HAL
open science

Prise en charge des infections tuberculeuses latentes dans le bassin annécien : vers un changement de pratique depuis l'arrêt de l'obligation vaccinale par le BCG ? Étude comparative des cas dépistés lors des enquêtes de tuberculose maladie en 2006 et 2008

Benoît Cadilhac

To cite this version:

Benoît Cadilhac. Prise en charge des infections tuberculeuses latentes dans le bassin annécien : vers un changement de pratique depuis l'arrêt de l'obligation vaccinale par le BCG ? Étude comparative des cas dépistés lors des enquêtes de tuberculose maladie en 2006 et 2008. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-00619127

HAL Id: dumas-00619127

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00619127

Submitted on 17 May 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2011 N°

PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS TUBERCULEUSES LATENTES DANS LE BASSIN ANNÉCIEN : VERS UN CHANGEMENT DE PRATIQUE DEPUIS L'ARRET DE L'OBLIGATION VACCINALE PAR LE BCG ?

ETUDE COMPARATIVE DES CAS DEPISTES LORS DES ENQUETES DE TUBERCULOSE MALADIE EN 2006 ET 2008.

THESE PRESENTEE POUR l'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Benoît CADILHAC, né le 11 juillet 1980 à MONTPELLIER

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE* Le 23 mai 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury: Monsieur le Professeur Christophe PISON

Membres du jury: Monsieur le Professeur Jean-Paul STAHL

Monsieur le Professeur Patrick IMBERT

Madame le Docteur Line DANJOU

Monsieur le Docteur Stéphane HOMINAL, directeur de thèse

**la faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leur auteurs.*

Faculté de Médecine de Grenoble
Liste des PU-PH et MCU-PH de la faculté de Grenoble au 01/09/10

Liste des Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

ALBALADEJO	Pierre	Clinique Anesthésie
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Clinique Chirurgie et de l'Urgence
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques et Informatique Médicale
BAGUET	Jean-Philippe	Clinique Cardiologie/ Hypertension Artérielle
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Clinique Médecine Légale
BAUDAIN	Philippe	Clinique Radiologie et Imagerie Médicale
BEANI	Jean-Claude	Clinique Dermatologie-Vénéréologie-Photobiologie et Allergologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Clinique Endocrino Diabéto Nutrition Education Thérapeutique/Diabétologie
BERGER	François	Oncologie Médicale
BLIN	Dominique	Clinique Chirurgie Cardiaque
BOLLA	Michel	Centre Coord. Cancérologie
BONAZ	Bruno	Clinique Hépato-Gastro-Entérologie
BOSSON	Jean-Luc	Dpt de Méthodologie de l'Information de Santé
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'Adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Dpt Anatomie & Cytologie Pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Clinique Pneumologie
BRICHON	Pierre-Yves	Clinique Chirurgie Vasculaire et Thoracique
BRIX	Muriel	Clinique Chirurgie Maxillo-faciale
CAHN	Jean-Yves	Cancérologie
CARPENTIER	Patrick	Clinique Médecine Vasculaire
CARPENTIER	Françoise	Clinique Urgence
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Clinique Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Clinique Endocrino Diabéto Nutrition Education Thérapeutique/Diabétologie

