

Tuberculose en 2011 : mise au point

Katarina Chadelat, Sylvain Blanchon

Pneumologie pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau, Paris

Résumé

La tuberculose est toujours une maladie d'actualité. Elle pose un problème de santé publique mondiale. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est très impliquée dans la lutte contre cette maladie. Les recommandations internationales sont mises à jour régulièrement selon les données épidémiologiques et les résultats de recherche. Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose en sont les outils principaux. Ils sont adaptés à la situation épidémiologique et aux possibilités économiques de chaque pays. Le traitement des malades et la prise en charge des sujets contacts sont des moyens très efficaces qui conduisent vers une diminution de l'incidence et la morbidité de la tuberculose.

Introduction

La tuberculose est la plus ancienne maladie infectieuse humaine connue. Elle compte parmi les principaux problèmes de santé mondiale. Un tiers de la population mondiale est infecté par le bacille de Koch (BK). En 2006, le nombre de nouveaux cas de tuberculose dans le monde a été estimé à 9,4 millions et le nombre de décès à 1,7 millions (1). Les enfants sont particulièrement sensibles à la tuberculose, notamment avant l'âge de 5 ans. Environ 250 000 enfants contractent la maladie et 100 000 en meurent chaque année. Dans la région OMS « Europe » incluant 54 pays, 400 000 nouveaux cas de tuberculose ont été déclarés en 2005, dont 15 000 concernaient des enfants. La proportion des cas de tuberculose chez l'enfant varie de 0 à 14% selon les pays (2). Le traitement efficace est disponible depuis 60 ans.

Épidémiologie de la tuberculose en France

En France, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964 et l'infection tuberculeuse latente (ITL) des enfants de < 15 ans depuis 2003. La déclaration des issues de traitement est obligatoire depuis 2007. L'incidence de la tuberculose est stable depuis plusieurs années. En 2007, elle était de 8,9 cas pour 100 000 habitants soit 5 588 malades de tuberculose dont 345 enfants de moins de 15 ans (3). Les régions déclarant le nombre de cas le plus élevé sont la Guyane (23/10⁵) et l'Île de France (18,4/10⁵). En 2009 à Paris, 522 cas de tuberculose ont été déclarés, soit une incidence de la tuberculose estimée à 23,6 cas pour 100 000 habitants (4).

Le programme national de lutte contre la tuberculose mis en place en 2007 comporte deux axes principaux :

- 1 - le diagnostic rapide de la tuberculose et le traitement des malades
- 2 - le dépistage des personnes contacts et leur prise en charge (5)

Histoire naturelle de la maladie

La transmission de la tuberculose est interhumaine par l'air contaminé. L'infection pulmonaire survient lorsqu'un petit nombre de bactéries atteint une voie respiratoire terminale. Un processus inflammatoire dans le parenchyme pulmonaire conduit alors à la formation du chancre d'inoculation. Puis les bacilles sont drainés par les voies lymphatiques aux ganglions régionaux. Le chancre d'inoculation, associé à l'adénopathie du territoire de drainage, forme le complexe primaire. L'évolution ultérieure de la maladie dépend de l'équilibre dynamique entre l'immunité de l'hôte et l'agent pathogène. Le risque d'évolution vers la maladie est majoré chez les immunodéprimés et les enfants de moins de 5 ans. Dix pour cent des sujets infectés développeront une tuberculose maladie. La guérison spontanée est possible. (Figure 1) (6)

Définition de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose maladie

L'infection tuberculeuse latente (ITL) est caractérisée par un virage du test à la tuberculine sans signes cliniques ni radiologiques de maladie active. *La tuberculose maladie (TB)* se manifeste par des signes cliniques, radiologiques et l'examen bactériologique et/ou histologique. Le diagnostic de la TB est confirmé par la culture positive de *Mycobacterium tuberculosis complex*. (7)

La tuberculose chez l'enfant

Chez les enfants, le risque de développer une TB et les manifestations de la maladie sont liés à l'âge. Ce risque est élevé pour les enfants de moins de 5 ans (30%), notamment pour les nouveaux-nés et les enfants de moins de 2 ans (40%), et fréquemment sans symptômes significatifs préalables. Ce risque est à son niveau le plus faible entre 5 et 10 ans. Pendant l'adolescence, le risque d'évolution vers une TB est à nouveau majoré, avec une présentation identique à celle de l'adulte. (6)

Diagnostic.

