONE W, PONNIGHAUS JM. Measurement and determinants of tuberculosis outcome in Karonga District, Malawi. *Bull World Health Organ* 1998, **76** : 295-305

GRIFFIN JF, MACKINTOSH CG, SLOBBE L, THOMSON AJ, BUCHAN GS. Vaccine protocols to optimise the protective efficacy of BCG. *Tuber Lung Dis.* 1999, **79** : 135-143

HART PD, SUTHERLAND I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life : Final report to the Medical Research Council. *Br Med J* 1977, **2** : 293-295

HERZ U, GERHOLD K, GRUBER C, BRAUN A, WAHN U et coll. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998, **102** : 867-874

HORN C, NAMANE A, PESCHER P, RIVIERE M, ROMAIN F et coll. Decreased capacity of recombinant 45/47-kDa molecules (Apa) of *Mycobacterium tuberculosis* to stimulate T lymphocyte responses related to changes in their mannosylation pattern. *J Biol Chem* 1999, **274** : 32023-32030

JANICKI BW, GOOD RC, MINDEN P, AFFRONTI LF, HYMES WF. Immune responses in rhesus monkeys after bacille Calmette-Guerin vaccination and aerosol challenge with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1973, **107** : 359-366

LAGRANDERIE M, CHAVAROT P, BALAZUC AM, MARCHAL G. Immunogenicity and protective capacity of *Mycobacterium bovis* BCG after oral or intragastric administration in mice. *Vaccine* 2000, **18** : 1186-1195

- LAGRANDERIE M, BALAZUC AM, ABOLHASSANI M, CHAVAROT P, NAHORI MA et coll. Development of mixed Th1/Th2 type immune response and protection against *Mycobacterium tuberculosis* after rectal or subcutaneous immunization of newborn and adult mice with *Mycobacterium bovis* BCG. *Scand J Immunol* 2002, **55** : 293-303
- LOTTE A, BURGHARD G, PETITJEAN R, PERDRIZET S, COOREMAN J et coll. Reduction in the risk of tuberculous meningitis in children in France. Impact of BCG vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988, **63** : 52-56
- MAINALI ES, MCMURRAY DN. Protein deficiency induces alterations in the distribution of T cell subsets in experimental pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 1998, **66** : 927-931
- MILSTIEN JB, GIBSON JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO : a review of factors that influence vaccine effectiveness and safety. *Bull WHO* 1990, **68** : 93-108
- NEWPORT MJ, HUXLEY CM, HUSTON S, HAWRYLOWICZ CM, OOSTRA BA et coll. A mutation in the interferon-gamma receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996, **335** : 1941-1949
- ORMEROD LP. BCG vaccination by multipuncture method. *Thorax* 2000, **55** : 345
- PALMER C, LONG M. Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1966, **94** : 553-568
- RAVN P, DEMISSIE A, EGUALE T, WONDWOSSON H, LEIN D et coll. Human T cell responses to the ESAT-6 antigen from *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1999, **179** : 637-645
- RODRIGUES LC, DIWAN VK, WHEELER JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis : a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993, **22** : 1154-1158
- ROMAIN F, HORN C, PESCHER P, NAMANE A, RIVIERE M et coll. Deglycosylation of the 45/47-kilodalton antigen complex of *Mycobacterium tuberculosis* decreases its capacity to elicit in vivo or in vitro cellular immune responses. *Infect Immun* 1999, **67** : 5567-5572
- ROMANUS V. Swedish experience 12 years after the cessation of general BCG vaccination of newborns in 1975. *Bull Int Union Tuber Lung Dis* 1988, **63** : 34-38
- ROMANUS V, SVENSSON A, HALLANDER HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis in swedish-born children between 1969 and 1989. *Tuber Lung Dis* 1992, **73** : 150-161
- SCHWOBEL V, HUBERT B, GROSSET J. Tuberculous meningitis in France in 1990 : characteristics and impact of BCG vaccination. *Tuber Lung Dis* 1994, **75** : 44-48
- SEDAGHATIAN MR, HASHEM F, MOSHADDEQUE HOSSAIN M. Bacille Calmette Guerin vaccination in pre-term infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, **2** : 679-682
- SHIRAKAWA T, ENOMOTO T, SHIMAZU S, HOPKIN JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997, **275** : 77-79
- SMITH D, WIEGESHAUS E, BALASUBRAMANIAN V. An analysis of some hypotheses related to the Chingelput bacille Calmette-Guerin trial. *Clin Infect Dis* 2000, **31** : S77-S80

- SMITH DW, HARDING GE. Animal model of human disease. Pulmonary tuberculosis. Animal model : Experimental airborne tuberculosis in the guinea pig. *Am J Pathol* 1977, **89** : 273-276
- SNIDER DE Jr. Ethical issues in tuberculosis vaccine trials. *Clin Infect Dis* 2000, **30** : S271-S275
- STYBLO K, MEIJER J, SUTHERLAND I. Tuberculosis Surveillance Research Unit Report No. 1 : the transmission of tubercle bacilli ; its trend in a human population. *Bull Int Union Tuberc* 1969, **42** : 1-104
- THAYYIL-SUDHAN S, KUMAR A, SINGH M, PAUL VK, DEORARI AK. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999, **81** : F64-F66
- TSENG E, NESBITT A, O'SULLIVAN D. Audit of the implementation of selective neonatal BCG immunisation in south east London. *Commun Dis Rep Cdr Rev* 1997, **7** : R165-R168
- VON MUTIUS E, PEARCE N, BEASLEY R, CHENG S, VON EHRENSTEIN O et coll. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 2000, **55** : 449-453
- WALSH GP, TAN EV, DELA CRUZ EC, ABALOS RM, VILLAHERMOSA LG et coll. The Phillipine cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) provides a new nonhuman primate model of tuberculosis that resembles human disease. *Nat Med* 1996, **2** : 430-436
- WASZ-HOCKERT O, GENZ H, LANDMANN H, OCKLITZ H. Influence de la vaccination des nouveau-nés par le BCG sur l'incidence des méningites tuberculeuses post-primaires chez l'enfant. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988, **63** : 52-54
- WHO. Tuberculosis Prevention Trial, Madras. Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention. *Bull World Health Organ* 1979, **57** : 819-827
- WHO. Tuberculosis Prevention Trial, Madras. Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res* 1980, **72** : 1-74
- ZHANG M, LIN Y, IYER DV, GONG J, ABRAMS JS, BARNES PF. T-cell cytokine responses in human infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1995, **63** : 3231-3234
- ZHANG M, GONG J, PRESKY DH, XUE W, BARNES PF. Expression of the IL-12 receptor beta 1 and beta 2 subunits in human tuberculosis. *J Immunol* 1999, **162** : 2441-2447

9

Techniques vaccinales et effets indésirables de la vaccination

Les souches vaccinales actuellement utilisées pour protéger de la tuberculose sont toutes descendantes de l'isolement original de Calmette et Guérin. Depuis les années 1960, pour éviter de s'écarter du BCG original, l'OMS a conservé des lots de semences lyophilisées des souches vaccinales. Elle recommande l'administration intradermique de vaccin qui, même correctement réalisée, entraîne presque invariablement des réactions locales mineures. Les effets secondaires de la vaccination par le BCG sont connus depuis longtemps. Une analyse d'un millier de publications concernant les effets secondaires du BCG, rapportés depuis sa mise sur le marché, a été publiée par Lotte et ses collaborateurs en 1984 (Lotte et coll., 1984a et b). Les complications sont rares. Une altération de l'immunité pouvant contre-indiquer la vaccination BCG, les indications de vaccination pour les groupes susceptibles de contracter le VIH doivent toujours être soigneusement évaluées.

Préparation du vaccin

À l'origine, le vaccin BCG est une souche vivante de *Mycobacterium bovis* atténuée par 231 passages sur milieux de culture contenant du glycérol, de la pomme de terre et de la bile de bœuf. La souche initiale a été distribuée dans différents laboratoires dans le monde. Chaque laboratoire a produit son propre vaccin. Un stabilisant, monosodium glutamate ou albumine, est ajouté à la préparation. Le solvant des vaccins lyophilisés est soit une solution saline soit de l'eau distillée (Milstien et Gibson, 1990).

Selon l'OMS, on dispose d'un certain nombre de souches vaccinales, même si la souche française Pasteur 1173P2, la souche danoise 1331, la souche Glaxo 1077 et la souche Tokyo 172 représentent près de 90 % des vaccinations dans le monde (OMS, 2004). Malgré les tentatives de l'OMS pour standardiser, par stabilisation et lyophilisation, la production et les caractéristiques des vaccins, la concentration oscille entre 50 000 et 3 millions de particules vivantes par dose pour la vaccination par voie intradermique, selon les sous-souches.

Différents modes d'administration

La technique recommandée par l'OMS est la voie intradermique avec un vaccin lyophilisé.

En France, en 2003, la multipuncture et la voie intradermique sont utilisées. La vaccination par voie intradermique (ID) utilise un vaccin BCG lyophilisé Pasteur, souche Glaxo 1077. Ce vaccin se présente toujours en flacon multidose, à reconstituer avec 1 ml de solvant. L'injection se fait au moyen d'une seringue de 1 ml, graduée en centièmes de millilitre, et d'une aiguille spéciale. Chez l'enfant de plus de 1 an, le volume à injecter est de 0,1 ml. La dose vaccinante contient de 800 000 à 3 200 000 unités de germes reviviscibles. Une demi-dose (0,05 ml) est utilisée chez les enfants de moins de 1 an. Le site recommandé est la partie postéro-externe du bras, à l'union des tiers moyen et supérieur. On peut utiliser le flacon multidose de vaccin pour vacciner plusieurs enfants, sous réserve de le garder au froid, à l'abri de la lumière, de ne l'utiliser que dans les 4 heures qui suivent sa reconstitution et d'utiliser une seringue et une aiguille stériles par vaccination.

La réalisation technique d'une injection intradermique de vaccin est difficile, c'est pourquoi, dans la pratique pédiatrique, il était devenu habituel d'utiliser le vaccin BCG par multipuncture.

La technique par multipuncture (MP) (dispositif Monovax vaccin liquide) est utilisée pour la vaccination BCG des nourrissons et des jeunes enfants. Il s'agit d'un dispositif de plastique, hérissé de 9 pointes recouvertes d'un capuchon contenant du vaccin liquide. La durée de validité du vaccin est relativement brève, de l'ordre de 1 mois. La concentration en germes BCG reviviscibles est comprise entre 50 et 250 millions par dose. La quantité de germes à introduire dans l'organisme est variable selon l'âge, et il est recommandé d'augmenter le nombre d'impacts en fonction de l'âge. Cependant, la quantité introduite est imprécise et la méthode ne peut être considérée comme quantitative.

Une étude de l'hypersensibilité retardée induite par la technique multipuncture montre que le pourcentage de réactions tuberculiques positives, mesurées par IDR à 10 unités à l'âge de 6 ans chez des enfants vaccinés dans la période néonatale, est de 75 %, contre 95 % après vaccination par voie intradermique (Feurs et Grosset, 1994). Au Royaume-Uni, chez les enfants d'âge scolaire (moyenne 11,8 ans), le taux de positivité des tests tuberculiques post-vaccinaux était moins élevé chez les vaccinés par multipuncture (27,2 % de négatifs) que chez ceux vaccinés par voie intradermique (6,8 % de négatifs). La cicatrice était moins souvent visible après MP (visible chez 81,8 % des enfants vaccinés) qu'après ID (visible chez tous) (Al Jarad et coll., 1999).

Les perspectives à court terme des producteurs en France sont :

- la suppression de la commercialisation du vaccin par multipuncture, prévue pour fin 2005 ;
- le remplacement du vaccin BCG intradermique Pasteur-Mérieux par le vaccin danois du *Statens Serum Institut* (SSI) de Copenhague (souche 1331), prévu pour octobre-novembre 2004.

La fourniture de matériel d'injection adapté, le rappel du message de la nécessité d'une dose vaccinale différente en fonction de l'âge et surtout la formation des vaccinateurs seront des éléments essentiels pour la bonne tolérance du vaccin : la seule étude française publiée depuis les dix dernières années sur les effets indésirables du BCG concerne des mésusages ou des erreurs de technique (Benamar et Loupi, 2001).

Des effets indésirables peuvent être attendus d'un vaccin à germes vivants atténués administré à des nourrissons avec une technique difficile, la voie intradermique. Bien que rares, les effets indésirables du BCG peuvent être graves et une enquête récente chez des patients atteints de maladie auto-immune a montré que cette vaccination était perçue comme comportant des risques par les médecins (Hanslik et coll., 2001).

Effets indésirables mineurs

Les réactions mineures sont surtout locales et régionales. L'effet secondaire le plus commun est l'adénite dans le territoire qui draine le site de l'injection (tableau 9.1). Elle survient plus fréquemment chez le très jeune enfant, peut rester latente ou évoluer vers la suppuration. Les taux d'incidence publiés varient de 0,1 à plus de 1 pour 100 vaccinations, seuil qui paraît le maximum acceptable pour les programmes de vaccination généralisée. Des « épidémies » d'adénites suppurées sont survenues dans le passé (1988-1992), liées le plus souvent à un changement de la souche vaccinale sans avertir du changement de dose qu'il impliquait : en Autriche (Hengster et coll., 1992), en Inde (Kabra et coll., 1993), à la Jamaïque (Noah et coll., 1990), au Mozambique (WER, 1988) et au Zimbabwe (WER, 1989).

Tableau 9.1 : Estimation de l'incidence des effets indésirables de la vaccination par le BCG, étude rétrospective en Europe (d'après Lotte et coll., 1988)

Complications	Incidence pour 1 million de vaccinations	
	âge < 1 an	âge 1-20 ans
Abcès sous-cutané au site d'injection, lymphadénite régionale	387	25
Atteinte musculo-squelettique	0,39-0,89	0,06
Lymphadénites multiples, lésions disséminées non fatales	0,31-0,39	0,36
Lésions disséminées mortelles	0,19-1,56	0,06-0,72

Les lymphadénites axillaires ou cervicales guérissent spontanément et il vaut mieux s'abstenir de tout traitement tant que l'adénite n'adhère pas à la peau. Une adénite adhérente ou fistulisée peut être drainée et un médicament antituberculeux peut être injecté localement. Certains auteurs recommandent un traitement général par l'érythromycine pour les lésions graves et persistantes (Bhandari et coll., 1980), alors que d'autres auteurs ont essayé un traitement général par isoniazide (Hanley et coll., 1985). Les lésions ont persisté 1 mois après l'un ou l'autre des traitements et des études *versus* placebo seraient nécessaires (Hanley et coll., 1985).

Les réactions locales au point d'injection peuvent survenir sous forme d'ulcération suivie d'une cicatrice dans 90-95 % des cas. La durée de la suppuration peut compromettre l'acceptabilité des autres vaccinations par les mères (Loevinsohn et Gareaballa, 1990).

Un bilan de quatre années de notifications spontanées d'effets indésirables avec le vaccin BCG Pasteur[®] rapporte 126 cas liés à un mésusage et/ou un surdosage en France (Benamar et Loupi, 2001). Sur ces 126 notifications, 109 correspondent à un mésusage, 13 à un surdosage et 4 aux deux. Les mésusages et surdosages sont à l'origine de près du tiers des notifications enregistrées pour ce vaccin au cours de ces quatre années (de septembre 1996 à août 2000 inclus) pour l'ensemble des pays où il est distribué. Dans 97 cas rapportés en France, le BCG a été administré à la place d'un test tuberculinique, il a été injecté par voie intramusculaire dans 2 cas, par voie sous-cutanée dans 3 (tableau 9.II). Huit fois sur 13, le surdosage était de 10 fois la dose (tableau 9.III).

Tableau 9.II : Différents types de mésusage et leur répartition (d'après Benamar et Loupi, 2001)

Type de mésusage	Nombre de cas
Indication	
BCG au lieu de test tuberculinique	97
administration à un patient immunodéprimé par chimiothérapie antinéoplasique	1
Voie d'administration	
intramusculaire	2
sous-cutanée	3
Site d'administration	
face interne du bras	1
fesse	2
Événements de manipulation (vaccinateur)	
piqûre d'aiguille	2
projection oculaire du vaccin	1
Total	109

Tableau 9.III : Effets indésirables rapportés après surdosage (d'après Benamar et Loupi, 2001)

Dose administrée (en nombre de fois la dose recommandée)	Effets indésirables	Nombre de cas
2	Lymphadénopathie axillaire	1
5	Abcès au point d'injection	1
	Réaction douloureuse et prurigineuse	1
8	Inflammation locale	1
10	Abcès au point d'injection	4
	Nécrose locale	2
	Nécrose locale et lymphadénopathie	1
	Total	11*

*sur les 13 cas de surdosage notifiés, 2 furent sans effet.

Des réactions locales plus graves ont également été décrites (Lotte et coll., 1984a) : réactions lupoïdes limitées, durant quelques mois, cicatrices chéloïdes et véritables lupus tuberculeux (1/200 000 inoculations) ont été rapportés (Marrakh et coll., 1991 ; Misery et Combemale, 1993).

La tolérance à la souche Copenhague 1331, qui va être utilisée par voie intradermique en France à partir d'octobre 2004, a été étudiée.

En Suède, les réactions locales et lymphadénites ont été rapportées dans 1,4 vaccination pour 1 000, et l'incidence élevée des déficits immunitaires combinés sévères – DICS – (4/100 000 enfants vaccinés au cours de la première année de vie contre 1/100 000 dans l'ensemble des naissances suédoises) a mené à recommander une vaccination après l'âge de 6 mois pour éviter l'inoculation d'enfants souffrant de déficits immunitaires (Romanus et coll., 1993).

La fiche du producteur mentionne une fréquence de survenue de lymphadénites suppurées dans moins de 1 cas pour 1 000.

Les effets du changement de technique vaccinale (multipuncture remplacée par injection intradermique avec le vaccin Copenhague) ont également été rapportés.

Sur 9 763 nouveau-nés vaccinés, 300 (3,1 %) ont présenté un effet indésirable six semaines plus tard : 109 une suppuration, 54 une lymphadénite de plus de 1,5 cm, 123 un abcès au site d'injection et 20 une autre manifestation (y compris ulcère et formation chéloïde). Ces réactions ont diminué au cours du temps, grâce à l'expérience et à la formation des vaccinateurs (Jeena et coll., 2001).

À la suite du changement de technique (voie percutanée pour voie intradermique) et de souche vaccinale (Evans pour vaccin Copenhague), une étude anglaise a mentionné une fréquence des adénites suppurées de 18 pour

10 000 vaccinations, alors que la fréquence attendue était de 4 pour 10 000 pour les enfants de moins de 1 an (Teo et Schingadia, 2004).

Effets indésirables graves

La vaccination par le BCG peut se compliquer d'ostéites. Celles-ci ont été décrites essentiellement dans les pays scandinaves et semblent liées à la souche Gothenburg (tableau 9.IV). Selon Kröger et coll. (1994), le taux d'incidence de ces complications variait de 15 à 73 pour 100 000 vaccinés entre 1971 et 1978. Dittmann cite une fréquence comprise entre moins de 0,1 et 30 pour 100 000 vaccinés (Dittmann, 1992). Exceptionnellement, ces accidents ont été décrits après injection des souches Pasteur ou Japonaise.

Tableau 9.IV : Incidence des ostéomyélites en Finlande et en Suède en relation avec la souche vaccinale et la période de vaccination (d'après Kröger et coll., 1994 ; Romanus et coll., 1995)

Souche BCG	Finlande		Suède	
	Période	Incidence*	Période	Incidence*
Gothenburg, Suède	1960-1970	7	1969-1971	5
Gothenburg, Danemark	1971-1978	37	1972-1974	29
			1975-1978	55
Glaxo, Royaume-Uni	1978-1988	6		
Copenhague 1331, Danemark			1979-1990	1

* pour 100 000 vaccinations

Des méningites tuberculeuses dues au BCG ont été décrites (Tardieu et coll., 1988) mais sont tout à fait exceptionnelles.

Des infections généralisées dues à la vaccination BCG ont aussi été rapportées, quelques-unes ayant été mortelles. Selon Mande, le premier cas a été rapporté en 1953, 30 ans après l'introduction de la vaccination chez l'homme (Mande, 1980). Entre 1954 et 1980, 34 cas ont été publiés dans la littérature mondiale et l'équipe de Lotte estime l'incidence à 2,19 par million de vaccinés (Lotte et coll., 1984a).

Selon Casanova et coll. (1995), 61 des 121 infections généralisées liées au BCG colligées entre 1951 et 1994 dans la littérature internationale et/ou dans une étude rétrospective française étaient liées à quatre anomalies immunitaires bien définies : déficits immunitaires combinés sévères, granulomatose septique chronique, sida et syndrome de DiGeorge complet (tableau 9.V). Cependant, aucune immunodéficience définie n'avait alors pu être retenue pour expliquer la survenue des 60 autres infections généralisées, dites idiopathiques. Selon l'étude rétrospective de Casanova et coll. portant sur les

Tableau 9.V : Anomalies immunitaires chez 121 enfants présentant une infection généralisée due à la vaccination BCG dans le monde, 1951-1994 (Casanova et coll., 1995)

Maladies	Nombre de cas (%)
Déficits immunitaires combinés sévères	45 (37)
Granulomatose septique chronique	11 (9)
Sida	4 (3)
Syndrome de DiGeorge complet	1 (1)
Idiopathique	60 (50)

années 1974-1994, la prévalence minimale de ces BCGites disséminées idiopathiques était de 0,59 cas par million d'enfants vaccinés nés en France (Casanova et coll., 1996). Parmi ces enfants, certains étaient frères et sœurs, et d'autres nés de parents consanguins, ce qui faisait évoquer d'autres composantes génétiques. Il a depuis été démontré que des déficits immunitaires impliquant l'immunité médiée par l'interféron gamma et l'interleukine 12 peuvent être responsables de BCGites généralisées ou d'infections à mycobactéries non tuberculeuses (Jouanguy et coll., 1996 ; Altare et coll., 1998 ; Döffinger et coll., 2000 ; Picard et Casanova, 2003).

En Arabie Saoudite, sur 9 enfants ayant eu une infection généralisée par BCG dans les suites d'une vaccination à la naissance, 5 souffraient d'une immunodéficience combinée grave (Al-Bhlal, 2000). Trois cas canadiens ont été rapportés en 1998 (Scheifele et coll., 1998).

Les infections graves et généralisées par BCG qui peuvent survenir chez des personnes présentant une immunité cellulaire gravement altérée doivent être traitées avec des médicaments antituberculeux comprenant isoniazide et rifampicine (Romanus et coll., 1993).

La principale inquiétude est actuellement liée à l'infection par le VIH. Un travail récent mené par O'Brien et son équipe a confirmé l'absence d'effets indésirables graves chez les enfants infectés par le VIH, asymptomatiques et vaccinés à la naissance (O'Brien et coll., 1995). Les symptômes d'immunodéficience apparaissent rarement avant un âge de plusieurs mois chez les nouveau-nés infectés à la naissance. Talbot et son équipe ont rassemblé 5 000 rapports publiés entre 1980 et 1996, et retenu 28 cas d'infections généralisées par BCG : 24 étaient survenus chez des enfants présentant une immunité cellulaire gravement altérée, 9 d'entre eux étant des cas de sida. La létalité a été de 78 %, mais il n'a pas été possible d'estimer la proportion attribuable au sida dans ces cas. De plus, ces auteurs ont montré que ces accidents pouvaient aussi survenir après revaccination et qu'ils ne répondaient pas au traitement standard (Talbot et coll., 1997).

Pour éviter tout risque d'infection généralisée par le BCG chez ces enfants, l'OMS (WER, 1987) recommande la vaccination des nouveau-nés aussi tôt

que possible après la naissance dans les pays où la tuberculose est un important problème de santé publique et de ne pas vacciner ceux qui ont des signes cliniques de sida. De telles recommandations s'appuient sur les résultats de plusieurs études, comme une plus récente au Rwanda (WER, 1992).

D'autres observations d'effets indésirables du BCG ont été décrites, lorsque le vaccin est utilisé en immunothérapie sur cancer de la vessie. Le vaccin est administré dans la vessie et les doses utilisées sont incomparablement plus élevées que pour la vaccination des nourrissons. Les complications les plus fréquentes sont pulmonaires, hépatiques, articulaires ou affectent la moelle osseuse. Une tumeur laryngée a également été décrite. Des signes généraux, fièvre et manifestations inflammatoires, sont fréquents (Sicard et coll., 1992).

Surveillance en France

À l'heure actuelle, seuls deux vaccins tuberculeux sont disponibles sur le marché français : vaccin BCG Pasteur[®] depuis février 1993 et Monovax[®] depuis juin 1973. Ils sont enregistrés selon une procédure nationale et les effets indésirables sont colligés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Les chiffres de vente nationaux concernant ces deux vaccins entre 1999 et 2003 sont les suivants :

- vaccin BCG Pasteur[®] : 2 925 704 flacons ;
- Monovax[®] : 14 974 942 applicateurs.

Une interrogation de la base nationale des données de pharmacovigilance sur ces cinq dernières années fait état de 73 et 23 cas d'effets indésirables survenus au décours de l'administration du vaccin BCG Pasteur[®] et du Monovax[®], respectivement.

Vaccin BCG Pasteur[®]

Durant cinq années de commercialisation en France, un total de 73 cas (dont 15 graves), correspondant à 88 effets indésirables (22 graves) – certains cas ont plusieurs effets indésirables –, a été rapporté pour plus de 2,9 millions de flacons vendus, soit un taux de notifications de l'ordre de 1/33 000 flacons (1 effet indésirable grave sur 133 000) – le nombre moyen de sujets vaccinés avec un flacon n'est pas connu.

Sur la totalité des effets indésirables recensés (n = 88) durant la période d'analyse, la majorité des réactions observées concerne des effets attendus de type réaction au site d'injection 82,9 % (73/88), dont 61,6 % d'abcès locaux (45/73) et 3,4 % d'adénopathies. Aucun décès n'a été rapporté.

La majorité des cas graves concerne des abcès au site d'injection : 13 cas, 5 hommes et 8 femmes âgés en moyenne de 15,4 ans (4 mois-30 ans), avec

un délai moyen de survenue de l'ordre de 1 mois (1 jour-6 mois, avec un cas non renseigné). L'effet indésirable a été jugé imputable au vaccin dans 69,2 % des cas. Par ailleurs, aucun cas de BCGite disséminée n'a été rapporté durant la période d'analyse.

Monovax®

Durant cinq années de commercialisation en France, un total de 23 cas (7 graves) correspondant à 31 effets indésirables (9 graves) a été rapporté pour plus de 14,9 millions d'applicateurs vendus, soit un taux de notifications de l'ordre de 1/483 000 applicateurs (1 effet indésirable grave/1 664 000).

Sur la totalité des effets indésirables recensés (n = 31) durant la période d'analyse, les réactions les plus fréquemment observées concernent des effets attendus de type réaction au site d'injection (7/31, soit 22,6 %), dont 71,4 % d'abcès locaux (5/7), 12,9 % de fièvre (d'intensité comprise entre 38,5 et 40 °C) et 6,4 % d'adénopathie. Aucun décès jugé imputable au vaccin n'a été signalé. Parmi les 7 cas graves rapportés, seuls 2 ont été jugés imputables au Monovax®.

L'analyse de ces données nationales de pharmacovigilance recueillies durant ces cinq dernières années confirme le profil de sécurité d'emploi attendu de ces vaccins, à savoir une prédominance d'effets locaux post-vaccinaux dont la majorité concerne des abcès au site d'injection (plus de 60 % de l'ensemble des effets locaux rapportés après administration de l'un de ces deux vaccins). Aucun cas de BCGite disséminée n'a été signalé durant cette période d'analyse.

On peut ajouter que le profil de sécurité du vaccin Monovax®, avec un effet indésirable grave pour 1 664 000 applicateurs, est bien meilleur que celui du BCG intradermique (1 effet indésirable grave pour 133 000).

D'après la communication de Jean-Laurent Casanova, le nombre annuel d'infections généralisées (au moins 2 organes atteints) par BCG en France peut être estimé à une douzaine, dont 4 survenant chez des enfants atteints de DICS. La plupart de ces BCGites généralisées liées aux DICS pourraient être évitées en repoussant la vaccination après l'âge de 6 mois.

En conclusion, un milliard et demi d'enfants ont été vaccinés par le BCG dans le monde avant même le lancement du programme élargi de vaccination de l'OMS en 1975. Depuis lors, un million d'enfants sont vaccinés chaque année. Les effets indésirables sont très peu nombreux en comparaison de ces chiffres.

Les recommandations (Milstien et Gibson, 1990) sont essentiellement : d'éviter les changements de souches vaccinales ; de faire connaître clairement les doses optimales en fonction de l'âge pour assurer une efficacité optimale et minimiser les effets indésirables locaux ; d'enregistrer le type de

vaccin et le numéro de lot ; d'assurer la formation des vaccinateurs ; de surveiller activement les réactions vaccinales indésirables et leur facteurs favorisants ; d'évaluer l'impact de ces réactions sur l'acceptation de la vaccination.

BIBLIOGRAPHIE

- AL-BHLAL LA. Pathologic findings for bacille Calmette-Guerin infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Am J Clin Pathol* 2000, **113** : 703-708
- AL JARAD N, EMPEY DW, DUCKWORTH G. Administration of the BCG vaccination using the multipuncture method in schoolchildren : a comparison with the intradermal method. *Thorax* 1999, **54** : 762-764
- ALTARE F, JOUANGUY E, LIAMHANEDI S, DOFFINGER R, FISCHER A, CASANOVA JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man. *Curr Opin Immunol* 1998, **10** : 413-417
- BENAMAR F, LOUPI E. Mésusage et/ou surdosage de vaccin BCG : suivi et bilan de 4 ans de notification spontanée. *Thérapie* 2001, **56** : 739-742
- BHANDARI B, KHURANA R, MANDOWARA SL. Management of post-BCG lymphadenitis. *Indian J Pediatr* 1980, **47** : 367-370
- CASANOVA JL. Infection disséminée idiopathique par le BCG ou les mycobactéries atypiques. *Arch Pediatr* 1997, **4** : 883-885
- CASANOVA JL, JOUANGUY E, LAMHAMED S, BLANCHE S, FISCHER A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet* 1995, **346** : 581
- CASANOVA JL, BLANCHE S, EMILE JF, JOUANGUY E, LAMHAMED S et coll. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guérin infection : a french national retrospective study. *Pediatrics* 1996, **98** : 774-778
- DITTMANN S. Immunological preparations. In : Meyler's side effect of Drugs, 12th Edition. DUKES MNG ed, Elsevier Science Publishers 1992 : 791-840
- DÖFFINGER R, JOUANGUY E, DUPUIS S, FONDANECHE MC, STEPHAN JL et coll. Partial interferon gamma receptor signaling chain deficiency in a patient with bacille Calmette-Guerin and Mycobacterium abscessus infection. *J Infect Dis* 2000, **181** : 379-384
- FEURS E, GROSSET J. Usage courant de la vaccination antituberculeuse et tests tuberculiniques, auprès des enfants du Val-de-Marne, à l'entrée à l'école primaire. *Bull Epidemiol Hebd* 1994, **42** : 197-198
- HANLEY SP, GUMB J, MACFARLANE JT. Comparison of erythromycin and isoniazid in treatment of adverse reactions to BCG vaccination. *Brit Med J* 1985, **290** : 970
- HANSLIK T, WECHSLER B, VAILLANT JN, AUDRAIN L, PRINSEAU J et coll. A survey of physician vaccine risk perception and immunization practices for subjects with immunological diseases. *Vaccine* 2001, **19** : 908-915
- HENGSTER P, SCHNAPKA J, FILLE M, MENARDI G. Occurrence of suppurative lymphadenitis after a change of BCG vaccine. *Arch Dis Childhood* 1992, **67** : 952-955

JEENA PM, CHHAGAN MK, TOPLEY J, COOVADIA HM. Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull World Health Organ* 2001, **79** : 337-343

JOUANGUY E, ALTARE F, LAMHAMED S, REVY P, EMILE JF et coll. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N Engl J Med* 1996, **335** : 1956-1961

KABRA SK, JAIN Y, SETH MV. BCG associated adenitis. *Lancet* 1993, **341** : 970

KRÖGER L, BRANDER E, KORPPI M, WASZ-HOCKERT O, BACKMAN A et coll. Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Calmette-Guerin vaccines : twenty nine years of experience. *Pediatr Infect Dis J* 1994, **13** : 113-116

LOEVINSOHN B, GAREABALLA ET. BCG ulcers and their effect on mother's willingness to allow their children to receive other antigens. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990, **84** : 430

LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, DUMITRESCU N, VERRON M, COUVET E. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tub Res* 1984a, **21** : 107-193

LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, DUMITRESCU N, VERRON M, COUVET E. A bibliography of the complications of BCG vaccination. A comprehensive list of the world literature since the introduction of BCG up to July 1982, supplemented by over 100 personal communications. *Adv Tub Res* 1984b, **21** : 194-245

LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, ENGBAER H, LANDMANN H et coll. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988, **63** : 47-59

MANDE R. Bécégites généralisées mortelles. *Sem Hop Paris* 1980, **56** : 470-472

MARRAKH, ROUISSI R, KHARFI M, KAMMOUN N. Un cas de lupus tuberculeux compliquant la vaccination par le BCG. *La Tunisie Médicale* 1991, **69** : 651-654

MILSTIEN JB, GIBSON JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO : a review of factors that influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ* 1990, **68** : 93-108

MISERY L, COMBEMALE P. Urticaire systémique révélatrice d'un lupus tuberculeux post-vaccinal. *Ann Dermatol Venerol* 1993, **120** : 233-235

NOAH PK, SMICKLE MF, PRABHAKAR P, PANDE D, JONHSON B, ASHLEY D. Outbreak of Bacillus Calmette-Guérin associated lymphadenitis and abscesses in Jamaican children. *Pediatr Infect Dis* 1990, **9** : 890-893

O'BRIEN KL, RUFF AJ, LOUIS MA, DESORMEAUX J, JOSEPH DJ et coll. Bacillus Calmette-Guerin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the literature. *Pediatrics* 1995, **95** : 414-418

OMS. Vaccin BCG. Note de synthèse : position de l'OMS. *Wkly Epidemiol Rec* 2004, **79** : 27-38. <http://www.who.int/wer/2004/en/wer7904.pdf>

PICARD C, CASANOVA JL. Nouveaux déficits immunitaires héréditaires et prédisposition génétique aux maladies infectieuses de l'enfant. *Arch Pediatr* 2003, **10** : 513s-516s

ROMANUS V, FASTH A, TORDAI P, WIHOLM BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331 : implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993, **82** : 1043-1052

SCHEIFELE D, LAW B, JADAVJI T. Disseminated bacille Calmette-Guerin infection : three recent Canadian cases. IMPACT. Immunization Monitoring Program, Active. *Can Commun Dis Rep* 1998, **24** : 69-75. <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/98pdf/cdr2409e.pdf>

SICARD D, BLANCHE P, DEBRE B, ZANARET M. Pseudo-tumeur laryngée liée à une Bécégite. *Presse Med* 1992, **21** : 1038-1039

TALBOT E, PERKINS MD, SILVA SFM, FROTHINGHAM R. Disseminated Bacille Calmette-Guérin disease after vaccination : case report and review. *Clin Infect Dis* 1997, **24** : 1139-1146

TARDIEU M, TRUFFOT-PERNOT C, CARRIERE JP, DUFIC Y, LANDRIEU P. Tuberculous meningitis due to BCG in two previously healthy children. *Lancet* 1988, **1** : 440-441

TEO SSS, SHINGADIA D. Cases of BCG associated suppurative lymphadenitis. Poster 311 ESPID 2004, Tampere, Finland

WER. Programme spécial de lutte contre le sida et Programme élargi de vaccination. Déclaration conjointe. Consultation sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la vaccination systématique des enfants. *Wkly Epidemiol Rec* 1987, **62** : 297-299
[http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1987/WER1987—62—297-304%20\(N%B040\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1987/WER1987—62—297-304%20(N%B040).pdf)

WER. Lymphadenite liée à la vaccination par le BCG, Mozambique. *Wkly Epidemiol Rec* 1988, **63** : 381-383. [http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1988/WER1988—63—381-388%20\(N%B050\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1988/WER1988—63—381-388%20(N%B050).pdf)

WER. Programme élargi de vaccination. Lymphadénite du nourrisson liée au BCG, Zimbabwe. *Wkly Epidemiol Rec* 1989, **48** : 371-373
[http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1989/WER1989—64—369-376%20\(N%B048\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1989/WER1989—64—369-376%20(N%B048).pdf)

WER. BCG et infection à VIH chez l'enfant, Rwanda. *Wkly Epidemiol Rec* 1992, **67** : 129-132
[http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1992/WER1992—67—129-136%20\(N%B018\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1992/WER1992—67—129-136%20(N%B018).pdf)

WER. Le BCG dans les programmes de vaccination. *Wkly Epidemiol Rec* 2001, **76** : 33-39
<http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2001/wer7605.pdf>

WHO. Immunization policy. Global Programme for Vaccines and Immunization WHO/EPI/GEN/95.03REV.1

10

Perspectives vaccinales avec de nouveaux vaccins

Depuis 2001, chaque réunion du G7/G8 a reconnu la tuberculose, le sida et le paludisme comme les trois maladies prioritaires dans la lutte contre la pauvreté. Plusieurs agences internationales ont apporté un soutien financier important pour la recherche de nouveaux vaccins contre la tuberculose. Le congrès de Montréal en septembre 2003, *TB Vaccines for the world*, a permis de faire le point sur l'avancement de ces recherches. Pour la première fois, de nouveaux candidats vaccins ont été décrits comme plus efficaces que le BCG dans des essais pré-cliniques. L'un d'entre eux est déjà en essai clinique de phase I en Europe. Il induit des réponses immunitaires de type Th1 d'un niveau élevé. Grâce à une mobilisation importante de nombreuses équipes, la recherche de nouveaux vaccins contre la tuberculose s'est donc considérablement accélérée au cours des dix dernières années. Un historique des démarches et des découvertes est dressé ci-après.

Vaccination BCG : toujours d'actualité

L'effet protecteur du BCG avait été mis en évidence dans plusieurs modèles animaux par Calmette et Guérin. La vaccination humaine a montré qu'il protège le jeune enfant contre les formes graves de tuberculose, en particulier les formes disséminées et les méningites (Calmette, 1936). C'est cependant plus tard que les réponses immunitaires induites par le BCG ont été étudiées avec des modèles animaux comme la souris, le cobaye et le macaque. En parallèle, le rôle de différents types de réponses immunitaires a été étudié chez la souris et chez l'homme. Il s'est avéré que la réponse humorale à elle seule ne protège pas contre la tuberculose. En revanche, les réponses cellulaires jouent un rôle majeur. La réponse cellulaire de type Th1 restreinte par le CMH II (complexe majeur d'histocompatibilité de classe II) est essentielle dans la protection (Orme et Collins, 1984 ; Casanova et Abel, 2002). Les réponses cytotoxiques restreintes par le CMH I jouent aussi un rôle important (Flynn et coll., 1992 ; Cho et coll., 2000). Les autres réponses, appelées jusqu'à présent réponses non conventionnelles, comme les réponses des cellules T gamma delta et les réponses restreintes par les molécules CD1

induites et/ou dirigées contre des composants mycobactériens, existent après infection ou vaccination par le BCG. Leurs rôles dans la protection contre la tuberculose est en cours d'étude (Beckman et coll., 1994 ; Constant et coll., 1994 ; Gilleron et coll., 2004).

Premières recherches de nouveaux vaccins

L'utilisation de la biologie moléculaire pour la recherche d'antigènes vaccinaux a commencé avec la construction de banques d'ADN de *M. leprae* et de *M. tuberculosis* dans *E. coli* (Young et coll., 1985) et la recherche d'antigènes considérés comme dominants parce que reconnus par des sérums d'animaux infectés ou vaccinés. Ce sont les antigènes de la famille des protéines de choc thermique (*heat shock proteins*) qui ont été identifiés. Dans la mesure où il s'agit de protéines conservées chez l'ensemble des organismes vivants, leur utilisation est controversée. Cependant, l'étude de ce type d'antigènes continue. La vaccination ADN avec un vecteur exprimant le gène codant pour la protéine de *heat shock* HSP60 de *M. leprae* a montré une protection chez la souris (Tascon et coll., 1996), en particulier dans un modèle de vaccination thérapeutique (Lowrie et coll., 1999). Ces résultats ont ensuite été à l'origine de problèmes. En effet, la vaccination ADN avec le gène codant pour la protéine de *heat shock* de *M. tuberculosis* aggrave la maladie chez les souris infectées. Des essais cliniques utilisant de telles séquences d'ADN sont cependant envisagés au Brésil.