CHAFFANJON	Philippe	Clinique Chirurgie Thoracique, Vasculaire et Endocrinienne
CHAVANON	Olivier	Clinique Chirurgie Cardiaque
CHIQUET	Christophe	Clinique Ophtalmologique
CHIROSSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Dpt d'Innovations Technologiques
COHEN	Olivier	Délégation – HC Forum
COUTURIER	Pascal	Clinique Médecine Gériatrique
CRACOWSKI	Jean-Luc	Laboratoire de Pharmacologie
DE GAUDEMARIS	Régis	Dpt Médecine & Santé du travail
DEBILLON	Thierry	Clinique Réa. & Médecine Néonatale
DEMATTEIS	Maurice	Clinique Médecine Légale
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques et Informatique Médicale
DESCOTES	Jean-Luc	Clinique Urologie
ESTEVE	François	Dir. Equipe 6 U836-ID17/ESRF
FAGRET	Daniel	Clinique Médecine Nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Clinique Chirurgie Digestive et de l'Urgence
FAVROT	Marie Christine	Dpt de Biologie Intégrée/Cancérologie
FERRETTI	Gilbert	Clinique Radiologie & Imagerie Médicale
FEUERSTEIN	Claude	GIN
FONTAINE	Eric	Clinique Nutrition Artificielle
FRANCOIS	Patrice	Dpt de Veille Sanitaire
GARNIER	Philippe	
GAUDIN	Philippe	Clinique Rhumatologie
GAY	Emmanuel	Clinique Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Clinique Chirurgie Infantile
HALIMI	Serge	Clinique Endocrino-Diabéto-Nutrition
HOMMEL	Marc	Clinique Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Dpt Génétique et procréation

JUVIN	Robert	Clinique Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Clinique Neurologie
KRACK	Paul	Clinique Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Clinique Neuroradiologie & IRM
LANTUEJOUL	Sylvie	Dpt Anatomie & Cytologie Pathologiques
LE BAS	Jean-François	Clinique Neuroradiologie & IRM
LEBEAU	Jacques	Clinique Chirurgie Maxillo-faciale
LECCIA	Marie-Thérèse	Clinique Dermatologie-Vénéréologie-Photobiologie et Allergologie
LEROUX	Dominique	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule
LEROY	Vincent	Clinique Hépato-Gastro-Entérologie
LETOUBLON	Christian	Clinique Chirurgie Digestive et de l'Urgence
LEVERVE	Xavier	Laboratoire Thérapeutique UFR Biologie
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie ADN
MACHECOURT	Jacques	Clinique Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Clinique Chirurgie Vasculaire et Thoracique
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP/Dpt de Biologie Intégrée
MASSOT	Christian	Clinique Médecine Interne
MAURIN	Max	Dpt des Agents Infectieux/Bactériologie
MERLOZ	Philippe	Clinique Chirurgie Orthopédie traumatologie
MORAND	Patrice	Dpt des Agents Infectieux/Virologie
MOROT-SIBILOT	Denis	Pneumologie Phtisiologie
MOUSSEAU	Mireille	Oncologie Médicale
MOUTET	François	Chirurgie Plastique et Reconstructrice et Esthétique
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Clinique Réanimation
PELLOUX	Hervé	Dpt des Agents Infectieux/Parasitologie et Mycologie

PEPIN	Jean-Louis	Clinique Physiologie Sommeil & Exercice
PERENNOU	Dominique	Clinique MPR
PERNOD	Gilles	Clinique Médecine Vasculaire
PIOLAT	Christian	Clinique Chirurgie Infantile
PISON	Christophe	Clinique Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Clinique Médicale Pédiatrique
POLACK	Benoît	Dpt de Biologie et Pathologie de la Cellule
POLLAK	Pierre	Clinique Neurologie
PONS	Jean-Claude	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Clinique Urologie
REYT	Emilie	Clinique O.R.L
RIGHINI	Christian	Clinique O.R.L
ROMANET	Jean-Paul	Clinique Ophtalmologique
SARAGAGLIA	Dominique	Clinique Orthopédique et Traumatologie
SCHAAL	Jean-Patrick	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique
SCHMERBER	Sébastien	Clinique O.R.L
SEIGNEURIN	Daniel	Dpt Anatomie & Cytologie Pathologiques
SELE	Bernard	Dpt Génétique & Procréation
SESSA	Carmine	Clinique Chirurgie Vasculaire et Thoracique
STAHL	Jean-Paul	Clinique Infectiologie
TIMSIT	Jean-François	Clinique Réanimation Médicale
TONETTI	Jérôme	Clinique Orthopédique et Traumatologie
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et Biologie Moléculaire
VANZETTO	Gérald	Clinique de Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et Traitement de l’Image
ZAOUI	Philippe	Clinique Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Clinique Hépato-Gastro-Entérologie

