

---

## 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 tuberculiques 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 tuberculiques 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 1997<sup>1</sup>, 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 tuberculiques. 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

---

1. 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<sup>+</sup> inférieur à 100/mm<sup>3</sup>. 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 (OH)<sub>2</sub> D3) est une hormone immunomodulatrice. 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 (OH) D3 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-1β) 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



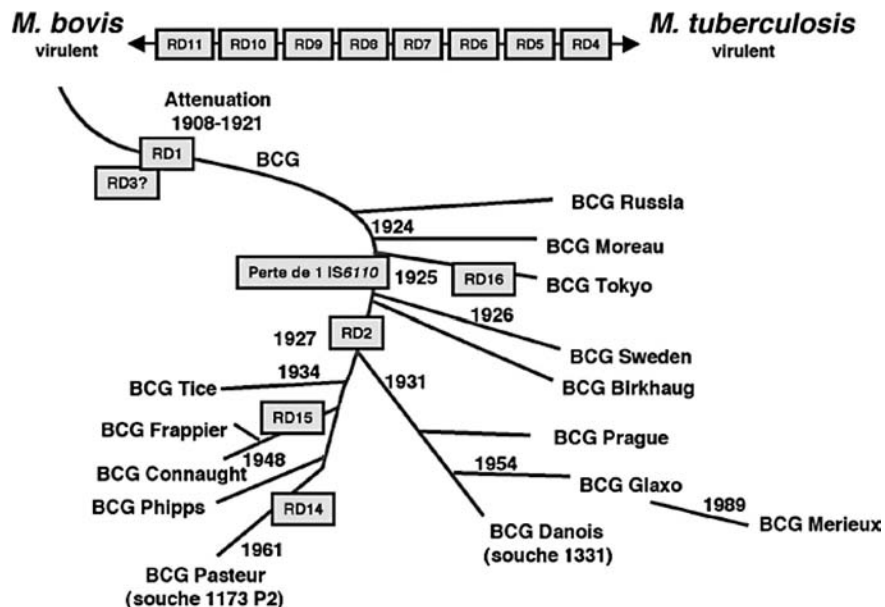
dépourvues de cet important antigène. Dès lors, les protéines de la région RD1 sont considérées comme des cibles potentiellement très intéressantes dans la prévention (antigène protecteur), le diagnostic (remplaçant la tuberculine) et la thérapie (cible de médicament).

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<sup>e</sup> 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 tuberculiques. 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 tuberculique 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- $\gamma$ ) 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 tuberculique 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	<b>IDR négative</b> Pas de traitement	Pas de traitement
Entre 5 et 9 mm	En faveur d'une réaction due au BCG	<b>IDR positive</b> 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	<b>IDR positive</b> 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	<b>IDR positive</b> En faveur d'une tuberculose récente Traitement	Traitement
			En faveur d'une tuberculose récente 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	<b>IDR négative</b>	
	Tuberculose infection ancienne ou récente peu probable Pas de traitement	
Entre 5 et 9 mm	Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel**
	<b>IDR positive</b>	
Entre 10 et 14 mm	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	<b>IDR positive</b>	
	TB infection probable Le contexte aide à définir l'ancienneté Si contexte en faveur d'une infection récente Traitement sinon	
≥ 15 mm	Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel**
	<b>IDR positive</b>	
		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.

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).

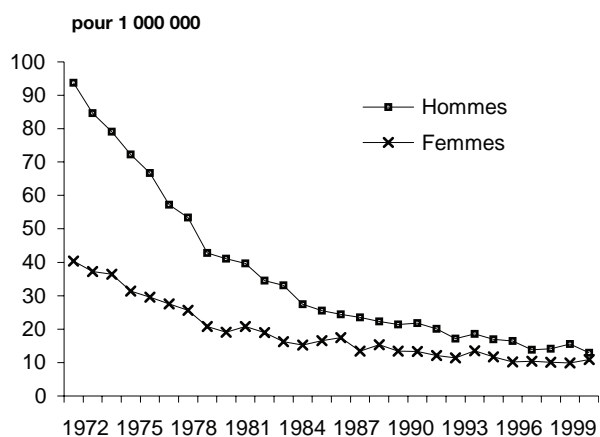
Les tendances observées sur les cas déclarés se reflètent également sur la mortalité. Le nombre de décès ayant pour cause principale la tuberculose diminue en moyenne de 7 % par an de 1971 (3 666 décès) à 1992 (816 décès). En 1993, une augmentation du nombre de décès de + 13 % a été observée par rapport 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 <sup>5</sup>	N	Incidence/10 <sup>5</sup>	N	Incidence/10 <sup>5</sup>	N	Incidence/10 <sup>5</sup>
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 vaccinnale 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  $\gamma$ , 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'étude<sup>2</sup>.

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.

2. Voir à l'adresse [www.tb-vac.org](http://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<sup>e</sup> 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 tuberculique 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 tuberculiques 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 tuberculiques 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 <sup>5</sup>	Incidence pédiatrique/10 <sup>5</sup>
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 tuberculiques 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.

### 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 miliaires, 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 miliaires 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/miliaires 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 miliaires 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 taux de TB pédiatrique au moins 4 fois plus élevés dans les régions sans BCG.



### 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 <sup>5</sup>	N	Taux/10 <sup>5</sup>
<b>République Tchèque</b>				
Tuberculose pédiatrique, enfants nés et suivis entre 1986 et 1992	31	7,1	24	1,2
<b>Allemagne*</b>				
Tuberculose méningée pédiatrique entre 1975 – 1980 (nés entre 1975 et 1978)	57	2,7	0	0
<b>Irlande</b>				
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 <sup>5</sup>	N	Taux/10 <sup>5</sup>	N	Taux/10 <sup>5</sup>
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 2,1/10<sup>5</sup> (x 100) en Suède et de 0 à 3,6/10<sup>5</sup> 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 (%) <sup>*</sup>	Tous les enfants		Enfants nés en Suède		Enfants nés à l'étranger	
		N	Taux/10 <sup>5</sup> **	N	Taux/10 <sup>5</sup> **	N	Taux/10 <sup>5</sup> **
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 versus absence	généralisée versus 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 tuberculiques 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

258 Trois régions (Île-de-France, Paca et Bretagne) présentent un taux d'incidence des formes BAAR+ supérieur au seuil proposé par l'UICTMR 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 (UICTR) 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'UICTR. 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'UICTR 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'UICTMR 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.