Nouveaux vaccins sous-unitaires

La deuxième vague de recherches s'est intéressée aux protéines sécrétées par *M. tuberculosis*. D'une part, l'équipe de l'Institut Pasteur de Bruxelles a identifié un groupe de protéines en quantité majoritaire dans les filtrats de cultures (le groupe des antigènes 85) ; d'autre part, l'équipe du *Statens Serum Institut* (Copenhague) a montré que les filtrats de cultures conféraient une protection contre la tuberculose dans un modèle murin (Andersen, 1994). Ensuite, cette équipe a identifié plusieurs antigènes particulièrement bien reconnus au niveau cellulaire par des patients tuberculeux ou des individus contacts non malades. Parmi ces antigènes figurent le complexe 85 précédemment identifié comme groupe d'antigènes intéressants ainsi qu'un groupe de petites protéines comme l'antigène ESAT-6 (Brandt et coll., 2002).

La recherche d'antigènes induisant une réponse cellulaire de type Th1 a aussi été entreprise par des équipes comme celle des laboratoires Corixa, soutenue par GlaxoSmithKline (GSK) (Skeiky et coll., 2000). Le criblage d'antigènes reconnus par des patients tuberculeux ou des sujets contacts a conduit à

Rv1196 et Rv0125, qui a fait l'objet d'études plus approfondies. Avec un adjuvant de GSK, cette fusion confère une protection dans des modèles animaux. Un essai clinique de phase I est envisagé aux États-Unis avec le soutien de la fondation Aeres et de la *Bill and Melinda Gates Foundation*.

Une prédiction d'épitopes reconnus par une majorité d'individus a été entreprise par l'équipe de Anne DeGroot (Sbai et coll., 2001). À partir de la séquence du VIH, il a été possible de prédire des épitopes reconnus par le CMH I. Cette approche est en cours d'étude pour *M. tuberculosis*.

Protocoles de vaccination avec les nouveaux antigènes

Les antigènes identifiés sont testés dans des modèles animaux avec plusieurs approches vaccinales (tableau 10.I).

Tableau 10.I : Vaccins sous-unitaires en cours d'étude et leur effet protecteur chez la souris et le cobaye

Vaccins sous unités	Souris	Cobaye
Ag 85A ou Ag 85B (ADN ou protéine)	++	+
ESAT-6 (protéine)	++	nd
Apa (ADN)	++	nd
PstS3 38 Kd (ADN)	++	nd
72f (protéine)	++	nd
85B-ESAT-6 (protéine)	++	+
PstS3-85A (ADN)	++	nd
HBHA (protéine)	+	nd

nd : non déterminé

Les antigènes du groupe 85 sont des mycolyltransférases impliquées dans la synthèse des acides mycoliques, des lipides de la surface des mycobactéries. Ce sont les antigènes 85A ou 85B qui ont été utilisés comme antigènes vaccinant. Ils possèdent beaucoup de similarités.

L'antigène 85A utilisé sous forme de vaccination ADN a montré un effet protecteur chez la souris C57/B6 lorsqu'il est administré de façon intramusculaire (Huygen et coll., 1996). Cette protection n'a pas été observée chez la souris BALB/C ou après immunisation sous-cutanée par « *gene gun* » (Tanghe et coll., 2000). Une amélioration de la protection conférée après vaccination ADN avec l'antigène 85A a été observée après modification des protocoles de vaccination comme l'usage d'un adjuvant, la vaxfectine, ou l'addition de vecteurs ADN codant pour l'IL-12 (D'Souza et coll., 2002).

Cependant, comme pour beaucoup d'autres pathologies, la vaccination ADN s'avère décevante dès que l'on étudie des modèles animaux plus proches de l'homme comme les primates non humains (Donnelly et coll., 2003). De plus, des problèmes éthiques quant à son utilisation ne sont pas résolus. Plusieurs antigènes ont cependant été testés sous forme de vaccination ADN chez la souris ou le cobaye. Certains d'entre eux seulement confèrent une protection dans un modèle murin ou chez le cobaye. Des protocoles mixtes de vaccination ont été testés. Une vaccination ADN suivie d'une vaccination BCG augmente la protection par rapport à une simple vaccination BCG. Une vaccination ADN administrée après une vaccination BCG n'augmente pas l'efficacité. De plus, une vaccination ADN exacerbe la maladie chez des animaux infectés par *M. tuberculosis* (Taylor et coll., 2003).

La protéine ESAT-6 puis l'antigène 85B se sont avérés protecteurs dans le modèle murin lorsqu'ils sont administrés en présence d'adjuvants DDA (*diocetadecylammonium bromide*) et MPL (*monophosphoryl lipid A*). Une fusion des deux antigènes s'est avérée protectrice dans le modèle murin. De plus, une protection est observée dans des conditions où le BCG n'est pas protecteur. Il s'agit de souris sensibilisées par des mycobactéries de l'environnement (Brandt et coll., 2002). La fusion 85B-ESAT-6 fait l'objet d'études approfondies pour améliorer sa formulation dans le but d'obtenir des réponses protectrices plus efficace que le BCG chez le cobaye et le macaque.

Une autre fusion de deux antigènes est en cours d'étude par Corixa et GSK. Des études sur un petit nombre de macaques ont montré des réponses intéressantes. Cette fusion fera prochainement l'objet d'essais cliniques de phase I aux États-Unis.

L'antigène 85B a été cloné dans un vecteur pox, le MVA (*modified vaccinia virus Ankara*), pour donner un vecteur recombinant MVA (85B). De même, un virus pox aviaire a été utilisé, ce qui a donné le FP (85B). Des essais de vaccination avec ces vecteurs viraux ont montré qu'ils étaient capables d'induire des réponses cellulaires chez la souris (Goonetilleke et coll., 2003). Un protocole de vaccination comprenant une première immunisation par le BCG suivie de rappels par MVA (85B) puis FP (85B) a permis d'obtenir une protection meilleure que le BCG dans le modèle cobaye. C'est ce protocole de vaccination qui est en cours d'essai clinique de phase I à Oxford et en Gambie. L'antigène 85B, bien qu'il soit déjà présent dans le BCG, a été cloné dans le BCG sous forme de deuxième copie dans le but d'obtenir un BCG produisant davantage d'antigène 85. Une protection meilleure que le BCG a été observée dans certaines conditions expérimentales (tableau 10.II) (Horwitz et coll., 2000). Un essai de vaccination avec ce BCG recombinant, BCG (85B), est en cours aux États-Unis sous l'égide de la fondation Aeres.

Tableau 10.II : BCG recombinants en cours d'étude et leur effet protecteur chez la souris et le cobaye

rBCG	Souris	Cobaye
BCG	++	+++
BCG ureC, (hly)	+++	+++
BCG (RD1)	+++	+++ (+)
BCG (85B)	+++	nd
BCG (IFN- γ , IL-12)	nd	nd

nd : non déterminé

Vaccins vivants

Les études de protection par le BCG dans des modèles animaux (tableau 10.III) avaient montré que le BCG n'était protecteur que sous forme de bactérie vivante. Le BCG tué (chaleur, radiations...) n'induisait pas de protection. La découverte d'un effet protecteur de filtrats suggérait le rôle important de protéines sécrétées probablement absentes des préparations de BCG tués. Cependant, l'étude des réponses immunitaires induites par différents antigènes a montré une grande variation de réponses d'un individu à l'autre. C'est pourquoi l'approche consistant à immuniser avec un grand nombre d'antigènes à l'aide de vaccins vivants, soit de vaccins recombinants soit de nouveaux pathogènes atténués, a continué de susciter de l'intérêt. Les premières souches auxotrophes de *M. tuberculosis* se sont avérées à la fois très atténuées et moins protectrices que le BCG chez le cobaye (Jackson et coll., 1999). Des doubles mutants auxotrophes de *M. tuberculosis* récemment découverts s'avèrent à la fois très atténués et protecteurs dans les modèles murins et chez le cobaye (Hondalus et coll., 2000). Ces souches atténuées ne sont pas plus virulentes que le BCG dans le modèle de souris SCID (*sever combined immunodeficiency*) utilisé comme modèle d'immunodépression. Il

Tableau 10.III : Vaccins vivants en cours d'étude et leur efficacité protectrice chez la souris et le cobaye

Souche de <i>M. tuberculosis</i> atténué	Protection dans la souris	Protection dans le cobaye
pur C	nd	+
pro C	+	nd
trp D	++	-
leuD/panCD	++	++
phoP/phoR	++	+++
drnC	+++	nd
BCG	++	++

nd : non déterminé

s'agit de doubles mutants de *M. tuberculosis* isolés par l'équipe de W. Jacobs. Ils possèdent une inactivation pour les gènes *leuD* et *panCD*, et sont donc affectés dans la voie de biosynthèse de la leucine et de l'acide pantothénique. De même, des souches inactivées pour le système à deux composants *phoP/phoR*, connu pour réguler positivement des gènes de virulence chez d'autres bactéries, sont atténuées (Perez et coll., 2001) et confèrent une protection dans les deux modèles murin et cobaye. Chez le cobaye, une telle souche atténuée est plus protectrice que le BCG.

Des BCG recombinants exprimant la listériolysine de *L. monocytogenes* et inactivés pour le locus *ureC* se sont avérés plus protecteurs que le BCG dans un modèle murin (Hess et coll., 1998). Des souches recombinantes de BCG exprimant des cytokines spécifiques de la réponse Th1 ont été construites. Aucune efficacité supérieure au BCG n'a été décrite avec de telles souches.

La comparaison des génomes du BCG avec ceux de *M. bovis* et *M. tuberculosis* a fait apparaître chez toutes les souches de BCG ainsi que chez *M. microti*, une espèce non pathogène chez l'homme, une délétion de matériel génétique couvrant la région codant ESAT-6. Les expériences consistant à inactiver cette région chez *M. tuberculosis* conduisent à l'obtention d'une souche atténuée de façon similaire au BCG (Hsu et coll., 2003). Des souches de BCG chez lesquelles cette région est réintroduite sont plus virulentes dans le modèle murin SCID (Pym et coll., 2002). Ces souches ont une efficacité vaccinale supérieure au BCG dans un modèle murin non immunodéprimé (Pym et coll., 2003).

En conclusion, la vaccination classique avec le BCG pourra être maintenue pour éviter les cas graves de tuberculose de l'enfant comme les méningites. Les nouveaux vaccins interviendront en supplément du BCG pour augmenter l'efficacité vaccinale et il serait possible de concevoir des protocoles de stimulation par des protéines recombinantes avec un adjuvant adéquat ou par des virus recombinants comme la vaccine. Pour les populations qui ne sont pas vaccinées par le BCG, une vaccination directe avec des virus recombinants ou des protéines recombinantes pourrait être envisagée.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSEN P. Effective vaccination of mice against *Mycobacterium tuberculosis* infection with a soluble mixture of secreted mycobacterial proteins. *Infect Immun* 1994, **62** : 2536-2544

BECKMAN EM, PORCELLI SA, MORITA CT, BEHAR SM, FURLONG ST, BRENNER MB. Recognition of a lipid antigen by CD1-restricted alpha beta + T cells. *Nature* 1994, **372** : 691-694

BRANDT L, FEINO CUNHA J, WEINREICH OLSEN A, CHILIMA B, HIRSCH P et coll. Failure of the Mycobacterium bovis BCG vaccine : some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis. *Infect Immun* 2002, **70** : 672-678

CALMETTE A. L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Masson et Cie, Paris 1936 : 1-1005

CASANOVA JL, ABEL L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria : the human model. *Annu Rev Immunol* 2002, **20** : 581-620

CHO S, MEHRA V, THOMA-USZYNSKI S, STENGER S, SERBINA N et coll. Antimicrobial activity of MHC class I-restricted CD8 + T cells in human tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 12210-12215

CONSTANT P, DAVODEAU F, PEYRAT MA, POQUET Y, PUZO G. Stimulation of human gamma delta T cells by nonpeptidic mycobacterial ligands. *Science* 1994, **264** : 267-270

DONNELLY J, BERRY K, ULMER JB. Technical and regulatory hurdles for DNA vaccines. *Int J Parasitol* 2003, **33** : 457-467

D'SOUZA S, ROSSEELS V, DENIS O, TANGHE A, DE SMET N et coll. Improved tuberculosis DNA vaccines by formulation in cationic lipids. *Infect Immun* 2002, **70** : 3681-3638

FLYNN JL, GOLDSTEIN MM, TRIEBOLD KJ, KOLLER B, BLOOM BR. Major histocompatibility complex class I-restricted T cells are required for resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 12013-12017

GILLERON M, STENGER S, MAZORRA Z, WITTKE F, MARIOTTI S et coll. Diacylated sulfoglycolipids are novel mycobacterial antigens stimulating CD1-restricted T cells during infection with mycobacterium tuberculosis. *J Exp Med* 2004, **199** : 649-659

GOONETILLEKE NP, MCSHANE H, HANNAN CM, ANDERSON RJ, BROOKES RH, HILL AV. Enhanced immunogenicity and protective efficacy against Mycobacterium tuberculosis of bacille Calmette-Guerin vaccine using mucosal administration and boosting with a recombinant modified vaccinia virus Ankara. *J Immunol* 2003, **171** : 1602-1609

HESS J, MIKO D, CATIC A, LEHMENSIEK V, RUSSELL DG, KAUFMANN SH. Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin strains secreting listeriolysin of Listeria monocytogenes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 5299-5304

HONDALUS MK, BARDAROV S, RUSSELL R, CHAN J, JACOBS WR Jr, BLOOM BR. Attenuation of and protection induced by a leucine auxotroph of Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun* 2000, **68** : 2888-2898

HORWITZ MA, HARTH G, DILLON BJ, MASLESA-GALIC S. Recombinant bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccines expressing the Mycobacterium tuberculosis 30-kDa major secretory protein induce greater protective immunity against tuberculosis than conventional BCG vaccines in a highly susceptible animal model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 13853-13858

HSU T, HINGLEY-WILSON SM, CHEN B, CHEN M, DAI AZ. The primary mechanism of attenuation of bacillus Calmette-Guerin is a loss of secreted lytic function required for invasion of lung interstitial tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100** : 12420-12425

HUYGEN K, CONTENT J, DENIS O, MONTGOMERY DL, YAWMAN AM et coll. Immunogenicity and protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccine. *Nat Med* 1996, **2** : 893-898

JACKSON M, PHALEN SW, LAGRANDERIE M, ENSERGUEIX D, CHAVAROT P et coll. Persistence and protective efficacy of a *Mycobacterium tuberculosis* auxotroph vaccine. *Infect Immun* 1999, **67** : 2867-2873

LOWRIE DB, TASCON RE, BONATO VL, LIMA VM, FACCIOLI LH et coll. Therapy of tuberculosis in mice by DNA vaccination. *Nature* 1999, **400** : 269-271

ORME IM, COLLINS FM. Adoptive protection of the *Mycobacterium tuberculosis*-infected lung. Dissociation between cells that passively transfer protective immunity and those that transfer delayed-type hypersensitivity to tuberculin. *Cell Immunol* 1984, **84** : 113-120

PEREZ E, SAMPER S, BORDAS Y, GUILHOT C, GICQUEL B, MARTIN C. An essential role for *phoP* in *Mycobacterium tuberculosis* virulence. *Mol Microbiol* 2001, **41** : 179-187

PYM AS, BRODIN P, BROSCH R, HUERRE M, COLE ST. Loss of RD1 contributed to the attenuation of the live tuberculosis vaccines *Mycobacterium bovis* BCG and *Mycobacterium microti*. *Mol Microbiol* 2002, **46** : 709-717

PYM AS, BRODIN P, MAJLESSI L, BROSCH R, DEMANGEL et coll. Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis. *Nat Med* 2003, **9** : 533-539

SBAI H, MEHTA A, DEGROOT AS. Use of T cell epitopes for vaccine development. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2001, **1** : 303-313

SKEIKY YA, OVENDALE PJ, JEN S, ALDERSON MR, DILLON DC et coll. T cell expression cloning of a *Mycobacterium tuberculosis* gene encoding a protective antigen associated with the early control of infection. *J Immunol* 2000, **165** : 7140-7149

TANGHE A, DENIS O, LAMBRECHT B, MOTTE V, VAN DEN BERG T, HUYGEN K. Tuberculosis DNA vaccine encoding Ag85A is immunogenic and protective when administered by intramuscular needle injection but not by epidermal gene gun bombardment. *Infect Immun* 2000, **68** : 3854-3860

TASCON RE, COLSTON MJ, RAGNO S, STAVROPOULOS E, GREGORY D, LOWRIE DB. Vaccination against tuberculosis by DNA injection. *Nat Med* 1996, **2** : 888-292

TAYLOR JL, TURNER OC, BASARABA RJ, BELISLE JT, HUYGEN K, ORME IM. Pulmonary necrosis resulting from DNA vaccination against tuberculosis. *Infect Immun* 2003, **71** : 2192-2198

YOUNG RA, BLOOM BR, GROSSKINSKY CM, IVANYI J, THOMAS D, DAVIS RW. Dissection of *Mycobacterium tuberculosis* antigens using recombinant DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985, **82** : 2583-2587

11

Politiques vaccinales et impact épidémiologique de la vaccination

Bien que le BCG constitue le vaccin pour lequel la couverture vaccinale est la plus élevée dans le monde, il existe encore des inconnues et des controverses à propos de son efficacité et de son impact. Ceci explique en partie la diversité des stratégies de vaccination BCG mises en œuvre dans les pays industrialisés, allant de l'absence totale de vaccination à plusieurs vaccinations par enfant.

Recommandations de l'OMS

Le BCG fait partie du Programme élargi de vaccination dans tous les pays de forte incidence tuberculeuse. Son objectif est de prévenir les formes graves de tuberculose chez l'enfant, mais il est d'une faible efficacité sur la transmission. En 2003, l'Organisation mondiale de la santé a publié un certain nombre de règles concernant la vaccination BCG afin de renforcer la lutte contre la tuberculose :

- donner une seule dose par enfant dès que possible après la naissance ;
- donner le BCG, même si la mère est séropositive pour le VIH ; ne pas faire le BCG s'il existe des signes cliniques d'immunodéficience chez l'enfant ;
- si l'enfant n'est pas vacciné par le BCG mais vit au contact d'un patient contagieux, donner une chimioprophylaxie pendant 6 mois à l'isoniazide, puis faire le BCG ;
- dans les pays à faible endémicité tuberculeuse, certains peuvent préférer limiter le BCG aux nouveau-nés et aux jeunes enfants des groupes à haut risque ainsi qu'aux enfants plus âgés dont l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est négative ;
- dans quelques pays à faible prévalence, le BCG est remplacé par la recherche active de cas et la supervision du traitement ;
- la vaccination BCG n'est pas habituellement recommandée chez les adultes ; elle se discute chez les sujets IDR négatifs au contact de cas multirésistants ;
- il n'est pas prouvé que le renouvellement du BCG procure un avantage ;
- dans l'attente d'un vaccin plus efficace contre la tuberculose, les efforts pour maîtriser cette affection reposent sur la détection précoce des cas, le

traitement directement observé (TDO) et le traitement préventif lorsqu'il est approprié, ainsi que sur des mesures de santé publique et de maîtrise de l'infection ;

- l'amélioration du vaccin contre la tuberculose est impérative pour maîtriser la maladie et doit rester une toute première priorité au niveau mondial.

Recommandations de l'UICMR pour l'arrêt de la vaccination

Dans un certain nombre de pays où l'incidence de la tuberculose a considérablement baissé, la vaccination BCG généralisée est remise en cause car elle provoque un certain nombre d'effets secondaires et elle est d'un mauvais rapport coût-efficacité. À la suite de la réunion d'un groupe d'experts sur ce sujet, le comité exécutif de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICMR) a émis des recommandations concernant l'arrêt de la vaccination en octobre 1993 (UICMR, 1994).

Considérations générales

Avant d'envisager l'arrêt de la vaccination BCG, il faut disposer :

- d'un bon programme antituberculeux ;
- d'un bon système d'information sur les 5 dernières années.

Critères

Les critères à prendre en compte sont (Sutherland et Springett, 1989) :

- taux annuel moyen de formes à frottis positifs = $5/10^5$ durant les 3 dernières années ;
- ou taux annuel moyen de méningite tuberculeuse chez les moins de 5 ans $< 1/10^7$ au cours des 5 dernières années ;
- ou risque annuel d'infection $\leq 0,1$ %.

Considérations additionnelles

Le coût est une donnée intéressante mais non essentielle ; l'expression en termes de prévention de souffrance humaine et de coût de traitement est préférable (Rouillon et coll., 1976 ; Styblo et Meijer, 1976 ; Romanus, 1983 ; Sjögren, 1984 ; Romanus, 1990).

Les réactions secondaires dues au BCG (incidence des effets secondaires dus au BCG *versus* incidence des cas de tuberculose, en particulier méningite et miliaire) (Lotte et coll., 1984 et 1988) sont à prendre en considération.

Dans les groupes à risques présentant un haut taux d'incidence déclarée de tuberculose, la vaccination par le BCG peut être poursuivie (Romanus et coll., 1992).

Politiques vaccinales des pays industrialisés hors Europe

La politique BCG dans trois pays industrialisés hors de l'Europe, États-Unis, Japon et Nouvelle-Zélande, est présentée (tableau 11.I).

Tableau 11.I : Résumé des politiques vaccinales BCG aux États-Unis, au Japon et en Nouvelle-Zélande

Pays	Politique vaccinale BCG actuelle	Changements récemment intervenus dans la politique de vaccination BCG	Taux d'incidence de la tuberculose
États-Unis	Vaccination BCG non recommandée ; à considérer uniquement pour des groupes à très haut risque	BCG à considérer pour les personnes en contact avec des patients multirésistants en 1996	6 cas pour 100 000
Japon	Vaccination généralisée chez les moins de 4 ans (âge recommandé : entre 3 et 12 mois)	Arrêt des tests tuberculiniques et des revaccinations BCG en milieu scolaire en 2002	26 cas pour 100 000
Nouvelle-Zélande	Vaccination des nouveau-nés dans certains groupes à risque depuis les années 1970 Vaccination des enfants et des adultes dans certaines conditions particulières	Arrêt de la vaccination généralisée des adolescents en 1990	9 cas pour 100 000

États-Unis

Aux États-Unis, le taux d'incidence de tuberculose déclarée en 2002 est de 6 pour 100 000.

La stratégie de lutte contre cette maladie repose sur :

- la détection précoce et le traitement des cas contagieux ;
- la thérapie préventive des personnes infectées.

La vaccination BCG n'est pas recommandée en général et elle n'est pas appliquée. On peut cependant considérer son utilisation dans les circonstances extrêmes suivantes :

- enfants de groupes à haut risque quand on ne peut rien faire d'autre ;
- personnel de santé au contact avec des cas de tuberculose multirésistante (MDR), à condition que toutes les autres mesures préventives soient prises.

Japon

Le Japon est en train de modifier sa politique vaccinale BCG (Nakatani et coll., 2002a et b ; Rahman et coll., 2003). Le taux d'incidence de tuberculose déclarée en 2002 est de 26 pour 100 000.

De 1954 à 2002 :

- le BCG était généralisé chez les moins de 4 ans (âge recommandé entre 3 et 12 mois) ;
- une revaccination à l'école primaire et au collège était réalisée en cas d'IDR négative.

En 2002, le taux de couverture vaccinale a été évalué à 96 %. Le *TB advisory panel* a fait des recommandations de modifications qui ont été tout de suite acceptées : arrêter les tests tuberculiniques et ne faire qu'un seul BCG chez les moins de 4 ans. Les arguments étaient principalement épidémiologiques.

La poursuite de cette politique généralisée de vaccination BCG de tous les enfants est fortement discutée actuellement, certains proposent de la restreindre à des groupes à risque bien identifiés.

Nouvelle-Zélande

La déclaration des taux d'incidence de la tuberculose en 2002 donne 9 cas pour 100 000.

La politique vaccinale par le BCG a été la suivante :

- vaccination des adolescents jusqu'en 1990 (comme en Grande-Bretagne) ;
- vaccination des nouveau-nés dans certains groupes à risque dans l'île du Sud (1971) puis dans l'île du Nord (1976) ;

Le taux de méningite tuberculeuse et de miliaire chez les moins de 5 ans semble avoir baissé depuis 1976, mais ce taux reste élevé : 23 cas entre 1989 et 1998, soit 5,8 cas annuels pour 10 millions d'habitants (population totale : 4 millions).

Les recommandations sur la vaccination BCG ont été récemment revues (Voss, 2003) et concernent les nouveau-nés, les adultes dans certaines conditions déterminées et des cas particuliers.

Vaccination des nouveau-nés

Il s'agit de vacciner les nouveau-nés de groupes à risque très précis, soit ceux :

- vivant dans une maison ou *whanau* (habitat traditionnel) avec une personne qui a ou a eu la tuberculose ;
- dont un ou deux parents est originaire d'autres îles du Pacifique ;
- dont les parents ou les personnes habitant dans le même foyer ont vécu pendant plus de 6 mois au cours des 5 dernières années dans des pays à haute incidence de tuberculose ;
- qui iront vivre au cours de leurs 5 premières années pendant 3 mois ou plus dans un pays de haute incidence (les pays sont précisés).

Les enfants de ces groupes qui n'ont pas été vaccinés à la naissance seront vaccinés dès que possible jusqu'à l'âge de 5 ans. Pour les enfants de plus de 12 semaines, une IDR sera réalisée pour s'assurer qu'ils n'ont pas été déjà infectés.

Vaccination des adultes dans des conditions particulières

Il s'agit de vacciner :

- le personnel des établissements de soins en contact avec des patients tuberculeux ;
- le personnel des laboratoires manipulant des mycobactéries ;
- le personnel hospitalier des villes où l'incidence de tuberculose est particulièrement élevée (Auckland) ou en cas d'épidémie ;
- le personnel de santé partant travailler dans les formations sanitaires de pays à haute incidence ;
- les personnes exposées à des cas multirésistants.

Vaccination de cas particuliers

La vaccination doit être envisagée pour :

- les sujets contacts de cas de tuberculose active âgés de moins de 5 ans ;
- les immigrants âgés de moins de 5 ans venant de pays à haute incidence ;
- les soignants à haut risque d'exposition à la tuberculose.

Relation entre politique vaccinale dans des pays industrialisés non européens et incidence de la tuberculose

Les pays qui ont choisi de ne pas utiliser le BCG (États-Unis) l'ont fait par scepticisme quant à l'efficacité du vaccin, sans relation avec le niveau d'incidence de la tuberculose.

Dans les autres pays (Japon, Nouvelle-Zélande), l'arrêt ou non de la vaccination généralisée est directement lié à la diminution de l'incidence de la tuberculose dans le groupe de population dominant.

On manque de recul pour juger de l'évolution de la situation épidémiologique après changement de la politique vaccinale au Japon ; on ne dispose pas de données sur la Nouvelle-Zélande.

Politiques vaccinales en Europe

En Europe occidentale, le taux d'incidence de la tuberculose est globalement de 11 cas pour 100 000 habitants en 2001. Dans la plupart des pays européens, les taux d'incidence diminuent dans la population née sur place

(native) alors qu'ils sont stables ou en augmentation dans la population originaire des pays à haute incidence. Dans ce contexte depuis les années 1970, plusieurs pays européens ont arrêté la vaccination BCG à l'âge pédiatrique ou ont recommandé la vaccination des enfants à risque.

En Europe occidentale, les politiques vaccinales pour le BCG restent donc très variables (Trnka et coll., 1998 ; Trnka et Dankova, 2002 ; contacts *ad hoc* avec les correspondants du projet EuroTB, 2003) (tableau 11.II). L'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG des nouveau-nés a commencé dans les années 1970 en Allemagne de l'Ouest et en Suède et a été surtout induit par la crainte des effets secondaires du BCG face à un bénéfice réduit et à la conviction d'une efficacité limitée du vaccin. Les Pays-Bas n'ont jamais pratiqué de vaccination généralisée par le BCG.

Tableau 11.II : Politique de vaccination par le BCG des enfants en Europe occidentale en 2003 (d'après Trnka et Dankova, 2002 et EuroTB)

Politique vaccinale	Pays
Aucune	Allemagne, Andorre, Autriche, Islande, Saint-Marin
Enfants à risque	Belgique, Danemark, Espagne, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Suède, Suisse
Enfants à risque et tous grands enfants	Norvège, Royaume-Uni
Tous nouveau-nés/enfants < 6 ans	Finlande, France, Grèce, Irlande, Malte, Monaco, Portugal

En 2003 :

- aucune vaccination BCG des enfants n'est recommandée dans 5 pays : Andorre, Autriche, Allemagne, Islande, Saint-Marin ;
- le BCG reste recommandé pour certains groupes d'enfants à risque dans 10 pays : Belgique, Danemark, Espagne, Italie, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède et Suisse. Les groupes d'enfants ciblés diffèrent entre les pays : enfants de migrants originaires de pays à haute incidence, contacts de cas de tuberculose ou avec histoire familiale de tuberculose (tableau 11.III). En Norvège et au Royaume-Uni, la vaccination des enfants à risque s'accompagne d'une vaccination généralisée à la grande enfance (10-15 ans) ;
- une vaccination généralisée des nouveau-nés est maintenue seulement dans 3 pays : le Portugal, où l'incidence reste élevée (environ 50 pour 100 000), la Finlande, où l'arrêt de la vaccination généralisée est en discussion, et l'Irlande, où les politiques varient entre comtés ;
- le BCG est obligatoire ou recommandé avant l'âge scolaire en France, en Grèce, à Malte et à Monaco.

Tableau 11.III : Groupes d'enfants éligibles pour le BCG dans les pays qui recommandent la vaccination BCG des enfants à risque en 2003 (d'après EuroTB)

Pays	Recommandations de primovaccination	Groupes d'enfants ciblés
Belgique	Ciblée	Enfants < 5 ans immigrés si retour en zone endémique, séjour en pays avec TB-MDR fréquente
Espagne	Ciblée*	Enfants contacts de cas chroniques
Italie	Ciblée	Contacts étroits de cas ; enfants résidents de zones hyper-endémiques en Italie (prévalence PPD ⁺ de 5 % à 6 ans)
Norvège	Ciblée (+ généralisée à 12-14 ans)	Nourrissons de parents de pays à haute incidence ou enfants en provenance de ces pays (à l'arrivée)
Pays-Bas	Ciblée	Enfant < 12 ans avec un parent de pays endémique ou ayant séjourné > 3 mois en zone endémique
Royaume-Uni	Ciblée (+ généralisée à 12-14 ans)	Nourrissons : - d'immigrés d'un pays avec incidence > 40/10 ⁵ - d'une famille avec un cas de TB guéri et encore en contact - de réfugiés ou demandeurs d'asile ou provenant d'une zone de guerre - d'une famille qui planifie un séjour > 1 mois dans une zone à risque - de parents sans domicile fixe
Suède	Ciblée	Enfants > 6 mois : - de parents immigrés de pays d'endémicité élevée - d'une famille ayant eu un cas de TB - de famille prévoyant un séjour en pays d'endémicité élevée
Suisse	Ciblée	Enfants < 12 mois de parents originaires de zone d'endémicité élevée et susceptibles d'y retourner durablement ou provisoirement

* : vaccination généralisée au Pays basque

TB : tuberculose ; TB-MDR : tuberculose à bacilles multirésistants ; PPD : *purified protein derivative* (utilisé pour test tuberculinique)

** : D'après un décret de 2002, les obligations de vaccination pour les groupes d'enfants ciblés sont supprimées

Relation entre politique vaccinale en Europe et incidence de la tuberculose pédiatrique

L'efficacité du BCG est bien documentée vis-à-vis de la tuberculose pédiatrique et plus particulièrement pour les formes graves. Elle peut être estimée globalement à 70 % en Europe et sa durée a été documentée le plus souvent jusqu'à 12-15 ans. Aucune relation entre niveau global d'incidence de tuberculose et politique de vaccination BCG n'a été établie en Europe, où, par exemple, les tendances d'incidence aux Pays-Bas, pays qui n'a jamais utilisé la vaccination généralisée, ont été comparables à celles du Danemark, où le BCG était pratiqué (Styblo et Meijer, 1976). En Europe occidentale, les taux de déclaration de tuberculose pour 100 000 habitants diminuent de 3 % par an en moyenne dans la période 1995-2001 (EuroTB). Font exception le Danemark et la Norvège, où la stabilisation/augmentation est due à une

augmentation des cas d'origine étrangère, et le Royaume-Uni où les cas augmentent toutes origines géographiques confondues.

Une relation entre l'incidence de la tuberculose et les politiques de vaccination BCG peut être recherchée à l'âge pédiatrique. La couverture BCG à 2 ans dans les pays ayant recours à une vaccination généralisée est publiée par l'OMS : elle est, en 2002, de 99 % en Finlande, 83 % en France, 90 % en Irlande et 82 % au Portugal, alors que la couverture de la vaccination ciblée est supérieure à 80 % en Suède (Romanus, communication personnelle), entre 42 et 77 % dans deux études locales au Royaume-Uni (Chappel et Fernandes, 1996 ; Eastham et Wyllie, 2001) et de 97-100 % en Norvège (Winie Askeland, communication personnelle). Elle n'est pas connue en Belgique ni aux Pays-Bas.

En 2001, 2 250 cas de tuberculose pédiatrique ont été déclarés en Europe occidentale, représentant environ 5 % des cas de tuberculose déclarés, avec des variations importantes entre pays (tableau 11.IV). Les tendances de l'évolution du nombre de cas pédiatriques (0-14 ans) sont semblables à celles observées globalement, avec quelques exceptions (Autriche : augmentation ; Finlande : stabilité). Les ratios des taux d'incidence des adultes et des enfants sont parmi les plus élevés dans les pays qui vaccinent systématiquement les nourrissons (Finlande, Irlande et Portugal), suggérant une protection contre la maladie à l'âge pédiatrique, mais la comparabilité des données entre pays reste limitée.

Des données de déclaration apportant des informations individuelles et permettant des analyses complémentaires sont disponibles pour l'année 2001 pour tous les pays sauf l'Espagne et la Grèce (tableau 11.V). En 2001, la proportion de cas pédiatriques d'origine étrangère est supérieure à 50 % dans les pays scandinaves, en Belgique et aux Pays-Bas. Le pourcentage de cas d'origine étrangère est plus important parmi les cas pédiatriques que parmi les cas adultes en Belgique, au Danemark et en Finlande. À l'analyse des tendances par origine géographique¹, le nombre de cas chez des enfants nés dans le pays de déclaration diminue en France, en Italie, en Suède et en Suisse, alors qu'il reste stable ou augmente dans les autres pays. La proportion de cas pédiatriques confirmés par culture est plus faible que chez les adultes et très variable entre pays. Les différences observées dans les taux de déclaration ne sont pas interprétables en fonction des politiques BCG car elles reflètent aussi des différences de pratique diagnostique et d'implication des laboratoires dans la déclaration.

Tableau 11.IV : Cas de tuberculose déclarés par groupe d'âge, Europe occidentale, 2001 (pays triés selon le taux de déclaration à l'âge pédiatrique) (EuroTB, données non publiées)

Pays	Enfants							Adultes			Total*		
	0-4 ans		5-14 ans		Sous total 0-14 ans								
	N	%	N	%	N	%	Taux/ 10 ⁵	N	%	Taux/ 10 ⁵	N	Taux/ 10 ⁵	Taux adultes/ enfants
Andorre	0		0		0			10	100	12,3	10	12,3	
Islande	0		0		0			13	100	6,0	13	4,6	
Luxembourg	0		0		0			32	100	8,9	32	7,2	
Malte	0		0		0			16	100	5,1	16	4,1	
Monaco	0		0		0			0			0		
Saint-Marin	0		0		0			0			0		
Finlande	1	0,2	5	1,0	6	1,2	0,7	488	98,8	11,5	494	9,5	17,6
Suède	1	0,2	12	2,8	13	3,0	0,8	415	97,0	5,7	428	4,8	6,9
Suisse	6	1,0	10	1,6	16	2,6	1,4	595	97,4	9,9	611	8,5	7,3
Italie	88	1,9	66	1,5	152	3,4	1,9	4 264	94,7	8,6	4 505	7,8	4,6
Irlande	1	0,2	15	3,7	16	3,9	2,0	388	95,6	12,8	406	10,6	6,5
Pays-Bas	25	1,7	40	2,8	65	4,5	2,2	1 371	95,5	10,5	1 436	9,0	4,7
Allemagne	139	1,8	161	2,1	300	4,0	2,4	7 228	95,9	10,4	7 539	9,2	4,3
France	115	1,8	163	2,5	278	4,3	2,4	6 187	95,2	12,5	6 465	10,6	5,2
Israël	24	4,3	18	3,2	42	7,4	2,4	522	92,6	11,8	564	9,1	4,9
Norvège	8	2,8	16	5,6	24	8,3	2,7	264	91,7	7,3	288	6,4	2,7
Grèce	12	1,9	33	2,6	76	5,8	4,3	556	94,2	6,1	617	5,8	2,2
Belgique	41	3,1	35	2,6	76	5,8	4,3	1 245	92,9	14,6	1 321	12,9	3,4
Royaume-Uni	166	2,4	326	4,6	492	7,0	4,4	6 520	92,9	13,4	7 017	11,8	3,1
Autriche	30	2,8	36	3,4	66	6,2	5,0	1 003	93,7	14,9	1 070	13,3	3,0
Danemark	12	2,3	37	7,2	49	9,6	5,0	462	90,4	10,6	511	9,6	2,1
Portugal	47	1,1	70	1,6	117	2,7	7,0	4 277	97,2	51,1	4 399	43,8	7,3
Espagne**	252	3,4	241	3,2	493	6,6	8,5	6 891	92,5	20,2	7 453	18,7	2,4
Total	966	2,1	1 284	2,8	2 250	5,0	3,4	42 747	95	12,9	45 195	11,4	3,8

* cas avec âge inconnu inclus ; ** cas respiratoires et méningés

Tableau 11.V : Caractéristiques des cas de tuberculose pédiatrique en Europe en 2001 (EuroTB, données non publiées)

	Total	Origine étrangère		Origine africaine		TB pulmonaire		Culture positive	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Allemagne	300	100	33,3	21	7,0	195	65,0	113	37,7
Autriche	66	19	28,8	1	1,5	49	74,2	29	43,9
Belgique	76	44	57,9	26	34,2	48	63,2	38	50,0
Danemark	49	42	85,7	28	57,1	36	73,5	28	57,1
Finlande	6	5	83,3	2	33,3	0	0,0	6	100,0
France	278	78	28,1	48	17,3	174	62,6	33	11,9
Irlande	16	3	18,8	2	12,5	8	50,0	1	6,3
Italie	152	42	27,6	9	5,9	116	76,3	41	27,0
Norvège	24	15	62,5	10	41,7	16	66,7	12	50,0
Pays-Bas	65	38	58,5	26	40,0	40	61,5	9	13,8
Portugal	117	10	8,5	8	6,8	51	43,6	26	22,2
Royaume-Uni**	469	109	23,2	62	13,2	269	57,4	106	22,6
Suède	13	9	69,2	7	53,8	7	53,8	7	53,8
Suisse	16	2	12,5	0	0,0	11	68,8	10	62,5
Total	1 647	516	31,3	250	15,2	1 020	61,9	459	27,9

** sans Écosse

Impact épidémiologique de la politique vaccinale et de ses modifications en Europe

Plusieurs pays européens ont, à partir des années 1970, décidé d'interrompre, au niveau national ou à l'échelle d'une région, la primovaccination BCG. L'examen des conséquences épidémiologiques d'une telle mesure fournit des informations utiles pour estimer ce qui se passerait en France si une telle décision était prise. Il en est de même de la comparaison de l'épidémiologie de la tuberculose dans un pays où différentes politiques vaccinales régionales sont mises en œuvre.