Liste des Maîtres de Conférence-Praticiens Hospitaliers

BOTTARI	Serge	Laboratoire de Bioénergétique INSERM U884
BOUTONNAT	Jean	Dpt de Biologie et Pathologie de la Cellule
BRENIER-PINCHART	Marie-pierre	Dpt des Agents Infectieux/Parasitologie et Mycologie
BRICAULT	Ivan	Clinique de Radiologie et Imagerie Médicale
BRIOT	Raphaël	Pôle Urgence SAMU
CALLANAN-WILSON	Mary	Génétique
CROIZE	Jacques	Dpt des Agents Infectieux/Microbiovigilance
DERANSART	Colin	GIN
DETANTE	Olivier	Clinique de Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Clinique de Médecine Légale
FAURE	Anne-Karen	Biologie de la Procréation/CECOS Dpt Génétique et Procréation
FAURE	Julien	Dpt Génétique et Procréation
GARBAN	Frédéric	Unité Clinique thérapie Cellulaire
GAVAZZI	Gaëtan	Clinique Médecine Interne Gériatrique
GILLOIS	Pierre	Laboratoire TIMC
GRAND	Sylvie	Clinique de Radiologie et Imagerie Médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie de la Procréation/CECOS Dpt Génétique et Procréation
HOFFMANN	Pascale	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique
JACQUOT	Claude	Clinique d'Anesthésie
LABARERE	José	Dpt de Veille sanitaire
LAPORTE	François	Dpt de Biologie Intégrée
LARDY	Bernard	Dpt de Biologie et Pathologie de la Cellule – Laboratoire d'Enzymologie
LARRAT	Sylvie	Dpt des Agents Infectieux
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Clinique de Physiologie Sommeil et Exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires
MALLARET	Marie-Reine	Unité d'Hygiène Hospitalière

MAUBON	Danièle	Dpt des Agents Infectieux/Parasitoogie et Mycologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Dpt d'Innovations Technologiques
MOUCHET	Patrick	Clinique de Physiologie Sommeil et Exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires
PACLET	Marie-Hélène	Dpt de Biologie et Pathologie de la Cellule – Laboratoire d'Enzymologie
PALOMBI	Olivier	Clinique de Neurochirurgie
PASQUIER	Dominique	Dpt d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
PELLETIER	Laurent	Centre d'Innovation Biologique
PAYSANT	François	Clinique Médecine Légale
RAY	Pierre	Biologie de la Reproduction Dpt Génétique et Procréation
RENVERSEZ	Jean-Charles	Dpt de Biologie Intégrée Biochimie et Biologie Moléculaire
RIALLE	Vincent	Laboratoire TIMC
SATRE	Véronique	Génétique Chromosomique Dpt Génétique et Procréation
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie
STASIA	Marie-José	Dpt de Biologie et Pathologie de la Cellule
TAMISIER	Renaud	Clinique de Physiologie Sommeil et Exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicale

Remerciements

A Monsieur le Professeur Christophe PISON, qui m'a fait l'honneur de présider ce travail.

A Messieurs les Professeurs Jean-Paul STAHL et Patrick IMBERT, dont la présence dans ce jury est un honneur.

A Madame le Docteur Line DANJOU, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir « ouvert » les portes du CLAT 74, me permettant l'accès à toutes les enquêtes de tuberculose.

A Monsieur le Docteur Stéphane HOMINAL, mon directeur de thèse, pour avoir accepté de diriger ce travail. Je te remercie pour ton soutien et de ta disponibilité.

A tout le personnel du CLAT d' Annecy, pour leur gentillesse, leur disponibilité ainsi que pour leur aide à récupérer tous les dossiers de l'enquête.

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu et encouragé tout au long de mes études.