Le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant présente plusieurs difficultés : (i) seuls 50% des cas sont confirmés par la preuve bactériologique d'une culture positive de *Mycobacterium*

tuberculosis, (ii) les signes cliniques sont tardifs et peu spécifiques (fièvre, toux persistante, perte d'appétit, amaigrissement), voire absents chez les plus jeunes. Le diagnostic se fait grâce à une approche rationnelle et l'interprétation d'un faisceau d'arguments : contact avec le patient tuberculeux, résultat du test à la tuberculine, radiographie du thorax de face et profil.

Test à la tuberculine

Le test à la tuberculine (TST) est utilisé depuis plus de 100 ans. La tuberculine est la fraction protéique extraite de la culture des bacilles tuberculeux appelée PPD (Protein Purified Derivate) et entraîne une réaction d'hypersensibilité retardée. Le test est réalisé par injection intradermique avec une mesure de l'induration en millimètres dans les 48-72 heures. La sensibilité du test est de 50-90% en cas d'infection tuberculeuse ou de tuberculose maladie. La spécificité du test est diminuée par la vaccination BCG ou par une infection par les mycobactéries non tuberculeuses.(8)

Image radiologique

Les anomalies radiologiques sont variables ; elles peuvent être un spectre varié des lésions décrites comme entités séparées de la maladie comme un foyer pulmonaire, une maladie ganglionnaire intra thoracique avec ou sans obstruction des voies aériennes, une miliaire, une caverne ou un épanchement pleural. La radiographie de thorax de face et de profil est l'examen de base si une tuberculose est suspectée. La radiographie peut être complétée par le scanner thoracique, bien que ces indications particulières ne soient pas standardisées. Le scanner est souvent effectué pour les enfants de moins de 5 ans et quasi systématique pour les enfants de moins de 2 ans. Son intérêt est diagnostique lorsque l'image radiologique standard est peu spécifique. Il peut remplacer la fibroscopie bronchique dans la recherche d'une compression bronchique (9).

Examen bactériologique

Mycobacterium tuberculosis est un bacille acido-alcool résistant (BAAR) avec une croissance lente. L'analyse bactériologique est faite sur expectorations, tubages gastriques, ou éventuellement aspiration bronchique et lavage broncho-alvéolaire.

Les méthodes classiques d'identification du BK sont l'examen microscopique et la culture. La culture positive du BK est à l'heure actuelle le « gold standard » de confirmation de la tuberculose.

Le résultat positif est obtenu en 3-4 semaines en milieu solide (Lowenstein – Jensen), et en 8-14 jours en milieu liquide (MGIT). L'identification du complexe *M.tuberculosis* est effectuée

par méthode d'hybridation avec des sondes génomiques complémentaires de séquence d'ARN ribosomique spécifique (10).

Amplification génique

Les tests d'amplification génique du complexe *M. tuberculosis*, réalisés directement sur les prélèvements du patient, consistent à amplifier et détecter une séquence nucléique spécifique. Ces tests permettent d'obtenir un résultat plus rapidement, mais sont disponibles dans un nombre limité de laboratoires spécialisés.