Expérience suédoise d'arrêt de la vaccination

En 1975, la Suède a décidé d'interrompre la vaccination généralisée des nouveau-nés. L'incidence globale de la tuberculose a continué à décroître au même rythme après l'arrêt de la vaccination qu'avant. Les taux d'incidence, pour 100 000 habitants, de la tuberculose et des cas avec expectoration positive ont diminué respectivement, entre 1974 et 1988, de 19,9 à 6,4 et de 4,5 à 1,7 (Romanus, 1990). Cependant chez les enfants, une augmentation du nombre de cas a été observée après 1975 (Romanus, 1987 ; Romanus et coll., 1992 ; tableau 11.VI). Cette augmentation a porté sur les enfants nés de parents de nationalité étrangère, âgés de 0 à 9 ans. Les autorités de santé ont

Tableau 11.VI : Changements de politique de vaccination par le BCG et incidence de la tuberculose chez les enfants nés en Suède (d'après Romanus, 1987)

	Cohorte 1970-1974 BCG généralisé (couverture 95 %) effectif : 528 900		Cohorte 1975-1979 BCG ciblé (couverture < 5 %*) effectif : 461 600		Cohorte 1980-1984 BCG ciblé (couverture 5 à 13 %) effectif : 445 300	
	N	Taux/10 ⁵	N	Taux/10 ⁵	N	Taux/10 ⁵
Période de suivi						
1970-1974	3	0,6	-	-	-	-
1975-1979	1	0,2	19	4,1	-	-
1980-1984	1	0,2	25	5,4	12	2,7

donc renforcé au début des années 1980 la recommandation de vaccination des enfants à risque élevé de tuberculose (essentiellement les enfants issus de famille venant de pays à forte prévalence, qu'ils soient nés en Suède ou à l'étranger). La diminution du nombre de cas de tuberculose chez ces enfants entre 1981 et 1985, concomitante d'une augmentation de la couverture vaccinale dans cette population, de 35 à 79 %, a permis d'estimer l'efficacité du BCG. Selon que l'on fait l'hypothèse d'une absence de modification du risque infectieux ou d'une diminution de ce paramètre de 40 % entre les périodes 1975-1980 et 1981-1985, l'efficacité du vaccin serait respectivement de 82 % et 65 % (Romanus et coll., 1992). Cependant à la fin des années 1980, malgré cette vaccination sélective, l'incidence de la tuberculose restait supérieure chez les enfants de parents étrangers à celle observée chez les enfants de parents suédois et à celle observée chez les enfants de parents étrangers avant l'arrêt de la vaccination généralisée (Romanus, 1990).

Expérience tchèque d'arrêt de la vaccination

La vaccination généralisée des nouveau-nés par le BCG a été interrompue dans une région de la République Tchèque en 1986 et remplacée par une vaccination sélective des enfants à risque (enfants vivant au contact de malades tuberculeux ou enfants pour lesquels un suivi tuberculinique régulier paraissait difficile). L'incidence de la tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement était en 1986 de 13 pour 100 000 habitants dans cette région comme dans le reste du pays. Comme en Suède, une augmentation de l'incidence de la tuberculose chez l'enfant a été observée (tableau 11.VII) et l'efficacité du BCG, calculée par comparaison avec l'incidence de la tuberculose chez l'enfant dans le reste du pays, a été estimée à 80 %. Elle a été de 65 % en restreignant l'analyse aux sujets au contact d'un cas de tuberculose, méthode permettant de s'affranchir d'une éventuelle différence de qualité de la recherche de cas entre la région vaccinée et les autres régions du pays. Cependant, les auteurs ont jugé que le faible excès de cas observé, lié à

Tableau 11.VII : Cas de tuberculose pédiatrique après arrêt de la vaccination par le BCG dans une région en 1986, République Tchèque (d'après Trnka et coll., 1993)

	Région sans BCG effectif : 148 560		Régions avec BCG effectif : 600 195	
	N	Taux/10 ⁵	N	Taux/10 ⁵
1986-1992 (période de suivi)	31	7,1	24	1,2

l'interruption de la vaccination généralisée, était compensé par le bénéfice apporté par la possibilité d'utiliser le test tuberculinique comme outil de diagnostic de l'infection tuberculeuse (Trnka et coll., 1993).

Expérience allemande d'arrêt de la vaccination

En juin 1975, la vaccination BCG des nouveau-nés a été totalement interrompue en Allemagne de l'Ouest (RFA) alors qu'elle était maintenue en Allemagne de l'Est (RDA). À partir d'août 1977, elle a légèrement repris mais la couverture est restée inférieure à 10 %. Pendant la période du 1^{er} juin 1975 au 30 avril 1980, à l'issue d'une surveillance active dans les deux pays, 57 cas de méningite tuberculeuse ont été diagnostiqués en RFA pour un effectif de 2,1 millions d'enfants nés entre le 1^{er} juin 1975 et le 31 décembre 1978, chez des enfants non vaccinés, alors qu'en RDA, où la couverture des nouveau-nés était proche de 100 %, aucune méningite tuberculeuse n'a été notifiée pour un effectif de 0,8 million de nouveau-nés (tableau 11.VIII). Les auteurs insistent sur la similitude de la situation épidémiologique de la tuberculose en 1975 dans les deux pays (risque annuel infectieux de 0,05 % en RFA et 0,04 % en RDA), et de l'accès et de la qualité des soins (taux de mortalité infantile de 14,7 pour 1 000 en RFA et 13,1 pour 1 000 en RDA en 1978), autorisant la comparaison. Ils concluent à l'intérêt de la vaccination BCG dans la prévention des méningites tuberculeuses de l'enfant, même dans les pays de faible endémicité de tuberculose. Parmi les 57 cas de méningite, 13 sont décédés, 23 ont gardé des séquelles neurologiques qualifiées de sérieuses, 9 étaient toujours traités au moment de l'analyse et seuls 12 ont guéri sans séquelle (Wasz-Hockert et coll., 1988).

Tableau 11.VIII : Cas de TB méningée chez les enfants nés après arrêt du BCG en RFA et maintien en RDA (d'après Wasz-Hockert, 1988)

	RFA (sans BCG) effectif : 2,1 millions		RDA (BCG) effectif : 0,77 million	
	N	Taux/10 ⁵	N	Taux/10 ⁵
juin 1975 - avril 1980 (période de suivi)	57	2,7	0	0

Expérience irlandaise de diversité des politiques vaccinales BCG

Une comparaison des motifs d'hospitalisation entre les comtés où la vaccination BCG était pratiquée à la naissance et ceux où elle ne l'était pas a été effectuée en Irlande pour la période 1981-1989. Elle a montré un risque relatif de tuberculose de 3,8 (IC 95 % [1,7-8,9]) chez les enfants de moins de 15 ans pour les comtés ne vaccinant pas à la naissance (tableau 11.IX). La responsabilité de la vaccination dans la différence observée était attestée par l'absence de différence entre les deux types de comtés pour les taux d'incidence de la tuberculose au-delà de 15 ans, résultat en faveur de la comparabilité des comtés vaccinant et ne vaccinant pas quant à leurs caractéristiques socio-démographiques (Johnson, 1993).

Une seconde étude irlandaise a confirmé ces résultats : elle a montré un risque relatif de présenter une tuberculose pour les enfants de moins de 15 ans vivant dans les comtés ne vaccinant pas à la naissance par rapport à ceux vivant dans les comtés vaccinant de 1,92 (IC 95 % [1,47-2,4]) en 1986 et de 2,12 (IC 95 % [1,75-2,58]) en 1991 (tableau 11.IX). Il ne semblait pas exister de différence de niveau socio-économique entre les deux groupes de comtés. À partir de cette étude, les auteurs ont estimé à 650 et 550, en 1986 et 1991 respectivement, le nombre de vaccinations BCG nécessaires pour éviter un cas de tuberculose (Kelly et coll., 1997).

Tableau 11.IX : Cas de tuberculose pédiatrique selon la politique vaccinale en Irlande, 1981-1991 (d'après Johnson, 1993 ; Kelly et coll., 1997)

Période d'étude	Comtés sans BCG		Comtés avec BCG	
	N	Taux/10 ⁵	N	Taux/10 ⁵
1981-1989	132	5,45	96	1,4
1991	38	13,4	23	3,4

Incidence de mycobactérioses atypiques après modification de la politique vaccinale

En Suède, suite à l'arrêt de la vaccination généralisée, il a été démontré que l'incidence de mycobactérioses atypiques extra-pulmonaires, pour la plupart ganglionnaires, confirmées par culture, augmentait beaucoup parmi les enfants nés en Suède non vaccinés par BCG, par rapport aux enfants vaccinés (Romanus, 1995). L'incidence annuelle parmi les enfants de 0 à 4 ans (parmi lesquels l'incidence est plus élevée) est passée de 0,06 pour 100 000 en 1969-1974 (période de vaccination généralisée par le BCG) à 5,7 pour 100 000 en 1975-1985 (pas de vaccination généralisée par le BCG). Parmi les enfants de 0-4 ans nés en Suède entre 1975 et 1985 et suivis jusqu'en 1990, l'incidence cumulée était de 4,6 pour 100 000 chez les enfants

vaccinés ($n = 79\,800$) et de 26,8 pour 100 000 chez les enfants non vaccinés ($n = 950\,200$). L'expérience suédoise a montré un impact social important de ces formes cliniques relativement bénignes, à cause du long délai pour le diagnostic, dû à la nécessité d'un diagnostic différentiel avec des pathologies lourdes, et de l'inquiétude qui en découle.

En République Tchèque, pendant les six années qui ont suivi l'arrêt de vaccination généralisée par le BCG dans certaines zones géographiques, l'incidence annuelle de mycobactérioses atypiques était de 3,4 pour 100 000 (15 cas pour 434 901 enfants-années) chez les non-vaccinés, alors qu'aucun cas n'était observé chez les enfants vaccinés (0 pour 2 060 420 enfants-années) (Trnka et coll., 1993).

Dans une modélisation de l'impact d'une vaccination ciblée des enfants à risque en Finlande, (Hersh et coll., 2003), l'incidence annuelle d'infections à mycobactéries atypiques augmente de 5-6 fois (de 0,56 pour 100 000 à environ 3,5 pour 100 000) par rapport à une vaccination généralisée.

Politique vaccinale en France

Jusqu'en 2003, la politique vaccinale BCG française, incluant une primovaccination obligatoire à l'entrée en collectivité et la revaccination des enfants tuberculino-négatifs, était particulièrement lourde. À la suite de la publication en 2001 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) du document « Impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France » (Lévy-Bruhl et coll., 2001), des groupes de travail au sein du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) ont recommandé en 2002 la suppression de la revaccination et des tests tuberculiniques de contrôle chez l'enfant, ainsi que la suppression de la revaccination pour les professionnels exposés. Ces recommandations ont été adoptées par le CSHPF et entérinées par le ministère chargé de la Santé. Un nouveau décret et un nouvel arrêté, abrogeant en ce sens les textes réglementaires de 1996, ont été publiés en juillet 2004.

Réglementation actuelle concernant la primovaccination

La réglementation, datant de 1950 et adaptée en 1965, a été modifiée en 1996 par le décret 96-775 et l'arrêté du 5 septembre. Les modifications consistaient essentiellement en une réduction du rythme des réactions tuberculiniques post-vaccinales et en une limitation des populations à vacciner dans un cadre professionnel. Le décret 2004-635 du 30 juin 2004 a supprimé la revaccination des sujets présentant un test tuberculinique négatif et l'arrêté du 13 juillet 2004 a mis fin à la pratique des tests tuberculiniques de contrôle après la vaccination par le BCG. Ces allègements de la politique vaccinale BCG ne remettent pas en cause la politique concernant la primovaccination de l'enfant, qui reste actuellement la suivante :

- vaccination dès le premier mois pour les enfants à risque ;
- vaccination obligatoire à l'entrée en collectivité et donc au plus tard à 6 ans, de par l'obligation de scolarisation à cet âge.

Couverture vaccinale

Les données de couverture vaccinale disponibles concernent les enfants de 2 ans à travers l'analyse annuelle des certificats de santé du 24^e mois. La couverture vaccinale pour le BCG à 2 ans est stable depuis 1994, entre 81 et 84 % (Antona et coll., 2003). Une enquête menée en milieu scolaire en grande section de maternelle en 1997 a inclus la mesure de la couverture vaccinale pour le BCG. Cette enquête a montré que, parmi les enfants nés en 1991, 95 % ont reçu le BCG avant l'entrée à l'école primaire (Badeyan et Guignon, 1999). Dans cette enquête, les couvertures à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 63 %, 77 % et 88 %. Des données de couverture vaccinale précoce peuvent être également calculées à partir des résultats de cette étude : les couvertures à 3 mois et à 9 mois de vie étaient estimées respectivement à 38 % et 55 %.

Estimation de l'impact actuel de la vaccination BCG en France

L'efficacité d'un programme de vaccination contre une maladie infectieuse transmise de personne à personne tient d'une part à son action directe de protection des sujets vaccinés, et d'autre part à son action indirecte de diminution du risque de maladie pour les sujets non vaccinés, du fait de la réduction du nombre de cas susceptibles de les contaminer. Cependant, le BCG étant surtout efficace dans la prévention des formes extra-pulmonaires non contagieuses, son impact sur le risque d'infection est très faible (Styblo et Meijer, 1976). Même dans l'hypothèse probable d'une efficacité du BCG dans la prévention des formes pulmonaires de tuberculose de l'enfant, l'impact du vaccin sur la transmission de la maladie reste très peu important, ces formes étant exceptionnellement bacillifères chez l'enfant. La durée de protection conférée par le BCG restant débattue et pouvant ne pas dépasser 15 ans, le BCG administré chez l'enfant n'a pas ou très peu d'impact sur l'incidence des tuberculoses bacillifères de l'adulte. Le BCG a donc essentiellement un effet protecteur direct et le nombre de cas de tuberculose évités chez les enfants vaccinés constitue le principal bénéfice de la vaccination.

L'impact de la politique actuelle BCG en France, en termes de nombre de cas de tuberculose évités, peut être estimé à partir des données d'efficacité et de couverture vaccinales et du nombre de cas observés. La formule liant ces différents paramètres est la suivante :

$$CEV = CO \times (1 / (1 - EV \times CV) - 1)$$

CEV = cas évités par vaccination ; CO = cas observés ; CV = couverture vaccinale ; EV = efficacité vaccinale

Cette formule résulte de la combinaison des deux formules suivantes :

$$CO = CA - CEV$$

CA = cas attendus en l'absence de vaccination

$$CEV = CA \times EV \times CV$$

L'efficacité vaccinale a été estimée sur la base des données d'efficacité de la littérature, française et internationale. L'hypothèse la plus favorable à la vaccination a été prise en considération. Nous avons fait l'hypothèse d'une efficacité du BCG de 85 % jusqu'à 15 ans sur les méningites et les miliaires tuberculeuses et de 75 % sur les autres localisations, y compris pulmonaires. Nous avons négligé l'éventuelle contribution à la protection conférée par la revaccination. En effet, les calculs effectués par l'InVS ont montré que, même en considérant des valeurs d'efficacité de la revaccination très optimistes en comparaison des données de la littérature, une dizaine de cas de tuberculose seraient évités au maximum chaque année par la revaccination (Lévy-Bruhl et coll., 2001).

Les nombres de cas observés ont été estimés à partir des données de la déclaration obligatoire (DO) pour les années 1997 à 2002. En moyenne, 2,8 et 1,2 cas de méningite ou miliaire tuberculeuse ont été notifiés chaque année, respectivement chez les enfants de 0-4 ans et 5-14 ans en France métropolitaine. De même, 123 et 150 cas d'autres formes tuberculeuses ont été notifiés chaque année, respectivement chez les enfants de 0-4 ans et 5-14 ans. Nous avons ré-alloué dans les deux catégories (méningite/miliaire et autres formes) les cas pour lesquels la localisation de la forme clinique n'était pas renseignée dans la fiche DO (moins de 10 % des cas chez l'enfant), proportionnellement à leur contribution respective calculée à partir des fiches renseignées. Les données ont été corrigées de la sous-déclaration. Le taux d'exhaustivité de la DO utilisé a été de 75 %, sur la base des résultats de l'enquête « Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Île-de-France en 1997 » (Decludt, 2000). Ce taux est légèrement supérieur à celui habituellement considéré pour l'ensemble des cas de tuberculose (65 %), ce qui est conforme avec l'hypothèse d'une meilleure déclaration de la tuberculose de l'enfant que de l'adulte. Les estimations obtenues à l'issue de ces deux redressements figurent dans le tableau 11.X (cas observés).

La moyenne d'âge des cas de tuberculose survenant dans la tranche d'âge des 0-4 ans étant proche de 2 ans, nous avons considéré une couverture moyenne chez les enfants de moins de 5 ans de 80 %, la couverture mesurée par les certificats de santé du 24^e mois variant selon les années entre 81 et 83 %. La couverture vaccinale chez les enfants de 5 à 14 ans a été estimée à 95 %, chiffre donné par l'enquête de couverture vaccinale effectuée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) en 1997 auprès des enfants scolarisés en grande section de maternelle.

Le nombre de cas de tuberculose, méningée ou miliaire ou d'autres localisations, évités en moyenne chaque année par la vaccination a été calculée à partir de la formule : $CEV = CO \times (1/(1 - EV \times CV) - 1)$ (tableau 11.X).

Tableau 11.X : Estimation du nombre annuel moyen de cas de tuberculose évités chez les enfants de moins de 15 ans par la vaccination BCG – France métropolitaine – DO 1997-2002

Âge couverture vaccinale	Formes de tuberculose	Cas observés moyenne annuelle	Cas attendus en absence de vaccination	Cas évités par la vaccination
0-4 ans	Méningite/miliaire	4,1	13	9
80 %	Autres formes	177	441	264
	Toutes formes		454	273
5-14 ans	Méningite/miliaire	1,6	9	7
95 %	Autres formes	210	732	522
	Toutes formes		741	529
Total	Méningite/miliaire	5,7	22	16
0-14 ans	Autres formes	387	1 173	786
	Toutes formes		1 195	802

Calculs effectués en considérant que l'efficacité vaccinale contre les méningites/miliaires est de 85 %, et de 75 % contre les autres formes

Cette analyse confirme l'impact épidémiologique du BCG chez les enfants. Ces calculs ont été faits sous l'hypothèse, compatible avec les données de la littérature scientifique française et internationale, d'une efficacité du BCG de 85 % contre les méningites et les miliaires et de 75 % contre les autres localisations. Dans l'hypothèse d'une efficacité moyenne du BCG de 75 % contre les méningites et les miliaires et de 50 % contre les autres localisations, le nombre de cas de tuberculose évités chaque année par la vaccination, et donc de cas additionnels en cas de suppression de cette vaccination, serait de 318 dont 10 méningites/miliaires et 308 autres formes. Il est probable que le nombre de formes sévères additionnelles soit sous-estimé, dans la mesure où les méningites et surtout les miliaires tuberculeuses ne sont pas toujours identifiées en tant que telles dans les fiches de déclaration obligatoire.

En conclusion, l'utilisation du BCG a commencé à se restreindre en Europe depuis la fin des années 1970, sur la base d'analyses risques/bénéfices s'appuyant sur les effets secondaires du BCG et une efficacité vaccinale probablement sous-estimée. Le plus souvent, les recommandations préconisent la vaccination des enfants à risque, dont la définition n'est pas constante et chez qui la couverture est variable. Les données épidémiologiques observées dans les pays ayant arrêté la vaccination dans certaines régions ou ayant

changé de politique vaccinale, passant d'une vaccination généralisée à une vaccination ciblée, montrent une incidence accrue de tuberculose et de mycobactérioses atypiques chez les enfants non vaccinés.

Cependant, l'expérience de la Suède – qui a arrêté la vaccination généralisée en 1975 – montre que la vaccination des enfants à risque avec une bonne couverture de la population cible permet de maintenir l'incidence pédiatrique à un niveau faible. La vaccination restreinte aux enfants à risque peut être considérée comme une alternative possible à la politique de vaccination généralisée. Elle implique néanmoins la mise en place préalable d'un dispositif spécifique de surveillance pour évaluer les conséquences sur la morbidité dans la population pédiatrique et la couverture vaccinale dans les groupes à risque identifiés.

En France, les allègements récents de la politique vaccinale ne remettent pas en cause la primovaccination, qui est obligatoire pour l'entrée en collectivité. L'impact de la politique actuelle a pu être estimé à partir des données disponibles d'efficacité vaccinale, de couverture et de cas observés. Dans l'hypothèse la plus favorable à la vaccination envisagée, la vaccination éviterait jusqu'à 800 cas de tuberculose chez l'enfant de moins de 15 ans, dont au moins 16 cas de forme grave (méningite/miliaire).

BIBLIOGRAPHIE

ANTONA D, BUSSIÈRE E, GUIGNON N, BADEYAN G, LÉVY-BRUHL D. La couverture vaccinale en France en 2001. *BEH* 2003, **36** : 169-172

BADEYAN G, GUIGNON N. Vaccination contre la tuberculose. *Drees, Études et Résultats* 1999, **8**

CHAPPEL D, FERNANDES V. Improving the coverage of neonatal BCG vaccination. *J Public Health Med* 1996, **18** : 308-312

DECLUDT B. Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Ile-de-France en 1997. Institut de veille sanitaire, décembre 2000

EASTHAM KM, WYLLIE J. A study of neonatal BCG immunisation within an acute hospital trust. *J Public Health Med* 2001, **23** : 335-338

EUROTB (INVS/KNCV) AND THE NATIONAL COORDINATORS FOR TUBERCULOSIS SURVEILLANCE IN THE WHO EUROPEAN REGION. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2001, December 2003 (disponible sur www.eurotb.org)

HERSH AL, TALA-HEIKKILÄ M, TALA E, TOSTESON AN, FORDHAM VON REYN C. A cost-effectiveness analysis of universal versus selective immunisation with *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin in Finland. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003, **7** : 22-29

JOHNSON H. Neonatal BCG policy and childhood tuberculosis in the Republic of Ireland. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1993, **3** : R132-R134

- KELLY P, MCKEOWN D, CLANCY L. Neonatal BCG vaccination in Ireland : evidence of its efficacy in the prevention of childhood tuberculosis. *Eur Respir J* 1997, **10** : 619-623
- LÉVY-BRUHL D, BARRAULT Y, DECLUDT B, SCHWOEBEL V. Impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France. Institut de veille sanitaire, 2001
- LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, ENGBAER H, LANDMANN H et coll. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988, **63** : 47-59
- LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, DUMITRESCU N, VERRON M, COUVET E. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res* 1984, **21** : 107-193
- NAKATANI H, FUJII N, MORI T, HOSHINO H. Epidemiological transition of tuberculosis and future agenda of control in Japan : results of the Ad-Hoc National Survey of Tuberculosis 2000. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002a, **6** : 198-207
- NAKATANI H, SANO T, IUCHI T. Development of vaccination policy in Japan : current issues and policy directions. *Jpn J Infect Dis* 2002b, **55** : 101-111
- RAHMAN M, TAKAHASHI O, GOTO M, FUKUI T. BCG vaccination and tuberculosis in Japan. *J Epidemiol* 2003, **13** : 127-135
- ROMANUS V. Childhood tuberculosis in Sweden. An epidemiological study made six years after the cessation of general BCG vaccination in the newborn. *Tubercle* 1983, **64** : 101-110
- ROMANUS V. Tuberculosis in Bacillus Calmette-Guerin-immunized and unimmunized children in Sweden : a ten-year evaluation following the cessation of general Bacillus Calmette-Guerin immunization of the newborn in 1975. *Pediatr Infect Dis J* 1987, **6** : 272-280
- ROMANUS V. First experience with BCG discontinuation in Europe. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990, **65** : 32-35
- ROMANUS V. The impact of BCG vaccination on mycobacterial disease among children born in Sweden between 1969 and 1993. Smittskyddsinstitutet, Stockholm 1995
- ROMANUS V, SVENNENSON A, HALLANDER HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tuberc Lung Dis* 1992, **73** : 150-161
- ROUILLON A, WAALER H. BCG vaccination and epidemiological situation : a decision making approach to the use of BCG. *Adv Tuberc Res* 1976, **19** : 64-126
- SJÖGREN I. Practical consequences of estimating the risk of tuberculous infection on the policy making in Sweden. *Bull Int Union Tuberc* 1984, **59** : 132-133
- STYBLO K, MEIJER J. Impact of BCG vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problem. *Tubercle* 1976, **57** : 17-43
- SUTHERLAND I, SPRINGETT VH. The effects of the scheme for BCG vaccination of schoolchildren in England and Wales and the consequences of discontinuing the scheme at various dates. *J Epidemiol Community Health* 1989, **43** : 15-24

TRNKA L, DANKOVA D, SVANDOVA E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. 2. Cost and benefit of mass BCG vaccination. *Tuber Lung Dis* 1993, **74** : 288-292

TRNKA L, DANKOVA D, ZITOVA J, CIMPRICHOVA L, MIGLIORI GB et coll. Survey of BCG vaccination policy in Europe : 1994-96. *Bull World Health Organ* 1998, **76** : 85-91

TRNKA L, DANKOVA D. BCG vaccination programmes in European countries, 1995-2001. Unpublished report, National TB surveillance unit, Czech Republic, 2002

UICMR. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. Statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuber Lung Dis* 1994, **75** : 179-180

VOSS L. BCG vaccination. In : Guidelines for tuberculosis control in New Zealand 2003. chapter 8

WASZ-HOCKERT O, GENZ H, LANDMANN H, OCKLITZ H. Influence de la vaccination des nouveau-nés par le BCG sur l'incidence des méningites tuberculeuses post-primaires chez l'enfant. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988, **63** : 52-54

12

Avantages et inconvénients de différentes stratégies de vaccination

Dans ce chapitre sont analysées les données de la littérature utiles pour répondre aux questions suivantes : Quel est le rapport coût-efficacité, coût-avantage de la vaccination BCG ? Quels seraient les avantages et inconvénients du maintien de la vaccination généralisée ou de l'allègement de la stratégie de vaccination ? Comment prendre en compte la perte de la possibilité du dépistage d'une primo-infection avec le test tuberculinique dans les inconvénients liés à la vaccination ? Comment prendre en compte les effets indésirables dans l'évaluation du rapport bénéfices/risques d'une stratégie de vaccination ? Quelles sont les données de modélisation permettant d'estimer l'impact de différents scénarios de vaccination ? Cette analyse, menée avec les données disponibles jusqu'en 2003, passe en revue les différents arguments qui interviennent dans une démarche d'analyse des avantages et inconvénients d'une stratégie vaccinale.

Les données d'efficacité dont on dispose pour le vaccin BCG concernent essentiellement la primovaccination de l'enfant. La persistance de l'efficacité de cette vaccination à l'âge adulte reste débattue (CDC, 1996 ; Smith et Starke, 1999). Par conséquent, l'analyse des avantages et inconvénients de la vaccination par le BCG présentée ici se rapporte uniquement à la primovaccination des enfants.

Rapport coût-efficacité, coût-avantage de la vaccination BCG

Les paramètres intervenant dans les analyses médico-économiques de la vaccination BCG sont l'efficacité du vaccin, la couverture vaccinale, la durée de protection conférée par la vaccination, l'incidence de la tuberculose (TB) et des mycobactérioses non tuberculeuses, le coût du vaccin (y compris celui de la prise en charge de ses effets indésirables) et le coût du traitement d'un cas de tuberculose ou de mycobactériose non tuberculeuse.

Trois études récentes apportent des éléments de réponse sur les relations coût-efficacité ou coût-avantage de la vaccination BCG, en particulier une

étude menée en Finlande, dans des conditions épidémiologiques similaires à celles de la France. Seuls les résultats des analyses portant sur les coûts médicaux sont présentés ci-dessous (les analyses menées hors de France portant sur les coûts sociétaux étant plus difficilement extrapolables).

Calcul du ratio coût-efficacité de la vaccination BCG des nourrissons en Finlande

Une analyse coût-efficacité de la vaccination généralisée *versus* sélective avec le bacille Calmette-Guérin a été réalisée en Finlande par Hersh et ses collaborateurs sur une cohorte fictive de 60 000 nourrissons suivie pendant 15 ans (Hersh et coll., 2003).

Trois stratégies sont comparées : absence de vaccination, vaccination généralisée et vaccination sélective des groupes à risque. La population des groupes à risque représente 10 % de la cohorte de naissance : elle est composée des enfants susceptibles d'avoir été exposés à un cas, ceux ayant effectué un séjour prolongé en zone de forte endémie et ceux nés de parents en provenance de zone de forte endémie. Le vaccin est injecté par voie intradermique.

Dans ce modèle, l'efficacité du vaccin est fixée à 80 % et la couverture vaccinale est supposée être de 100 % (l'efficacité et la couverture vaccinales ont été choisies de façon à favoriser les stratégies de vaccination, pour estimer ce qui peut être attendu au mieux de la vaccination). L'estimation de l'incidence de la tuberculose chez les enfants en Finlande en l'absence de vaccination est de 2,8 pour 100 000. Le coût du traitement d'un cas de tuberculose pédiatrique est calculé à 3 000 US \$, celui de la vaccination à 2,45 US \$ pour la vaccination généralisée, et 5,71 US \$ pour la vaccination sélective (la différence de coût tient à la commercialisation du vaccin sous forme de flacons multidoses, qui seront donc sous-utilisés si le nombre d'enfants à vacciner est faible). Le taux d'actualisation des coûts futurs est de 3 %.

Le modèle permet de calculer que le nombre de cas de tuberculose attendus 15 ans après vaccination ou non vaccination d'une cohorte de naissance de 60 000 nourrissons (tableau 12.I) serait de 25 en l'absence de vaccination (soit 42 pour 100 000) et de 5 avec le maintien d'une vaccination généralisée (soit 8 pour 100 000).

La vaccination sélective des groupes les plus à risque de tuberculose est moins coûteuse que la vaccination généralisée, mais moins efficace en termes de nombre de cas évités (tableau 12.I).

L'efficacité de la vaccination sélective comparativement à la vaccination généralisée, en termes de nombre de cas de tuberculose évités, diminue en même temps que l'incidence relative de la tuberculose diminue dans la population à risque (tableau 12.II).

Tableau 12.I : Ratio coût-efficacité (par cas de tuberculose évité) de la vaccination BCG des nourrissons suivis jusqu'à l'âge de 15 ans en Finlande (à partir des données de Hersh et coll., 2003)

	Nombre de cas/100 000		Ratio coût-efficacité par cas évité (US \$)	
	attendus	évités	sélective <i>versus</i> absence	généralisée <i>versus</i> sélective
Absence de vaccination	42			
Vaccination sélective :				
population 2 fois plus à risque	36	6	7 146	5 089
population 5 fois plus à risque	30	12	2 525	7 104
population 10 fois plus à risque	24	18	937	10 537
population 20 fois plus à risque	19	23	164	17 153
population 30 fois plus à risque	16	26	bénéfices	24 045
population 50 fois plus à risque	13	29	bénéfices	38 311
Vaccination généralisée	8	34		

Tableau 12.II : Taux d'efficacité relative de la vaccination sélective par rapport à la vaccination généralisée selon l'incidence de la TB dans la population à risque (d'après Hersh et coll., 2003)

Incidence de la TB dans la population à risque par rapport à la population générale	Efficacité de la vaccination sélective par rapport à la vaccination généralisée (%)
50 fois plus élevée	85
30 fois plus élevée	77
20 fois plus élevée	69
10 fois plus élevée	53
5 fois plus élevée	36
2 fois plus élevée	19

Les ratios coût-efficacité par cas évité selon la stratégie vaccinale figurent dans le tableau 12.I. Une analyse de sensibilité montre qu'avec une efficacité vaccinale fixée à 50 %, les ratios coût-efficacité augmentent sensiblement. Si le coût du vaccin de la stratégie sélective est ramené à un coût égal à celui de la stratégie généralisée (ce qui serait le cas avec des vaccins conditionnés en dose unitaire), des bénéfices sont obtenus dans tous les cas de figure, sauf dans celui où l'incidence de la tuberculose dans les groupes à risque ne serait que 2 fois supérieure à celle de la population non à risque.

Ce travail montre l'importance que revêt la définition des « groupes à risque ». Plus l'incidence est élevée dans les groupes à risque, plus le ratio coût-efficacité de la vaccination sélective est intéressant comparativement à

l'absence de vaccination ou à la vaccination généralisée. Toutefois, une stratégie de vaccination ciblée ayant un ratio coût-efficacité favorable peut s'avérer décevante en termes de nombre de cas évités : s'il est impossible d'identifier correctement des populations dont l'incidence est au moins 30 voire 50 fois plus élevée que celle du reste de la population, une stratégie de vaccination sélective risque d'être inopérante (malgré une réduction du coût de vaccination par cas évité).

À partir des données de cette étude finlandaise, on peut calculer que l'incidence correspondant à un risque de tuberculose 30 à 50 fois plus élevé que celui de la population générale serait de 18 à 24 cas par 100 000 enfants âgés de 0 à 15 ans (dans l'hypothèse où cette population à risque représente 10 % de la population totale).

Calcul du coût de la vaccination généralisée des nourrissons par le BCG au Japon

Rahman et ses collaborateurs ont comparé la vaccination généralisée par le BCG à la non-vaccination par une analyse coût-avantage sur une cohorte hypothétique de 1,207 million de nourrissons nés en 1996 au Japon (Rahman et coll., 2001). La cohorte fictive a été suivie pendant 10 ans. Le vaccin a été administré à tous les nourrissons par multipuncture (vaccination généralisée).

Dans ce modèle, l'efficacité du vaccin varie de 40 à 80 %. La couverture vaccinale est de 95 %. L'incidence de la tuberculose chez les enfants en l'absence de vaccination est estimée à 2,89 pour 100 000 entre 0 et 4 ans et à 1,45 entre 5 et 9 ans. Le modèle prend en compte les cas secondaires, estimés à 0,65 % des sujets contact, le nombre de ces derniers étant fixé à 3 pour chaque cas de tuberculose. Le coût du traitement d'un cas de tuberculose pédiatrique n'intervient pas dans cette analyse coût-avantage. Le coût de la vaccination est estimé à 15,5 US \$ (11,8 US \$ pour le BCG et 3,7 US \$ pour l'intradermoréaction – IDR –). Le taux d'actualisation est fixé à 5 %.

Le modèle montre que le nombre de cas attendu après 10 ans en l'absence de vaccination est 13 à 58 pour 100 000. La vaccination généralisée permet d'éviter 10 à 47 cas pour 100 000 enfants vaccinés. Dans l'hypothèse d'une efficacité vaccinale de 80 %, le nombre de sujets à vacciner pour éviter 1 cas est de 2 125 ; il atteint 10 399 avec une hypothèse d'efficacité vaccinale de 40 %.

Le coût par cas évité est de 35 950 US \$ pour une efficacité vaccinale de 80 % et de 175 862 US \$ si l'efficacité vaccinale est de 40 %.

Ainsi, la vaccination généralisée des nourrissons au Japon, pays où l'incidence de tuberculose est plus élevée qu'en France, est coûteuse. Si l'on effectue un calcul analogue avec les données d'incidence finlandaises, proches des données françaises, on aboutit à des conclusions encore moins

favorables : 2 830 nourrissons doivent être vaccinées pour éviter 1 cas, au coût de 49 722 US \$ par cas évité.

Évaluation épidémiologique et économique de la vaccination BCG en France

Lévy-Bruhl et ses collaborateurs ont évalué la pertinence en termes épidémiologiques et économiques d'un allègement de la politique de vaccination BCG qui était en place en 1996 (Lévy-Bruhl et coll., 1996).

Un modèle mathématique de la tuberculose en France a permis d'estimer l'incidence de la maladie dans les différentes classes d'âge, pendant 20 ans. Cinq stratégies sont comparées : maintien de la stratégie de l'époque – c'est-à-dire vaccination généralisée à 2, 6 et 15 ans –, limitation à 2 BCG par sujet, limitation à 1 BCG par sujet, vaccination sélective des groupes à risque et absence de vaccination. Le vaccin a été introduit par multipuncture ou en intradermique.

Les paramètres utilisés dans ce modèle sont une efficacité du vaccin de 80 % à 2 ans, 70 % à 6 ans et 60 % à 15 ans, et une couverture vaccinale de 80 %. Le coût du traitement d'un cas de tuberculose, celui de l'IDR, de la vaccination et de ses effets secondaires sont pris en compte mais non détaillés dans l'article. L'actualisation des coûts futurs est de 5 %.

L'incidence de la tuberculose est de 12 842 cas, dont 770 (6 %) chez les moins de 15 ans, correspondant à la situation en France en 1991. Après 20 ans, le modèle prédit une diminution d'incidence pour les cinq stratégies envisagées, de 26 % avec le maintien de 3 BCG, mais également de 13 % avec la suspension totale de la vaccination. Il y aurait toutefois une augmentation du nombre de cas chez les enfants de moins de 15 ans : plus 4,5 % avec 2 BCG, 30 % avec un seul BCG et 125 % avec l'arrêt total de la vaccination.

Le coût total de la vaccination à l'époque de l'étude est estimé à 751 millions de francs (MF) par an, dont 88 % correspondent au suivi (et 69 % aux IDR).

L'analyse coût-avantage montre ici que, quelle que soit la stratégie envisagée, l'économie obtenue par l'allègement de la stratégie de vaccination est supérieure à la dépense résultant du traitement des cas supplémentaires consécutifs à cet allègement. Elle représente au bout de 20 ans environ 150 à 300 MF, selon la stratégie. Le gain apparaît intéressant pour la transition entre la stratégie de vaccination des groupes à risque et l'arrêt total de la vaccination (99 MF après 20 ans). La transition entre la stratégie de vaccination des groupes à risque et l'arrêt de la vaccination correspondrait également à un gain d'efficacité intéressant (0,54 MF par cas supplémentaire consenti). Une analyse de sensibilité, dont les détails ne sont pas présentés, ne modifie pas les résultats.

En termes économiques, le maintien de la vaccination n'est pas une mesure coût-avantageuse. Les auteurs concluaient en faveur du maintien de la

primovaccination et d'une unique revaccination des sujets tuberculino-négatifs.

Conclusions de ces trois études

Ces trois études montrent que la vaccination BCG est une intervention qui présente un rapport coût-efficacité, coût-avantage comparable à celui d'autres traitements très coûteux, en termes de coûts médicaux directs. La suppression récente des contrôles tuberculiniques et des revaccinations permettra une économie substantielle. Une vaccination ciblée des groupes à risque pourrait s'avérer moins coûteuse, mais aurait une efficacité réduite en termes de nombre de cas évités comparativement à la vaccination généralisée.

Avantages et inconvénients de la vaccination généralisée

Les avantages et inconvénients des différentes stratégies vaccinales mentionnés dans la littérature sont multiples, parfois plus théoriques qu'établis. Ils peuvent être résumés comme suit pour la vaccination généralisée.

Avantages du maintien de la stratégie de vaccination française actuelle¹⁵

Le principal avantage est celui de la protection contre un certain nombre de cas de tuberculose de l'enfant. Si la décroissance spontanée de l'incidence de la tuberculose se poursuit, le nombre de cas évitables par la vaccination (donc les bénéfices potentiels de la vaccination) devrait diminuer dans l'avenir.

La protection contre d'autres mycobactérioses, en particulier les adénites cervicales non tuberculeuses, est aussi un des bénéfices de la vaccination. Il n'a toutefois pas été évalué dans le contexte français. En Finlande, avec le maintien de la vaccination généralisée, l'incidence des mycobactérioses non tuberculeuses chez les enfants serait de 0,56 pour 100 000. Elle pourrait augmenter en l'absence de vaccination à 3,73 pour 100 000 chaque année (Hersh et coll., 2003).

Inconvénients du maintien de la stratégie de vaccination française actuelle

Les inconvénients du maintien de la stratégie de vaccination française actuelle sont la persistance des effets indésirables de la vaccination et son coût élevé.

15. Selon le calendrier vaccinal 2004 : vaccination obligatoire des enfants accueillis en collectivité, sans épreuve tuberculinique de contrôle ni revaccination (BEH n° 28-29/2004)

Avantages et inconvénients de l'allègement de la vaccination

L'allègement de la vaccination consiste soit en la vaccination des groupes à risque, soit en l'arrêt de la vaccination. Avantages et inconvénients de ces deux stratégies ont été bien souvent mentionnés dans la littérature.

Avantages d'un allègement de la stratégie de vaccination

Les avantages d'un allègement de la stratégie de vaccination sont la diminution de l'impact des effets indésirables du vaccin et la réduction des dépenses imputables à la vaccination. À terme, la suppression de la vaccination permettrait d'utiliser plus aisément le test tuberculinique comme outil de diagnostic de l'infection tuberculeuse.