A ma sœur Claire, son mari Armand, mon neveu Lilian et son futur frère(ou sœur ?) qui attend sagement dans le ventre de sa mère, pour leur soutien.

A toute ma famille.

A toute la bande d'Annecy, grâce à qui on ne s'ennuie jamais que ce soit pour faire la fête et s'amuser, pour faire du sport et même pour travailler. Pour votre soutien et vos encouragements. En espérant encore de bons moments ensemble.

Aux amis de la faculté de Clermont-Ferrand, aux Brivadois et Issoiriens, avec qui j'ai passé de bons moments.

A mes compagnons de voyage, avec qui j'ai découvert de nouveaux horizons.

A toutes les personnes, que ce soit lors de mes stages d'étudiant et d'interne ou lors de mes voyages, qui m'ont permis de découvrir les multiples facettes de la médecine : du CHU de Clermont-Ferrand qui m'a appris les bases de la médecine, en passant par les services de pneumologie, de néphrologie et des urgences du CH d'Annecy où j' ai passé la majorité de mon internat, du cabinet médical des Aravis à la Clusaz où j'ai été formé à la médecine de montagne, des hôpitaux de Gao au Mali, de Goyeneche à Arequipa au Pérou, de Nouakchott en Mauritanie où j'ai compris l'enjeu du dépistage de la tuberculose, jusqu'au dispensaire de Tové Agbessia au Togo où même le maraboutage n'est plus un secret pour moi !.

Aux marmottes…..

Table des matières

Introduction **13**

I-Généralités sur la tuberculose latente 13

II-Indications du traitement des infections tuberculeuses latentes 14

III-Le programme 2007-2009 de la lutte contre la tuberculose en France 15

IV-Le dépistage de la tuberculose 16

V-Objectifs de l'étude 17

Matériels et méthode **18**

I-Population étudiée 18

II-Critères d'inclusion et d'exclusion 18

1-critères d'inclusion 19

2-critères d'exclusion 19

III-Données recueillies 19

IV-Critères de jugement 20

V-Test statistique 20

Résultats **21**

I-Infections tuberculeuses latentes traitées 21

1-caractéristiques des infections tuberculeuses latentes traitées 22

2-modalités diagnostiques 23

3-type de traitement 23

4-observance et effets secondaires des traitements 24

II-Type de prise en charge des infections tuberculeuses latentes 24

1-décision médicale initiale de traiter 24

1-1 refus du traitement 26

1-2 contre-indications médicales au traitement 27

2-simple surveillance 27

2-1 modalités diagnostiques des infections tuberculeuses latentes avec simple surveillance 27
2-2 raisons médicales de la surveillance 28
3-récapitulatif des prises en charge en fonction de la catégorie d'âge 29
III-Place des tests de détection de la production de l'interféron gamma dans le dépistage des infections tuberculeuses latentes en 2008 30

Discussion 31
I-Constatations générales 31
II-Limites et biais de l'étude 32
III-Pourquoi les taux de traitement sont-ils faibles ? 32
1-difficulté de dépistage et de diagnostic des infections tuberculeuses latentes 32
1-1 l'Intra-Dermo Réaction majoritairement utilisée 32
1-2 les tests de détection de la production de l'interféron gamma : une aide au diagnostic ? 33
2-traitement antituberculeux lourd 34
2-1 effets secondaires du traitement 35
2-2 observance du traitement 35
3-augmentation importante du taux de refus de traitement entre 2006 et 2008 36
3-1 la lourdeur du traitement 36
3-2 une mauvaise connaissance et une mauvaise information sur la maladie 36
3-3 moyens à mettre en œuvre pour diminuer le taux de refus 37

IV -Données sur la tuberculose latente en France 38
V-Perspectives et problèmes à venir 38

Conclusion **40**

Liste des abréviations **42**

Références bibliographiques **43**

Serment d'Hippocrate **47**

Introduction

La tuberculose est, à l'échelle mondiale, un problème majeur de santé publique : 2 milliards de personnes, soit 30% de la population mondiale, sont infectées par le bacille tuberculeux. Chaque année, 9 millions de personnes sont atteintes d'une tuberculose maladie (9,27 millions en 2007) dont 3,9 millions sont contagieuses [1].