Test de la sensibilité aux antibiotiques

La méthode de référence est celle des proportions sur un milieu de culture solide Löwenstein – Jensen. Elle permet de déterminer la proportion de mutants résistants à des concentrations critiques des antibiotiques. Le résultat est obtenu 3-4 semaines après la positivité des cultures. Des techniques récentes de biologie moléculaire permettent l'identification rapide de mutations de *M. tuberculosis*, responsable de la résistance aux antibiotiques. (10)

Tests immunologiques

La recherche par tests immunologiques, en pleine expansion, comprend deux catégories de tests : la mesure de la réponse humorale (anticorps) et la mesure de la réponse cellulaire. (11)

Le test de libération de l'interféron γ (IGRA) a été récemment développé pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse. Il pourrait remplacer le test à la tuberculine qui pose certaines difficultés d'interprétation. Le test IGRA mesure la réponse des cellules T aux antigènes codés de la région RD1 (ESAT-6, CFP10, TB7.7) du génome de *M. tuberculosis*. Cette région est absente de toutes les souches du vaccin BCG et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses. Deux tests immunologiques sont commercialisés pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse, QuantiFERON-TB® et le T-SPOT.TB®. Le test QuantiFERON-TB® est un dosage d'IFN γ sur sang total par technique ELISA. Plusieurs pays ont intégré ce test dans leurs programmes nationaux, dont les recommandations et algorithmes d'interprétation TST et IGRA sont régulièrement mis à jour (12). En France il est recommandé au delà de l'âge de 15 ans (13). Malgré de nombreuses études, ce test n'est pas un « gold standard » mais un outil complémentaire dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse ou de la tuberculose. Un test négatif n'exclut pas le diagnostic (14).

Traitement

Le traitement de la tuberculose est bien standardisé. Les antituberculeux de première ligne utilisés sont l'Isoniazide (H), la Rifampicine (R), la Pyrazinamide (Z) et l'Ethambutol (E). La durée totale de traitement est de six mois avec 2 étapes : une phase intensive de 2 mois associant isoniazide, rifampicine et pyrazinamide (2HRZ), puis une phase continue de 4 mois avec l'isoniazide et la rifampicine (4HR). En cas de maladie disséminée ou extra-pulmonaire (ostéo-articulaire, méningé...) le traitement est poursuivi pendant 12 mois au total et la phase intensive comporte une quadrithérapie avec ethambutol.

Mesures de prévention de la tuberculose

Organisation de dépistage autour d'un cas de tuberculose

La lutte antituberculeuse a été récemment réorganisée avec une prise en charge coordonnée par l'Etat. Depuis 2006, des centres de lutte contre la tuberculose (CLAT) ont pour mission principale la réalisation d'enquêtes autour des cas de tuberculose, le dépistage dans les populations exposées, l'information du public et des professionnels. Ils assurent pour tous l'accès et la gratuité de la prévention et des soins. Les CLAT travaillent en collaboration avec les structures de santé publique (hôpitaux, dispensaires, PMI) et les médecins libéraux. Un dépistage de l'entourage est indispensable après contact avec une personne tuberculeuse. Le médecin ayant diagnostiqué une tuberculose maladie doit adresser une déclaration obligatoire (DO) à l'Agence Régionale de Santé (ARS), et un signalement au CLAT du domicile du patient. A Paris, le CLAT dispose de plusieurs dispensaires assurant le dépistage des enfants de 5 à 15 ans. Les enfants de moins de 5 ans sont pris en charge par les services pédiatriques des hôpitaux.

Le dépistage est dirigé vers toutes les personnes contacts avec un patient tuberculeux (famille, collectivité, lieu de travail...). La proximité et la durée de contact avec le malade sont des facteurs déterminants pour orienter le dépistage. La durée minimale « théorique » est de 8 heures de contact cumulé pour être infecté. (15)

Le BCG en France

Le BCG est actuellement le seul vaccin antituberculeux disponible avec une efficacité de 50% (pour la tuberculose pulmonaire) à 80% (pour la méningite et la tuberculose disséminée chez l'enfant) (16). Il ne permet pas de prévenir la primo-infection et surtout n'empêche pas la réactivation d'une infection pulmonaire latente. La vaccination par le BCG a été obligatoire de 1950 à 2007 pour tous les enfants à l'entrée en collectivité et au plus tard à l'âge de 6 ans. Les

conditions épidémiologiques favorables de la tuberculose en France ont conduit à une modification de la stratégie vaccinale par la BCG. Le caractère obligatoire du BCG chez l'enfant et l'adolescent a été suspendu par décret en juillet 2007, conformément aux recommandations de l'Union Internationale de la lutte contre la tuberculose (17).