Inconvénients potentiels d'un allègement de la stratégie de vaccination

Les inconvénients potentiels d'un allègement de la stratégie de vaccination sont multiples :

- augmentation du nombre de cas de tuberculose, y compris des miliaires et méningites de l'enfant de moins de 6 ans, mortelles ou source de séquelles graves dans la moitié des cas. C'est ce qui a été constaté dans plusieurs pays européens ayant fait l'expérience de l'arrêt de la vaccination dans les années 1970-80 (Lévy-Bruhl et coll., 1996) ;
- difficulté d'identifier et/ou d'atteindre les personnes cibles en cas de décision d'une vaccination ciblée sur les groupes « à risque ». Les données épidémiologiques disponibles aujourd'hui ne permettent pas de définir l'ensemble de ces groupes ;
- augmentation des cas secondaires dans une population non vaccinée, soulignant l'importance d'assurer une très bonne enquête autour de chaque cas. Des recommandations précises et opérationnelles seront donc nécessaires (CSHPF, 2003) ;
- sous-utilisation ou mauvais usage de la chimioprophylaxie autour d'un cas : la chimioprophylaxie pourrait être plus souvent indiquée en cas d'allègement de la stratégie vaccinale (CSHPF, 2003), et une formation adaptée des personnels de santé sera donc nécessaire. Le taux d'acceptation de cette chimioprophylaxie par les personnes considérées comme infectées est par ailleurs mal connu. Il n'était par exemple que de 55 % parmi les personnels de santé infectés dans le cadre de leur activité professionnelle aux États-Unis (Greenberg et coll., 1991) ;
- augmentation de l'incidence des effets indésirables graves de la chimioprophylaxie, parallèle à l'augmentation du nombre de traitements d'infections tuberculeuses latentes qui résulterait de l'arrêt total de la vaccination ;

- augmentation potentielle du nombre de cas pédiatriques de tuberculose due à des souches résistantes, voire multirésistantes (Lobato et coll., 2000 ; Ghebremichael et coll., 2002) ;
- augmentation des mycobactérioses non tuberculeuses : en cas d'arrêt de la vaccination généralisée, les estimations finlandaises sont de 48 cas de mycobactérioses non tuberculeuses supplémentaires pour 100 000 nourrissons suivis 15 ans (Hersh et coll., 2003) (soit 363 cas pour une cohorte de naissance de 750 000 enfants en France) ;
- altération de la perception des risques et des bénéfices de la vaccination dans la population en cas d'arrêt total de la vaccination BCG, pouvant conduire à une perte d'adhésion aux recommandations vaccinales.

Conclusions sur les avantages et inconvénients de l'allègement de la vaccination

L'arrêt complet de la vaccination exposerait à une augmentation significative du nombre de cas, en particulier des formes graves chez l'enfant. Une stratégie de vaccination ciblée des groupes à risque, séduisante en termes d'économie financière qui en découlerait, nécessitera une définition opérationnelle de ces groupes à risque. On ne dispose pas en France de données (seulement estimations) sur la fréquence et la gravité des effets indésirables du vaccin BCG, la morbidité liée aux mycobactérioses non tuberculeuses ou le poids des effets indésirables du traitement des infections tuberculeuses latentes. L'évaluation précise des avantages et inconvénients d'un allègement de la stratégie de vaccination reste donc incomplète.

Perte de la possibilité du dépistage d'une primo-infection avec le test tuberculinique chez les individus vaccinés

Comment prendre en compte la perte de la possibilité du dépistage d'une primo-infection avec le test tuberculinique dans les inconvénients liés à la vaccination ? Dans une démarche d'analyse des avantages/inconvénients de la vaccination par le BCG, cette question peut se reformuler ainsi : la suppression de la vaccination BCG, en permettant d'interpréter plus facilement les tests tuberculins pour le diagnostic d'infection tuberculeuse, pourrait-elle permettre d'éviter un plus grand nombre de cas de maladie tuberculeuse que le maintien de la vaccination généralisée ? Si l'on considère que le vaccin BCG est bien un vaccin efficace, la réponse est non. La plus grande difficulté à interpréter un test tuberculinique dans le cadre du dépistage d'une primo-infection peut parfois poser un problème pratique dans une démarche diagnostique individuelle d'infection tuberculeuse, mais finalement un problème assez théorique à l'échelle collective.

Aucune étude publiée à ce jour n'a pour objectif direct de répondre à cette question. Des éléments de réponse, souvent basés sur des avis d'experts, peuvent cependant être apportés.

Réponse au test tuberculinique chez les sujets vaccinés par le BCG

Le test tuberculinique réalisé par injection intradermique d'une dose de 5 unités internationales de tuberculine PPD-S (soit une dose de 0,1 ml de Tubertest®) 3 à 12 mois après la vaccination par le BCG donne un diamètre d'induration supérieur ou égal à 5 mm dans 95 % des cas à la 72^e heure, avec des diamètres moyens d'induration de 15 mm chez les enfants vaccinés à l'âge scolaire et de 10 à 12 mm chez les nourrissons pour qui la dose de vaccin recommandée est de 0,05 ml (demi-dose). Dans l'année qui suit, le pourcentage de réactions positives diminue de même que le diamètre moyen. Cinq ans après la vaccination néonatale, entre 50 et 66 % des enfants ont encore des réactions tuberculiniques dont le diamètre d'induration est supérieur ou égal à 5 mm (CTV, 2003). La plupart des experts considèrent qu'à distance d'une vaccination par le BCG, une induration de plus de 10 mm est rare (Smith et coll., 1999).

Une étude menée auprès de 591 jeunes adultes québécois vaccinés par le BCG montre qu'en moyenne 14 % d'entre eux ont une réaction tuberculinique avec un diamètre d'induration supérieur ou égal à 10 mm à la 48-72^e heure : 8 % quand la vaccination a été réalisée avant l'âge de 1 an, 17 % pour une vaccination faite entre 2 et 5 ans et 26 % quand le vaccin a été administré après l'âge de 5 ans ($p < 0,001$) (Menzies et Vissandjee, 1992 ; Menzies et coll., 1994). La prévalence des intradermoréactions positives est similaire entre les personnes jamais vaccinées et celles vaccinées avant l'âge de 1 an. En revanche, les vaccinations effectuées après l'âge de 1 an sont responsables d'allergies tuberculiniques plus fréquentes que chez les non-vaccinés, quel que soit le délai entre l'âge de la vaccination et le test tuberculinique. Les auteurs concluent que, 10 à 25 ans après la vaccination, le paramètre le plus important pour interpréter la réactivité tuberculinique est l'âge lors de la vaccination. Une IDR de 10 mm ou plus chez une personne vaccinée avant l'âge de 1 an ne doit ainsi pas être attribuée à la vaccination. En revanche, chez un sujet vacciné à un âge plus avancé, il est possible de rapporter la réaction tuberculinique à la vaccination par le BCG. La valeur prédictive du test doit alors être interprétée individuellement, en fonction de la prévalence attendue de tuberculose dans la population d'où provient le patient.

Sachant que la réaction tuberculinique ne prédit pas l'efficacité du vaccin (Al-Kassimi et coll., 1995 ; Menzies, 2000), la réalisation de l'IDR ne devrait plus aujourd'hui être utilisée à d'autre fin que celle du diagnostic d'infection tuberculeuse.

Interprétation du test tuberculinique chez des sujets vaccinés par le BCG et suspects d'infection

Des recommandations françaises et américaines concernent l'interprétation du test tuberculinique.

En France

Un avis du CSHPF relatif au traitement de la tuberculose infection considère que chez les enfants de moins de 15 ans vaccinés par le BCG, une induration de diamètre compris entre 5 et 9 mm chez un enfant vacciné depuis moins de 10 ans est en faveur d'une réaction due au BCG, une réaction de diamètre compris entre 10 et 14 mm peut être due au BCG mais aussi à une tuberculose (infection ou maladie) et demande un avis spécialisé, et une réaction de 15 mm ou plus doit faire suspecter une tuberculose (infection récente ou maladie) et requiert la mise en route d'un traitement (CSHPF, 2003).

Il est spécifié dans ce document que d'une manière générale, chez les personnes âgées de 15 ans et plus, la primovaccination par le BCG est suffisamment ancienne pour ne pas interférer avec l>IDR.

Aux États-Unis

Il est recommandé de ne pas tenir compte de la vaccination préalable par le BCG pour l'interprétation des tests tuberculiniques (CDC, 1996 et 2000 ; *American thoracic society and CDC*, 2000), en s'appuyant sur les arguments suivants : l'allergie tuberculinique après la vaccination par le BCG n'est pas de 100 %, le diamètre moyen de l>IDR chez les individus vaccinés est souvent inférieur à 10 mm et l'allergie diminue avec le temps.

Les critères américains pour l'interprétation du test tuberculinique figurent dans le tableau 12.III, reproduit à partir du texte des recommandations américaines. Les données de ce tableau complètent utilement les récentes recommandations françaises pour l'interprétation de l>IDR, en incluant les caractéristiques individuelles du patient pour interpréter l>IDR selon l'appartenance à un groupe à risque plus ou moins élevé d'infection tuberculeuse (CSHPF, 2003).

Conclusions à propos du test tuberculinique

Ainsi, le test tuberculinique, réalisé par intradermoréaction à la tuberculine, reste utilisable pour le diagnostic d'infection tuberculeuse chez les sujets vaccinés par le BCG. Dans le contexte du diagnostic d'une infection tuberculeuse latente, une induration de 15 mm et plus est en faveur d'une tuberculose infection, quel que soit l'âge. Le diagnostic est en revanche peu probable quand l'induration est de moins de 5 mm (en l'absence d'immunodépression et de signes cliniques ou radiologiques de maladie tuberculeuse). Quand l'induration est comprise entre 5 et 14 mm, la situation varie selon l'âge :

Tableau 12.III : Critères de positivité de la réaction tuberculinique pour le diagnostic d'infection tuberculeuse, en fonction des risques associés, États-Unis (d'après CDC, 2000)

Induration ≥ 5 mm	Induration ≥ 10 mm	Induration ≥ 15 mm
Individus infectés par le VIH	Migrants récents (jusqu'à 5 ans) en provenance de pays à forte prévalence	Individus n'ayant pas de facteurs de risque de TB
Individus ayant eu un contact récent avec un tuberculeux	Usagers de drogues par voie intraveineuse	
Individus dont la radiographie thoracique est compatible avec une tuberculose passée	Résidents et employés de lieux à haut risque : prisons, services de longs séjours, maisons de retraite, hôpitaux, cliniques, maisons de convalescence pour malades du sida, centres d'accueil pour les personnes sans abris	
Sujets porteurs d'un organe transplanté et autres patients immunodéprimés (recevant l'équivalent de 15 mg de prednisone depuis 1 mois ou plus)	Personnel de laboratoire de mycobactériologie Individus à haut risque : silicose, diabète, insuffisance rénale chronique, hémopathies malignes (leucémie, lymphome), autres cancers, perte de poids (de = 10 % par rapport au poids idéal), gastrectomie, pontage jéjuno-iléal Enfants de moins de 4 ans ou enfants et adolescents en contact avec des adultes à haut risque	

- à l'âge adulte (15 ans et plus), l>IDR peut être interprétée sans tenir compte de l'antécédent de BCG, et ce d'autant que le vaccin a été administré avant l'âge de 1 an. Cette constatation plaide en faveur d'une recommandation de primovaccination avant l'âge de 1 an ;
- chez l'enfant, la difficulté est plus importante en raison du caractère plus récent de la vaccination. L'interprétation dépend alors beaucoup de l'évaluation du risque de contamination auquel a été exposé l'enfant, et des risques individuels de progression vers une maladie tuberculeuse (tableau 12.III).

Prise en compte des effets indésirables dans l'évaluation du rapport bénéfices/risques d'une stratégie de vaccination

L'évaluation du rapport bénéfices/risques d'une stratégie vaccinale repose sur la détermination préalable de l'efficacité attendue de la stratégie vaccinale d'une part, et des risques d'effets indésirables du vaccin d'autre part. Les estimations des bénéfices apportés par la vaccination par le BCG sont exposées précédemment. Les effets indésirables du vaccin BCG à prendre en compte dans une démarche d'analyse bénéfices-risques sont ceux qui ont une répercussion clinique suffisamment importante pour nécessiter des soins médicaux : abcès, adénites, ostéites et infections disséminées essentiellement.

Les estimations de l'incidence des effets indésirables du vaccin BCG, qui ont fait l'objet de nombreuses publications (Lotte et coll., 1984 et 1988) sont

résumées dans le tableau 12.IV (reproduit à partir d'un texte de recommandations américaines, CDC, 1996). Il y a probablement une sous-notification des effets indésirables du vaccin BCG (Fitzgerald, 2000). Des données plus récentes montrent des incidences qui pourraient être plus élevées dans certaines populations. Ainsi, en Australie, lors d'une étude prospective menée chez 918 personnes à risque élevé de tuberculose vaccinées par voie intradermique entre 1998 et 2000 (45 % d'enfants âgés de moins de 6 mois, et 36 % de jeunes âgés de 15 à 19 ans), on dénombre, après un suivi d'environ 4 mois, 8 cas (0,9 %) d'effets indésirables nécessitant des soins médicaux (7 abcès au site d'injection et 1 adénite) (Turnbull et coll., 2002). Il s'agit d'une possible surestimation du risque en raison d'un pourcentage élevé de perdus de vue (25 % des vaccinés, non pris en compte dans l'analyse). Ce travail montre par ailleurs une moindre fréquence des effets indésirables chez les nourrissons vaccinés par un personnel expérimenté pour la pratique des injections intradermiques. Une incidence élevée des ostéites à BCG, estimée entre 1 à 2 pour 100 000, a par ailleurs été signalée en Finlande, entre 1994 et 1999 (Tala-Heikkilä et coll., 2001).

Tableau 12.IV : Estimation de l'incidence des effets indésirables de la vaccination par le BCG (d'après Lotte et coll., 1988)

Complications	Incidence pour 1 million de vaccinations	
	âge < 1 an	âge 1-20 ans
Abcès sous-cutané au site d'injection, lymphadénite régionale	387	25
Atteinte musculo-squelettique	0,39-0,89	0,06
Lymphadénites multiples, lésions disséminées non fatales	0,31-0,39	0,36
Lésions disséminées mortelles	0,19-1,56	0,06-0,72

L'incidence de ces effets indésirables du vaccin BCG dépendrait de l'âge du vacciné (le risque diminue avec l'âge), de la dose injectée (le risque augmente avec la dose), de la souche vaccinale utilisée ou encore de l'expérience de la personne administrant le vaccin par injection intradermique (Milstien et Gibson, 1990 ; Romanus et coll., 1993 ; Romanus, 1995 ; Turnbull et coll., 2002). Les effets indésirables du vaccin pourraient aussi être plus fréquents dans les populations à risque élevé de tuberculose (Tala-Heikkilä et coll., 2001 ; Turnbull et coll., 2002). L'incidence des effets indésirables de la vaccination par le BCG en France n'est pas connue, mais l'utilisation de la technique de multipuncture pour l'administration du BCG réduit la fréquence des effets indésirables loco-régionaux en diminuant le risque d'injection sous-cutanée accidentelle.

Outre l'imprécision des données sur l'incidence des effets indésirables du vaccin BCG en France, il faut également mentionner le manque d'information sur la morbidité qui en découle. Il n'y a pas de standardisation du

traitement, médical ou chirurgical, de ces effets indésirables (CDC, 1996 ; Lotte et coll., 1988 ; Fitzgerald, 2000 ; Tala-Heikkila et coll., 2001). On manque également d'information sur le coût de ces effets indésirables. Si, encore une fois, on utilise les données finlandaises, les estimations dans ce pays sont de 17 consultations et de 42 journées d'hospitalisation pour 100 000 enfants vaccinés (Tala-Heikkila et coll., 2001).

En résumé, le risque d'effets indésirables du vaccin BCG est très faible mais pourrait, au niveau individuel, s'approcher du risque de tuberculose car dans le contexte d'une vaccination généralisée, la vaccination de l'ensemble d'une cohorte inclut en majorité des sujets qui seront à très faible risque de tuberculose. Même s'il s'agit le plus souvent d'accidents bénins et résolutifs, on ne dispose pas d'évaluation du rapport bénéfices/risques prenant en compte le retentissement des effets indésirables et ceux de la tuberculose sur la qualité de vie, par exemple en introduisant des mesures de QALYs (*quality-adjusted life years*).

Données de modélisation permettant d'estimer l'impact de différents scénarios de vaccination

De multiples travaux de modélisation de la tuberculose sont publiés (Waalder, 1968 et 1970 ; Waaler et Piot, 1969 et 1970 ; Rouillon et Waaler, 1976 ; Goh et Fam, 1981 ; Haro, 1984 ; Acocella et coll., 1989 ; Sutherland et Springett, 1989 ; Blower et coll., 1995 ; Salpeter et Salpeter, 1998 ; Rieder, 1999). Ces modèles sont basés sur de nombreux paramètres dont la valeur varie selon le contexte épidémiologique du pays auquel on s'intéresse :

- paramètres démographiques : taux de natalité et taux de mortalité spécifique par âge ;
- paramètres épidémiologiques : taux de contact efficace entre les personnes contagieuses et les sujets susceptibles, force d'infection, durée de contagiosité, taux de progression vers la maladie, taux de létalité, taux de guérison, taux de rechute ;
- paramètres opérationnels : choix des tranches d'âge ciblées par la campagne de vaccination, couverture vaccinale à atteindre, efficacité du BCG, diminution de la protection vaccinale en fonction du temps, durée du programme de vaccination ;
- prise en compte de l'évolution spontanée de l'épidémie de tuberculose, de l'efficacité des mesures thérapeutiques et de contrôle de la maladie qui réduisent le nombre des cas secondaires, taux de sujets à traiter (à visée curative et à visée prophylactique) ;
- paramètres économiques : coût du vaccin, du traitement de la tuberculose, des mesures de contrôle ;
- prise en compte de l'épidémie VIH ;

- prise en compte de l'immigration : la prévalence endémique de la tuberculose est probablement maintenue par l'immigration continue de porteurs de bacille de Koch.

Si le BCG est bien un vaccin efficace sur les formes pulmonaires contagieuses (ce qui reste débattu), il peut, théoriquement, induire une immunité de groupe en prévenant les infections secondaires qu'auraient entraînées les cas contagieux évités. Le niveau de couverture vaccinale qui doit être atteint pour qu'apparaisse cette immunité de groupe peut être calculé en mettant en œuvre des travaux de modélisation tels que ceux référencés plus haut. Ce type de travail n'a toutefois pas fait l'objet de publication.

En résumé, il n'y a pas à ce jour de publication de données de modélisation permettant d'estimer, dans le contexte épidémiologique français, l'impact de différents scénarios de vaccination ou le niveau de couverture vaccinale qui doit être atteint pour qu'apparaisse une immunité de groupe.

En conclusion, les données de la littérature montrent que la vaccination BCG est une intervention qui présente des rapports coût-efficacité et coût-avantage comparables à ceux d'autres traitements très coûteux, en termes de coûts médicaux directs.

L'analyse coût-efficacité de la vaccination généralisée des nourrissons comparativement à la vaccination sélective des « groupes à risque », réalisée en Finlande, pays où les conditions épidémiologiques sont similaires à celles de la France, montre l'importance que revêt la définition des « groupes à risque ». S'il est impossible d'identifier correctement des populations pour lesquelles l'incidence est au moins 30 voire 50 fois plus élevée que celle du reste de la population, une stratégie de vaccination sélective risque d'être inopérante (malgré une réduction du coût de vaccination par cas évité).

En France, une analyse coût-avantage d'un allègement de la politique de vaccination BCG a montré en 1996 que, quelle que soit la stratégie envisagée, l'économie obtenue par l'allègement de la stratégie de vaccination est supérieure à la dépense résultant du traitement des cas supplémentaires consécutifs à cet allègement. Cependant, pour estimer de manière complète l'impact de différents scénarios de vaccination, il faut pouvoir disposer de données démographiques, épidémiologiques, économiques et opérationnelles.

BIBLIOGRAPHIE

- ACOCELLA G, POLLINI W, PELATI L, NONIS A, GIALDRONI-GRASSI G, GRASSI C. Eskimo : an epidemiological simulation kinetic model for tuberculosis. *G Ital Chemioter* 1989, 36 : 1-10

AL-KASSIMI FA, AL-HAJJAJ MS, AL-ORAINY IO, BAMGBOYE EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction ? *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **152** : 1575-1578

AMERICAN THORACIC SOCIETY AND CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **161** : 1376-1395

BLOWER SM, MCLEAN AR, PORCO TC, SMALL PM, HOPEWELL PC et coll. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nat Med* 1995, **1** : 815-821

CDC. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 1996, **45** (RR-4) : 1-18

CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000, **49** (RR-6) : 1-51

CSHPF. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section des maladies transmissibles) relatif au traitement de la tuberculose-infection. Direction générale de la santé, Paris 2003. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers>

CTV. Guide des vaccinations. Comité technique des vaccinations, Direction générale de la santé, Paris 2003

FITZGERALD JM. Management of adverse reactions to Bacille Calmette-Guerin vaccine. *Clin Infect Dis* 2000, **31** : S75-S76

GHEBREMICHAEL S, KOIVULA T, HOFFNER S, ROMANUS V, PETRINI B et coll. Resistant tuberculosis is spreading in Sweden. Molecular epidemiological strain identification by « fingerprinting » can make the infection tracing easier. *Lakartidningen* 2002, **99** : 2618-2619, 2622-2623 [Article in Swedish]

GOH EH, FAM KL. A dynamic model of tuberculosis epidemiology for Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1981, **10** : 40-49

GREENBERG PD, LAX KG, SCHECHTER CB. Tuberculosis in house staff. A decision analysis comparing the tuberculin screening strategy with the BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis* 1991, **143** : 490-495

HARO SA. Method of measuring the « risk of infection » and its use as an indicator among BCG-vaccinated populations. *Bull Int Union Tuberc* 1984, **59** : 126-130

HERSH AL, TALA-HEIKKILA M, TALA E, TOSTESON AN, FORDHAM VON REYN C. A cost-effectiveness analysis of universal versus selective immunization with *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin in Finland. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003, **7** : 22-29

LÉVY-BRUHL D, DECHAMPEAUX A, MACCARIO J, ESCOFIER G, GARCIA A, GUÉRIN N. Évaluation épidémiologique et économique de la vaccination BCG en France. *BEH* 1996, **41**

LOBATO MN, MOHLE-BOETANI JC, ROYCE SE. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children younger than five years of age. *Pediatrics* 2000, **106** : E75 203

LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, DUMITRESCU N, VERRON M, COUVET E. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res* 1984, **21** : 107-193

LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, ENGBAER H, LANDMANN H et coll. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988, **63** : 47-59

MENZIES D. What does tuberculin reactivity after Bacille Calmette-Guerin vaccination tell us ? *Clin Infect Dis* 2000, **31** : S71-S74

MENZIES R, VISSANDJEE B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992, **145** : 621-625

MENZIES R, VISSANDJEE B, ROCHER I, ST GERMAIN Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med* 1994, **120** : 190-198

MILSTIEN JB, GIBSON JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO : a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ* 1990, **68** : 93-108

RAHMAN M, SEKIMOTO M, TAKAMATSU I, HIRA K, SHIMBO T et coll. Economic evaluation of universal BCG vaccination of Japanese infants. *Int J Epidemiol* 2001, **30** : 380-385

RIEDER HL. Bases épidémiologiques de la lutte antituberculeuse. Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, Paris 1999

ROMANUS V. The impact of BCG vaccination on mycobacterial disease among children born in Sweden between 1969 and 1993. Karolinska Institutet & Smittskyddsinstitutet, Stockholm 1995

ROMANUS V, FASTH A, TORDAI P, WIHOLM BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331 : implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993, **82** : 1043-1052

ROUILLON A, WAALER H. BCG vaccination and epidemiological situation : a decision making approach to the use of BCG. *Adv Tuberc Res* 1976, **19** : 64-126

SALPETER EE, SALPETER SR. Mathematical model for the epidemiology of tuberculosis, with estimates of the reproductive number and infection-delay function. *Am J Epidemiol* 1998, **147** : 398-406

SMITH KC, STARKE JR. Bacille Calmette-Guerin vaccine. In : Vaccines. PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA eds, W. B. Saunders Company, Philadelphia 1999

SUTHERLAND I, SPRINGETT VH. The effects of the scheme for BCG vaccination of schoolchildren in England and Wales and the consequences of discontinuing the scheme at various dates. *J Epidemiol Community Health* 1989, **43** : 15-24

TALA-HEIKKILA MM, TUOMINEN JE, TALA EO. Bacillus Calmette-Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157** : 1324-1327

TALA-HEIKKILA M, FORDHAM VON REYN C, HERSH AL, TOSTESON AN et coll. Evaluation of the Finnish newborn BCG vaccination programme. National Public Health Institute (KTL), Helsinki 2001

TURNBULL FM, MCINTYRE PB, ACHAT HM, WANG H, STAPLEDON R et coll. National study of adverse reactions after vaccination with bacille Calmette-Guerin. *Clin Infect Dis* 2002, **34** : 447-453

WAALER HT. A dynamic model for the epidemiology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1968, **98** : 591-600

WAALER HT. Model simulation and decision-making in tuberculosis programmes. *Bull Int Union Tuberc* 1970, **43** : 337-344

WAALER HT, PIOT MA. The use of an epidemiological model for estimating the effectiveness of tuberculosis control measures. Sensitivity of the effectiveness of tuberculosis control measures to the coverage of the population. *Bull World Health Organ* 1969, **41** : 75-93

WAALER HT, PIOT MA. Use of an epidemiological model for estimating the effectiveness of tuberculosis control measures. Sensitivity of the effectiveness of tuberculosis control measures to the social time preference. *Bull World Health Organ* 1970, **43** : 1-16

13

Impact épidémiologique de différentes options de vaccination en France

Dans le cadre de la politique vaccinale française, l'identification de modalités appropriées de réduction de la primovaccination BCG nécessite d'évaluer, à partir des caractéristiques épidémiologiques actuelles de la maladie et des données et expériences disponibles, l'impact prévisible d'une telle mesure sur l'épidémiologie de la tuberculose.

Critères épidémiologiques pour modifier la politique vaccinale

L'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) propose trois critères épidémiologiques, reflétant l'intensité de la transmission de la tuberculose, pour envisager l'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG chez les enfants :

- le taux d'incidence annuel moyen sur les 3 dernières années des cas BAAR¹⁶ positifs à l'examen microscopique direct des expectorations doit être inférieur à 5 cas pour 100 000 habitants, ou
- le taux d'incidence annuel moyen sur les 5 dernières années des cas de méningite chez les enfants de moins de 5 ans doit être inférieur à 1 cas pour 10 millions d'habitants, ou
- le risque annuel infectieux de tuberculose doit être inférieur à 0,1 %.

Ce dernier critère ne peut pas être mesuré dans un pays utilisant très largement la vaccination par le BCG.

À partir des données issues de la déclaration obligatoire (DO) de la tuberculose, il est possible d'estimer les valeurs actuelles françaises correspondant aux deux premiers critères.

16. BAAR : bacilles acido-alcoolo-résistants

Sur la période 2000-2002, le taux d'incidence annuel moyen des cas de tuberculose BAAR+ peut être évalué à 4,6 pour 100 000 habitants. Cependant, la comparaison des données de la DO avec celles du Centre national de référence pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux (CNR-SIM) a permis d'évaluer le taux d'exhaustivité de la déclaration des formes BAAR+ à 80 % (Lévy-Bruhl et coll., 2001). Le taux moyen de formes BAAR+ serait donc de 5,7 cas pour 100 000 habitants, soit légèrement supérieur au seuil proposé par l'UICMR pour envisager l'arrêt de la vaccination généralisée des enfants par le BCG.

Sur la période 1998-2002, le taux d'incidence annuel des cas de méningite tuberculeuse chez les enfants de moins de 5 ans peut être estimé, d'après les données de la DO, à 0,4 cas pour 10 millions d'habitants. Le taux d'exhaustivité de la déclaration concernant les méningites tuberculeuses de l'enfant n'est pas connu. Cependant, l'exhaustivité globale de la DO est estimée à 65 % et une récente étude réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et le CNR-SIM rapporte un taux d'exhaustivité pour les méningites tous âges confondus de 68 %. D'après ces estimations, il est possible d'affirmer que le taux réel d'incidence des méningites tuberculeuses de l'enfant de moins de 5 ans est certainement inférieur au seuil UICMR de 1 cas pour 10 millions d'habitants.

L'analyse détaillée des données de la déclaration obligatoire montre une grande hétérogénéité de l'épidémiologie de la tuberculose en France selon deux variables recueillies dans la fiche de notification : la nationalité et la région de domicile du cas.

Le tableau 13.I indique les taux d'incidence de la tuberculose pour les formes BAAR+ entre 2000 et 2002, calculés à partir des données de la DO selon ces deux critères. Les cas pour lesquels la nationalité n'était pas renseignée ont été alloués à chacune des deux catégories, française et étrangère, au prorata de leurs contributions respectives calculées à partir des fiches renseignées. Les données ont été corrigées de la sous-notification sur la base d'un taux d'exhaustivité des formes BAAR+ de 80 %. Le tableau montre que 3 régions (Île-de-France, Provence-Alpes-Côte-d'Azur et Bretagne) présentent un taux d'incidence supérieur au seuil UICMR décrit ci-dessus.

Ce même tableau montre également que, dans toutes les régions françaises, l'incidence chez les sujets de nationalité étrangère est très supérieure à celle des sujets de nationalité française – le ratio entre les deux taux d'incidence variant entre 3 et 15 – et est également très supérieure au seuil proposé par l'UICMR.

Trois scénarios (réduction de la vaccination, arrêt de la vaccination, maintien de la vaccination) sont présentés ci-dessous en mettant en relief la justification épidémiologique de chacun et les conséquences au plan épidémiologique en termes de nombre de cas additionnels de tuberculose toutes

Tableau 13.I : Taux d'incidence moyens* des formes BAAR+ (entre 2000 et 2002) selon la nationalité et par région en France métropolitaine (corrigés sur la base d'un taux d'exhaustivité de 80 %, identique pour les deux populations) (données InVS)

Régions	Nationalité		Total
	française	étrangère	
Île-de-France	7,9	57,2	13,5
Provence-Alpes-Côte-d'Azur	4,1	25,9	5,7
Bretagne	4,9	25,1	5,2
Languedoc-Roussillon	3,9	19,6	4,8
Haute-Normandie	3,6	34,2	4,5
Alsace	3,0	21,6	4,4
Basse-Normandie	3,8	20,6	4,1
Centre	3,1	23,4	3,9
Corse	1,6	24,1	3,8
Rhône-Alpes	3,0	15,9	3,8
Nord-Pas-de-Calais	3,1	20,5	3,7
Auvergne	3,4	12,6	3,7
Picardie	3,0	20,3	3,6
Franche-Comté	2,5	20,8	3,4
Champagne-Ardenne	2,8	15,1	3,3
Bourgogne	3,0	9,4	3,2
Pays de la Loire	2,8	25,3	3,1
Poitou-Charentes	2,9	15,2	3,1
Aquitaine	2,6	12,0	3,0
Lorraine	2,5	8,1	2,8
Midi-Pyrénées	2,3	13,9	2,8
Limousin	2,2	14,5	2,5
France métropolitaine	4,1	33,0	5,7

* pour 100 000 personnes

localisations et de formes sévères (méningite et milliaire) ainsi que d'infections à mycobactéries atypiques. De même, sont présentées les estimations chiffrées des effets indésirables pour chacun des scénarios.

Pour les calculs, une efficacité de la vaccination de 85 % contre les méningites et les miliaries et une efficacité de la vaccination de 75 % contre toutes les autres localisations ont été prises en compte. L'hypothèse la plus favorable à la vaccination a ainsi été prise en considération. En effet, il paraît important de ne pas sous-estimer le nombre de cas de tuberculose additionnels qu'induirait la mise en œuvre d'une politique de vaccination plus restrictive.

Les analyses rapportées dans ce chapitre ne concernent que la France métropolitaine. Une analyse spécifique aux départements d'outre-mer devrait être également menée.

Réduction de la vaccination : vaccination au sein des régions de forte incidence

D'après les données présentées dans le tableau 13.I, trois régions françaises (Île-de-France, PACA et Bretagne) présentent des taux d'incidence supérieurs au seuil proposé par l'UICMR.

Impact épidémiologique de la vaccination dans trois régions

Le calcul effectué en 2001 par l'InVS avait montré que le scénario consistant à maintenir la primovaccination dans les trois régions qui ne satisfont pas au critère de l'UICMR concernant l'incidence des formes BAAR+ éviterait entre 55 % et 85 % des cas de tuberculose pédiatrique actuellement évités par la vaccination généralisée des enfants (Lévy-Bruhl et coll., 2001).

Cette stratégie laisserait donc sans protection vaccinale les enfants à risque de tuberculose vivant en dehors de ces trois régions. Autrement dit, ce scénario laisserait survenir entre 15 % et 45 % des cas de tuberculose de l'enfant actuellement évités par la vaccination généralisée par le BCG.

Un choix limité aux trois régions citées pourrait être erroné. Il serait très difficile de justifier une politique vaccinale différente entre la Bretagne (taux d'incidence de $5,2/10^5$) et le Languedoc-Roussillon (taux d'incidence de $4,8/10^5$). De plus, le taux réel d'exhaustivité de la déclaration des formes BAAR+ n'est pas connu. Il se peut qu'il soit inférieur à 80 %. Dans ce cas, un nombre plus important de régions aurait une incidence des formes BAAR+ supérieure au seuil considéré.

Cette stratégie implique également une adaptation continue aux modifications de l'incidence annuelle de la tuberculose dans les différentes régions. Par ailleurs, les importants mouvements de population entre les régions, en particulier concernant l'Île-de-France (changements de domicile occasionnels ou déménagements), pourraient entraîner des difficultés majeures de mise en œuvre opérationnelle de la vaccination.

Impact sur les effets indésirables de la vaccination

Les principaux types d'effets secondaires du vaccin BCG sont les BCGites disséminées, qui selon la nature du déficit immunitaire de l'enfant peuvent être très graves voire mortelles, et les adénites locales ou régionales, beaucoup moins sévères mais dont le diagnostic est parfois difficile. En France, on

estime actuellement (communication de Jean-Laurent Casanova) qu'avec la vaccination généralisée surviennent 12 BCGites par année dont environ 4 associées aux déficits immunitaires combinés sévères (DICS). Le nombre d'adénites associées à la vaccination généralisée est estimé à un peu moins de 300 cas par année.

La vaccination réduite à trois régions entraînerait une diminution des effets indésirables tels que les BCGites généralisées et les adénites, soit environ 4 cas de BCGites en moins et 90 cas d'adénites en moins.

Réduction de la vaccination : vaccination ciblée sur les populations à risque

La stratégie de vaccination ciblée sur les populations à risque s'appuie sur les tendances récentes de l'évolution de l'épidémiologie de la tuberculose en France. En effet, l'incidence globale de la tuberculose continue de décroître chaque année, alors que le taux d'incidence dans les populations à risque continue de croître (Che et coll., 2004). Le tableau 13.I indique en effet que dans toutes les régions françaises, l'incidence chez les sujets de nationalité étrangère est très supérieure à celle des sujets de nationalité française et est également très supérieure au seuil proposé par l'UICMR pour arrêter ou réduire la vaccination.

Définition de la population à risque à vacciner

L'enquête « Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Île-de-France en 1997 »¹⁷ (Decludt, 2000) a permis de recueillir une information sur les trois principaux facteurs de risque que constituent le pays de naissance de l'enfant, celui de ses parents ainsi que l'existence d'un antécédent de tuberculose dans la famille. Dans l'analyse qui suit, ont été considérés comme pays de forte prévalence, les pays d'Afrique, d'Asie (à l'exception du Japon), d'Amérique centrale et du Sud ainsi que les pays de l'ex-URSS. Dans les deux tranches d'âges, 0-4 ans et 5-15 ans, la proportion des cas de tuberculose présentant au moins un de ces facteurs de risque est proche de 75 %.

La proportion d'enfants à vacciner répondant à au moins l'un de ces trois critères de risque peut être estimée à environ 12 % de chaque cohorte annuelle d'enfants soit de l'ordre de 85 000 enfants. Cette estimation s'appuie sur trois types de données : les données de l'enquête « Étude de l'histoire familiale » réalisée par l'Insee en 1999, qui permettent d'estimer à

17. Cette enquête a inclus durant 1 an tous les enfants de moins de 15 ans vus dans les hôpitaux de la région et mis sous traitement antituberculeux pour tuberculose ou infection tuberculeuse.

9 % la proportion des enfants de moins de 18 ans, nés en France, dont au moins un des parents est immigré d'un pays de haute endémicité tuberculeuse ; les données du recensement général de la population de 1999, qui permettent d'estimer à 1,3 % la proportion d'enfants de moins de 18 ans immigrés d'un pays de haute endémicité tuberculeuse ; les données de l'enquête en Île-de-France, qui montrent que 14 % des enfants ont un antécédent familial de tuberculose sans présenter aucun des autres facteurs de risque liés à la nationalité. La prise en compte d'une sous-estimation, par le recensement, de l'effectif des populations d'origine étrangère conduit à considérer que l'effectif de la population d'enfants vivant dans un milieu à risque devrait être d'environ 100 000 enfants par génération. Cette estimation doit être considérée avec prudence car elle a été établie à partir de données portant sur l'ensemble des enfants de moins de 18 ans et elle pourrait être remise en cause en cas d'évolution significative récente de la contribution des enfants immigrés ou issus de famille d'immigrés au sein de la population des enfants vivant en France.

Impact épidémiologique de la vaccination des populations à risque

D'après l'enquête menée en Île-de-France, la proportion des cas de tuberculose chez les enfants de 0-14 ans présentant au moins un des trois facteurs de risque définis ci-dessus est proche de 75 %. Sous l'hypothèse de la représentativité des cas sur lesquels a porté l'analyse, l'extrapolation de cette proportion de 75 % au niveau national permet d'estimer l'impact épidémiologique (augmentation du nombre de cas de tuberculose) qu'aurait la vaccination ciblée sur les enfants vivant dans des milieux à risque définis sur la base de ces trois facteurs.

Dans l'hypothèse du maintien de la couverture vaccinale à son niveau actuel (95 % à 6 ans), le nombre annuel de cas additionnels survenant dans la population à faible risque non vaccinée serait d'environ 200 dont environ 4 seraient des formes sévères (méningites et miliaires) (tableau 13.II).

Cependant, l'interruption de la vaccination généralisée des enfants pourrait conduire à une diminution de la couverture vaccinale des populations ciblées, ne serait-ce que par l'abrogation de l'obligation vaccinale. Cette diminution de la couverture vaccinale dans la population ciblée pourrait donc conduire à une augmentation du nombre de cas dans cette population.

En considérant un niveau de couverture vaccinale des enfants à risque de 50 %, le nombre annuel de cas additionnels serait de 286 dans cette population et il y aurait au total 486 cas dont 9 de méningite ou miliaire. Enfin, en considérant un niveau de couverture vaccinale de la population ciblée de 10 %, le nombre annuel de cas additionnels serait de 539 dans cette population, soit au total 739 cas dont 14 de méningite ou miliaire.

Tableau 13.II : Estimation du nombre annuel de cas additionnels de tuberculose pédiatrique induits par la vaccination des groupes à risque selon la couverture vaccinale

Nombre d'enfants vaccinés par génération*	Nombre de cas additionnels (% d'augmentation/incidence actuelle 0-14 ans)	
	toutes localisations (efficacité vaccinale de 75 %)	dont miliaires et méningites (efficacité vaccinale de 85 %)
avec une couverture vaccinale de 95 %	95 000	200 (51 %)
avec une couverture vaccinale de 50 %	50 000	486 (124 %)
avec une couverture vaccinale de 10 %	10 000	739 (188 %)

* en considérant qu'il y a 100 000 enfants par génération vivant dans un milieu à risque

Au total, dans l'hypothèse de la persistance de la couverture vaccinale actuelle (95 % à 6 ans), la vaccination de moins de 15 % des enfants permettrait d'éviter 75 % des cas actuellement évités par la vaccination généralisée.

L'ajout d'autres critères mineurs de vaccination, comme un séjour prolongé prévu en pays de forte endémicité, n'aurait qu'un impact marginal, tant en ce qui concerne l'augmentation de la population d'enfants à vacciner que celle du nombre de cas qui seraient évités.

La réduction de la vaccination aux populations à risque entraînera une augmentation des infections à mycobactéries atypiques chez l'enfant. On peut estimer que 308 cas additionnels seraient observés, ce qui porterait à 368 le nombre d'infections à mycobactéries atypiques. Ce chiffre sera augmenté si la couverture vaccinale actuelle (95 % à 6 ans) n'est pas préservée.

Impact sur les effets indésirables de la vaccination

La vaccination ciblée sur les populations à risque entraînerait une réduction du nombre d'effets indésirables liés à la vaccination. On peut estimer que la vaccination des populations à risque réduirait à 1 cas en moyenne le nombre de BCGites graves par année et à 40 le nombre annuel d'adénites associées à la vaccination BCG.

Arrêt de la vaccination

Les données épidémiologiques actuelles (incidence moyenne des formes BAAR+, incidence moyenne des méningites tuberculeuses) en France sont proches des valeurs seuils proposées par l'UICMR pour envisager l'arrêt de la vaccination généralisée.

Impact épidémiologique de l'arrêt de la vaccination

Un arrêt total de la vaccination aurait pour conséquence une augmentation des cas de tuberculose qui peut être estimée à 800 cas additionnels chez l'enfant de moins de 15 ans (tableau 13.III). Le nombre total de tuberculoses serait de 1 195, car aux 395 cas survenant avec la stratégie de vaccination généralisée actuelle s'ajouteraient ces 800 cas additionnels (600 cas dans le groupe des enfants à risque et 200 cas chez les autres enfants).