Ainsi des programmes de lutte contre la tuberculose ont été mis en place dans chaque pays.

En France, ce programme a été renforcé et modifié depuis le décret du 17 juillet 2007 décidant de l'arrêt de l'obligation vaccinale par le vaccin du bacille de Calmette et Guérin (BCG) pour tous les enfants [2].

Ce décret fait suite à l'avis du comité technique des vaccinations et du conseil supérieur d'hygiène publique de France de mars 2007. Vu la diminution de l'incidence de la tuberculose ces dernières années et vu l'efficacité partielle du BCG, la vaccination n'est plus obligatoire pour tous les enfants. Elle est seulement recommandée pour les personnes à risque élevé de tuberculose [3].

Le dépistage et le traitement des infections tuberculeuses latentes, dont les indications ont été élargies depuis l'arrêt de vaccination, constituent un des axes forts du nouveau programme 2007-2009 de lutte contre la tuberculose [4].

I- Généralités sur la tuberculose latente :

L'infection tuberculeuse latente correspond à une infection par le Mycobactérium Tuberculosis sans signes cliniques et radiologiques de maladie. Elle se définit par un test à la tuberculine supérieur à 15 mm ou un test de détection de la production de l'interferon gamma positif (interferon gamma release assay : IGRA), représentés par QuantiFERON-TB® ou ELISPOT®.

Les ITL ne sont pas contagieuses mais après une infection par le bacille tuberculeux 10% des adultes non immunodéprimés développeront une tuberculose maladie dans leur vie dont au moins la moitié dans les deux ans suivant la contamination.

Ce risque est plus élevé chez les enfants (45 % chez les enfants de moins d'un an, 25 % chez ceux de moins de 5 ans et 10 à 15 % chez les adolescents dans les deux ans suivant la contamination) ainsi que chez les adultes immunodéprimés (30% dans l'année suivant l'infection par le bacille de Koch (BK) chez les patients atteints d'infection à VIH) [1].

Le traitement de l'infection latente permet de réduire jusqu'à 90% le risque de développer la tuberculose. Il faut aussi noter que ce traitement, contrairement à celui de la tuberculose maladie, est encore maintenant mal codifié en France dans ses indications et ses modalités.

En effet, plusieurs schémas thérapeutiques sont envisageables [5]:
-chez l'enfant, une association de Rifamycine (10mg/kg/j) et Isoniazide (5mg/kg/j) pour une durée de 3 mois.
-chez l'adulte, un traitement par Isoniazide (5mg/kg/j) de 6 mois ou une association Rifamycine et Isoniazide de 3 mois.

II- Les indications du traitement des infections tuberculeuses latentes sont les suivantes [6] :

-Il est recommandé, suite à l'exposition à un cas de tuberculose pulmonaire, un traitement prophylactique pour tout enfant de moins de 2 ans ou tout sujet, enfant ou adulte, immunodéprimé ou porteur d'une pathologie chronique l'exposant à un risque élevé de progression rapide vers la tuberculose-maladie, même en l'absence de critères initiaux d'infection tuberculeuse .

- Il est recommandé d'administrer un traitement d'infection tuberculeuse latente à un sujet exposé dans les cas suivants :

– chez l'enfant immunocompétent (< 18 ans) quand l'intra dermo réaction à la tuberculine(IDR) est > 15 mm (ou phlycténulaire).

– chez l'enfant immunocompétent (< 18 ans) vacciné par le BCG quand l'IDR est comprise entre 10 et 15 mm dans des situations à très fort risque de contamination (contact étroit avec un adulte présentant des cavernes et/ou fortement bacillifère).