Recommandation de la vaccination

Pour les enfants vivant en milieu à risque élevé de tuberculose, la vaccination par le BCG est recommandée dès le premier mois de vie.

Les nourrissons de moins de 3 mois sont vaccinés sans test tuberculinique préalable. Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans.

Le test tuberculinique avant la vaccination est effectué à partir de l'âge de 3 mois ; en cas de résultat négatif (<5 mm de l'induration du diamètre transversal) la vaccination peut être faite. Sont concernés les enfants considérés à risque et les enfants qui correspondent au moins à l'un des critères suivants : (17)

Enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse

- ◆ Enfant dont au moins un des parents est originaire de l'un de ces pays
- ◆ Enfant devant séjourner au moins un mois dans l'un des ces pays
- ◆ Enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs)
- ◆ Enfant résidant en Ile de France ou en Guyane
- ◆ Enfant dans toute situation jugée à risque d'exposition au bacille tuberculeux par le médecin

Tuberculose multi résistante

La tuberculose multi résistante (MR) (résistance à l'isoniazide et la rifampicine) est une forme de la maladie, difficile, longue et coûteuse à soigner nécessitant des protocoles thérapeutiques individuels. En 2008, le nombre des nouveaux cas a été estimé à 440 000 et le nombre de décès à 150 000. En 2009, la tuberculose MR représentait 3,3% des nouveaux cas de tuberculose. En 2010, l'OMS fait état des plus hauts taux de tuberculose MR jamais enregistrés, jusqu'à 28% des nouveaux cas dans certaines zones de l'ex-Union soviétique. La tuberculose ultra résistante (tuberculose UR) est définie par la résistance aux médicaments de deuxième ligne. L'OMS a recensé des cas confirmés de tuberculose UR dans 58 pays (1)

Conclusion.

Les mesures de prise en charge des malades et du dépistage des personnes contacts améliorent la situation épidémiologique de la tuberculose dans le monde.

La mortalité et la morbidité de la tuberculose peuvent être diminuées par un diagnostic plus rapide. Les nouvelles méthodes diagnostiques immunologiques et bactériologiques sont en cours de développement. Une prévention efficace de la maladie passe aussi par des nouveaux vaccins. Les nouveaux médicaments permettront des schémas thérapeutiques plus courts, ce qui donnera une meilleure observance du traitement. Il est nécessaire de faire cet effort au niveau international car l'ambition est, d'ici à 2015, (i) d'arrêter la croissance, (ii) d'inverser la tendance de l'incidence de la tuberculose et (iii) de réduire la prévalence et la mortalité de 50% par rapport à 1990 (1).