Parmi ces cas additionnels de tuberculose, 16 seraient des formes graves de méningite et miliaire tuberculeuses. Sachant que lors de la vaccination généralisée, 6 cas de méningite sont observés en moyenne par an, il y aurait au total 22 méningites tuberculeuses par an chez les enfants de 0 à 14 ans. On peut estimer que parmi les 16 cas additionnels de méningite, 12 affecteraient des enfants appartenant au groupe à risque (population d'origine étrangère) et 4 affecteraient des enfants n'appartenant pas au groupe à risque. Il est cependant probable que le nombre de formes sévères additionnelles soit sous-estimé, dans la mesure où les méningites et surtout les miliaries tuberculeuses ne sont pas toujours identifiées en tant que telles dans les fiches de déclaration obligatoire. Les calculs du nombre de cas de tuberculose induits par la suppression du BCG sont effectués dans l'hypothèse d'une efficacité clinique du vaccin de 85 % contre les méningites et les miliaries et de 75 % contre toutes les autres localisations. Même dans l'hypothèse d'une efficacité de 75 % contre les méningites et les miliaries et de 50 % contre toutes les autres localisations, le nombre de cas additionnels induits par l'interruption de toute activité de vaccination BCG serait de plus de 300 cas (80 en cas de vaccination ciblée).

Tableau 13.III : Estimation du nombre annuel de cas de tuberculose pédiatrique additionnels induits par l'arrêt de la vaccination BCG

Nombre de cas additionnels (% d'augmentation/incidence actuelle 0-14 ans)	
toutes localisations (efficacité vaccinale de 75 %)	miliaries et méningites (efficacité vaccinale de 85 %)
802 (204 %)	16 (272 %)

Une autre conséquence de l'arrêt de la vaccination concerne les infections à mycobactéries atypiques. Le BCG ayant une efficacité clinique vis-à-vis des mycobactéries atypiques, l'arrêt de la vaccination induirait en France environ 343 cas additionnels d'infection à mycobactéries atypiques. S'ajoutant aux 60 cas actuels, le nombre total d'infections à mycobactéries atypiques serait de 403.

214 Les conséquences des expériences européennes d'interruption de la vaccination peuvent être rappelées. L'arrêt de la vaccination en Suède en 1975, alors

que la situation épidémiologique et l'existence de groupes à risque étaient comparables à celles de la France aujourd'hui, a entraîné une augmentation du nombre de cas de tuberculose chez les enfants les plus à risque d'exposition (incidence multipliée par 15 environ pour les enfants nés en Suède de parents étrangers entre 1975 et 1980) (Romanus et coll., 1992). Cependant, l'arrêt de la vaccination n'a pas modifié la poursuite de la tendance décroissante de l'incidence globale de la tuberculose. L'expérience suédoise a montré également dans les cinq années qui ont suivi l'arrêt de la vaccination une augmentation de 81 cas d'infections extra-pulmonaires à mycobactéries atypiques chez les moins de 15 ans (alors que 2 cas seulement avaient été enregistrés entre 1969 et 1974) (Romanus et coll., 1995).

Suppression des effets indésirables

L'arrêt total de la vaccination permettrait d'éviter 12 BCGites généralisées par an dont 4 sont liées aux déficits immunitaires combinés sévères. Il faut rappeler que les BCGites généralisées se soignent mal : il n'y a pas de guérison sans greffe de moelle pour les enfants atteints de DICS. Un enfant atteint d'un DICS non traité a une espérance de vie de 12-18 mois ; 60-70 % des DICS greffés ont une espérance de survie de 30 ans.

L'arrêt de la vaccination éliminerait également les adénites locales ou régionales liées à l'injection, dont le nombre correspond à un peu moins de 300 cas par année. Ces adénites sont généralement peu sévères mais il peut être difficile de faire le diagnostic d'une adénite liée à la vaccination.

Maintien de la vaccination généralisée

Pour la période 2000-2002, le taux d'incidence des tuberculoses BAAR+ ($5,7/10^5$, en considérant un taux d'exhaustivité de la DO de 80 %) est légèrement supérieur au seuil proposé par l'UICMR pour envisager l'arrêt de la vaccination généralisée des enfants par le BCG. Ce taux peut donc justifier le maintien de la vaccination généralisée.

Impact épidémiologique du maintien de la vaccination généralisée

Le maintien de la vaccination généralisée permet d'éviter chaque année 200 cas de tuberculose dont 4 cas de méningite ou miliaire tuberculeuse par rapport à la vaccination ciblée, et plus de 800 cas de tuberculose dont 16 cas de méningite ou miliaire par rapport à l'arrêt de la vaccination (tableau 13.IV).

Impact du maintien de la vaccination sur les effets indésirables

Le maintien de la vaccination généralisée des enfants induirait la poursuite de la survenue chaque année de plusieurs cas de BCGites disséminées (12 cas 215

Tableau 13.IV : Estimation du nombre annuel de cas de tuberculose évités par le maintien de la vaccination généralisée par rapport à la vaccination ciblée sur les populations à risque ou à l'arrêt de la vaccination

Estimation du nombre de cas évités (par rapport à la vaccination ciblée et par rapport à l'arrêt de la vaccination)	
Toutes localisations (avec une efficacité vaccinale de 75 %)	Méningites et miliaires (avec une efficacité vaccinale de 85 %)
200/802	4/16

par année) et d'adénites (un peu moins de 300 cas). Les BCGites disséminées sont souvent de mauvais pronostic, survenant notamment chez des jeunes nourrissons atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère non encore diagnostiqué (environ 4 cas de BCGites disséminées par an chez des enfants atteints de DICS) et qui pour la plupart sont à faible risque de tuberculose (Casanova, communication personnelle).

En conclusion, au-delà de l'appréciation de la balance bénéfique/risque de la vaccination BCG des enfants à faible risque d'exposition à la tuberculose, la décision du maintien ou non de la vaccination généralisée des enfants devra considérer l'impact qu'aurait une vaccination ciblée sur les enfants vivant dans un milieu à risque sur la couverture vaccinale de ces derniers. Cette décision devra prendre en compte deux éléments nouveaux dont l'influence sur la couverture vaccinale pourrait être importante :

- l'issue des réflexions actuellement en cours concernant une éventuelle remise en cause du principe de l'obligation vaccinale dont l'abrogation pourrait entraîner une diminution de la couverture vaccinale ;
- la décision de l'unique producteur de vaccin BCG par multipuncture d'arrêter la production de ce produit, utilisé en France pour plus de 90 % des primovaccinations BCG. La voie intradermique constitue une technique d'administration délicate à laquelle la très grande majorité des médecins vaccinateurs français ne sont pas habitués. Elle induit de plus un taux plus élevé d'effets secondaires loco-régionaux que la multipuncture.

BIBLIOGRAPHIE

DECLUDT B. Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Île-de-France en 1997. Institut de veille sanitaire, décembre 2000

CHE D, CAMPESE C, DECLUDT B. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2002. *BEH* 2004, 4 : 13-16

LÉVY-BRUHL D, BARRAULT Y, DECLUDT B, SCHWOEBEL V. Impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France. Institut de veille sanitaire, 2001

ROMANUS V, SVENSSON A, HALLANDER HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tuber Lung Dis* 1992, **73** : 150-161

ROMANUS V, HALLANDER HO, WAHLEN P, OLINDER-NIELSEN AM, MAGNUSSON PH, JUHLIN I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tuber Lung Dis* 1995, **76** : 300-310

Synthèse

La tuberculose, important problème de santé publique dans le monde, a conduit l'OMS à inciter les gouvernements à promouvoir un programme national de lutte contre cette maladie. Dans les pays en développement, où il y a une forte endémie de tuberculose, la vaccination des nouveau-nés par le BCG est une action déterminante de ce programme, l'amélioration de l'efficacité du vaccin est considérée comme une priorité mondiale.

Dans les pays industrialisés, l'existence d'une politique vaccinale au sein du programme est variable. Certains pays ont en effet privilégié la détection précoce des cas, le traitement des cas contagieux et la thérapie préventive des personnes infectées plutôt que la vaccination. En France, pays de forte tradition vaccinale, la vaccination par le BCG est obligatoire pour l'entrée en collectivité des enfants et la couverture vaccinale est élevée (95 % à 6 ans). En application d'un décret et d'un arrêté publiés en juillet 2004, une seule vaccination est désormais préconisée et les tests tuberculiniques ne sont plus effectués pour contrôler la vaccination.

Il est difficile de distinguer le rôle spécifique de la vaccination dans l'impact global des programmes sur le contrôle de la tuberculose. Il est cependant universellement admis que la vaccination protège les jeunes enfants contre les formes sévères de tuberculose (méningite et miliaire). Par ailleurs, l'efficacité de la vaccination par le BCG a pu être évaluée dans certains pays où l'interruption des programmes de vaccination s'est traduite par une augmentation du nombre de cas de tuberculose.

Plusieurs pays d'Europe à faible incidence de tuberculose ont arrêté la primo-vaccination ou pratiquent une vaccination ciblée sur des groupes à risque. L'efficacité de la stratégie de vaccination sélective est dépendante de la couverture vaccinale obtenue dans ces groupes cibles et donc de la capacité à les identifier et à les vacciner.

En France, l'incidence moyenne des cas déclarés, de l'ordre de 11 pour 100 000, est équivalente à l'incidence moyenne en Europe occidentale. Ce chiffre global cache une disparité importante, géographique mais surtout entre les populations natives et étrangères. À Paris, l'incidence des cas déclarés est 5 fois plus forte que l'incidence moyenne nationale. En France, dans les populations étrangères issues de pays à forte endémie, l'incidence, environ 10 fois supérieure à celle des populations autochtones, est en augmentation (de près de 20 % par an pour la population des 15-24 ans).

Avant d'envisager un changement de stratégie vaccinale, il apparaît primordial en premier lieu d'en étudier les conséquences au plan épidémiologique en s'appuyant sur les données actuelles (en considérant leur évolution éventuelle) et les expériences d'autres pays placés dans les mêmes conditions. Cette analyse ne constitue qu'une première étape, elle devrait s'accompagner d'une évaluation de la disponibilité et de l'efficacité des autres éléments du dispositif de lutte contre la tuberculose qui prennent toute leur importance : contrôle des patients susceptibles de transmettre la maladie ; chimiothérapie préventive pour les patients infectés. Ces dispositifs devraient donc être renforcés en France avant toute modification de la stratégie vaccinale.

Les progrès très importants des connaissances réalisés grâce à l'approche moléculaire de la tuberculose et à une meilleure compréhension des mécanismes de la réponse immunitaire auront des applications à plus ou moins court terme pour le dépistage, le traitement et la prévention, en particulier vaccinale. Ces évolutions sont évidemment à prendre en considération dans les perspectives d'évolution du programme de lutte contre la tuberculose.

La tuberculose de l'enfant témoigne toujours d'une infection récente à partir d'un adulte

Mycobacterium tuberculosis, découvert en 1882 par Robert Koch, est l'agent responsable de la tuberculose (TB). L'inhalation des bactéries en suspension dans l'air constitue en pratique le seul mode de contamination, en particulier au cours d'un contact rapproché. Les bactéries se déposent au niveau des alvéoles pulmonaires et sont phagocytées par des macrophages dans lesquels elles meurent ou bien restent quiescentes ou encore se multiplient. Dans ce dernier cas, les macrophages sont détruits et les bactéries libérées. Elles sont alors de nouveau phagocytées par d'autres macrophages et des cellules dendritiques. Les bactéries ingérées par les cellules dendritiques sont transportées par les canaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques régionaux. Dans ces ganglions, les cellules dendritiques infectées sont alors capables d'induire la sélection et l'expansion clonale de lymphocytes T (thymodépendants) spécifiques. Après une période de quelques jours à plusieurs semaines, ces lymphocytes T spécifiques quittent le ganglion drainant initial et vont migrer vers le ou les foyers infectieux initiaux où ils entraînent une réaction inflammatoire en reconnaissant les antigènes de bactéries tuberculeuses vivantes ou mortes. Un foyer infectieux local appelé tubercule se constitue ainsi progressivement. Il contient des macrophages vivants, dégénérés ou fusionnés (cellules géantes), des bactéries et des lymphocytes. Ce tubercule peut devenir un granulome avec nécrose centrale et fibrose.

220 Dans la plupart des situations, le développement d'une immunité cellulaire spécifique, dans laquelle diverses catégories de lymphocytes T jouent un rôle

majeur, limite la multiplication bacillaire. Le sujet reste asymptomatique. Cet état est défini comme la tuberculose infection (TB infection), encore appelée infection tuberculeuse latente ou primo-infection, qui témoigne de la rencontre avec *M. tuberculosis*. Elle se traduit par une réaction d'hypersensibilité de type retardé à la tuberculine ou à des protéines partiellement purifiées qui en sont dérivées (PPD). Il s'agit du « virage » des réactions tuberculiniques qui s'accompagne d'un examen clinique normal, d'une radiographie thoracique normale et d'une bactériologie négative.

Dans certains cas, la multiplication bacillaire est mal contrôlée et une tuberculose active apparaît. C'est la maladie tuberculeuse, encore appelée tuberculose maladie (TB maladie), ou tuberculose. Elle peut se développer soit dans les suites immédiates de l'infection, soit après plusieurs années. La maladie s'accompagne de signes cliniques et/ou radiologiques et/ou d'une bactériologie positive. Le passage de la TB infection à la TB maladie dépend de très nombreux facteurs. En dehors de tout contexte de dépression immunitaire, environ 5 % des adultes ayant présenté une infection tuberculeuse développent une maladie tuberculeuse dans les deux ans qui suivent l'infection, et 5 % supplémentaires développeront une maladie tuberculeuse au cours de leur vie. Le risque d'évolution vers la TB maladie est accru chez les personnes immunodéprimées en particulier en cas d'infection par le VIH.

Les enfants sont contaminés par les adultes présentant la forme pulmonaire de la maladie. Ainsi, une tuberculose de l'enfant témoigne toujours d'une infection récente à partir d'un adulte. C'est donc un indicateur de circulation du bacille tuberculeux et un indicateur d'échec du dépistage et de la prise en charge de la tuberculose chez les adultes. Chez l'enfant, la TB maladie se développe dans les suites immédiates d'une infection. Le nombre de mycobactéries est relativement faible (aussi la preuve bactériologique est-elle peu fréquente). Parmi les 73 cas de TB maladie de l'enfant rapportés dans une étude effectuée en Île-de-France en 1997¹⁸, 10 (14 %) avaient un examen microscopique positif et 25 (34 %) une culture positive. L'enfant est donc bien moins souvent contagieux que l'adulte.

Le risque de passage de la TB infection à la TB maladie est d'autant plus important que l'enfant est plus jeune : 43 % avant l'âge de 1 an, 24 % entre 1 et 5 ans et 16 % chez les adolescents entre 14 et 15 ans. Le risque de développer une forme grave (forme disséminée, miliaire, méningite) est tout particulièrement important chez le nourrisson. La TB infection ne se traduit que par la positivité des réactions tuberculiniques. Dans 20 à 60 % des cas selon les séries, la TB maladie chez l'enfant est asymptomatique. Lorsqu'elle est symptomatique, les signes sont non spécifiques. Il est donc essentiel de penser à la tuberculose devant tout contexte à risque (familles de migrants

18. Cette enquête a inclus tous les enfants de moins de 15 ans vus dans les hôpitaux publics de la région parisienne en 1997 et mis sous traitement antituberculeux (pour tuberculose maladie ou infection).

des pays à haute prévalence, milieux sociaux défavorisés, familles ayant des difficultés d'accès aux soins, familles avec des personnes infectées par le VIH) et devant toute situation clinique, en particulier respiratoire, qui traitée de façon correcte n'évolue pas normalement. La recherche d'un contaminateur dans l'entourage proche et la recherche chez lui des signes cliniques évocateurs sont essentielles et constituent un élément très important pour le diagnostic de tuberculose de l'enfant et la prise en charge de tous les enfants de l'entourage. On estime qu'en moyenne un sujet dont l'expectoration est positive à l'examen microscopique direct infecte 10 personnes en un an.

En France, chez l'adulte, les tuberculoses à localisation thoracique sont les plus fréquentes avec essentiellement des tuberculoses pulmonaires (environ 70 % des cas). Parmi les 30 % de tuberculoses dites extra-pulmonaires, environ 10 % sont associées à une atteinte pulmonaire. Les tuberculoses actives (examen microscopique direct positif) sont responsables de la dissémination de l'infection et de la maladie. Chez l'enfant, l'enquête effectuée en Île-de-France en 1997 rapporte que le site de la maladie était pulmonaire dans 49 % des cas, extra-pulmonaire isolé dans 37 % des cas, pulmonaire et extra-pulmonaire dans 14 % des cas. Dans les formes localisées, les tuberculoses ganglionnaire, ostéo-articulaire et urogénitale sont les plus fréquentes. La tuberculose neuroméningée comprend la méningite tuberculeuse avec une dizaine de cas déclarés en France entre 1998 et 2000 chez les moins de 15 ans – dont plus de la moitié chez des enfants de moins de 5 ans – et le tuberculome cérébral. La miliaire tuberculeuse correspond à une dissémination hématogène du bacille tuberculeux responsable d'une atteinte diffuse.

L'adénite est l'expression la plus fréquente des infections à mycobactéries non tuberculeuses chez l'enfant

Parmi la cinquantaine d'espèces de mycobactéries qui ont été décrites, une douzaine semble responsable d'infections humaines. Chez l'homme, outre les mycobactéries au pouvoir pathogène bien établi que sont *M. leprae*, *M. ulcerans* et les espèces appartenant au complexe *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*), il existe des mycobactéries atypiques (groupées actuellement sous le vocable de mycobactéries non tuberculeuses : MNT) qui sont très largement présentes dans notre environnement et sont responsables de maladies localisées ou disséminées.

Les MNT contenues dans l'eau ou la poussière infectent l'homme par voie cutanée, pulmonaire ou digestive, le plus souvent à partir d'aérosols. Le complexe *Mycobacterium avium-intracellulare* comprend deux espèces génétiquement distinctes *M. avium* et *M. intracellulare*. Le nombre de mycobactérioses (terme utilisé pour les maladies produites par les mycobactéries atypiques), essentiellement dues à *M. avium*, était en augmentation jusqu'en 1996. Les patients infectés par le VIH ont contribué fortement à cette

augmentation. Les mycobactérioses disséminées à *M. avium-intracellulare* étaient devenues fréquentes chez les sujets atteints de sida. Le facteur de risque majeur est l'importance de l'immunodépression. L'incidence générale des mycobactérioses à *M. avium-intracellulare* était de 11 % dans une série de 196 enfants infectés par le VIH et elle atteignait 24 % chez ceux ayant un nombre de lymphocytes CD4⁺ inférieur à 100/mm³. Cependant, depuis l'utilisation des antirétroviraux majeurs, l'immunodépression étant mieux contrôlée, le nombre des mycobactérioses est en nette diminution.

Les MNT sont responsables de divers types de pathologies. La maladie pulmonaire chronique est due avant tout au complexe *M. avium-intracellulare*. Chez l'enfant, cette atteinte est exceptionnelle sauf en cas de mucoviscidose ou de sida. Entre l'âge de 1 et 5 ans, l'adénite est la localisation la plus fréquente des infections à MNT. Il s'agit d'adénopathies superficielles, le plus souvent cervicales, sous-maxillaires, ou prétragiennes voire axillaires. Environ 60 % des cas prouvés par la culture sont dus à *M. avium*. Chez l'enfant avant 12 ans, 90 % des adénopathies cervicales induites par des mycobactéries sont dues aux mycobactéries atypiques et 10 % à *M. tuberculosis*. Après 12 ans et chez l'adulte, le rapport s'inverse.

Les atteintes cutanées surviennent classiquement au niveau du site d'inoculation de la mycobactérie, en l'absence d'immunosuppression. Les formes les plus fréquentes sont dues à *M. marinum* (granulome des piscines et maladie des aquariums). Chez les patients immunodéprimés, il peut exister des lésions cutanées multiples.

La proximité du contact avec un sujet tuberculeux adulte (bacillifère) est l'élément déterminant du risque d'infection par *M. tuberculosis*

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer le risque d'exposition à *M. tuberculosis* mais également le risque de faire une infection chez un sujet exposé et enfin le risque de développer une maladie à partir d'une infection.

Le risque d'exposition dépend de la prévalence de la tuberculose pulmonaire active dans la population considérée. La contagiosité est d'autant plus importante que le nombre de bacilles présents dans l'expectoration est élevé et donc que le contaminateur est bacillifère, c'est-à-dire que son expectoration montre des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) à l'examen microscopique. Le caractère non bacillifère chez l'adulte n'exclut pas la contagiosité, qui est cependant beaucoup plus faible. Le risque de contamination est aussi influencé par plusieurs facteurs dont le plus important est la promiscuité (densité de population et proximité des contacts).

Plusieurs facteurs déterminent le risque d'être infecté. Tout d'abord, le risque dépend de la contagiosité du sujet source qui est fonction de la fréquence de

la toux et de la densité des bacilles dans l'expectoration. Il est possible que le degré de pathogénicité intrinsèque de la souche joue également un rôle important. Le degré d'exposition, qui est déterminé par la proximité du contact entre le sujet susceptible et le sujet tuberculeux, est également un élément important du risque d'infection.

Il existe plusieurs facteurs de risque de développer une TB maladie une fois infecté (âge, caractère récent de l'infection, genre...) mais le plus important actuellement est l'existence d'un déficit immunitaire, en particulier secondaire à une infection par le VIH. La maladie tuberculeuse chez un adulte est le plus souvent le résultat d'une (ré)infection récente lorsqu'il appartient à une population à haut risque de transmission, alors qu'elle est le plus souvent le résultat d'une réactivation dans une population à bas risque de transmission.

Il existe des facteurs génétiques de susceptibilité à la maladie tuberculeuse

L'expression de la maladie résulte de la relation hôte – pathogène et des facteurs de l'environnement. La grande majorité des individus infectés ne développent pas de maladie. Dans le tragique épisode de Lübeck en 1930, où plus de 250 bébés ont été contaminés par *M. tuberculosis* virulent injecté à la place du BCG, quelque 180 enfants ont survécu. Ceci a laissé supposer qu'il existait des facteurs génétiques de susceptibilité ou de résistance. Par ailleurs, une incidence particulièrement élevée de tuberculose a été observée lors d'épidémies dans les populations amérindiennes qui n'avaient pas une longue histoire d'exposition au bacille, suggérant que dans les autres populations une sélection génétique des résistants à la tuberculose s'était déjà produite. Enfin, des études réalisées chez des jumeaux ont montré un taux de concordance pour la maladie plus grand pour les sujets monozygotes que pour les dizygotes.

Chez l'homme, l'identification de gènes prédisposant à une maladie multifactorielle comme la tuberculose repose sur l'utilisation d'analyses de liaison génétique et d'études d'association.

Les analyses de liaison sont utilisées pour localiser une région chromosomique contenant un ou quelques gènes d'intérêt. Les étapes suivantes consistent à tester directement, par des études d'association, le rôle du polymorphisme de gènes candidats situés dans les régions ainsi localisées. Les études d'association ont pour principe général de comparer la fréquence des polymorphismes entre des sujets malades et des sujets sains (infectés et non infectés). Dans tous les cas, le rôle d'un polymorphisme ne peut être validé que par des études fonctionnelles, soulignant la complémentarité indispensable des études d'épidémiologie génétique et de génétique moléculaire.

L'ensemble des mécanismes de la résistance à la maladie tuberculeuse n'est pas connu avec certitude. Tous les mécanismes associés à l'immunité innée et l'immunité acquise peuvent être impliqués aux différentes étapes de l'infection et de la maladie ; ainsi en est-il de la présentation par les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, l'activation des macrophages, la sécrétion par les lymphocytes T des cytokines et la formation du granulome.

La 1,25-dihydroxyvitamine D3 ($1,25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$) est une hormone immuno-modulatrice. Son effet régulateur sur l'immunité vis-à-vis de la tuberculose est suspecté depuis longtemps. Il existe effectivement des liens d'ordre épidémiologique entre tuberculose et déficit en vitamine D. Il a été montré que les prévalences de la carence en vitamine D et de la tuberculose sont élevées chez des migrants d'origine asiatique (Gujarati) au Royaume-Uni. La vitamine D exerce ses effets en se liant à un récepteur exprimé sur les monocytes et les lymphocytes B et T activés. Des polymorphismes du gène de ce récepteur (génotype *tt* chez les homozygotes) ont été corrélés au taux sérique de $25 \text{ (OH)} \text{ D}_3$ et à la densité minérale osseuse. D'après des études cas-témoins, le génotype *tt* était sous-représenté chez les patients tuberculeux en Gambie et chez les Gujarati atteints de tuberculose à Londres.

Des études d'association entre la résistance à la tuberculose et le polymorphisme du gène appelé « *natural resistance-associated macrophage protein 1* » ou *NRAMP1* semblent indiquer qu'il s'agit d'un gène de susceptibilité à la tuberculose chez l'homme, cependant sa contribution à la susceptibilité génétique globale à la tuberculose chez l'homme est faible.

Une association entre la tuberculose et le polymorphisme du gène de l'interleukine 1β (*IL-1 β*) et de l'antagoniste de son récepteur (*IL-1Ra*) a été rapportée chez les patients d'origine Gujarati vivant en Angleterre, mais les allèles prédisposant à la tuberculose ont des effets modérés.

Plusieurs études récentes ont mis en évidence une association entre la tuberculose et un polymorphisme du gène de l'interféron γ . En revanche, les données sont divergentes en ce qui concerne le gène du *tumour necrosis factor α* et celui de l'interleukine 10.

Enfin, des loci de susceptibilité ont été identifiés dans des familles de Gambie et d'Afrique du Sud sur les chromosomes 15q et Xq.

L'ensemble de ces données montre qu'il existe effectivement une susceptibilité génétique à la tuberculose et qu'elle est polygénique. Les études en cours devraient conduire à une meilleure compréhension de ce phénomène.

De nouveaux outils contribuent à la compréhension du pouvoir pathogène de *M. tuberculosis* et de l'effet protecteur du vaccin

Le développement de nouveaux outils génétiques et le décryptage de la séquence du génome de *M. tuberculosis* H37Rv ont fait considérablement progresser nos connaissances sur cette bactérie, tant sur son organisation génétique que sur les mécanismes moléculaires pathogéniques mis en jeu par *M. tuberculosis* pour infecter l'hôte, ainsi que sur l'effet protecteur du vaccin BCG.

Contrairement aux autres bactéries pathogènes, *M. tuberculosis* ne possède pas de facteur de virulence classique, de type toxine. Plusieurs approches ont été utilisées pour déterminer les bases moléculaires de son pouvoir pathogène. La génétique moléculaire avec la méthode STM (*signature-tagged transposon mutagenesis*) a permis de rechercher directement chez la souris des souches atténuées pour la pathogénicité.

La génomique, c'est-à-dire l'identification systématique de tous les gènes d'une cellule par séquençage de l'ADN et analyse bioinformatique, a permis de mettre en évidence que le chromosome de *M. tuberculosis* était circulaire et qu'il contenait 4 411 529 paires de bases codant pour environ 4 000 gènes. La séquence complète du génome a révélé qu'un nombre très important de gènes était consacré à la synthèse, la modification et la dégradation des lipides, et a également permis d'identifier de nombreux gènes codant pour les protéines d'une nouvelle famille (protéines PE et PPE respectivement caractérisées par des motifs de proline-acide glutamique et proline-proline-acide glutamique dans la partie aminoterminal) très abondantes chez *M. tuberculosis*.

Des analyses comparatives ont révélé des polymorphismes intéressants. Plusieurs régions de différence (RD1-RD14), codant pour environ 140 protéines, sont absentes chez *M. bovis* BCG, la souche vaccinale, par rapport à la souche virulente *M. tuberculosis* H37Rv. La région RD1 est la seule région absente dans les souches atténuées de *M. bovis* BCG et de *M. microti* (inoffensive pour l'homme, comme le BCG), mais elle est présente chez tous les autres membres du complexe *M. tuberculosis*. Lors de la réintroduction de la région RD1 par complémentation dans le BCG et dans *M. microti*, la pathogénicité de ces deux souches vaccinales est partiellement restaurée. En revanche, la réintroduction de cinq autres régions de différence (RD3, RD4, RD5, RD7, RD9), suspectées d'être impliquées dans la pathogénicité, ne semble pas avoir d'effet sur le pouvoir pathogène de ces deux souches. Comme la région RD1 comprend aussi le gène codant pour l'antigène protéique ESAT-6, fortement reconnu par les lymphocytes T humains, il est maintenant évident que toutes les souches vaccinales employées à grande échelle dans l'histoire de la vaccination contre la tuberculose étaient

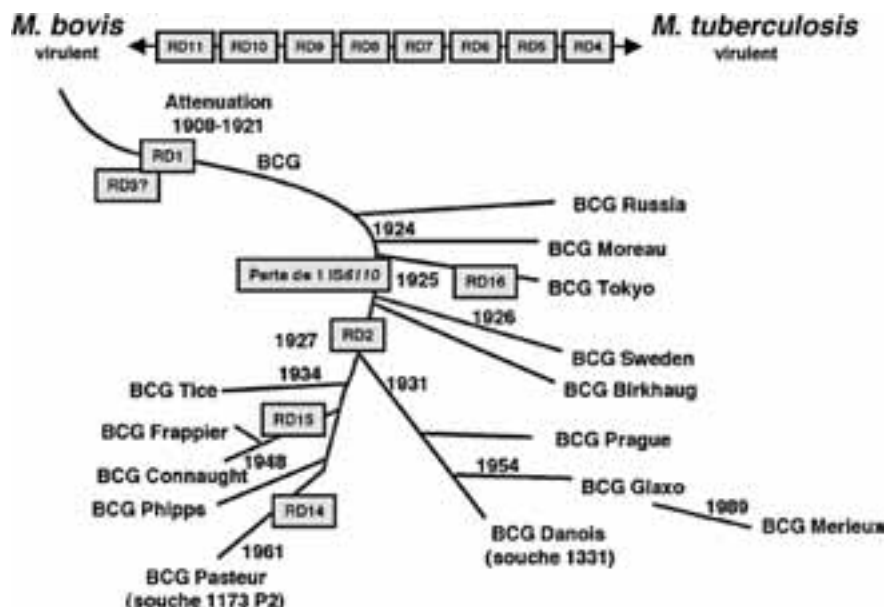
dépourvues de cet important antigène. Dès lors, les protéines de la région RD1 sont considérées comme des cibles potentiellement très intéressantes dans la prévention (antigène protecteur), le diagnostic (remplaçant la tuberculine) et la thérapie (cible de médicament).

De plus, des études recherchant la présence ou l'absence des régions RD chez un plus grand nombre de souches du complexe *M. tuberculosis* ont permis de définir des relations phylogénétiques entre les différents membres du complexe et de proposer un nouveau schéma de l'évolution des bacilles tuberculeux, remettant en question l'hypothèse souvent présentée selon laquelle *M. bovis* serait l'ancêtre de *M. tuberculosis*. Le séquençage de *M. tuberculosis* H37Rv est également en faveur de cette remise en question. L'ensemble de ces informations est donc disponible pour identifier de nouvelles cibles potentielles de médicaments antituberculeux.

La comparaison de la pathogénicité de différentes souches de *M. tuberculosis* a montré que la souche HN878 appartenant à la famille de *M. tuberculosis* nommée « Beijing » était d'une grande pathogénicité. Il est suggéré sur la base d'observations épidémiologiques, mais les preuves expérimentales n'ont pas été établies à ce jour, que l'effet protecteur du BCG vis-à-vis des souches de la famille Beijing serait inférieur à celui observé vis-à-vis des autres souches de *M. tuberculosis*.

Les souches de BCG actuelles dérivent toutes de la souche atténuée de *M. bovis* de Calmette et Guérin obtenue au début du XX^e siècle. Après la distribution de cette souche dans différents laboratoires du monde, les passages ultérieurs sur les milieux de culture effectués dans ces laboratoires (avant l'introduction de la lyophilisation des souches) ont entraîné des modifications génétiques supplémentaires, comme des délétions, des mutations ponctuelles ou des duplications. L'analyse des modifications génétiques combinée aux données historiques sur la distribution des souches de BCG permet aujourd'hui de différencier précisément ces souches de BCG entre elles et d'établir un contrôle de qualité moléculaire pour la production du vaccin. Ceci pourrait également aider à déterminer si certaines souches de BCG ont un pouvoir protecteur plus important.

L'analyse épidémiologique des cas de tuberculose a longtemps été basée sur la description des cas, l'appréciation de leur contagiosité et le dépistage de l'infection dans l'entourage de ces cas, en particulier par des tests tuberculiniques. Le faible pouvoir discriminant de différents marqueurs phénotypiques (lysotypie et profil de résistance aux antituberculeux) a motivé la mise au point de plusieurs techniques génotypiques permettant de comparer des souches de *M. tuberculosis* sur la base de leur génome pour en établir la similitude. Le but est de contribuer à l'étude de la transmission de la tuberculose dans les institutions (hôpitaux, prisons, foyers pour personnes sans domicile fixe...) et dans la communauté, en complément des méthodes épidémiologiques traditionnelles (recherche de contacts entre les malades) qui restent indispensables.



Arbre généalogique des différentes sous-souches de BCG, basé sur la date de leur distribution et leurs caractéristiques moléculaires (d'après Behr et Small, 1999 ; Oettinger et coll., 1999)

L'analyse par *restriction fragment length polymorphism* (RFLP) est la méthode de référence. Elle consiste à déterminer le nombre et la taille des fragments de restriction, obtenus à partir de l'ADN chromosomique, qui sont porteurs de séquences d'insertion IS6110 spécifiques du complexe *M. tuberculosis*. En effet, les copies IS6110 sont en nombres et localisations variables selon les souches. Les applications sont nombreuses : étude d'une contamination croisée au laboratoire, étude des souches de bacilles tuberculeux successivement isolées chez un même malade faisant plusieurs épisodes de tuberculose, étude de la transmission de la tuberculose dans des communautés fermées, étude de la transmission de la tuberculose dans la population générale. Si les empreintes sont différentes, cela signifie qu'il s'agit de souches différentes et exclut un lien épidémiologique entre les cas. Si les empreintes sont identiques, cela signifie qu'il s'agit de souches non différentes (mais pas nécessairement identiques) et n'exclut pas, mais ne prouve pas, un lien épidémiologique entre les cas. D'autres méthodes (*spoligotyping*, MIRU-VNTR, *RD-analysis*) sont également utilisées pour la caractérisation moléculaire des isolats cliniques de *M. tuberculosis*.

La génomique générale, la génomique comparative et fonctionnelle des mycobactéries ainsi que les disciplines associées ont apporté une masse d'informations nouvelles qui vont contribuer, sans aucun doute, au développement de nouveaux agents antituberculeux et préventifs. Néanmoins,

malgré ces avancées impressionnantes, le remplacement du vaccin actuel par de nouveaux vaccins va encore nécessiter de nombreuses années. Une meilleure connaissance des bases moléculaires de *M. tuberculosis* et du BCG est donc indispensable pour le contrôle de qualité du BCG, l'identification et le typage des souches de *M. tuberculosis* et du BCG, ainsi que pour le diagnostic des infections.

L'examen des expectorations au microscope et la mise en culture demeurent les méthodes clés du diagnostic de la maladie tuberculeuse

L'examen microscopique d'un produit pathologique est l'étape initiale, et souvent la seule possibilité dans de nombreux pays en développement, pour effectuer le diagnostic bactériologique de la tuberculose. Pour mettre en évidence les mycobactéries, on utilise leur propriété d'acido-alcool-résistance. L'examen microscopique des expectorations permet de détecter rapidement, souvent en moins d'une heure, les malades les plus bacillifères, donc les plus contagieux pour leur entourage. Pouvant être mis en œuvre dans les pays les plus démunis, c'est l'examen que recommande en priorité l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour le diagnostic de la tuberculose contagieuse chez les malades symptomatiques. Cependant, chez un patient tuberculeux pulmonaire sur deux cet examen est négatif.

La culture du produit pathologique est beaucoup plus sensible (70 à 90 %) que l'examen microscopique et permet l'identification de la mycobactérie isolée ainsi que l'évaluation de sa sensibilité aux antibiotiques. En raison des exigences nutritives et de la croissance lente des bacilles de la tuberculose, il est nécessaire d'employer des milieux de culture enrichis. Avec les milieux liquides et les systèmes de détection automatisée, la croissance peut être décelée en 1 à 2 semaines. La vitesse de croissance est directement proportionnelle à la quantité de bactéries présentes lors de la mise en culture et est plus lente lorsque l'examen microscopique est négatif. L'isolement du bacille est nécessaire pour poser de manière certaine un diagnostic quant à l'espèce bactérienne et effectuer un antibiogramme. Les tests d'amplification génique sont utiles pour identifier rapidement les mycobactéries vues à l'examen microscopique mais ne permettent pas de prendre de manière fiable des décisions médicales en cas d'examen microscopique négatif, en particulier en cas de méningite.

Le test tuberculinique n'est pas utilisé pour le diagnostic des tuberculoses symptomatiques. En effet, chez les personnes en bonne santé d'une population à risque, le test est fréquemment positif en raison d'une forte prévalence (50 % ou davantage) des infections. Il faut donc s'attendre à ce que dans de telles populations il ne contribue pas au diagnostic de tuberculose active.

Comme *M. tuberculosis* est la seule espèce bactérienne responsable de méningites qui peut libérer de l'acide tuberculo-stéarique (acide gras saturé à longue chaîne qui constitue la paroi de ces bactéries), la mise en évidence de ce dernier dans le liquide céphalorachidien est fortement évocatrice d'atteinte tuberculeuse. Cependant, bien que cette technique soit très sensible, l'équipement nécessaire à sa réalisation est très coûteux et ne permet pas à ce jour son utilisation en routine.

La mesure de la production d'interféron gamma (IFN- γ) après stimulation *in vitro* des lymphocytes sanguins ne permet pas d'identifier correctement les sujets présentant une TB maladie et ceux présentant une TB infection, ni de différencier les malades des vaccinés lorsque la stimulation est effectuée avec de la tuberculine PPD (test QuantiFERON®-TB).

L'examen des expectorations au microscope et la mise en culture restent les méthodes de base pour le diagnostic de la maladie en France. L'examen microscopique permet de détecter les malades les plus contagieux. Il y a urgence à mettre au point de nouveaux outils permettant un diagnostic rapide et performant pour lutter contre l'épidémie, surtout dans un contexte où il existe un traitement efficace.

L'intradermoréaction à la tuberculine permet d'identifier une infection tuberculeuse

Le test tuberculinique (intradermoréaction à la tuberculine) a une valeur diagnostique importante qui n'est plus à souligner dans le cadre de la TB infection. Il est sensible et spécifique, bien qu'il montre certaines variabilités liées au test lui-même (intrinsèques) et liées à l'hôte testé (extrinsèques).

Les facteurs de variabilité intrinsèque du test tuberculinique sont nombreux, incluant ceux liés à la seule standardisation biologique de la tuberculine produite, aux conditions de la réalisation du test et aux modalités de lecture de la réaction cutanée tuberculinique. La qualité de la lecture (seule l'induration doit être mesurée) et sa reproductibilité dépendent d'une part de la technique de lecture et d'autre part de la formation du lecteur. L'appréciation quantitative du ou des diamètres d'induration doit être exigée, et non pas celle qui rapporte d'emblée une interprétation (lecture au plus proche des valeurs bornes : 5, 10, 15 mm). Cette dernière approche a été démontrée comme faisant la part la plus grande aux faux-positifs et faux-négatifs.

Les facteurs de variabilité extrinsèque du test tuberculinique sont de deux ordres : ceux associés à l'environnement des patients infectés et ceux propres aux patients testés. Les premiers correspondent aux sensibilisations antérieures par des MNT ou après vaccination par le BCG. Les individus présentent alors des réactions faussement positives qui sont liées aux antigènes

communs présents dans la tuberculine. Les facteurs liés à l'hôte correspondent en fait à la capacité des individus à répondre à ce test en fonction des pathologies sous-jacentes, des antécédents récents et, le cas échéant, des médicaments immunosuppresseurs utilisés.

Un souci majeur pour le test tuberculinique est que son interprétation dépend d'une lecture différée par rapport à l'injection : un nombre non négligeable de personnes testées sont perdues de vue avant la lecture qui doit être faite 48 heures après l'injection. Par ailleurs, la lecture retardée mobilise des moyens très importants, ce qui freine à la bonne utilisation de ce test.