– chez l'enfant immunocompétent non vacciné par le BCG quand l'IDR est > 10 mm (ou phlycténulaire) ou quand l'IDR est > 5 mm dans des situations à très fort risque de contamination (contact étroit avec un adulte présentant des cavernes et/ou fortement bacillifère).

– chez l'adulte immunocompétent, en dehors du vieillard, quand l'IDR > 15 mm quelque soit les circonstances, ou > 10 mm dans des situations à très fort risque de contamination, ou quand on a la certitude du caractère récent de l'infection tuberculeuse.

- Il est recommandé de ne pas retenir comme indication de traitement la seule constatation d'une IDR positive, y compris si elle est > 15 mm, chez l'adulte immunocompétent en dehors de l'exposition à un cas de tuberculose contaminante, d'une immigration récente ou de risque professionnel.

III- Le programme 2007-2009 de lutte contre la tuberculose en France :

Le programme est organisé en six axes au sein desquels des objectifs et des mesures à mettre en place ou renforcer sont décrits :

-Axe 1 : Assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de tuberculose maladie.

-Axe 2 : Améliorer le dépistage de la tuberculose.

-Axe 3 : Optimiser l'approche vaccinale.

-Axe 4 : Maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau.

-Axe 5 : Améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose.

-Axe 6 : Améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse.

Il explique dans son axe 2 les objectifs fixés pour l'amélioration de dépistage :

- Renforcer le dépistage actif de la tuberculose maladie et des infections tuberculoses latentes.

- Systématiser les enquêtes autour d'un cas : rechercher, pour la traiter, une ITL chez les sujets contacts d'un cas de tuberculose contagieuse.

Le programme pose comme objectif d'atteindre dans un délai de 3 ans un taux d'exhaustivité de 100 % pour les enquêtes effectuées ainsi que pour le traitement des cas de tuberculose maladie et d'ITL récentes diagnostiquées [4].

IV- Le dépistage de la tuberculose :

Le dépistage de la tuberculose infection et latente, basé sur la radiographie pulmonaire, l'IDR et l'examen clinique, permet une prise en charge précoce et une diminution du délai de recours aux soins pour les tuberculoses pulmonaires (qui sont contagieuses). Il permet ainsi une meilleure prise en charge des patients et participe à l'interruption de la chaîne de transmission de la maladie.

Le dépistage de la tuberculose maladie et latente est réalisé au sein de chaque département par le centre de lutte antituberculeuse (CLAT).

Les principales actions du CLAT sont [7] :
- la réalisation d'enquêtes épidémiologiques autour d'un cas déclaré de tuberculose
- les dépistages ciblés chez les personnes issues de milieux à fort risque de tuberculose : les nouveaux arrivants d'un pays de forte endémie, les personnes en situation précaire ou sans couverture sociale, les personnes résidant dans certaines collectivités (foyer d'accueil, foyer d'hébergements des sans domicile fixe).
-la mise en place d'actions d'information du public et des professionnels.

En Haute-Savoie (74), c'est le service des actions de santé (SAS) du conseil général qui assure l'organisation de la lutte contre la tuberculose. Le CLAT de la Haute Savoie, au sein du SAS a

une organisation territorialisée : le département est divisé en 4 secteurs géographiques qui sont le bassin annécien (Annecy), le genevois (Annemasse), le chablais (Thonon-les-Bains), la vallée de l'Arve (Cluses).
35 personnes travaillent au sein du CLAT de Haute-Savoie, dont 13 personnes sur l'antenne d'Annecy (3 médecins, 1 cadre infirmier, 4 infirmières, 5 adjoints administratifs) [8].

V- Objectifs de l'étude :

-L'objectif est de savoir si l'arrêt de l'obligation vaccinale par le BCG a entrainé une modification de prise en charge des ITL en Haute-Savoie dépistées lors des enquêtes autour d'un cas.
L'étude compare les années 2006 et 2008 en terme :
-d'incidence des ITL,
-de modalité de prise en charge : diagnostic, traitement.

