

1

Tuberculose et autres pathologies mycobactériennes

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

Pathologies liées à *M. tuberculosis*

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

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

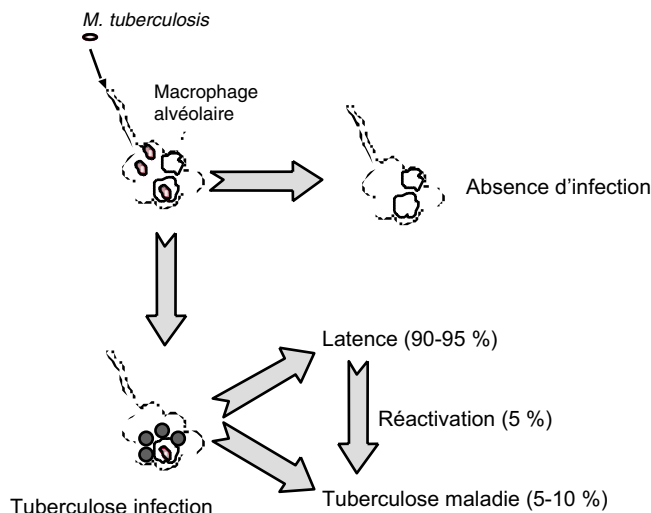


Figure 1.1 : Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par *M. Tuberculosis*

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

Tuberculose infection

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

Tuberculose maladie

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

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

La maladie tuberculeuse présente différents types de localisation.

Tuberculose thoracique

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

Tuberculose extra-thoracique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Particularités de la tuberculose pédiatrique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Risque d'exposition

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

Risque d'infection

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

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

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

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

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

Risque de développer une tuberculose maladie

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

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

Promiscuité

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

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

Urbanisation

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

Niveau socio-économique

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

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

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

Populations particulières

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

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

Délai diagnostic/traitement

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

Interpénétration des différents facteurs

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

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

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

Effet de l'âge et du sexe

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

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

Autres facteurs

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Facteurs génétiques de susceptibilité à la tuberculose

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

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

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

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

Gènes liés au complexe majeur d'histocompatibilité

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

Gène du récepteur de la vitamine D3

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

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

Gène *NRAMP1*

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

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

Gène de l'interféron γ

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

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

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

Gène du *tumour necrosis factor alpha*

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

Gène de l'interleukine 10

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

Gènes liés aux chromosomes 15 et X

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

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

Pathologies liées aux infections par les mycobactéries non tuberculeuses

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

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

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

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

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

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

Diverses atteintes pathologiques

Les MNT sont responsables de diverses atteintes pathologiques.

Atteinte pulmonaire

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

Adénites

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

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

Atteintes cutanées

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

Atteintes ostéo-articulaires

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

Infections sur cathéter central

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

Mycobactérioses disséminées sur immunodépression (congénitale ou acquise)

Les infections disséminées à *M. avium-intracellulare* sont fréquentes chez les sujets atteints de sida, adultes et enfants. Le facteur de risque majeur est l'importance de l'immunodépression. C'est ainsi que l'incidence générale de cette infection est de 11 % dans une série de 196 enfants infectés par le VIH et passe à 24 % chez ceux ayant un taux de lymphocytes CD4⁺ inférieur à 100/mm³ (Lewis et coll., 1992).

Gènes impliqués dans la susceptibilité aux mycobactéries non tuberculeuses

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

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

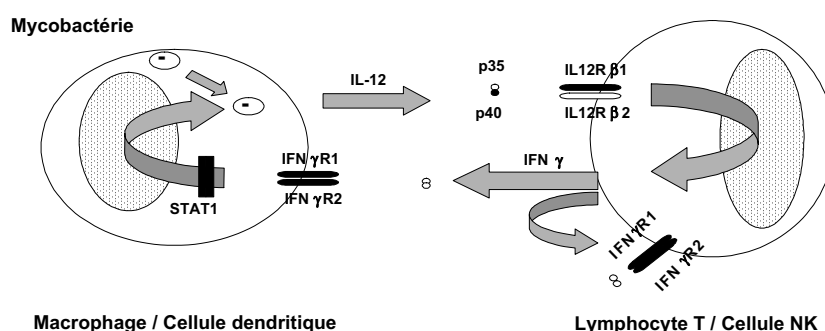


Figure 1.2 : Infections mycobactériennes et anomalies génétiques identifiées (d'après Picard et Casanova, 2003)

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

Ces différents gènes mutés sont :

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAPHIE

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

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

- ALTARE F, JOUANGUY E, LIAMHAMED S, DÖFFINGER R, FISCHER A, CASANOVA JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man. *Curr Opin Immunol* 1998, **10** : 413-417
- ALVAREZ S, MCCABE WR. Extrapulmonary tuberculosis revisited : a review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine (Baltimore)* 1984, **63** : 25-55
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Diagnosis and treatment of disease caused by non tuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **156** : S1-S25
- ANDERSEN S, GESER A. The distribution of tuberculous infection among households in African communities. *Bull World Health Organ* 1960, **22** : 39-60
- BARNES PF, EL-HAJJ H, PRESTON-MARTIN S, CAVE MD, JONES BE et coll. Transmission of tuberculosis among the urban homeless. *JAMA* 1996, **275** : 305-307
- BELLAMY R. Susceptibility to mycobacterial infections : the importance of host genetics. *Genes Immun* 2003, **4** : 4-11
- BELLAMY R, RUWENDE C, CORRAH T, MCADAM KP, WHITTLE HC, HILL AV. Variation in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Eng J Med* 1998, **338** : 640-644
- BELLAMY R, RUWENDE C, CORRAH T, MCADAM KP, THURSZ M et coll. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *J Infect Dis* 1999, **179** : 721-724
- BELLAMY R, BEYERS N, MCADAM KP, RUWENDE C, GIE R et coll. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans : a genome-wide scan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 8005-8009
- BELLIN EY, FLETCHER DD, SAFYER SM. Association of tuberculosis infection with increased time in or admission to the New York City jail system. *JAMA* 1993, **269** : 2228-2231
- BEYTOUT J, PETIT MF, FARRET F, CHEMINAT JC, SIROT J et coll. Place actuelle de la tuberculose extra-pulmonaire en pathologie hospitalière. D'après une enquête pratiquée au CHU de Clermont-Ferrand. *Sem Hop Paris* 1988, **64** : 1899-1906
- BOUVET E, ABITEBOUL D, ANTOUN F, BESSA Z, BILLY C, et coll. Particularités de la tuberculose pédiatrique. In : Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (2002-2003). *Rev Mal Resp* 2003, **20** : 7S52-7S55
- BRAHMAJOTHI V, PITCHAPPAN RM, KAKKANAI AH VN, SASHIDHAR M, RAJARAM K et coll. Association of pulmonary tuberculosis and HLA in south India. *Tubercle* 1991, **72** : 123-132
- BRAUN MH, TRUMAN BI, MAGUIRE B, DIFERDINANDO GT Jr, WORMSER G et coll. Increasing incidence of tuberculosis in a prison inmate population. Association with HIV infection. *JAMA* 1989, **261** : 393-397
- BRUDNEY K, DOBKIN J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis* 1991, **144** : 745-759

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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