De nouveaux tests basés sur des méthodes immunologiques *in vitro* qui permettraient de différencier les réponses dues à une infection des réponses dues à une vaccination par le BCG sont encore en cours de développement. Une stimulation des lymphocytes sanguins par des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10...) pourrait permettre de différencier les personnes infectées de celles immunisées par le BCG.

Le dépistage actif concerne l'entourage d'un cas de tuberculose, les personnes appartenant à un groupe à risque ou présentant un risque individuel

Le terme de dépistage, selon la notion anglo-saxonne de « *case-finding* », signifie la mise en évidence des personnes atteintes de TB maladie et des personnes présentant une tuberculose au stade de l'infection asymptomatique.

Deux modalités de dépistage sont utilisées pour mettre en évidence la TB maladie :

- une mise en évidence passive concernant l'ensemble d'une population. Le diagnostic est fait à l'issue d'une consultation chez un médecin généraliste pour une symptomatologie en général pulmonaire traînante associée à une altération de l'état général. La confirmation diagnostique sera apportée par les examens radiologiques et bactériologiques ;
- un dépistage actif avec la réalisation d'un examen clinique, d'une radiographie pulmonaire et d'une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine dans le cas de mesures réglementaires pour les personnes à risque et dans le cadre d'une enquête autour d'un cas de TB maladie. En cas de suspicion, des examens microbiologiques sont demandés pour confirmation du diagnostic.

Pour mettre en évidence l'infection tuberculeuse, une seule modalité de dépistage est utilisée : la réalisation d'une IDR à la tuberculine. Dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, ce test est le seul à être utilisé pour définir les populations à risque de développer une TB maladie et donc indiquer une chimioprophylaxie. Dans les cas de TB infection, les valeurs quantitatives des diamètres d'induration de l'IDR doivent

être interprétées suivant les recommandations du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Ces valeurs sont d'interprétation difficile chez les individus vaccinés par le BCG, aussi l'utilisation d'antigènes plus spécifiques devrait être envisagée à moyen terme.

Utilisation des résultats de l'intradermoréaction (IDR) dans le cadre de la prise de décision thérapeutique lors d'enquêtes autour d'un cas chez l'enfant de moins de 15 ans* (d'après le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2003)

Induration IDR	BCG < 10 ans	BCG ≥ 10 ans	Absence de BCG
< 5 mm	Pas de traitement	IDR négative Pas de traitement	Pas de traitement
Entre 5 et 9 mm	En faveur d'une réaction due au BCG	IDR positive En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection Avis spécialisé	En faveur d'une tuberculose infection
Entre 10 et 14 mm	Pas de traitement	IDR positive En faveur d'une tuberculose infection	Traitement
	En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection Avis spécialisé	Traitement	En faveur d'une tuberculose infection
≥ 15 mm	En faveur d'une tuberculose récente Traitement	IDR positive En faveur d'une tuberculose récente Traitement	Traitement

* il s'agit du traitement de la TB infection après avoir éliminé une TB maladie

Pour mettre en évidence la TB maladie, l'efficacité du dépistage passif est faible. Elle est liée au fait que les médecins généralistes concernés doivent penser au diagnostic ce qui, dans un pays à faible endémicité, est problématique. L'information des médecins généralistes devrait être renforcée pour diminuer les retards du diagnostic et augmenter leur participation aux mesures déclaratives. L'efficacité du dépistage actif est plus grande si les algorithmes décisionnels (établissement de scores clinico-radiologiques pour l'indication thérapeutique) sont bien intégrés dans les différentes filières de prise en charge.

Les populations à risque de développer une TB maladie sont définies en fonction des incidences de la maladie tuberculeuse suivant des critères géographiques (régions à risque), professionnels (établissements à risque) ou individuels (personnes à risque) de susceptibilité. Les modalités de dépistage comprennent en général celles décrites dans le dépistage actif.

Le dépistage actif concerne trois situations clairement identifiées : l'enquête autour d'un nouveau cas de TB maladie, les populations à risque dépendantes d'un régime réglementaire et les populations à risque individuel.

Utilisation des résultats de l'intradermoréaction (IDR) dans le cadre de la prise de décision thérapeutique lors d'enquêtes autour d'un cas chez une personne de 15 ans ou plus* (d'après le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2003)

Induration IDR	Dans le cas d'une enquête autour d'un cas	Profession exposée (embauche et surveillance)
< 5 mm	IDR négative Tuberculose infection ancienne ou récente peu probable Pas de traitement Surveillance à 3 mois Surveillance fonction du risque du secteur professionnel**	
Entre 5 et 9 mm	IDR positive Réaction due au BCG ou tuberculose infection mais pas en faveur d'une infection récente Pas de traitement Surveillance à 3 mois Surveillance fonction du risque du secteur professionnel**	
Entre 10 et 14 mm	IDR positive TB infection probable Le contexte aide à définir l'ancienneté Si contexte en faveur d'une infection récente Traitement sinon Surveillance à 3 mois Surveillance fonction du risque du secteur professionnel**	
≥ 15 mm	IDR positive Tuberculose infection probablement récente Traitement	

* il s'agit du traitement de la TB infection après avoir éliminé une TB maladie ; ** avis du CSHPF du 15/11/2002. Pour les sujets immunodéprimés pour lesquels l'IDR peut être faussement négative, la décision est prise en fonction du type, du degré et de la durée de l'immunodépression.

Le dépistage des cas contacts fait partie des missions des services de lutte antituberculeuse, placés sous la responsabilité des conseils généraux. Les modalités d'application de ce dépistage ont été parfaitement décrites. Ce dépistage actif doit être une priorité forte, comme complément indispensable aux mesures de lutte contre la TB maladie. Cependant, l'efficacité de ce dépistage actif peut être mise en défaut pour plusieurs raisons : malade (cas index) refusant l'identification de ses contacts, contacts difficiles à localiser, délais de la mise en application de l'enquête, lecture différée de l'IDR. Un test en un seul temps, équivalent de l'IDR, pourrait permettre de résoudre en partie ces déficiences.

Un problème, inhérent au test lui-même, est qu'il ne différencie aucunement les personnes à risque de développer une maladie tuberculeuse active de celles qui ne présentent pas ce risque. L'appréciation des personnes appartenant au premier groupe devrait peut-être faire l'objet de consensus largement diffusés auprès des professionnels prenant en charge ces dépistages. L'appartenance des personnes détectées comme positive par l'IDR à des groupes à risque pourrait être considérée comme un des facteurs d'indication thérapeutique supervisée. Le développement et la validation de tests immunologiques

prédictifs d'une répllication bactérienne non contrôlée (évaluation quantitative des lymphocytes B spécifiques circulants) pourraient peut-être répondre à cette problématique.

Cependant, concernant l'application de cette approche (enquête autour d'un cas), plusieurs conditions doivent être satisfaites, entre autres une coordination efficace des différents acteurs, pour que l'enquête soit diligentée le plus rapidement possible après le signalement de tout nouveau cas de maladie tuberculeuse, et un enregistrement obligatoire des modalités de l'enquête et de ses résultats (positifs et négatifs) avec une notification officielle des infections détectées.

Dans le dépistage actif réglementaire des populations à risque, les populations font l'objet d'une obligation de dépistage et relèvent des autorités compétentes. Il s'agit des étrangers autorisés à séjourner et à travailler en France, des personnes incarcérées pour la première fois, des populations exposées au risque professionnel de tuberculose, des étudiants d'origine étrangère. Les enfants français issus de foyers d'origine étrangère ayant séjourné (plusieurs semaines) dans le pays de leur famille, à forte endémie tuberculeuse, ou ayant reçu des personnes de leur famille provenant d'un pays de haute endémie, devraient faire l'objet d'une surveillance appropriée dans le cadre de la médecine scolaire et universitaire.

Pour le dépistage actif recommandé des individus à risque, une recommandation nouvelle pourrait concerner certaines personnes à risque particulier et n'entrant pas dans le cadre précédent. Il s'agit des personnes migrantes en position irrégulière quant à leur séjour en France, des personnes en situation de précarité sociale, des malades aux pathologies favorisantes. Concernant ces personnes, il faudrait que des centres (par exemple ceux prenant en charge des usagers de drogues, des personnes alcoolodépendantes et des individus ayant des troubles mentaux) soient habilités à faire ce dépistage et à orienter les sujets présentant une infection tuberculeuse récente vers un médecin prenant en charge le traitement.

Plusieurs conditions doivent être formulées concernant l'application de ces deux dernières modalités de dépistage. Tout d'abord, la définition des groupes à risque doit être claire et acceptée, en particulier lorsque le dépistage est recommandé et non réglementaire. Ensuite, la mise en place d'une pédagogie adaptée, d'une supervision et d'un suivi effectif des chimiothérapies préventives, avec enregistrement des résultats annuels et des conséquences de ces traitements, doit être assurée. Enfin, il serait aussi important que les centres d'hébergement ou les foyers de migrants soient associés au dépistage des populations qu'ils hébergent. Il faudrait néanmoins en fixer les modalités et les relations conventionnelles avec les organismes de prise en charge.

234 L'ensemble des trois modalités de dépistage des infections tuberculeuses asymptomatiques nécessite le respect de conditions communes :

- si le dépistage est positif, il doit obligatoirement être suivi d'une prise en charge pour éliminer une maladie tuberculeuse chez la personne ayant une IDR positive ;
- ce dépistage positif doit être obligatoirement associé à la prescription d'une chimiothérapie prophylactique et il faut s'assurer qu'elle est effective ; ceci nécessite une supervision et un suivi efficace des chimiothérapies avec enregistrement des résultats annuels et des conséquences de ce traitement ;
- la gratuité complète de la prise en charge pour les personnes dépistées doit être assurée.

La suppression de l'obligation de revaccination et une éventuelle suppression de la primovaccination généralisée par le BCG pourraient avoir comme bénéfice indirect (mais ceci pas avant une période de 12 à 20 ans) une libération des contraintes d'interprétation des résultats chiffrés du test tuberculinique dans la population née en France. Cependant, le problème continuera à se poser pour les populations à haut risque provenant des pays à forte endémie et continuant à être vaccinées par le BCG. Ceci doit être considéré de façon pratique et non théorique, car la proportion des patients à risque issus de ces populations à dépister n'est pas négligeable. Il serait alors important de considérer et d'entreprendre des études cliniques de validation des méthodes immunologiques alternatives du test tuberculinique actuel, et d'en proposer une mise en application après avoir décrit leurs réelles indications, leurs limites et leurs avantages en fonction des situations rencontrées.

L'observance du traitement est un élément majeur des stratégies de contrôle de la tuberculose

Le traitement standardisé de la maladie tuberculeuse comprend une phase intensive de 2 mois avec rifampicine (R), isoniazide (H), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E) et une phase de continuation de 4 mois associant rifampicine et isoniazide. Ce régime thérapeutique d'une durée de 6 mois, recommandé au niveau international, s'applique quelle que soit la forme de tuberculose (pulmonaire ou extra-pulmonaire). Chez l'enfant de plus de 5 ans, le même régime standardisé est recommandé en prenant les mêmes précautions que pour l'adulte. Chez l'enfant plus jeune qui ne pourra pas s'exprimer, il faut se méfier d'un trouble de la vision dû à l'éthambutol, bien que ce phénomène semble rare.

Si le régime prescrit est conforme à ces recommandations et que le bacille est sensible aux antibiotiques prescrits, la guérison du patient tuberculeux dépendra principalement de l'observance du traitement, c'est-à-dire de la disposition du patient à suivre son traitement et de l'organisation des soins. Certaines populations à risque de mauvaise observance sont faciles à identifier : sujets sans domicile fixe, personnes alcoolodépendantes, toxicomanes, individus ayant des troubles mentaux... Pour une personne n'appartenant pas

à ces groupes à risque, il est impossible de prédire si elle suivra ou non régulièrement le traitement. La qualité de l'accueil et de la relation entre le malade et l'équipe soignante, de même que la prise en compte du contexte social, professionnel, familial et culturel, sont déterminantes pour une bonne observance du traitement. Pour améliorer l'observance, le traitement directement observé (TDO) est la technique recommandée par les instances internationales. Il consiste à ce qu'une personne formée et supervisée observe le patient tout au long de son traitement pendant qu'il ingère ses médicaments. Le TDO est très rarement employé en France et uniquement dans certains cas très spécifiques (expérience du Samu social chez les personnes sans domicile fixe).

Les personnes de l'entourage proche des malades atteints d'une tuberculose active donc contagieuse sont les plus exposées au risque de tuberculose. Lorsque ces personnes sont infectées, c'est dans la période qui suit immédiatement l'infection qu'elles ont le plus grand risque de développer la TB maladie. Il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus sur le meilleur traitement à entreprendre en cas de tuberculose infection. Les schémas proposés comportent soit isoniazide seule, soit rifampicine et isoniazide, soit rifampicine et pyrazinamide, soit rifampicine seule.

La prévalence de la résistance aux antituberculeux parmi les nouveaux cas de tuberculose (résistance primaire) est faible en France

La multirésistance (MDR pour *multidrug resistance*) est définie comme la résistance de *M. tuberculosis* à au moins l'isoniazide et la rifampicine, les deux antituberculeux les plus puissants. Elle est dite primaire lorsqu'elle s'observe sur des souches de *M. tuberculosis* isolées de malades n'ayant jamais été traités ou ayant été traités pendant moins de 4 semaines. Elle est dite acquise ou secondaire lorsque les malades ont reçu 4 semaines ou plus de traitement antibiotique antérieur. L'observation d'une multirésistance compromet gravement la guérison du malade car les médicaments de seconde ligne sont peu efficaces, toxiques, chers et doivent être donnés pendant 18 à 24 mois. Il semble cependant que de nouvelles fluoroquinolones représentent de véritables espoirs pour enrichir l'arsenal thérapeutique et améliorer le traitement des formes MDR.

Depuis 1992, des enquêtes annuelles menées par le Centre national de référence de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux permettent de recenser, auprès des laboratoires de France métropolitaine et d'outre-mer, la très grande majorité des cas de tuberculose à culture positive et MDR. L'incidence moyenne des bacilles MDR est d'environ 50 cas par an (taux de prévalence de 0,7 %) et est en légère augmentation depuis 1997. La majorité de ces cas sont de sexe masculin (70 %), nés à l'étranger (56 %) et ont déjà

été longuement traités avant la découverte de leurs bacilles MDR (66 %). La co-infection par le VIH, présente chez 21 % des cas, est associée avec la tuberculose MDR primaire. Parmi les cas MDR, 16 % ont fait l'objet de déclarations annuelles répétées, ce qui suggère qu'ils sont restés longtemps des sources d'infection MDR. Le fait que 16 % des cas MDR soient restés culture positive pendant plusieurs années indique que des actions spécifiques doivent être menées pour améliorer le traitement de ces patients MDR.

Le faible nombre de cas multirésistants (environ 50 par an), relativement stable au fil du temps, et le faible taux de résistance primaire à l'isoniazide ($\leq 5\%$) sont des indicateurs indirects de l'observance des traitements en France. Cependant, seule une évaluation régulière du devenir des malades mis au traitement permettrait de disposer en continu d'un indicateur direct de la qualité de la prise en charge des malades, conformément aux recommandations européennes.

Prévalence annuelle des cas de tuberculose à bacilles multirésistants (MDR) parmi les cas à culture positive en France depuis 1992 (d'après Robert et coll., 2003)

	Année de déclaration										
	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Cas de tuberculose MDR	48	40	58	40	29	26	39	49	51	48	79
Total des cas à culture positive	8 441	8 539	7 751	7 119	6 441	5 917	5 766	5 597	5 569	5 445	5 609
%	0,6	0,5	0,7	0,6	0,5	0,4	0,7	0,9	0,9	0,9	1,4

Au niveau international, la recrudescence du nombre de cas de tuberculose à la fin des années 1980 dans les pays industrialisés (notamment aux États-Unis), une meilleure évaluation de la situation dans les pays à faibles revenus et le développement de méthodes de lutte d'un excellent rapport coût-efficacité ont amené l'OMS à promouvoir la stratégie DOTS (*directly observed treatment-short course*) pour maîtriser cette maladie. Cette stratégie comprend :

- l'engagement du gouvernement à soutenir l'ensemble des activités de lutte contre la tuberculose ;
- la détection des cas contagieux par l'examen microscopique des frottis des expectorations des patients symptomatiques se présentant dans les services de santé ;
- l'utilisation de la chimiothérapie standardisée de courte durée (6 à 8 mois) pour au moins tous les patients dont les frottis des expectorations sont positifs à l'examen microscopique direct ;

- un approvisionnement régulier et ininterrompu pour tous les antituberculeux essentiels ;
- un système standardisé d'enregistrement et de déclaration des cas permettant l'évaluation du dépistage et du résultat du traitement de chaque patient ainsi que du programme de lutte dans son ensemble.

La maîtrise de la tuberculose dans les pays industrialisés est très dépendante de la maîtrise obtenue dans les pays à faibles revenus car dans plusieurs pays d'Europe occidentale (Danemark, Luxembourg, Hollande, Norvège, Suède, Suisse), le nombre total de cas de tuberculose chez les personnes nées à l'étranger est plus élevé que chez les autochtones. Des dispositifs ont été mis en place dans différents pays pour diagnostiquer, déclarer et traiter rapidement la tuberculose dans les populations immigrées.

En France métropolitaine, le taux moyen d'incidence de la tuberculose est 10 fois supérieur chez les personnes de nationalité étrangère

De 1972 à 1988, le nombre de cas de tuberculose notifiés en France métropolitaine a diminué de 71 % (de 31 167 à 9 191 cas). Cette évolution s'est ralentie à – 2,5 % par an entre 1988 et 1991. Au début des années 1990, on a observé un renversement de tendance avec une augmentation du nombre de cas déclarés de 11 % entre 1991 et 1993. Le taux d'incidence a ensuite de nouveau diminué de 9 % en moyenne par an jusqu'en 1997. Depuis cette date, il est stable avec environ 11 cas pour 100 000 habitants en France métropolitaine.

En 2002, 6 322 cas de tuberculose ont été déclarés en France (France métropolitaine : 6 162 cas, départements d'outre-mer : 160 cas), soit une incidence de 10,5 cas pour 100 000 habitants en France métropolitaine. L'Île-de-France a un taux d'incidence 4 fois supérieur à la moyenne nationale hors Île-de-France ($27,1/10^5$ *versus* $6,7/10^5$) et ce taux reste stable depuis 1997.

Le taux d'incidence augmente avec l'âge pour atteindre 19,7 cas pour 100 000 personnes de 75 ans et plus en France métropolitaine. L'âge médian est de 42 ans et 62 % des cas sont de sexe masculin. En 2002, 277 enfants de moins de 15 ans ont été touchés par la tuberculose.

La nationalité est renseignée en 2002 pour 5 346 cas (84,6 %) et les personnes de nationalité étrangère représentent 40,6 % de ces cas de tuberculose déclarés (2 170/5 346) alors qu'elles constituent moins de 6 % de la population totale.

En France métropolitaine, le taux moyen d'incidence est de 5,6 cas pour 100 000 personnes de nationalité française et de 64,9 cas pour 100 000 personnes de nationalité étrangère. Les personnes de nationalité

étrangère de 25 à 39 ans sont les plus touchées avec un taux d'incidence de 111,3 cas pour 100 000, en très forte progression par rapport aux années précédentes. Le taux d'incidence chez les jeunes de 15-24 et 25-39 ans de nationalité étrangère est 23 fois supérieur à celui observé chez les sujets de nationalité française du même âge ($88,6/10^5$ *versus* $3,8/10^5$ et $111,3/10^5$ *versus* $4,7/10^5$ respectivement). Entre 1997 et 2002, le taux annuel moyen de variation est de - 6 % chez les personnes de nationalité française et de + 8 % chez celles de nationalité étrangère. Il passe même à + 19 % pour les sujets de nationalité étrangère de 15-24 ans.

L'incidence des cas déclarés de tuberculose chez les moins de 15 ans est de 1,6 cas pour 100 000 en 2002 chez les enfants de nationalité française et de 13,6 pour 100 000 chez les enfants de nationalité étrangère, avec pour les enfants de nationalité française une incidence de 2,7 entre 0 et 4 ans et 1,2 entre 5 et 14 ans et pour les enfants de nationalité étrangère une incidence de 20,4 entre 0 et 4 ans et 10,7 entre 5 et 14 ans.

En 2002, les formes pulmonaires isolées ou associées représentent 72,2 % des cas et les formes extra-pulmonaires 26,7 % (1,1 % de cas non renseignés). De 1992 à 2002, 62 cas de méningite tuberculeuse chez des enfants de moins de 15 ans ont été déclarés soit en moyenne 6 cas par an (2 à 9 cas), soit de 0,03 à 0,1 % de l'ensemble des cas de tuberculose toutes formes. Parmi ces 62 cas, 36 (58 %) avaient moins de 5 ans et 26 (42 %) étaient âgés de 5 à 14 ans. Parmi les 47 enfants atteints de méningite pour lesquels on connaît le statut vaccinal, sans pour autant connaître la technique vaccinale utilisée, 28 avaient été vaccinés.

La proportion de sujets infectés par le VIH parmi l'ensemble des cas de tuberculose est de 5,9 % (5,8 % en métropole, 8,3 % en Île-de-France, 10,0 % dans les départements d'outre-mer). Les sujets nés à l'étranger sont plus souvent séropositifs pour le VIH que les sujets nés en France (9,9 % *versus* 3,3 %). Parmi les 42 % de cas pour lesquels on connaît le statut sérologique, la proportion de sujets (français plus étrangers) infectés par le VIH est de 14,1 % en 2002 (12,6 % en 1997).

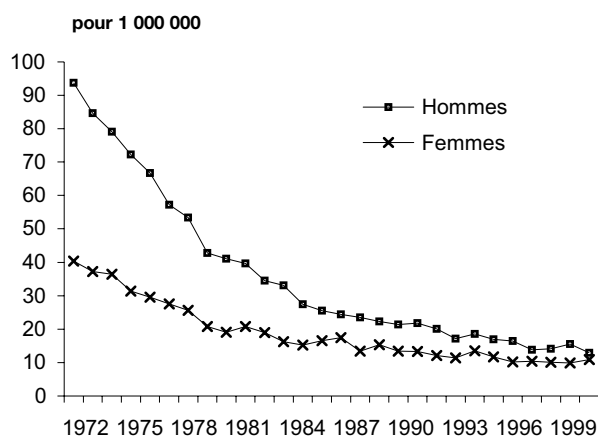
Les tendances observées sur les cas déclarés se reflètent également sur la mortalité. Le nombre de décès ayant pour cause principale la tuberculose diminue en moyenne de 7 % par an de 1971 (3 666 décès) à 1992 (816 décès). En 1993, une augmentation du nombre de décès de + 13 % a été observée par rapport à l'année précédente. Ce pic n'a pas perduré et le nombre de décès a continué de diminuer après 1994. En 1999, 695 décès par tuberculose ont été enregistrés en cause principale (source : Inserm-CépiDc) soit 11,9 décès par million d'habitants.

Taux d'incidence selon l'âge et la nationalité, France métropolitaine, 1997-2002 (d'après Che et coll., 2004)

Âge (ans)	Nationalité française				Nationalité étrangère			
	1997		2002		1997		2002	
	N	Incidence/10 ⁵	N	Incidence/10 ⁵	N	Incidence/10 ⁵	N	Incidence/10 ⁵
0-14	175	1,7	161	1,6	51	6,8	59	13,6
15-24	290	3,6	274	3,8	186	36,5	319	88,6
25-39	857	7,2	560	4,7	667	69,6	973	111,3
40-59	1 157	9,4	809	5,7	444	46,5	511	48,7
≥ 60	1 812	16,8	1 272	10,7	236	58,1	257	47,9
Total	4 291	8,1	3 076	5,6	1 584	44,2	2 119	64,9

Formes cliniques selon l'âge, France entière, 2002 (d'après Che et coll., 2004)

Âge (ans)	Forme pulmonaire isolée	Forme extra-pulmonaire isolée	Forme mixte	Total (dont forme inconnue)
0-4	69 (56,6 %)	29 (23,8 %)	17 (13,9 %)	122
5-14	74 (47,7 %)	55 (35,5 %)	21 (13,5 %)	155
15-24	444 (59,4 %)	208 (27,8 %)	87 (11,6 %)	747
25-39	1 123 (58,9 %)	514 (27,0 %)	254 (13,3 %)	1 906
40-59	1 025 (63,4 %)	406 (25,1 %)	161 (10,0 %)	1 617
≥ 60	1 091 (62,1 %)	467 (26,6 %)	186 (10,6 %)	1 756
Total	3 835 (60,1 %)	1 686 (26,7 %)	728 (11,5 %)	6 322



Évolution du taux de mortalité par tuberculose entre 1972 et 1999 (d'après Inserm-CépiDc)

Nombres de décès selon l'âge en 1999 par tuberculose toutes formes (d'après Inserm-CépiDc)

	< 1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	≥ 95	Total
M	0	0	0	0	2	18	30	27	71	118	94	6	366
F	0	0	1	2	2	3	6	9	42	127	125	12	329
T	0	0	1	2	4	21	36	36	113	245	219	18	695

M : hommes ; F : femmes ; T : total

La vaccination par le BCG protège contre les méningites et miliaires chez le nourrisson et le jeune enfant

Dans les années 1925-1926, un nourrisson sur trois mourait de tuberculose (méningite, tuberculose grave, miliaire) lorsque l'un des parents était tuberculeux. On a pu constater que la mortalité était beaucoup plus faible chez les nourrissons vaccinés mais aucune étude statistique n'était réalisée à cette époque car médecins et chercheurs n'osaient pas procéder à des essais avec un groupe contrôle non vacciné.

L'un des premiers essais contrôlés est celui mené entre 1936 et 1939 parmi huit tribus indiennes où la tuberculose était fréquente (90 % des moins de 20 ans avaient une réaction positive à la tuberculine). Les jeunes dont les réactions à la tuberculine étaient négatives ont été vaccinés ou non par le BCG : 1 551 ont reçu le vaccin et 1 457 ont reçu un placebo. Des examens médicaux annuels, systématiques, ont été effectués jusqu'en 1944, puis tous les deux ans ensuite jusqu'en 1956. En 1944, 4,1 % des vaccinés ont développé une tuberculose contre 16,4 % des témoins incluant 10 miliaires. En 1956, il était dénombré 13 décès dus à la tuberculose dans le groupe vacciné et 68 dans le groupe témoin. En 1992, après révision du statut de tous les participants vis-à-vis de la tuberculose, il a été démontré que les vaccinés étaient mieux protégés de la maladie que les non-vaccinés. L'effet protecteur de la vaccination BCG pourrait donc persister plus de 20 ans.

En 1950, un autre essai contrôlé était effectué en Angleterre sur des adolescents de 14 à 15 ans et demi dont la réaction à la tuberculine était négative. La tuberculose était alors fréquente dans ce groupe d'âge car parmi les non-vaccinés, 40,3 % avaient une réaction positive à la tuberculine. Le suivi médical a été effectué tous les 14 mois durant 10 ans puis tous les 3 à 5 ans ensuite (durée totale : 20 ans). À 10 ans, il était dénombré 213 cas de tuberculose (dont 1 décès et 5 miliaires) parmi les 12 867 sujets témoins et 48 cas parmi les 13 598 vaccinés.

En France, un essai commencé en 1948 a comparé la fréquence de la tuberculose dans une population d'enfants de 6 à 14 ans auxquels la vaccination par le BCG était proposée par rapport à un groupe témoin non vacciné constitué par les enfants n'ayant pas été vaccinés car absents le jour de la

vaccination ou du fait d'un refus parental. Les résultats à 20 ans montrent une protection de 54 % pour les formes pulmonaires et de 85 % pour les autres formes de tuberculose, en particulier absence de méningite parmi les 15 618 sujets vaccinés contre 3 parmi les 3 169 sujets non vaccinés.

Deux méta-analyses ont repris l'essentiel des résultats publiés concernant les nourrissons ou les enfants : il ressort que la protection apportée par le BCG est légèrement supérieure chez le nourrisson que chez l'enfant, de l'ordre de 80 % pour les formes graves (miliaires et méningites) et de 55 % pour les formes pulmonaires.

Pour montrer l'efficacité du vaccin, à côté de ces études évaluant dans une même population l'effet de la vaccination, il faut aussi noter les études portant sur l'arrêt de la vaccination dans une ou plusieurs régions ou au cours du temps dans un même pays.

Une étude a comparé la fréquence des méningites entre la République fédérale d'Allemagne (RFA) et la République démocratique allemande (RDA) entre 1971 et 1978. La RFA a arrêté la vaccination par le BCG en juin 1975 alors que la RDA l'a poursuivie. Durant la période considérée, il y a eu 57 méningites tuberculeuses pour 2,1 millions de nouveau-nés en RFA, et aucune méningite en RDA pour 0,8 million de nouveau-nés.

En Suède, la vaccination généralisée par le BCG a été arrêtée en 1975. L'incidence cumulée de la tuberculose parmi les enfants de 0 à 4 ans nés entre 1969 et 1974 était de 0,8 pour 100 000. Cette incidence est passée à 8,1 pour 100 000 pour les enfants nés entre avril 1975 et fin 1980, période pendant laquelle les recommandations de vaccination des enfants à risque n'ont pas été suivies. Parmi les enfants nés entre 1984 et 1989, l'amélioration de la couverture vaccinale des enfants à risque (nés à l'étranger ou de parents étrangers) a réduit l'incidence cumulée de 0 à 4 ans à 2,7 pour 100 000, sans cependant la ramener au niveau des cohortes de naissance antérieures à 1975.

Ces études montrent que le BCG est un vaccin efficace et qu'un arrêt de la vaccination se traduit par une augmentation des cas de tuberculose.

On note l'existence d'un gradient d'efficacité selon le lieu géographique de l'essai par rapport à l'équateur : l'efficacité vaccinale est plus importante dans le nord de l'Amérique du Nord et en Europe du Nord que dans les régions tropicales. Des tentatives d'explication ont été entreprises pour comprendre cette différence. Ainsi, la conception des essais, la souche vaccinale utilisée et les doses utilisées ne sont pas retenues comme facteurs de variabilité. De même, la voie d'administration du BCG (intradermique ou multipuncture), l'âge des enfants, l'année du début de l'essai n'interviennent pas ou très peu sur la variabilité observée de l'efficacité vaccinale. En revanche, la fréquence de la sensibilisation pré-vaccinale à la tuberculine pourrait être à l'origine des variations d'efficacité du vaccin. En effet, il existe des différences dans l'exposition aux mycobactéries non tuberculeuses (MNT) environnementales

entre les sujets vivant sous des climats chauds et ceux vivant sous des climats froids. Une immunité préexistante vis-à-vis de ces MNT pourrait interférer avec la viabilité du BCG chez l'hôte, réduisant ainsi la réponse immunitaire due au vaccin.

Le vaccin semble également efficace contre les mycobactéries environnementales puisque des observations faites en Europe du Nord montrent qu'il y a eu, depuis l'arrêt de la vaccination par le BCG, davantage de mycobactérioses, notamment ganglionnaires chez l'enfant. L'augmentation du nombre des adénites cervicales en particulier (bénignes en général) représente un coût financier et humain important jusqu'à l'établissement du diagnostic.

Les études d'efficacité concluent que la vaccination des nourrissons par le BCG n'empêche pas l'infection par *M. tuberculosis* et n'a pas d'effet sur la transmission de la tuberculose, mais confère en revanche une protection importante contre la méningite tuberculeuse et la tuberculose disséminée chez le nourrisson et le jeune enfant. Si on prend en compte les cas confirmés en laboratoire, on observe les taux de protection les plus élevés (72 à 83 %) donnant ainsi les estimations les plus exactes de l'efficacité du BCG. D'après des données d'une étude publiée en 2004, il semblerait que le vaccin assure une protection pendant une durée de plus de 20 ans. Cependant, la plupart des études disponibles ayant été menées sur des périodes plus courtes, il est admis que le vaccin protège pendant au moins 10 à 15 ans avec une efficacité variant de 50 à 60 % contre les formes pulmonaires.

En France, deux modes d'administration du vaccin (intradermique et par multipuncture) existent à ce jour ; la multipuncture est plus fréquemment utilisée

Toutes les souches productrices du vaccin ont pour origine la souche préparée entre 1908 et 1921 par Calmette et Guérin. Il s'agit d'une souche vivante de *M. bovis* atténuée par 231 passages sur milieux de culture. Cette souche a été distribuée dans différents laboratoires dans le monde. Les conditions d'entretien et de maintien en culture variant entre les laboratoires producteurs, plusieurs souches se sont différenciées jusque dans les années 1960-1965. À partir de ce moment-là, les techniques de lyophilisation permettant de conserver les bactéries vivantes durant de très longues périodes se sont développées et des protocoles ont défini la production des ampoules de bactéries lyophilisées constituant le lot de semence secondaire, lui-même issu d'une ampoule d'un stock de semence primaire. Pour un producteur donné, le BCG produit actuellement est identique à celui qu'il produisait il y a plus de cinquante ans. Selon l'OMS, les vaccins étaient produits en 2001 par 18 fabricants et 7 souches sont actuellement utilisées dans cette production. Selon les souches utilisées, la concentration oscille entre 50 000 et 3 000 000 bacilles par dose pour la vaccination intradermique.

La technique d'administration recommandée par l'OMS est la voie intradermique (ID) avec un vaccin lyophilisé reconstitué. En France, la vaccination par voie intradermique s'effectue avec un vaccin BCG lyophilisé (vaccin BCG Pasteur intradermique) qui se présente en flacon de 10 doses, à reconstituer avec 1 ml de solvant. L'injection se fait au moyen d'une seringue de 1 ml, graduée en centièmes de millilitre, et d'une aiguille spéciale. Chez l'enfant de plus de 1 an, le volume à injecter est de 0,1 ml. La dose vaccinnante contient de 800 000 à 3 200 000 bacilles. Une demi dose (0,05 ml) est utilisée chez les enfants de moins de 1 an. Ce vaccin étant un vaccin vivant, l'injection doit être pratiquée sans anesthésique local. Le site recommandé est la partie postéro-externe du bras, à l'union des tiers moyen et supérieur. La réalisation technique d'une injection intradermique de vaccin chez l'enfant de moins de 1 an est problématique pour les soignants non expérimentés, c'est pourquoi, dans la pratique pédiatrique, il est admis en France d'utiliser le vaccin BCG par multipuncture pour l'enfant de moins de 3 ans.

La technique par multipuncture (dispositif Monovax, vaccin liquide) consiste en un dispositif de plastique, hérissé de 9 pointes recouvertes d'un capuchon contenant du vaccin liquide. La durée de validité du vaccin est relativement brève, de l'ordre de 1 mois. La concentration en bacilles est comprise entre 50 et 250 millions par dose. La quantité de germes à introduire dans l'organisme est variable selon l'âge, et il est recommandé d'augmenter le nombre d'impacts en fonction de l'âge. Cependant, la quantité introduite est imprécise et la méthode ne peut être considérée comme quantitative.

Une étude de l'hypersensibilité retardée induite par la vaccination BCG réalisée par la technique multipuncture montre que le pourcentage de réactions tuberculiques positives, mesurées par IDR à 10 unités à l'âge de 6 ans chez des enfants vaccinés dans la période néonatale, est de 75 % contre 95 % après vaccination par voie intradermique. Au Royaume-Uni, chez les enfants d'âge scolaire (moyenne 11,8 ans), le taux de positivité des tests tuberculiques post-vaccinaux était moins élevé chez les vaccinés par multipuncture (27,2 % de négatifs) que chez ceux vaccinés par voie intradermique (6,8 % de négatifs). Des données indirectes d'efficacité laissent toutefois penser que les deux voies d'administration du vaccin ont une efficacité équivalente pour la protection contre les formes graves de tuberculose.

En France, les perspectives à court terme des fabricants sont de supprimer la commercialisation du vaccin par multipuncture et de remplacer le vaccin BCG intradermique Pasteur-Mérieux par le vaccin danois du *Statens Serum Institut* de Copenhague (SSI). La fourniture de matériel d'injection adapté, le rappel de l'adaptation de la dose vaccinale à l'âge et surtout la formation des vaccinateurs seront des éléments essentiels pour la bonne tolérance du vaccin : la seule étude française publiée ces dix dernières années sur les effets indésirables du BCG concerne des mauvais usages, des surdosages ou des erreurs de technique.

Les effets indésirables de la vaccination sont essentiellement des réactions locales et exceptionnellement des infections généralisées

Des effets indésirables peuvent être attendus d'un vaccin à germes vivants atténués administré à des nourrissons avec une technique difficile, la voie intradermique. Bien que rares, les effets indésirables du BCG peuvent être graves.

Les réactions mineures sont surtout locales et régionales. Il peut s'agir d'abcès froids au point d'injection. L'effet secondaire le plus commun est l'adénite dans le relais lymphatique drainant le site de l'injection. Elle survient plus fréquemment chez le très jeune enfant, peut rester latente ou évoluer vers la suppuration chronique. Comme les nouveau-nés ont un risque plus élevé de lymphadénite que les enfants plus âgés, les nourrissons de moins de 1 an doivent recevoir une dose réduite de vaccin.

Les taux d'incidence d'adénites publiés varient de 0,1 à plus de 1 cas pour 100 vaccinations, seuil qui paraît le maximum acceptable pour les programmes de vaccination généralisée. Pour les adénites suppurées, on observe moins de 1 cas sur 1 000 vaccinations.

La vaccination par le BCG peut se compliquer d'ostéites. Quelques ostéites ont été décrites essentiellement dans les pays scandinaves et semblaient être liées à la souche Gothenburg. Elles sont aujourd'hui très rares. Les méningites tuberculeuses dues au BCG sont également exceptionnelles.

Des infections généralisées dues à la vaccination BCG (BCGites généralisées) ont aussi été rapportées, quelques-unes ayant été mortelles. Une étude sur ces infections généralisées a conclu à une incidence de 2,19 par million de vaccinés. Il n'existe à l'heure actuelle aucune notification exhaustive des BCGites généralisées ou localisées. Ces complications sont liées soit à des anomalies immunitaires sévères (déficits immunitaires combinés sévères – DICS –, en grande majorité), soit à un déficit immunitaire touchant l'axe interleukine 12-interféron γ , spécifique d'une susceptibilité génétique vis-à-vis des mycobactéries, soit dans 25 % des cas sans explication génétique actuellement.

L'analyse des données françaises de pharmacovigilance recueillies durant ces cinq dernières années confirme le profil de sécurité d'emploi des deux vaccins utilisés en France (intradermique et piqûres multiples), à savoir une prédominance d'effets locaux post-vaccinaux dont la majorité concerne des abcès au site d'injection (plus de 60 % de l'ensemble des effets locaux rapportés après administration de ces deux vaccins). Aucun cas de BCGite disséminée n'a été signalé durant cette période d'analyse, ce qui tendrait à prouver les lacunes du système de déclaration et devrait inciter à le renforcer.

Estimation de l'incidence des effets indésirables de la vaccination par le BCG, étude rétrospective en Europe (d'après Lotte et coll., 1988)

Complications	Incidence pour 1 million de vaccinations	
	Âge < 1 an	Âge 1-20 ans
Abcès sous-cutané au site d'injection, lymphadénite régionale	387	25
Atteinte musculo-squelettique	0,39-0,89	0,06
Lymphadénites multiples, lésions disséminées non fatales	0,31-0,39	0,36
Lésions disséminées mortelles	0,19-1,56	0,06-0,72

Un bilan de quatre années de notifications spontanées d'effets indésirables relatifs au vaccin BCG Pasteur intradermique rapporte que dans près d'un tiers des cas, ces effets sont liés à un mauvais usage (BCG administré à la place d'un test tuberculinique) ou à un surdosage. Les injections intradermiques doivent être réalisées par du personnel entraîné, avec un vaccin lyophilisé standardisé, du matériel d'injection et une dose individuelle adaptés à l'âge du vacciné.

Effets indésirables rapportés après surdosage sur une période de 4 ans (d'après Benamar et Loupi, 2001)

Facteur de surdosage (en nombre de fois la dose recommandée)	Effets indésirables	Nombre de cas
2 fois	Lymphadénopathie axillaire	1
5 fois	Abcès au point d'injection	1
	Réaction douloureuse et prurigineuse	1
8 fois	Inflammation locale	1
10 fois	Abcès au point d'injection	4
	Nécrose locale	2
	Nécrose locale et lymphadénopathie	21
	Total	11*

* sur les 13 cas de surdosage notifiés, 2 furent sans effet

La principale inquiétude est actuellement liée à l'infection par le VIH. Un travail récent a confirmé l'absence d'effets indésirables graves chez les enfants infectés par le VIH, asymptomatiques et vaccinés à la naissance. Pour éviter tout risque d'infection généralisée par le BCG chez ces enfants, l'OMS (Programme spécial de lutte contre le sida et Programme élargi de vaccination, 1987) recommande de vacciner les nouveau-nés aussi tôt que possible après la naissance dans les pays où la tuberculose est un important problème de santé publique et de ne pas vacciner ceux qui ont des signes cliniques de sida.