- 1 WHO. Global tuberculosis control : WHO report 2010. Geneva: WHO; 2010.
- 2 WHO. La tuberculose et les enfants. In: WHO; 2007.
- 3 Antoine D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2007. BEH 2009;106-109.
- 4 CLAT P. Epidémiologie et la prise en charge de la tuberculose à Paris. Paris: Département de Paris; 2010 septembre 2010.
- 5 Paty M-C. L'organisation de la lutte antituberculeuse et la mise en œuvre du programme de la lutte contre la tuberculose en France. BEH 2009;117-119.
- 6 Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:392-402.
- 7 Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PD, Zellweger JP, Grzemska M, et al. 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;14:978-92.
- 8 Chadelat K. [Guidelines for positive tuberculin test]. Arch Pediatr 2003;10:1109-12.
- 9 Arlaud K, Gorincour G, Bouvenot J, Dutau H and Dubus JC. Could CT scan avoid unnecessary flexible bronchoscopy in children with active pulmonary tuberculosis? A retrospective study. Arch Dis Child 2010;95:125-9.
- 10 Expertise C. Tuberculose. INSERM ed. Paris; 2004
- 11 Ling DZ, AA, Steingart, KR, Pai, M. Immune-based diagnostics for TB children : what is the evidence ? Paediatric respiratory reviews 2010.
- 12 Canadian tuberculosis c. Recommendation on interferon gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection - 2010 update. Canada Communicable Diseases Report 2010;36:1-22.
- 13 HAS. Test de détection de la production d'interféron gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses. In: Service évaluation des actes professionnels; 2006.
- 14 Bamford AR, Crook AM, Clark JE, Nademi Z, Dixon G, Paton JY, et al. Comparison of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: a paediatric TB network study. Arch Dis Child 2009;95:180-6.
- 15 Enquête autour d'un cas de tuberculose. In: CSHPF, editor.; 2006. p. 4-61.

- 16 Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. 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.
- 17 Décret n°2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG. *JO* 19 juillet 2007 In; 2007.

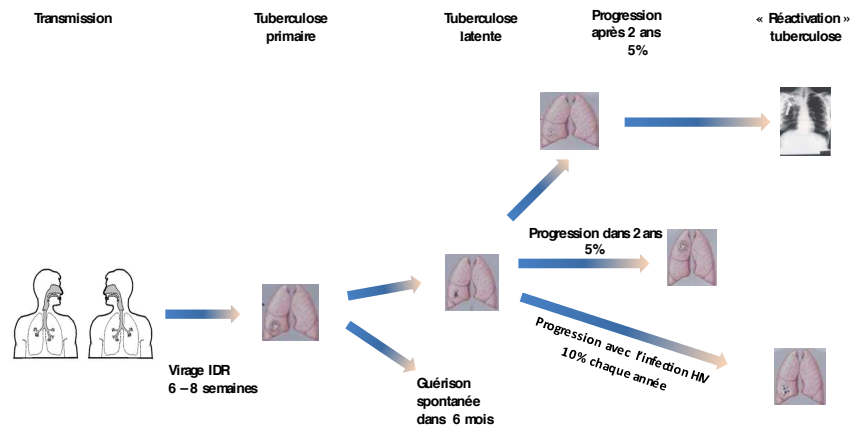


Figure 1 : Histoire naturelle de la tuberculose

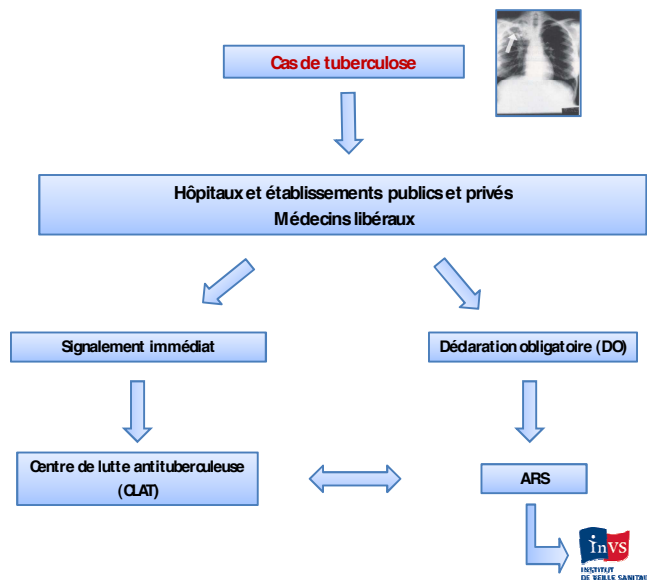


Figure 2 : Organisation du dépistage de la tuberculose