La recherche de nouveaux vaccins s'oriente vers le renforcement de l'efficacité et l'induction de nouvelles réponses immunitaires

Grâce à la mobilisation importante de nombreuses équipes, la recherche de nouveaux vaccins contre la tuberculose s'est considérablement accélérée au cours des dix dernières années. Les réponses immunitaires induites par le BCG ont été étudiées avec des modèles animaux comme la souris, le cobaye et le macaque avant que ne démarrent chez l'homme des essais cliniques.

On sait depuis longtemps que la réponse humorale à elle seule ne protège pas contre la tuberculose. En revanche, les réponses cellulaires jouent un rôle majeur. La réponse cellulaire de type Th1 restreinte par le CMH II (complexe majeur d'histocompatibilité de classe II) est essentielle dans la protection. Les réponses cytotoxiques restreintes par le CMH I jouent aussi un rôle important. Les autres réponses, appelées jusqu'à présent réponses non conventionnelles, comme les réponses des cellules T $\gamma\delta$ et les réponses restreintes par les molécules CD1 induites et/ou dirigées contre des antigènes mycobactériens, existent après infection ou vaccination par le BCG. Leurs rôles dans la protection contre la tuberculose est en cours d'étude¹⁹.

Des antigènes induisant une réponse cellulaire de type Th1 ont donc été recherchés. Ceux qui étaient reconnus par des patients tuberculeux ou des sujets contacts ont été criblés puis testés dans des modèles animaux. Des nouveaux vaccins, plus efficaces que le BCG dans des modèles animaux, sont maintenant disponibles pour des essais cliniques.

Des vaccins sous-unités, protéines ou poxvirus recombinants pourraient être utilisés en complément du BCG. Dans des études pré-cliniques, une protection supérieure à la vaccination par le BCG est observée si on utilise un protocole consistant en une première vaccination par le BCG suivie d'une vaccination par l'un de ces nouveaux vaccins. Ce type de protocole est important parce que la vaccination BCG sera conservée dans les régions endémiques pour la tuberculose.

Des souches atténuées de *M. tuberculosis* ou des souches recombinantes de BCG plus efficaces que le BCG ont également été obtenues au cours des dix dernières années. L'évaluation de l'innocuité de ces nouveaux vaccins vivants est en cours dans plusieurs modèles animaux, y compris des modèles mimant une immunodépression. Ces vaccins vivants, plus efficaces que le BCG dans les essais pré-cliniques jusqu'à présent réalisés, pourraient être utilisés si les vaccins sous-unités ne s'avéraient pas prometteurs à l'issue des essais cliniques.

19. Voir à l'adresse www.tb-vac.org le projet de recherche envisagé par le consortium TB-VAC de la Commission européenne.

La vaccination classique avec le BCG pourra être maintenue pour éviter les cas graves de maladie tuberculeuse de l'enfant comme les méningites. Les nouveaux vaccins interviendront en supplément du BCG pour augmenter l'efficacité vaccinale et il serait possible de concevoir des protocoles de stimulation par des protéines recombinantes avec un adjuvant adéquat ou par des virus recombinants issus du virus de la vaccine. Pour les populations qui ne sont pas vaccinées par le BCG, une vaccination directe avec des virus recombinants ou des protéines recombinantes pourrait être envisagée.

En France, une politique vaccinale s'est développée à partir des années 1920 mais les taux de couverture sont restés faibles jusqu'au début des années 1970

Dès la fin des années 1920, Calmette a forgé la doctrine pastorienne de la vaccination des nouveau-nés par le BCG en s'appuyant sur deux principes. Le premier principe veut que la prévention prime sur le traitement. À cette époque, il n'y avait pas de déclaration obligatoire de la tuberculose et le dispensaire était l'instrument essentiel du dépistage, de la vaccination des nouveau-nés et de la prise en charge des enfants en danger.

Le second principe, constamment défendu par l'Académie de médecine et la commission de la tuberculose du Conseil permanent d'hygiène sociale, repose sur l'affirmation que la séparation prophylactique des nouveau-nés, même vaccinés, d'avec leur mère ou leurs parents tuberculeux est un élément indispensable de la stratégie vaccinale.

En 1940, malgré un recul de la mortalité d'environ 45 % depuis la fin de la Première Guerre mondiale, 254 Français de 15 à 40 ans pour 100 Néerlandais et 181 Françaises pour 100 Néerlandaises succombent encore à la tuberculose. Le recul de la mortalité infantile tuberculeuse est lui aussi très important au cours de la première moitié du XX^e siècle. À Paris, la diminution oscille entre 74 % et 83 % entre 1901 et 1936 chez les enfants de moins de 4 ans. Au seuil de la Seconde Guerre mondiale, la méningite tuberculeuse n'en demeure pas moins responsable de 60 % des décès par tuberculose entre 1 et 4 ans.

La première vaccination par le BCG, par voie buccale, a lieu le 18 juillet 1921 à la crèche de la maternité de l'hôpital de la Charité à Paris. À partir de juillet 1924, praticiens et surtout dispensaires commencent à vacciner avec l'aide de l'Institut Pasteur. Les enfants sont en général issus de milieux sociaux défavorisés. Le nombre des vaccinations ne progresse que lentement. Au milieu des années 1930, la proportion des enfants vaccinés atteint le tiers des naissances.

248 L'obligation légale votée après la guerre (1950) n'a eu que peu d'effets immédiats. Jusqu'en 1960, à peine plus de la moitié d'une génération d'enfants

Fréquence de la vaccination par le BCG en France (d'après Debré et Bernard, 1939)

Année	Nombre de naissances	Nombre de vaccinés par le BCG	BCG/naissances (%)
1925	770 060	4 628	0,56
1934	677 365	189 909	28,1
1935	640 527	210 668	32,9
1936	630 059	194 905	31,0

était vaccinée chaque année par le BCG hors cabinet libéral. Dix ans plus tard, le nombre d'enfants immunisés avait doublé.

Si l'obligation légale n'entraîne pas une généralisation rapide de la vaccination, elle amène néanmoins les parents à la faire pratiquer de plus en plus tôt, à Paris comme en régions. À Paris, en 1976, elle atteint 97,6 %, dépassant les taux de couverture enregistrés pour la variole (88 % à 2 ans) et pour la diphtérie-poliomyélite (84 %). Cependant, peut-être à cause du choix trop fréquent de la méthode d'inoculation par Monovax-multipuncture de préférence à l'injection intradermique, plus d'un enfant sur deux présentera encore au début des années 1980 une réaction tuberculinique négative à 6 ans.

Parmi les freins à la vaccination, on peut citer :

- une certaine tendance à l'abstention et au scepticisme dans le corps médical envers le BCG, du moins avant la Seconde Guerre mondiale ;
- la sous-administration du contrôle. En 1932, il est impossible de connaître avec précision le sort ultérieur des enfants vaccinés. La plupart des observations faites par les médecins et même par les services publics d'hygiène sont incomplètes et isolées. Cette « légèreté » des autorités sanitaires relativement à la vérification obligatoire de la cuti-réaction est encore soulignée en 1982 ;
- le réveil de l'antivaccinationnisme. Après le vote de la loi du 5 janvier 1950 (BCG obligatoire), médecins catholiques et associations de défense des familles s'élèvent contre « l'invasion vaccinale ». Le BCG fait l'objet d'une interpellation à l'Assemblée nationale en mai 1951 ;
- l'intransigeance du législateur. La loi de janvier 1950 et le décret d'application du 9 juillet 1951 piétinent au passage certaines règles protégeant les libertés individuelles (libre choix du médecin, liberté de prescription médicale, droits de la puissance paternelle).

Le principe de la séparation prophylactique des nouveau-nés vaccinés d'avec leur mère ou leurs parents tuberculeux, élément indispensable de la stratégie vaccinale, a provoqué la colère des associations familiales et des médecins catholiques. Interrogé, le Conseil d'État (1953) en maintiendra la légalité. Selon la haute juridiction, la séparation devait être regardée comme faisant partie intégrante de la technique de vaccination.

Le recul de l'incidence peut s'expliquer par la vaccination mais aussi par l'amélioration de l'habitat et des conditions de vie ou encore l'augmentation du ratio lits/décès tuberculeux. L'historiographie récente privilégie les effets des mesures socio-économiques et institutionnelles : augmentation de la consommation alimentaire grâce à la hausse des salaires réels entraînée par l'industrialisation et isolement des malades à un stade avancé. Cependant en France, l'infléchissement de la mortalité spécifique comparativement à certains pays voisins est tardif, ce qui s'explique par les multiples lourdeurs de fonctionnement des établissements de cure et le manque de lits de tuberculeux, auxquels s'ajoute la trop lente diffusion de la vaccination

En conclusion, si nombre de vies ont été sauvées par le BCG grâce à son action pédiatrique, en France l'obligation vaccinale est intervenue trop tard et les taux de couverture sont restés trop faibles pendant trop longtemps pour que la vaccination ait eu un réel impact sur le déclin de l'incidence avant les années 1960.

Dans les pays industrialisés, les politiques vaccinales diffèrent d'un pays à l'autre

Dans les pays à faibles revenus, la vaccination par le BCG fait partie du Programme élargi de vaccinations (PEV) ; son objectif est de prévenir les formes graves de maladie tuberculeuse chez l'enfant. Dans ces pays, l'OMS recommande une seule dose de BCG par enfant, dès que possible après la naissance, sauf s'il existe des signes cliniques d'immunodéficience. La vaccination de l'adulte n'est pas recommandée. Les efforts pour maîtriser la maladie tuberculeuse reposent sur la détection précoce des cas et leur traitement en s'appuyant sur le traitement directement observé (TDO). L'amélioration du vaccin contre la tuberculose est considérée comme une toute première priorité au niveau mondial, avec notamment l'espoir qu'une meilleure efficacité vaccinale aide à rompre la chaîne de transmission de la maladie.

Dans les pays industrialisés, les politiques vaccinales diffèrent énormément d'un pays à l'autre. Aux États-Unis (incidence $6/10^5$), la vaccination BCG n'a jamais été recommandée, la stratégie de lutte contre la tuberculose reposant sur la détection précoce et le traitement des cas contagieux, ainsi que sur la thérapie préventive des personnes infectées. Au Japon (incidence $26/10^5$), les tests tuberculiniques après BCG et la revaccination BCG ont été récemment abandonnés ; la poursuite de la vaccination généralisée des enfants est en discussion. En Nouvelle-Zélande (incidence $9/10^5$), la politique de vaccination généralisée des adolescents a été remplacée ces dernières années par une approche sélective (vaccinations des nouveau-nés dans les régions à haut risque). Cependant pour juger de l'évolution de la situation épidémiologique

après changement de la politique vaccinale, on manque de recul au Japon et on ne dispose pas de données sur la Nouvelle-Zélande.

Résumé des politiques vaccinales par le BCG aux États-Unis, au Japon et en Nouvelle-Zélande

Pays	Politique vaccinale BCG actuelle	Changements récemment intervenus dans la politique de vaccination BCG	Incidence de la tuberculose
États-Unis	Vaccination BCG non recommandée ; à considérer uniquement pour des groupes à très haut risque	BCG à considérer pour les personnes en contact avec des patients ayant une tuberculose multirésistante en 1996	6 cas pour 100 000
Japon	Vaccination généralisée chez les moins de 4 ans (recommandée entre 3 et 12 mois)	Arrêt des tests tuberculiniques et des revaccinations BCG en milieu scolaire en 2002	26 cas pour 100 000
Nouvelle-Zélande	Vaccination des nouveau-nés dans certains groupes à risque depuis les années 1970 Vaccination des enfants et des adultes dans certaines conditions particulières	Arrêt de la vaccination généralisée des adolescents en 1990	9 cas pour 100 000

En Europe occidentale, l'incidence de la maladie tuberculeuse est globalement de 11 cas pour 100 000. Elle varie entre 5 et 13 cas pour 100 000 habitants en 2001 dans la majorité des pays ; elle est plus élevée en Espagne et au Portugal. Dans la plupart de ces pays, les taux d'incidence diminuent dans la population native alors qu'ils sont stables ou en augmentation dans la population originaire des pays à forte incidence. Plusieurs études ont montré que l'incidence de la tuberculose reste importante parmi les migrants durant plusieurs années après leur arrivée dans le pays d'accueil.

En Europe occidentale, les politiques vaccinales restent très variables. Dans certains pays comme l'Allemagne et l'Autriche la vaccination n'est pas recommandée. Une dizaine de pays (Belgique, Danemark, Espagne, Italie, Suède...) recommandent une vaccination pour les groupes à risque. Quelques pays pratiquent encore une vaccination généralisée.

Depuis les années 1970, on assiste, en Europe occidentale, à un abandon progressif de la vaccination généralisée des jeunes enfants déterminé par les tendances épidémiologiques de faible incidence de la maladie tuberculeuse, la fréquence des effets secondaires (en partie liée à des souches de BCG spécifiques), la conviction d'une efficacité faible du BCG et des considérations de coût-bénéfice.

Politiques vaccinales BCG et incidences de la tuberculose en Europe occidentale

	Politique vaccinale	Incidence globale/10 ⁵	Incidence pédiatrique/10 ⁵
Autriche	aucune	13,3	5,0
Allemagne	aucune	9,2	2,4
Belgique	ciblée < 5 ans	12,9	4,3
Danemark	Ciblée enfants	9,6	5,0
Espagne	ciblée enfants*	18,7	8,5
Italie	ciblée enfants	7,8	1,9
Norvège	ciblée nourrissons ; généralisée à 12-14 ans	6,4	2,7
Pays-Bas	ciblée < 12 ans	9	2,2
Royaume-Uni	ciblée nourrissons ; généralisée à 12-14 ans	11,8	4,4
Suède	ciblée enfants > 6 mois	4,8	0,8
Suisse	ciblée enfants de < 12 mois	8,5	1,4
Finlande	généralisée nouveau-nés	9,5	0,7
France	généralisée avant 6 ans	10,6	2,4
Grèce	généralisée à 6 ans	5,8	2,9
Irlande	généralisée nouveau-nés	10,6	2,0
Portugal	généralisée nouveau-nés	43,8	7,0

* vaccination généralisée au Pays basque

La politique de vaccination ciblée des enfants à risque est motivée par la nécessité d'éviter des formes graves chez les sujets les plus exposés. La définition des groupes d'enfants à risque varie selon les pays. La couverture vaccinale dans les populations cibles n'est pas toujours évaluée et peut être variable d'un pays à l'autre : 97-100 % en Norvège ; supérieure à 80 % en Suède ; 42-77 % au Royaume-Uni (études locales).

L'association entre politique de vaccination et données de déclaration de la maladie tuberculeuse pédiatrique doit rester prudente. L'incidence de la maladie tuberculeuse pédiatrique (2 250 cas en Europe en 2001) varie entre un taux inférieur à 1 pour 100 000 en Finlande et en Suède jusqu'à 8,5 pour 100 000 en Espagne ; elle est toujours plus élevée chez les enfants nés à l'étranger. Cependant, les données de déclaration des cas pédiatriques restent peu comparables entre pays en raison de différences importantes dans les pratiques de diagnostic et de déclaration.

La France est l'un des rares pays européens à maintenir la vaccination BCG généralisée avant l'âge de 6 ans. La réglementation datant de 1950 et adaptée en 1965 a été modifiée en 1996 par le décret 96-775 du 5 septembre. Les modifications comportent un allègement du rythme des contrôles des réactions tuberculiques post-vaccinales et certaines modifications concernant les risques professionnels. Le décret 2004-635 du 30 juin 2004 supprime les

revaccinations des sujets et l'arrêté du 13 juillet 2004 a mis fin à la pratique des tests tuberculiniques de contrôle après la vaccination.

Politique vaccinale en France

Vaccination dès le premier mois pour les enfants à risque

Vaccination obligatoire à l'entrée en collectivité et donc au plus tard à 6 ans, de par l'obligation de scolarisation à cet âge

Vaccination de certaines catégories professionnelles (professions à caractère sanitaire et social)

Les études de couverture vaccinale par le BCG en France portent principalement sur des enfants jusqu'à 6 ans. Les couvertures à 3 mois et à 9 mois sont estimées respectivement à 38 % et 55 %. Depuis 1994, la couverture vaccinale oscille entre 81 et 83 % pour les enfants de 2 ans. À 6 ans, 95 % des enfants ont reçu le BCG.

SYNTHESE

On peut estimer le nombre de cas de tuberculose évités en France grâce à la vaccination

L'efficacité d'un programme de vaccination contre une maladie infectieuse transmise de personne à personne tient d'une part à son action directe de protection des sujets vaccinés et d'autre part à son action indirecte de diminution du risque de maladie pour les sujets non vaccinés, de par la réduction du nombre de cas susceptibles de les contaminer. Cependant, le BCG prévenant surtout les formes extra-pulmonaires non contagieuses, son impact sur le risque d'infection est très faible. Même dans l'hypothèse d'une efficacité du BCG dans la prévention des formes pulmonaires de tuberculose, un impact sur la transmission de la maladie reste faible, ces formes étant exceptionnellement contagieuses chez l'enfant. Le BCG a donc essentiellement un effet protecteur individuel direct et le nombre de méningites et de miliaries, voire de tuberculoses pulmonaires, évitées chez l'enfant vacciné constitue le bénéfice principal de la vaccination. On peut estimer le nombre de cas de tuberculoses évités grâce à la vaccination à partir des données d'efficacité et de couverture vaccinales d'une part et de l'incidence observée de la tuberculose d'autre part.

Dans le scénario le plus favorable à la vaccination (selon l'hypothèse d'une efficacité du BCG persistante jusqu'à l'âge de 15 ans, de 85 % sur les méningites et les miliaries et de 75 % sur les autres localisations), le nombre de cas de tuberculose évités chaque année par la vaccination serait de 802 dont 16 méningites/miliaries et 786 autres formes pour les enfants entre 0 et 14 ans. Pour des valeurs moyennes d'efficacité du BCG (de 75 % sur les méningites et les miliaries et de 50 % sur les autres formes), ce chiffre serait de 318 cas annuels.

Estimation du nombre annuel moyen de cas de tuberculose évités chez les enfants de moins de 15 ans par la vaccination BCG – France métropolitaine – Déclaration obligatoire 1997-2002

Âge couverture vaccinale	Formes de tuberculose	Cas observés moyenne annuelle	Cas attendus en absence de vaccination	Cas évités par la vaccination
0-4 ans 80 %	Méningite/miliaire	4,1	13	9
	Autres formes	177	441	264
	Toutes formes		454	273
5-14 ans 95 %	Méningite/miliaire	1,6	9	7
	Autres formes	210	732	522
	Toutes formes		741	529
Total 0-14 ans	Méningite/miliaire	5,7	22	16
	Autres formes	387	1 173	786
	Toutes formes		1 195	802

Calculs effectués en considérant que l'efficacité vaccinale contre les méningites/miliaires est de 85 %, et de 75 % contre les autres formes (scénario le plus favorable à la vaccination) et en corrigeant pour le défaut d'exhaustivité de la notification des cas de tuberculose

Il est probable que l'impact épidémiologique de la vaccination par le BCG soit sur-estimé dans la mesure où certains des enfants présentant une tuberculose ont pu être infectés avant leur arrivée en France. Près d'un tiers des cas de tuberculose notifiés à travers la déclaration obligatoire concerne des enfants nés hors de France. Néanmoins, le délai entre tuberculose-infection et tuberculose-maladie étant relativement rapproché chez l'enfant, on peut considérer qu'une proportion importante de ces enfants se sont vraisemblablement infectés après leur arrivée en France.

En Europe, l'arrêt de la vaccination généralisée entraîne une augmentation de l'incidence de tuberculose et de mycobactérioses pédiatriques

Au cours des dernières décennies, plusieurs pays européens ont décidé d'interrompre au niveau national ou à l'échelle d'une région la primovaccination généralisée par le BCG. L'examen des conséquences épidémiologiques d'une telle mesure fournit des informations importantes sur l'efficacité de la vaccination. Les données publiées sur l'impact de la vaccination des nouveau-nés sur l'incidence de la tuberculose pédiatrique concernent la République Tchèque, l'Allemagne, l'Irlande et la Suède. Dans les trois premiers pays, la comparaison entre zones avec ou sans BCG a montré des

Incidence de la maladie tuberculeuse pédiatrique dans trois pays ayant pratiqué des politiques de vaccination BCG différentes selon les régions

Pays	Régions sans BCG		Régions avec BCG	
	N	Taux/10 ⁵	N	Taux/10 ⁵
République Tchèque				
Tuberculose pédiatrique, enfants nés et suivis entre 1986 et 1992	31	7,1	24	1,2
Allemagne*				
Tuberculose méningée pédiatrique entre 1975 – 1980 (nés entre 1975 et 1978)	57	2,7	0	0
Irlande				
Tuberculose pédiatrique en 1981-1989 (déclaration)	132	5,45	96	1,4
Tuberculose pédiatrique en 1991 (enquête)	38	13,4	23	3,4

* Régions sans BCG = République fédérale d'Allemagne ; régions avec BCG = République démocratique allemande

En Suède, après l'arrêt de la vaccination généralisée en 1975, la vaccination ciblée a initialement couvert trop peu de sujets dans les groupes à risque avec une augmentation importante de l'incidence de la maladie tuberculeuse chez les enfants nés en Suède de parents étrangers (incidence multipliée par 15 entre 1975 et 1980). Une amélioration de la couverture a été observée en 1984, et l'incidence chez ces enfants a baissé. Pour la cohorte d'enfants nés en 2000, la couverture vaccinale des enfants à risque est de 87,1 % à l'âge de 25-35 mois.

Incidence cumulée de la maladie tuberculeuse chez des enfants de 0-4 ans nés en Suède entre 1969 et 1989 (d'après Romanus, 1995)

Périodes de naissance	Couverture BCG (%)*	Total		Nés de parents suédois		Nés de parents étrangers	
		N	Taux/10 ⁵	N	Taux/10 ⁵	N	Taux/10 ⁵
1969 – 1974	> 95	7	1	5	0,8	2	2,6
1975 – 1980	2-4	45	8,1	19	3,9	26	39,5
1981 – 1983	6-16	15	5,4	10	4,1	5	15,5
1984 – 1989	13-14	17	2,7	7	1,3**	10	14,5

* couverture BCG à l'âge de 2 ans en population générale ; ** différence avec 1969-74 non statistiquement significative

En Suède et en République Tchèque, une incidence très importante de mycobactérioses atypiques chez l'enfant non vacciné par rapport à l'enfant vacciné a été observée. Ainsi, l'incidence des mycobactérioses ganglionnaires à *M. avium complex* a augmenté de 0,02 à 2,1/10⁵ (x 100) en Suède et de 0 à 3,6/10⁵ en République Tchèque.

Nombre et incidence des infections extra-pulmonaires à mycobactéries atypiques chez les enfants de moins de 15 ans avant et après l'arrêt de la vaccination BCG en Suède (d'après Romanus et coll., 1995)

Période de diagnostic	Couverture BCG (%)*	Tous les enfants		Enfants nés en Suède		Enfants nés à l'étranger	
		N	Taux/10 ⁵ **	N	Taux/10 ⁵ **	N	Taux/10 ⁵ **
1969-1974	> 95	2	0,02	1		1	
1975-1980	2-4	83	0,8	79	0,8	4	1,2
1981-1985	6-16	160	2,1	156	2,1	4	1,4
1986-1990	13-14	145	1,9	144	2	1	0,3

* couverture BCG à l'âge de 2 ans en population générale ; ** moyenne annuelle pour 100 000 enfants de moins de 15 ans

L'évaluation des avantages et inconvénients de différentes options de vaccination devrait intégrer les données médico-économiques

L'analyse des avantages/inconvénients de la vaccination par le BCG demande au préalable de disposer d'estimations fiables de nombreux paramètres tels que l'efficacité du vaccin, la couverture vaccinale, la durée de protection conférée par la vaccination, l'incidence de la maladie tuberculeuse et des mycobactérioses non tuberculeuses, la fréquence et la gravité des effets indésirables du vaccin, le coût du vaccin (y compris celui de la prise en charge de ses effets indésirables) ou encore le coût du traitement d'un cas de tuberculose ou de mycobactériose non tuberculeuse. Ces données sont en fait souvent imprécises et fragmentaires, et l'évaluation des avantages et inconvénients des différentes stratégies vaccinales possibles reste donc incomplète.

L'analyse coût-efficacité de la vaccination généralisée des nourrissons comparativement à la vaccination sélective des « groupes à risque », réalisée en Finlande, pays où les conditions épidémiologiques sont comparables à celles de la France, montre l'importance que revêt la définition des « groupes à risque ». S'il est impossible d'identifier correctement des populations dont l'incidence est au moins 30 voire 50 fois plus élevée que celle du reste de la population, une stratégie de vaccination sélective risque d'être inopérante (malgré une réduction du coût de vaccination par cas évité).

Au Japon, pays où l'incidence de maladie tuberculeuse est plus élevée qu'en France, la vaccination généralisée a été comparée à la non-vaccination par une analyse coût – avantage sur une cohorte hypothétique de 1,207 million d'enfants nés en 1996 et suivie 10 ans. Ce modèle montre que dans l'hypothèse d'une efficacité vaccinale de 80 %, le nombre de sujets à vacciner pour éviter 1 cas est de 2 125 ; il atteint 10 399 avec une hypothèse d'efficacité vaccinale de 40 %. Le coût par cas évité est de 35 950 US \$ pour une efficacité vaccinale de 80 % et de 175 862 US \$ si l'efficacité vaccinale est de

Ratio coût-efficacité (par cas de maladie tuberculeuse évité) de la vaccination BCG des nourrissons suivis jusqu'à l'âge de 15 ans en Finlande (à partir des données de Hersh et coll., 2003)

	Nombre de cas/100 000		Ratio coût-efficacité par cas évité (US \$)	
	attendus	évités	sélective <i>versus</i> absence	généralisée <i>versus</i> sélective
Absence de vaccination	42			
Vaccination sélective :				
population 2 fois plus à risque	36	6	7 146	5 089
population 5 fois plus à risque	30	12	2 525	7 104
population 10 fois plus à risque	24	18	937	10 537
population 20 fois plus à risque	19	23	164	17 153
population 30 fois plus à risque	16	26	bénéfices	24 045
population 50 fois plus à risque	13	29	bénéfices	38 311
Vaccination généralisée	8	34		

40 %. Si l'on effectue un calcul analogue avec des données d'incidence plus faible, on aboutit à des conclusions encore moins favorables. Par exemple, si l'on utilise ce modèle japonais avec les données finlandaises, 2 830 nourrissons doivent être vaccinés pour éviter 1 cas, au coût de 49 722 US \$ par cas évité.

En France, une analyse coût-avantage d'un allègement de la politique de vaccination BCG a montré en 1996 que, quelle que soit la stratégie envisagée, l'économie obtenue par l'allègement de la stratégie de vaccination est supérieure à la dépense résultant du traitement des cas supplémentaires consécutifs à cet allègement. Elle représente au bout de 20 ans environ 22 à 45 millions d'euros, selon la stratégie.

Les données de la littérature montrent que la vaccination BCG est une intervention qui présente des rapports coût-efficacité et coût-avantage comparables à ceux d'autres traitements très coûteux, en termes de coûts médicaux directs. La suppression des contrôles tuberculiniques et des revaccinations permet déjà une économie substantielle sans augmentation du nombre de cas de tuberculose. Une vaccination ciblée des groupes à risque pourrait être moins coûteuse que la vaccination généralisée, mais aurait une efficacité réduite en termes de nombre de cas évités. De plus, une stratégie ciblée demanderait une définition opérationnelle des groupes à risque qui reste à préciser.

Les conséquences de différentes options vaccinales en France peuvent être évaluées au plan épidémiologique

L'analyse détaillée des données de la déclaration obligatoire montre une grande hétérogénéité de l'épidémiologie de la tuberculose en France selon deux variables recueillies dans la fiche de notification : la nationalité et la région de domicile du cas.

Taux d'incidence moyens* des formes BAAR+ (entre 2000 et 2002) selon la nationalité et par région en France métropolitaine (corrigés sur la base d'un taux d'exhaustivité de 80 %, identique pour les deux populations)

Régions	Nationalité		Total
	française	étrangère	
Île-de-France	7,9	57,2	13,5
Provence-Alpes-Côte-d'Azur	4,1	25,9	5,7
Bretagne	4,9	25,1	5,2
Languedoc-Roussillon	3,9	19,6	4,8
Haute-Normandie	3,6	34,2	4,5
Alsace	3,0	21,6	4,4
Basse-Normandie	3,8	20,6	4,1
Centre	3,1	23,4	3,9
Corse	1,6	24,1	3,8
Rhône-Alpes	3,0	15,9	3,8
Nord-Pas-de-Calais	3,1	20,5	3,7
Auvergne	3,4	12,6	3,7
Picardie	3,0	20,3	3,6
Franche-Comté	2,5	20,8	3,4
Champagne-Ardenne	2,8	15,1	3,3
Bourgogne	3,0	9,4	3,2
Pays de la Loire	2,8	25,3	3,1
Poitou-Charentes	2,9	15,2	3,1
Aquitaine	2,6	12,0	3,0
Lorraine	2,5	8,1	2,8
Midi-Pyrénées	2,3	13,9	2,8
Limousin	2,2	14,5	2,5
France métropolitaine	4,1	33,0	5,7

* pour 100 000 personnes

Trois régions (Île-de-France, Paca et Bretagne) présentent un taux d'incidence des formes BAAR+ supérieur au seuil proposé par l'UICMR pour envisager l'arrêt de la vaccination généralisée des enfants par le BCG (5 cas

pour 100 000 habitants). Par ailleurs, dans toutes les régions françaises, l'incidence chez les sujets de nationalité étrangère est très supérieure à celle des sujets de nationalité française, le ratio entre les deux taux d'incidence variant entre 3 et 15.

Critères de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) pour envisager l'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG chez les enfants

- le taux d'incidence annuel moyen sur les 3 dernières années des cas BAAR positifs à l'examen microscopique direct des expectorations doit être inférieur à 5 cas pour 100 000 habitants, ou
- le taux d'incidence annuel moyen sur les 5 dernières années des cas de méningite chez les enfants de moins de 5 ans doit être inférieur à 1 cas pour 10 millions d'habitants, ou
- le risque annuel infectieux de tuberculose doit être inférieur à 0,1 %

Les conséquences épidémiologiques de la réduction de la vaccination ou de l'arrêt de la vaccination peuvent être évaluées.

La prise en compte des données du tableau d'incidence des formes BAAR+ pourrait amener à proposer l'arrêt de la vaccination BCG sauf dans les trois régions qui ne satisfont pas au premier critère de l'UICTMR. Cette stratégie laisserait sans protection vaccinale les enfants à risque de tuberculose vivant en dehors de ces trois régions. De plus, elle serait difficile à mettre en pratique (déménagements et déplacements des personnes) et à justifier (notamment pour les régions très proches du seuil de $5/10^5$).

Une autre approche pourrait être une stratégie de vaccination ciblée sur les populations à risque définies sur la base des tendances récentes de l'évolution de l'épidémiologie de la tuberculose en France. En effet, l'incidence globale de la tuberculose continue de décroître chaque année, alors que le taux d'incidence dans les populations à risque continue de croître. L'incidence chez les sujets de nationalité étrangère est très supérieure au seuil proposé par l'UICTMR pour envisager d'arrêter la vaccination.

Compte tenu des données disponibles aujourd'hui, on peut considérer que l'effectif de la population d'enfants à vacciner vivant dans un milieu à risque serait d'environ 100 000 par génération. Les trois principaux facteurs de risque identifiés sont : être né dans un pays de forte prévalence de la tuberculose, être né dans une famille provenant d'un tel pays ainsi que l'existence d'un antécédent de tuberculose dans la famille. Les pays de forte prévalence sont les pays d'Afrique, d'Asie (à l'exception du Japon), d'Amérique centrale et du Sud ainsi que les pays de l'ex-URSS.

Dans l'hypothèse du maintien, au sein des populations à risque ainsi définies, de la couverture vaccinale à son niveau actuel (95 % à 6 ans), le nombre de cas additionnels survenant dans la population à faible risque, non vaccinée, serait d'environ 200 dont environ 4 seraient des formes sévères (méningite et

miliaire). Ainsi, la vaccination de moins de 15 % des enfants permettrait d'éviter 75 % des cas actuellement évités par la vaccination généralisée. Cependant, ces estimations sont effectuées dans les conditions les plus favorables à la vaccination (efficacité vaccinale de 85 % pour les méningites et les miliaires et de 75 % pour les autres formes). Pour des valeurs moyennes d'efficacité du BCG (de 75 % sur les méningites et les miliaires et de 50 % sur les autres formes), le chiffre serait de 80 cas additionnels.

Par ailleurs, une diminution de la couverture vaccinale dans la population ciblée pourrait conduire à une augmentation du nombre de cas dans cette population : 286 cas supplémentaires pour une couverture vaccinale de ces enfants de 50 % et 539 cas additionnels pour une couverture vaccinale de 10 %.

La réduction de la vaccination aux populations à risque ainsi définies entraînerait 308 nouveaux cas d'infections à mycobactéries atypiques chez l'enfant, voire plus si la couverture vaccinale (95 % à 6 ans) n'était pas maintenue.

En revanche, une telle stratégie ciblée sur les populations à risque entraînerait une réduction du nombre d'effets indésirables liés à la vaccination puisqu'elle réduirait la taille de la population vaccinée. Elle aboutirait à 40 cas d'adénites par an au lieu des quelque 300 estimés actuellement avec la vaccination généralisée. On peut également estimer que la vaccination des populations à risque ainsi définies réduirait à 1 cas en moyenne le nombre des BCGites les plus sévères (associées aux déficits immunitaires combinés sévères) par année.

Enfin, dernière approche, l'arrêt total de la vaccination pourrait être proposé en s'appuyant sur les données épidémiologiques actuelles (incidence moyenne des formes BAAR+, incidence moyenne des méningites tuberculeuses chez l'enfant) en France qui sont proches des valeurs seuils proposées par l'UICMR pour envisager cet arrêt.

Cet arrêt total de la vaccination aurait pour conséquence de provoquer une augmentation des cas de tuberculose qui pourrait aller jusqu'à 800 cas additionnels ; 16 seraient des formes graves de méningite ou miliaire tuberculeuse chez les enfants de 0 à 14 ans, dont 12 chez des enfants du groupe à risque. Si les calculs sont effectués avec des valeurs moyennes d'efficacité vaccinale (75 % sur les méningites et les miliaires et 50 % sur les autres formes) le nombre de cas additionnels de tuberculose serait de 318.

Par ailleurs, l'arrêt de la vaccination induirait en France environ 343 cas supplémentaires d'infections à mycobactéries atypiques.

En contrepartie, l'arrêt total de la vaccination permettrait d'éviter 12 BCGites généralisées par an dont environ 4 liées aux déficits immunitaires combinés sévères. Il éliminerait également un peu moins de 300 cas par année d'adénites locales ou régionales liées à l'injection.

Impact épidémiologique de la réduction et de l'arrêt de la vaccination en comparaison avec la stratégie actuelle de vaccination généralisée

	Vaccination généralisée	Vaccination des populations à risque*	Arrêt de la vaccination
Taille de la cohorte à vacciner	720 000	100 000	0
Nombre de cas attendus			
Méningites et miliaires	6	10	22
Tuberculoses toutes formes	393	593	1 195
Mycobactérioses	60**	368**	403**
Effets indésirables			
Effets localisés (adénites)	≤ 300	40	0
BCGites graves	12	1-2	0

*définies sur la base du pays de naissance et des antécédents de tuberculose dans la famille ; les estimations présentées pour vaccination ciblée sur les groupes à risque sont effectuées pour une couverture vaccinale de 95 %

**l'incidence des mycobactérioses atypiques en France est estimée d'après les données finlandaises pour les enfants de 0-15 ans

La comparaison au plan épidémiologique de différentes options de vaccination n'est qu'une première étape pour définir une politique vaccinale

Si on considère que le taux d'exhaustivité de la déclaration des formes BAAR+ est de 80 %, le taux moyen de formes BAAR+ serait donc de 5,7 cas pour 100 000 habitants, légèrement supérieur au seuil recommandé par l'UICMR pour envisager l'arrêt de la vaccination généralisée des enfants. Ceci plaide plutôt en faveur du maintien de la vaccination généralisée, qui permet d'éviter chaque année jusqu'à 200 cas de tuberculose dont au moins 4 cas de méningite ou miliaire tuberculeuse par rapport à la vaccination ciblée, et jusqu'à 800 cas de tuberculose dont au moins 16 cas de méningite ou miliaire par rapport à l'arrêt de la vaccination. En revanche, le maintien de la vaccination généralisée des enfants aurait comme conséquence de maintenir la survenue chaque année de plusieurs BCGites disséminées et d'adénites. Pour les populations à faible risque d'infection, il n'est donc pas possible d'affirmer que la balance bénéfices/risques de la vaccination BCG penche de manière indiscutable en faveur d'une politique de vaccination généralisée. Si le maintien de la vaccination généralisée était décidé, il pourrait être envisagé, pour les enfants à faible risque d'infection, de différer l'âge de la vaccination après 6 mois, âge auquel la très grande majorité des enfants atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère ont été identifiés.

L'alternative consistant en un ciblage de la vaccination BCG sur les enfants vivant dans un milieu à risque permettrait de continuer à éviter environ les trois quarts des cas de tuberculose actuellement évités par la vaccination généralisée. Cependant, dans l'hypothèse la plus favorable à la vaccination,

la restriction de la vaccination aux enfants vivant dans des milieux à risque induirait au moins 4 cas annuels supplémentaires de formes très sévères de tuberculose (méningite et miliaire). Ces formes, et particulièrement les méningites tuberculeuses, sont caractérisées par un taux de guérison sans séquelle inférieur à 50 % dans la plupart des séries de cas publiées. Par ailleurs, l'impact réel d'une telle option vaccinale dépendrait de la capacité à maintenir le niveau actuel de couverture dans la population des enfants à risque (entre 81 et 84 % pour les enfants de 2 ans, 95 % pour les enfants de 6 ans). Enfin, l'estimation d'un effectif de 100 000 enfants vivant dans un milieu à risque à vacciner chaque année doit être considérée avec prudence. Elle pourrait être remise en cause si la proportion des enfants immigrés ou issus de familles d'immigrés au sein de la population des enfants vivant en France augmentait de façon significative.

L'analyse de l'impact épidémiologique de la vaccination s'est appuyée sur un certain nombre d'hypothèses concernant en particulier l'exhaustivité de la déclaration de la tuberculose en France, l'efficacité de la vaccination et la proportion des cas de tuberculose survenant chez des enfants présentant un facteur de risque. Les estimations qui en découlent doivent être considérées comme des ordres de grandeur de l'impact actuel ou futur de différentes options vaccinales. Cependant, les conclusions quant à la pertinence des différentes options envisagées paraissent pouvoir résister à l'incertitude entourant ces paramètres.

Enfin, il est important de signaler deux éléments nouveaux dont l'influence sur la couverture vaccinale pourrait être importante :

- l'issue des réflexions actuellement en cours concernant une éventuelle remise en cause du principe de l'obligation vaccinale dont l'abrogation pourrait entraîner une diminution de la couverture vaccinale ;
- la décision de l'unique producteur de vaccin BCG par multipuncture d'arrêter la production de ce produit, utilisé en France pour plus de 90 % des primovaccinations BCG. La voie intradermique constitue une technique d'administration délicate à laquelle la très grande majorité des médecins vaccinateurs français ne sont pas habitués. Elle induit de plus un taux plus élevé d'effets secondaires loco-régionaux que la multipuncture. Une diminution de la couverture vaccinale pourrait être observée après l'épuisement des stocks de vaccin BCG par multipuncture (fin 2005).

L'analyse des conséquences au plan épidémiologique d'un changement de stratégie vaccinale en France qui a été réalisée en tenant compte de l'ensemble des données disponibles rapportées dans ce travail ne constitue qu'une première étape, indispensable mais insuffisante, pour éclairer une prise de décision. Elle doit s'accompagner d'une évaluation opérationnelle de la disponibilité et de l'efficacité des autres éléments du dispositif de lutte contre la tuberculose en France qui prennent encore plus d'importance en cas de restriction vaccinale : contrôle des patients susceptibles de transmettre la maladie ; chimiothérapie préventive pour les patients infectés.

Dispositifs de prise en charge en Seine-Saint-Denis

Depuis les lois de décentralisation de 1983, prévention et dépistage de la tuberculose sont de la compétence des conseils généraux. En Seine-Saint-Denis, où une recrudescence de la tuberculose était constatée à la fin des années 1980, le Conseil général a impulsé un programme de prise en charge globale des malades et de la maladie. Ainsi, la stratégie inclut non seulement un volet médical (prise en charge sanitaire, traitement et surveillance épidémiologique), mais aussi un accompagnement social, prenant en compte les personnes dans leur environnement socioculturel, ainsi qu'un partenariat avec tous les acteurs impliqués. L'accessibilité des centres de proximité a été facilitée : 6 centres départementaux de dépistage et de prévention sanitaires (CDDPS) sont ouverts au public, à des horaires étendus (possibilité de consultation jusqu'à 20 heure), avec des consultations gratuites, une possibilité d'interprétariat et la présence d'assistantes sociales. La vaccination est proposée dans 300 points ; il existe des conventions entre hôpitaux et CSSPS et des médecins référents (en pneumologie) dans les hôpitaux. L'Inspection académique et des associations (foyers de migrants) sont aussi impliquées ; les malades sont informés et les programmes d'éducation à la santé insistent sur la prévention de la maladie.

Chez l'enfant, le risque de passage de l'infection à la maladie tuberculeuse est beaucoup plus important que chez l'adulte. L'enfant est toujours contaminé par un adulte. Devant un cas de tuberculose chez un enfant, il faut donc rechercher une tuberculose dans l'entourage de l'enfant et engager une démarche diagnostique. Le risque de passage de l'infection à la maladie chez l'enfant est de 45 % dans les douze premiers mois de vie, de 25 % jusqu'à 5 ans et 10 à 15 % à l'adolescence.

Démarche de prise en charge de la tuberculose en Seine-Saint-Denis

En Seine-Saint-Denis, le taux d'incidence de la tuberculose est supérieur à celui de la France et de la région Île-de-France : 34,2 pour 100 000 en 1998 contre 11,1 pour la France et 27,5 pour la région Île-de-France. Parmi les 561 cas déclarés en 1998, 38 concernaient des moins de 15 ans, soit une incidence de 12,9 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans.

Une enquête prospective par questionnaire a été réalisée dans les cinq services de pédiatrie des hôpitaux du département et dans quatre centres de

dépistage et de prévention du département. Les enfants enquêtés devaient être âgés de moins de 15 ans, être hospitalisés ou vus en consultation et mis sous au moins un antituberculeux entre septembre 1996 et décembre 1997.

Parmi les 92 sujets inclus dans l'enquête, 42 % étaient âgés de moins de 5 ans et 20 % étaient nés dans un pays étranger ; 90 % des sujets avaient eu au moins une vaccination par le BCG ; 90 % avaient eu leur première vaccination avant l'âge de 1 an. La multipuncture était la technique la plus souvent utilisée pour la première vaccination. Pour 27 % des enfants, il y avait un antécédent de tuberculose dans la famille.

Tous les sujets ont eu une radiographie thoracique, elle était anormale dans 23 % des cas ; 27 % ont eu une tomodensitométrie thoracique et 14 % une endoscopie bronchique. Parmi les sujets examinés, 90 % ont eu un prélèvement bactériologique (dont 80 % par tubage gastrique) : aucun ne s'est révélé positif à l'examen microscopique. En revanche 5 cultures et une PCR ont donné des résultats positifs. Les trois quarts des sujets avaient une intradermoréaction à la tuberculine (IDR) positive supérieure ou égale à 15 mm.

Au moment de l'enquête, 22,8 % des sujets ont été diagnostiqués maladie tuberculeuse, 58,7 % infection tuberculeuse, 2,2 % en suspicion de tuberculose et 16,3 % en chimioprophylaxie.

Le dépistage dans l'entourage a été fait pour près de 90 % des sujets. Dans 60 % des cas, un contaminateur a été identifié et il s'agissait le plus souvent d'un membre de la famille vivant au domicile. Le contaminant était bacillifère 6 fois sur 10.

Parmi les 92 cas inclus dans l'enquête, 35 figuraient dans la liste des déclarations obligatoires (DO) enregistrées pendant la durée de l'enquête. Au regard des critères de déclaration en vigueur jusqu'en 2003, les maladies tuberculeuses apparaissent plutôt bien déclarées (parmi les 21 cas diagnostiqués lors de l'enquête, 19 avaient donné lieu à une DO), mais près de 50 % des cas déclarés ne remplissent pas les critères de déclaration en vigueur en 1996-1997 (maladie tuberculeuse ayant conduit à la mise en route d'un traitement impliquant au moins trois antituberculeux).

De l'enquête ressortent les résultats suivants :

- le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant est difficile. En effet, sur l'ensemble des sujets diagnostiqués, seulement 35 % ont consulté en raison de signes évocateurs, et près de 4 fois sur 10 l'examen clinique n'a montré aucune symptomatologie ;
- la couverture vaccinale dans le département est bonne puisque 90 % des sujets avaient reçu au moins un BCG ; la vaccination est précoce puisque 90 % des sujets étaient vaccinés avant l'âge de 1 an, généralement par multipuncture. On peut considérer que 60 % des sujets de l'enquête se sont bien soumis à l'obligation vaccinale, c'est-à-dire à la vaccination et aux contrôles tuberculiniques ;

- la radiographie thoracique reste l'examen de référence. Tous les sujets en ont eu une et l'image était anormale chez près des trois quarts des patients atteints de maladie tuberculeuse. Pour certains auteurs, le scanner devrait être systématique chez l'enfant de moins de 4 ans mais n'est pas indiqué chez les plus de 4 ans quand l'image radiologique est normale. Dans l'enquête, le scanner a permis de mettre en évidence de nouvelles lésions dans la moitié des cas où la radiographie thoracique était anormale. De plus, une endoscopie bronchique est habituellement recommandée dès que la radiographie thoracique est anormale ;
- le dépistage est bien fait dans le département car 65 % des enfants ont été vus dans le cadre d'un dépistage dans l'entourage d'un cas de tuberculose et pour 70 % des enfants vus pour un autre motif, le dépistage a également été fait. Dans le département, la fréquence élevée du dépistage autour d'un cas index est probablement due aux actions menées pour sensibiliser les professionnels de santé ;
- les maladies tuberculeuses sont plutôt bien déclarées. En revanche, dans sa forme actuelle la DO n'est pas adaptée à la surveillance de la tuberculose chez l'enfant.

Un des objectifs du travail mené en Seine-Saint-Denis était d'élaborer un outil facilitant le diagnostic chez l'enfant : un guide d'aide à la décision, car le diagnostic de tuberculose de l'enfant est difficile.

Ce guide concerne la démarche diagnostique chez l'adulte et chez l'enfant, la démarche thérapeutique, le dépistage (pour quoi faire ? pour qui ? comment ?) et les conduites à tenir dans l'entourage familial ou collectif d'un cas de tuberculose pulmonaire à bacilles acido-alcool-résistants au direct ou culture positive.

En conclusion, malgré une incidence nationale faible la tuberculose reste problématique en Seine-Saint-Denis. Cependant, la mise en place d'un réseau de lutte antituberculeuse associant les personnels de santé et les personnels administratifs concernés a permis de mieux connaître l'épidémiologie de la tuberculose de l'enfant, de mieux surveiller la maladie et de développer les actions nécessaires à la recherche du contaminateur. L'expérience acquise en Seine-Saint-Denis permet de préciser comment doit se faire l'organisation médico-sociale et administrative pour améliorer la prise en charge.

L'organisation doit s'opérer à différents niveaux :

- amélioration du signalement et de la notification de la tuberculose, en favorisant la mise en place de médecins référents dans les centres hospitaliers prenant en charge un grand nombre de patients tuberculeux ; mise en place de procédures écrites sur les modalités pratiques du signalement immédiat et de la notification ;
- amélioration de la coordination de la lutte antituberculeuse au niveau local en mettant en place une coordination départementale afin de mieux

connaître les caractéristiques de l'ensemble des cas index et en rendant systématique la recherche dans l'entourage des cas index selon un protocole établi ;

- amélioration de la prise en charge des populations spécifiques : sans domicile fixe, migrants, détenus, usagers de drogues ;
- amélioration du suivi et du recueil d'information sur le devenir des patients avec la mise en place d'une déclaration de fin de traitement selon les mêmes modalités que la DO, une observation directe du traitement dans les populations à risque de mauvaise observance et le développement d'un système permettant d'avoir une meilleure connaissance des personnes ayant une mauvaise observance et qui changent de région.

Zinna Bessa

*Médecin responsable du programme « prévention de la tuberculose »,
SPAS Conseil Général de Seine-Saint-Denis, Bobigny (jusqu'en septembre 2002)*

*Bureau santé des populations, précarité et exclusion,
Direction générale de la santé, Paris*

Infections sévères associées à la vaccination par le BCG

Différentes pathologies peuvent être à l'origine d'une infection grave après vaccination par le BCG (bacille de Calmette et Guérin), vaccin vivant atténué issu d'une souche non virulente de *M. bovis*. Pour une partie de ces infections, un déficit immunitaire primaire a pu être mis en évidence. Il a été établi récemment que des anomalies immunologiques expliquent certaines BCGites disséminées et sont associées à une susceptibilité particulière aux infections par des mycobactéries environnementales, sans être à l'origine d'un déficit immunitaire « classique » (Casanova et Abel, 2002). Toutefois, l'étiologie d'environ 25 % des BCGites disséminées est encore inconnue aujourd'hui.

Déficits immunitaires primaires « classiques »

Plus de 100 anomalies mendéliennes à l'origine de graves déficits immunitaires ont été caractérisées ; les patients affectés sont généralement très sensibles à de nombreux virus, bactéries, champignons et protozoaires. Seules quelques-unes de ces anomalies prédisposent à des infections graves par le BCG ou des mycobactéries environnementales. Il s'agit principalement de déficits immunitaires combinés sévères (DICS) (Casanova et Abel, 2002).

Déficits immunitaires combinés sévères

Les enfants atteints d'un DICS sont dépourvus de lymphocytes T fonctionnels, ce qui les rend extrêmement sensibles à de multiples agents infectieux. Il existe plusieurs types de DICS. En France, l'incidence globale est estimée à environ 1/100 000 naissances (de Saint-Basile, 2003a). L'espérance de vie d'un enfant « DICS » non traité est de 12-18 mois ; une greffe de moelle osseuse offre une espérance de survie de 30 ans.

Environ 50 % des DICS sont liés au chromosome X ; l'incidence est de l'ordre de 1/200 000 naissances (de Saint-Basile, 2003a). Le gène muté est celui de la chaîne gamma commune à plusieurs récepteurs de lymphokines ; la mutation est récessive. L'absence de récepteurs fonctionnels empêche la maturation de cellules progénitrices dans la moelle osseuse, et les malades n'ont ni lymphocytes T ni cellules NK (*natural killer*) fonctionnels ; ils n'ont pas en revanche de déficit en lymphocytes B.

Certains enfants atteints de DICS sont totalement dépourvus de lymphocytes T et B fonctionnels, mais possèdent des cellules NK fonctionnelles. Environ 20 à 30 % des DICS sont de type T(-)B(-)NK(+); l'incidence de ces formes de DICS est évaluée à 1/500 000 naissances (de Saint-Basile, 2003b). L'absence de lymphocytes B et T fonctionnels est due à une impossibilité de recombinaison « V(D)J » au sein des gènes des récepteurs caractéristiques de ces cellules (respectivement immunoglobulines et TCR, *T cell receptors*), recombinaison indispensable à la génération des répertoires B et T et à la maturation des lymphocytes. Les gènes mutés peuvent être l'un des deux gènes RAG (*recombination-activating gene*) ou le gène *Artemis*; dans ce dernier cas, les patients présentent une forte sensibilité cellulaire aux radiations ionisantes.

D'autres déficits immunitaires combinés sévères, plus rares, ont été caractérisés. Dans certains, comme par exemple le déficit en adénosine désaminase (ADA), les patients n'ont ni lymphocytes ni cellules NK fonctionnels; il existe aussi des DICS où les cellules B et NK sont fonctionnelles. Vis-à-vis du BCG et de mycobactéries environnementales faiblement virulentes, c'est l'absence de lymphocytes T qui paraît cruciale: qu'ils possèdent des lymphocytes B et/ou des cellules NK, les enfants porteurs d'un DICS sont très vulnérables au BCG. Après vaccination par le BCG, un tiers à la moitié d'entre eux développent une infection disséminée. Des infections par certaines mycobactéries environnementales ont exceptionnellement été décrites chez des sujets atteints d'un DICS (Casanova et Abel, 2002).

Autres déficits (relatifs à la défense contre de nombreux types d'agents infectieux)

D'après la littérature internationale, quelques rares cas de BCGites disséminées ont pu être associés à un petit nombre d'autres déficits immunitaires primaires « classiques » (Casanova et Abel, 2002).

La granulomatose septique chronique se caractérise par un défaut de destruction des bactéries et champignons phagocytés par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, lié à une anomalie de la NADPH oxydase. L'incidence est estimée à environ 1/500 000 naissances. Une BCGite disséminée peut se produire après vaccination par le BCG (dans 10 % des cas), mais les réactions localisées sont plus fréquentes.

Les sujets atteints d'hyperimmunoglobulinémie E sont susceptibles aux infections bactériennes et fongiques. Un seul cas de BCGite disséminée a été rapporté en lien avec cette affection dans la littérature internationale (Pasic et coll., 1988).

Le syndrome de DiGeorge est provoqué par une microdélétion du chromosome 22 (22q11) et touche 1 enfant sur 5 000 à la naissance (Philip, 2002). Le diagnostic est généralement fait en période néonatale; outre différentes malformations, ces enfants peuvent présenter un déficit immunitaire. Un cas

de BCGite disséminée associé à ce syndrome a été relevé dans la littérature internationale (Casanova et coll., 1995).

Pour quelques autres déficits immunitaires primaires « classiques », des sensibilités particulières à des mycobactéries environnementales, mais pas au BCG, ont été rapportées (Casanova et Abel, 2002).

Déficits héréditaires de l'axe interleukine 12-interféron gamma

Des études récentes ont montré l'existence de déficits particuliers associés à une susceptibilité aux mycobactéries faiblement pathogènes (mycobactéries environnementales et BCG). Il s'agit de défauts héréditaires liés à des mutations rares des gènes intervenant dans l'axe IL-12/INF- γ (Casanova et Abel, 2002).

Différents types de mutations dans 5 gènes autosomaux (*IFN γ R1* codant la sous-unité 1 du récepteur de l'INF- γ ; *IFN γ R2* codant la sous-unité 2 du récepteur de l'INF- γ ; *IL12 β* codant la sous-unité p40 de l'IL-12 ; *IL-12R β 1* codant la sous-unité 1 du récepteur de l'IL-12 ; *STAT1* codant la molécule STAT1 (*signal transducer and activator of transcription 1*)) ont été mis en évidence et définissent plusieurs maladies génétiques.

Les défauts complets de l'une des chaînes du récepteur de l'IFN- γ (IFN γ R1 ou IFN γ R2) prédisposent, pendant la petite enfance, à des infections contre lesquelles les défenses immunitaires ne peuvent lutter et qui nécessitent une transplantation médullaire. Ces enfants sont à haut risque de mycobactériose précoce, disséminée, sans granulome et d'évolution le plus souvent fatale avant l'âge de 3 ans. Cette sensibilité concerne le BCG comme certaines mycobactéries environnementales.

Des défauts partiels (IFN γ R1, IFN γ R2, STAT1) et des défauts complets (IL-12R β 1 et IL-12p40) se caractérisent par des infections plus tardives par des mycobactéries environnementales, la formation de granulomes matures et un meilleur pronostic. Ces enfants sont aussi à risque de BCGite disséminée. Les antibiotiques, enrichis, si nécessaire, en IFN- γ , peuvent se révéler efficaces contre ces différentes infections.

L'incidence de ces différents déficits est d'environ 1 à 10 cas par million de naissances. On considère que lorsqu'ils sont vaccinés par le BCG, 90 % de ces enfants développent une BCGite disséminée.

En conclusion, pour les enfants porteurs d'un déficit immunitaire classique ou d'un déficit touchant l'axe IL-12/INF- γ , la vaccination par le BCG représente un risque d'infection locale ou disséminée. On estime à 8 le nombre annuel de naissances d'enfants porteurs de DICS en France, et à 4 le nombre

de BCGites disséminées chez ces derniers. D'après les données d'incidence, chez les enfants porteurs d'une anomalie de l'axe IL-12/INF- γ , on peut estimer le nombre annuel de cas de BCGites disséminées à 5. Au total, si l'on tient compte des BCGites dont l'origine reste encore inconnue, le nombre annuel de BCGites disséminées serait d'environ 12.

Chez les enfants ayant un déficit incomplet IFN- γ ou IL-12, le BCG peut contribuer au diagnostic. En revanche, chez les enfants porteurs d'un DICS, le BCG peut être fatal. À l'âge de 6 mois, le diagnostic de ces déficits combinés sévères est généralement posé. Si la vaccination BCG est réalisée après 6 mois, en améliorant le diagnostic on devrait pouvoir éviter les BCGites chez les enfants porteurs d'un DICS.

Jean-Laurent Casanova

*Service d'immunologie et d'hématologie pédiatriques
de l'hôpital Necker-Enfants malades
Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses,
UMR université René Descartes-Inserm U 550,
faculté de médecine Necker-Enfants malades, Paris*

BIBLIOGRAPHIE

CASANOVA JL, JOUANGUY E, LAMHAMED S, BLANCHE S, FISCHER A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet* 1995, **346** : 581

CASANOVA JL, ABEL L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria : the human model. *Annu Rev Immunol* 2002, **20** : 581-620

DE SAINT BASILE G. Le déficit immunitaire combiné sévère ; T – B + de transmission liée au chromosome X. Encyclopédie Orphanet. Mai 2003a. [http ://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-xdics.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-xdics.pdf)

DE SAINT BASILE G. Le déficit immunitaire combiné sévère de type alymphocytose [T–B–]. Encyclopédie Orphanet. Mai 2003b. [http ://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-DICS.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-DICS.pdf)

PASIC S, LILIC D, PEJNOVIC N, VOJVODIC D, SIMIC R, ABINUN M. Disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection in a girl with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Acta Paediatr* 1998, **87** : 702-704

PHILIP N. Le syndrome de DiGeorge ou microdélétion 22q11. Encyclopédie Orphanet. Mars 2002. [http ://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-22q11.html](http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-22q11.html)

Vaccination BCG et tuberculose en Suède

En Suède, la vaccination BCG généralisée de tous les nouveau-nés a été remplacée en 1975 par une vaccination sélective des groupes à risque. La raison principale de cette décision était que les effets indésirables dus à la vaccination étaient beaucoup plus élevés que les risques de tuberculose. Le tableau I compare quelques données démographiques suédoises pour l'année de l'arrêt de la vaccination généralisée et l'année 2002.

Tableau I : Quelques données démographiques suédoises

	Population totale	Population née à l'étranger (en % de la population totale)	Nombre annuel de naissances	Enfants nés en Suède de parents nés à l'étranger (un ou les deux) (en % de tous les nouveau-nés)
1975	8 208 442	6,7 %	103 632	11 %
2002	8 940 788	11,5 %	95 815	18 %

Organisation de la vaccination BCG en Suède

La vaccination BCG selon le programme national se déroule soit dans les centres de santé infantile, soit dans les services de santé des écoles. Tous les enfants nouveau-nés ou immigrants sont déclarés dans ces centres ou services. Il y a en Suède 44 districts de santé infantile. Tous les centres de santé infantile d'un district sont sous la responsabilité d'un pédiatre référent. Les vaccinations sont effectuées par les infirmières.

Les statistiques sont collectées dans chaque centre de santé une fois par an en janvier. Elles concernent les enfants qui ont eu leur deuxième anniversaire durant l'année précédente. Le nombre total d'enfants est reporté, ainsi que le nombre d'enfants vaccinés et non vaccinés. Quand un enfant est déclaré au centre de santé infantile ou à l'école, l'infirmière détermine s'il appartient au groupe pour lequel la vaccination BCG est recommandée. Si c'est le cas, l'enfant est vacciné. Les jeunes enfants sont vaccinés sans test tuberculinique préalable s'ils n'ont pas de contact connu avec la tuberculose. Les enfants de plus de 3 ans subissent un test tuberculinique avant la vaccination.

Populations vaccinées depuis 1940

De 1940 à 1975, la vaccination a été appliquée à tous les nouveau-nés. Elle était également administrée, en cas de test tuberculinique négatif, aux

enfants à l'entrée à l'école (7 ans) jusqu'en 1965, et aux adolescents à la sortie de l'école (15 ans) jusqu'en 1986. Les jeunes conscrits ont été vaccinés jusqu'en 1979. Les membres de certaines professions à haut risque (professions médicales) continuent à être vaccinés.

Raisons de l'arrêt du programme de vaccination BCG généralisée des nouveau-nés

Historiquement, une rupture temporaire des stocks de vaccin en avril 1975 a provoqué un arrêt de la vaccination généralisée des nouveau-nés. Quand la distribution a repris, il a été décidé de maintenir temporairement l'arrêt de cette vaccination en raison de la fréquence élevée d'effets indésirables, principalement des ostéites (5 cas pour 100 000 enfants nés et vaccinés en 1969-1971 *versus* 29 cas pour 100 000 enfants nés et vaccinés entre 1972 et mars 1975), et d'une diminution de la prévalence de la tuberculose en Suède. Le risque d'effets indésirables était considéré comme plus important que le risque de tuberculose pour la population générale des enfants. Les différentes recommandations suédoises relatives à la vaccination BCG figurent dans le tableau II.

Tableau II : Recommandations pour le BCG

Date	Recommandations
1975	La vaccination généralisée des nouveau-nés est remplacée par la vaccination sélective des personnes (comprenant les nouveau-nés) à risque d'être exposées dans leur famille ou durant un long séjour à l'étranger (immigrants). Aucune définition précise n'est formulée. La vaccination peut être effectuée à la naissance ou plus tard.
1981	Les mêmes réglementations sont répétées.
1983	Les critères de groupe à risque sont élargis aux enfants nés de parents en provenance de régions de haute endémie tuberculeuse même si ces enfants sont nés en Suède.
1990	Les critères mentionnés ci-dessus pour une vaccination sélective sont répétés.
septembre 1993	Il est recommandé de reporter la vaccination sélective des groupes à risque à l'âge de 6 mois pour les enfants nés en Suède afin d'éviter les risques liés à la vaccination d'enfants en immunodéficience sévère mais n'ayant pas encore développé les symptômes de cette maladie.

Définition des groupes à risque

Les enfants ou jeunes adultes ayant un plus fort risque d'être exposés à la tuberculose que la population générale suédoise correspondent aux cas suivants :

- histoire familiale de tuberculose (présente ou antérieure, y compris très ancienne) ou contact familial avec une personne ayant la tuberculose ;
- famille en provenance de régions de haute prévalence même si les enfants sont nés en Suède ;

- prévision d'un voyage dans une de ces régions, avec des relations étroites avec la population locale.

Les régions à haute incidence de tuberculose, beaucoup plus importante que celle de la Suède, sont l'Asie, l'Afrique, l'Amérique latine, l'Europe centrale et de l'Est et aussi l'Espagne et le Portugal. La Finlande était incluse dans les groupes à risque jusqu'en 1992-93. Le tableau III présente les parts relatives des personnes de différentes origines parmi les malades atteints de tuberculose en 2002.

Les personnes exerçant une profession en relation avec le milieu médical ou toute autre profession à haut risque d'exposition font également partie des groupes à risque.

Tableau III : Tuberculose en Suède en 2002 suivant la nationalité d'origine

Origine	Pourcentage de la population tuberculeuse totale (%)
Suède	28
Europe excepté la Suède	17
Afrique	26
Asie	27
Amérique latine	2

Vaccins et couverture vaccinale

Le vaccin BCG utilisé en Suède jusqu'en 1979 était issu de la souche de BCG qui avait été fournie en 1920 par Albert Calmette, de l'Institut Pasteur, au Docteur Anders, du Laboratoire de Gothenburg. Cette souche de BCG suédoise, Gothenburg, fut produite en Suède et utilisée jusqu'en 1971. Elle fut ensuite produite au Danemark et utilisée de 1972 à 1978. Depuis 1979, c'est la souche BCG danoise, Copenhague 1331, produite au Danemark, qui est utilisée en Suède pour réaliser la vaccination BCG.

La couverture vaccinale des enfants, au cours de leur année de naissance, est passée de plus de 90 % chez les enfants nés avant 1975 à moins de 2 % chez les enfants nés entre 1976 et 1980 avec le changement de politique vaccinale. Elle a ensuite augmenté graduellement jusqu'à 13 % pour les cohortes nées en 1984-1985, s'est stabilisée vers 11 % pour les cohortes nées en 1986-1990 et a décliné ensuite à 7 % pour la cohorte née en 1993. La figure 1 présente les données concernant le taux de vaccination à l'âge de 2 ans pour les cohortes nées entre 1976 et 1999. Le tableau IV renseigne sur les taux de couverture en relation avec l'âge et suivant la nationalité d'origine des parents pour les cohortes de naissance allant de 1983 à 1993.

Les populations à risque ont été évaluées par les infirmières de santé infantile à environ 16 % des cohortes nées entre 1996 et 1998 et à 17 % pour celles

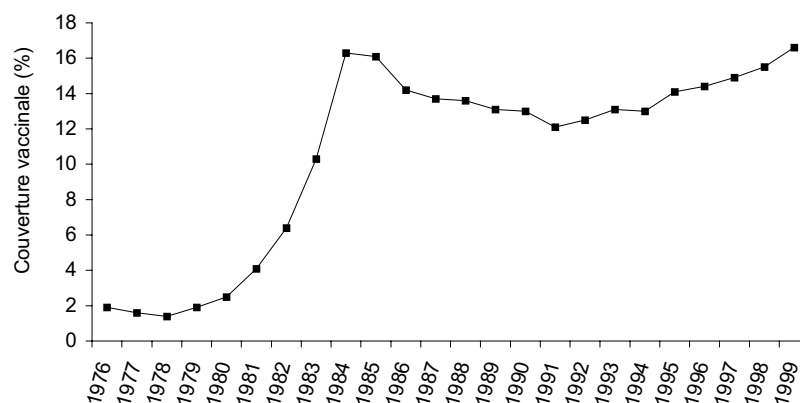


Figure 1 : Taux de couverture vaccinale chez les cohortes nées en Suède entre 1976 et 1999 et enregistrées à l'âge de 2 ans (en %)

Tableau IV : Couverture vaccinale en relation avec la nationalité d'origine et l'âge (cohortes nées entre 1983 et 1993)

	Enfants nés en Suède de parents suédois	Enfants nés en Suède de parents étrangers	Enfants nés à l'étranger
Enfants nés de 1989 à 1993, % vaccinés avant 1 an	3,2-1,2	73-43	49
Enfants nés de 1987 à 1990, % vaccinés à 25-35 mois	4,7-3,5	79-76	63
Enfants nés de 1983 à 1987, % vaccinés à 6 ans	4,3-8,6	71-82	70-73

nées en 1999 et 2000. À l'âge de 25-35 mois, le pourcentage total d'enfants vaccinés dans ces cohortes a varié entre 14,4 % et 16,1 %. La couverture vaccinale des groupes à risque a augmenté de 84,2 % pour la cohorte née en 1996 à 87,9 % pour celle née en 1999 et 87,1 % pour celle née en 2000. Environ 1,3 % des enfants n'appartenant pas à un groupe défini comme à risque avaient reçu la vaccination BCG avant l'âge de 25-35 mois.

Effets indésirables

Depuis le début de la vaccination BCG, des questions se posent quant au risque que la souche vaccinale atténuée retrouve de sa virulence. Chez les personnes en bonne santé, les bactéries du vaccin BCG se multiplient dans l'organisme et des bactéries ont été retrouvées plusieurs années après la vaccination dans des ganglions lymphatiques et d'autres organes lors

d'examen post-mortem. De nombreux facteurs peuvent être cause d'effets indésirables de la vaccination.

Au cours de la période 1972-1974, un taux de 29 ostéites par BCG pour 100 000 vaccinés a été noté (98 cas).

Pour les enfants nés entre 1979 et 1990, le tableau V décrit les réactions rapportées jusqu'à 1991 avant l'âge de 6 ans.

Tableau V : Effets indésirables enregistrés entre 1979 et 1991 chez les moins de 6 ans nés en Suède entre 1979 et 1990

Toutes réactions rapportées	1,9 effet indésirable pour 1 000 vaccinés (1,8 parmi les vaccinés à la naissance)
Lymphadénopathies avec ou sans abcès	1,4 pour 1 000 vaccinés (incluant les adénites suppurantes : 0,9 pour 1 000)
Ostéites	1,4 pour 100 000 vaccinés (2 cas)
BCGites sévères disséminées	4 cas parmi les 101 000 enfants vaccinés à la naissance 3 d'entre eux souffraient d'un déficit immunitaire combiné sévère (2 décès) et le quatrième a développé une méningite tuberculeuse

Il faut noter que durant une période de surveillance attentive dans le comté de Stockholm, un pic d'incidence globale de réactions indésirables de 9 pour 1 000 a été noté pour une cohorte née en 1985 ; pour les adénites suppurantes, le pic était de 4,4 pour 1 000 (dans cette même cohorte).

Parmi l'ensemble des enfants nés en Suède entre 1979 et 1990, les déficits immunitaires combinés sévères ont concerné 1 enfant sur 100 000 ; le taux est de 4 pour 100 000 chez les enfants vaccinés par le BCG nés pendant cette période. Dans la sous-cohorte 1986-1990, l'infection périnatale par le VIH a touché 1,8 nouveau-né sur 100 000. Deux de ces enfants ont reçu une vaccination BCG à la naissance et l'un a souffert de complications vaccinales.

Une étude prospective sur une cohorte d'enfants nés en 1992 et 1993 (N = 4 569 enfants) a noté deux-trois mois après vaccination un taux d'abcès au site d'injection de 23 pour 1 000, un taux d'abcès dans les tissus drainés de 2 pour 1 000 et un taux d'adénite suppurante de 2 pour 1 000. Six-sept mois après vaccination, les taux enregistrés étaient respectivement de 4 pour 1 000, 1 pour 1 000 et 3 pour 1 000.

Pour une cohorte née entre 1998 et 2000, l'incidence estimée des effets indésirables rapportés (surveillance passive) après vaccination jusqu'à l'âge de 2 ans par le BCG a varié entre 0,4 et 0,7 pour 1 000 enfants vaccinés (d'après les cas rapportés à la *Medical product agency*).

Maladies tuberculeuses après arrêt de la vaccination généralisée

En Suède, entre 1975 et 1997, 170 cas de tuberculose ont été rapportés chez des enfants nés dans ce pays ; 75 enfants étaient de parents suédois et 95 de parents étrangers (un seul ou les deux) ; 35 avaient été vaccinés à la naissance ou plus tard (2 Suédois et 33 d'origine étrangère) ; 2 ont développé une tuberculose dans les deux mois suivant la vaccination. Seize enfants avaient un ou les deux parents provenant de Finlande (3 avaient été vaccinés). Le tableau VI compare des données d'incidence de la tuberculose entre les années 1975 et 2002 et les figures 2 et 3 présentent l'incidence cumulée de la maladie chez les moins de 5 ans pour les cohortes nées entre 1969 et 1989.

Tableau VI : Tuberculose en Suède

Année de diagnostic	1975	2002
Incidence de la tuberculose	17,7 pour 100 000	4,6 pour 100 000
Pourcentage des nouveaux patients nés à l'étranger	13 % (185/1 446)	72 % (296/412)
Incidence des tuberculoses avec expectoration positive	4,0 pour 100 000	1,4 pour 100 000
Incidence de la tuberculose chez les enfants (âge 0-4 ans) nés en Suède	1,3 pour 100 000*	0,4 pour 100 000
Incidence de la tuberculose chez les enfants (âge 0-4 ans) nés à l'étranger		19,2 pour 100 000

* taux moyen en 1980-1984

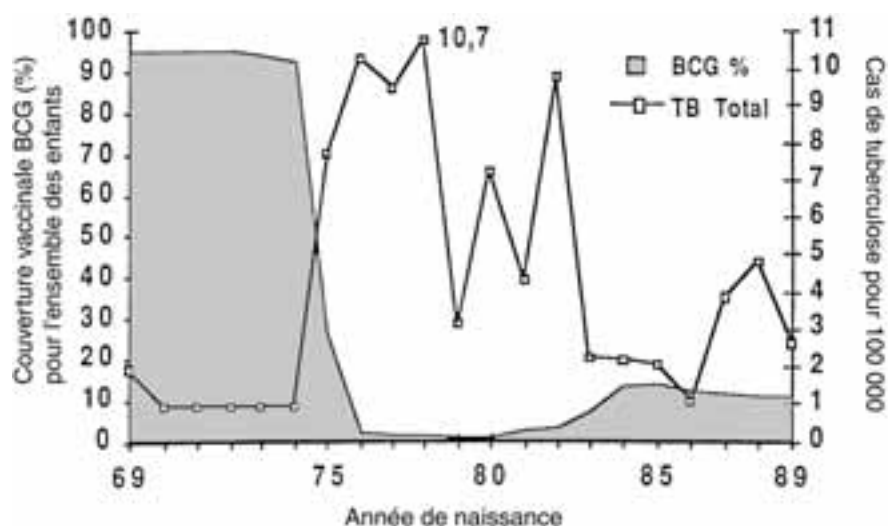


Figure 2 : Incidence cumulée de la tuberculose chez les enfants de moins de 5 ans nés en Suède entre 1969 et 1989 (population générale) —couverture vaccinale (en gris)

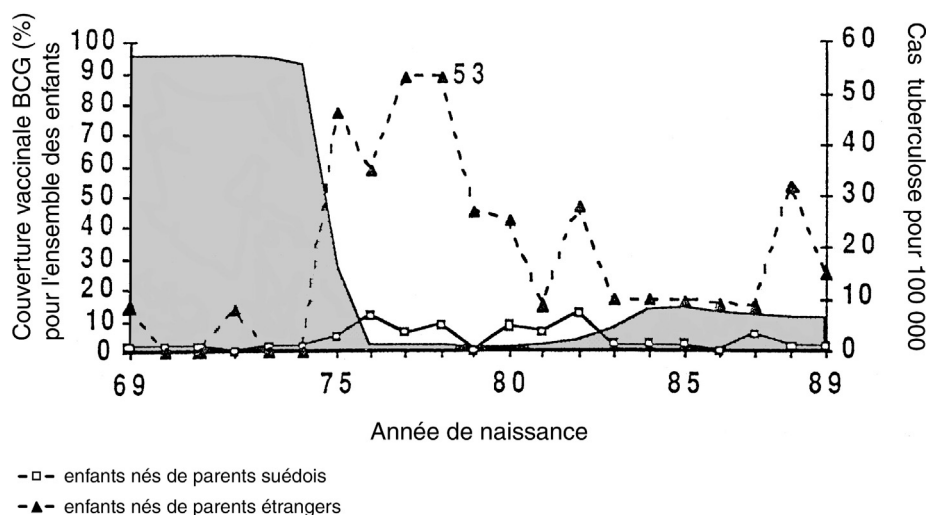


Figure 3 : Incidence cumulée de la tuberculose chez les enfants de moins de 5 ans nés en Suède entre 1969 et 1989, suivant qu'ils sont nés de parents suédois ou de parents étrangers — couverture vaccinale (en grisé)

Méningites et miliaires

Parmi 28 cohortes nées en Suède après avril 1975 (enregistrement jusqu'en décembre 2003), 7 cas de méningite ou miliaire ont été recensés au total (tableau VIII). Cinq enfants n'avaient pas été vaccinés par le BCG. L'un est resté sérieusement handicapé et un autre était atteint d'une tuberculose congénitale et est décédé. Deux autres enfants (probablement infectés avant la vaccination BCG) ont développé une tuberculose quelques mois après la vaccination ; l'un est décédé d'une tuberculose à souche multirésistante.

Maladies extra-pulmonaires à mycobactéries atypiques chez les enfants de 0 à 4 ans

Après l'arrêt de la vaccination généralisée, une augmentation de l'incidence des infections à mycobactéries atypiques a été constatée. En 2003, l'incidence chez les 0-4 ans a été de 7,1 infections pour 100 000 enfants, alors que pour la période 1969-1974, l'incidence moyenne annuelle était de 0,06 pour 100 000. Chez les moins de 15 ans nés en Suède, 380 cas d'infections extra-pulmonaires à mycobactéries atypiques ont été diagnostiqués entre 1969 et 1990. Les tableaux IX et X détaillent les données disponibles.

Tableau VIII : Méningite ou miliaire tuberculeuse chez les enfants nés en Suède entre 1975 et 2003

Année de naissance genre	Nationalité d'origine des parents	Âge lors du BCG Âge lors du diagnostic	Diagnostic Culture	Source d'infection	Devenir
1975 garçon	Suède	pas de BCG 23 mois	Méningite LCR infecté par <i>M. t</i>	Non identifiée	Sérieusement handicapé
1977 garçon	Japon/Suède	pas de BCG 18 mois	Méningite LCR négatif	Mère	Guéri
1977 garçon	Suède	pas de BCG 7 semaines	Miliaire nombreux sites infectés par <i>M. T</i>	Mère	Décès
1984 garçon	États-Unis/Suède	pas de BCG 6 mois	Méningite LCR infecté par <i>M. t</i>	Non identifiée, probablement en Espagne	Guéri
1993 garçon	Pologne/Finlande	pas de BCG 8 mois	Miliaire nombreux sites infectés par <i>M. T</i>	Mère	Guéri
1994 garçon	Chili/Colombie	18 mois 22 mois	Méningite LCR et trachée infectés par <i>M. t</i> multirésistant	Probablement baby-sitter	Décès
2002 fille	Suède/Roumanie	6 mois 8 mois	Méningite LCR et lavage gastrique infectés par <i>M. t</i>	Visite en Roumanie à 4 mois ?	Guérie

LCR : liquide céphalorachidien

Tableau IX : Incidence pour 100 000 enfants de 0 à 4 ans des infections extra-pulmonaires à mycobactéries atypiques (arrêt de la vaccination BCG en avril 1975)

Années de diagnostic	Incidence moyenne annuelle
1969-1974	0,06
1975-1980	2,5
1981-1985	5,7
1986-1990	4,5
2000	6,8
2001	5,0
2002	5,0
2003	7,1

Tableau X : Nombre et incidence des infections extra-pulmonaires à mycobactéries atypiques chez les enfants de moins de 15 ans avant et après l'arrêt de la vaccination BCG en avril 1975

Période de diagnostic	Tous les enfants		Enfants nés en Suède		Enfants nés à l'étranger	
	Nombre	Incidence*	Nombre	Incidence*	Nombre	Incidence*
1969-1974	2	0,02	1		1	
1975-1980	83	0,84 (x 42)	79	0,83	4	1,2
1981-1985	160	2,1 (x 100)	156	2,1	4	1,4
1986-1990	145	1,9	144	2,0	1	0,3
Total	390		380		10	

* moyenne annuelle pour 100 000 enfants de moins de 15 ans

En conclusion, l'arrêt de la vaccination généralisée en 1975 a été suivi d'une augmentation de l'incidence de la tuberculose chez les enfants de moins de 5 ans. La couverture vaccinale des groupes à risque n'a pas été suffisante les premières années qui ont suivi l'arrêt de la vaccination généralisée, en raison d'une mauvaise définition des groupes de population à qui la vaccination devait être recommandée. En 1983, les enfants, même nés en Suède, dont les parents étaient originaires de régions de haute endémie tuberculeuse ont été inclus dans les groupes à risque. En 2002, 0,4 cas de tuberculose pour 100 000 enfants de moins de 5 ans nés en Suède ont été enregistrés. Pour 2003, l'incidence de la tuberculose chez les personnes nées en Suède a été de 1,9 pour 100 000 habitants, tous âges confondus, et de moins de 1,0 pour 100 000 dans les groupes d'âge inférieur à 45 ans. Le risque d'infection est très bas pour les enfants nés de parents suédois. Cependant, la forte incidence de la tuberculose dans les populations immigrantes, particulièrement chez les jeunes adultes, rend nécessaire la vaccination des nourrissons, des enfants plus âgés et des jeunes adultes de ces familles. En 2002, chez les moins de 5 ans nés à l'étranger, l'incidence de la tuberculose était de 19,2 pour 100 000.

D'autre part, les maladies extra-pulmonaires causées par les mycobactéries atypiques, principalement des lymphadénopathies, ont augmenté chez les enfants suédois non vaccinés après 1975. Jusqu'ici, cela n'a toutefois pas été considéré comme une raison pour reprendre la vaccination généralisée en Suède.

Victoria Romanus
Swedish institute for infectious disease control, Solna, Suède