Matériels et méthodes

Pour évaluer les modalités de prise en charge des infections tuberculeuses latentes et mesurer l'impact de l'arrêt de l'obligation vaccinale par le BCG sur celles-ci, nous avons réalisé une enquête rétrospective et comparative des cas d'ITL diagnostiqués lors des enquêtes autour d'un cas de tuberculose maladie effectuées par le CLAT de Haute-Savoie sur le bassin annécien sur les deux années (2006 et 2008) encadrant celle du décret de 2007 relatif à l'arrêt de l'obligation vaccinale.

I- Population étudiée :

Elle correspond à tous les cas d'ITL (adultes et enfants) récentes diagnostiquées lors des enquêtes réalisées par le CLAT sur une année entière. Nous avons inclus les enquêtes dont la date de début correspondait à l'année concernée, que l'enquête soit terminée ou non dans cette année.

Nous avons distingué les ITL en 2 groupes selon leur année :

-Le premier groupe : tous les cas répertoriés lors des 19 enquêtes de l'année 2006.

-Le deuxième groupe : tous les cas répertoriés lors des 16 enquêtes de l'année 2008.

II- Critères d'inclusion et d'exclusion :

Lors de ces enquêtes, chaque personne dépistée (ayant eu un contact étroit, régulier ou occasionnel avec le cas index), a bénéficié d'une IDR au début de l'enquête (T0) et à 3 mois (T3), d'une radiographie pulmonaire et d'une consultation médicale.

Nous avons ensuite inclus dans les groupes les cas d'ITL répondant aux critères diagnostiques suivants, qu'ils aient été ou non considérés par le CLAT comme ITL :

1- Critères d'inclusion :

Toute personne ayant une radiographie pulmonaire normale et sans signe clinique de tuberculose pulmonaire et un des critères suivants :

- IDR supérieure a 15mm (quel que soit l'état vaccinal de la personne)

- ou virage récent de l'IDR de plus de 10 mm.

- ou IGRA positifs en 2008.

- ou les enfants de moins de 2 ans ayant bénéficié d'un traitement prophylactique

2- Critères d'exclusion :

- IGRA négatifs malgré des IDR élevées.

- ou IDR élevées avec références anciennes d'IDR élevées (supérieure à 10mm) sans virage tuberculinique de plus de 10mm ni d'IGRA positif.

- ou patients avec des antécédents de tuberculose maladies.

III- Données recueillies :

Les données recueillies concernaient:

- les caractéristiques des patients présentant une ITL : âge de la personne avec distinction adultes et enfants de moins de 15 ans, type de contact avec le cas index : étroit, régulier et occasionnel (qui ont été établi pour chaque enquête par le CLAT) et vaccination ou non par le BCG.

- les modalités diagnostiques de l'ITL : valeur de l'IDR, résultat de l'IGRA.

IV- Critères de jugement :

Nous avons classé les ITL en fonction de leur modalité de prise en charge :

-Les ITL avec décision initiale de traiter comprenant les ITL traitées mais aussi les ITL non traitées suite au refus du patient de recevoir le traitement ou les ITL présentant des contre-indications médicales au traitement anti tuberculeux. Dans ces 3 situations, la volonté première du médecin était de traiter ces ITL.

- les ITL ayant bénéficié d'une simple surveillance clinique.

Puis, nous avons étudié l'impact des caractéristiques des sujets avec une ITL sur leur prise en charge.

V- Test statistique :

Nous avons utilisé pour cette étude rétrospective entre deux cohortes le test statistique du Khi 2. Le seuil de significativité est fixé à 0,05.

Résultats

En Haute-Savoie, le CLAT a répertorié en 2006 59 déclarations obligatoires (DO) de tuberculoses maladies, soit une incidence de 8,5 cas pour 100 000 habitants [8] (incidence en France : 8,4/100 000 avec 5323 cas déclarés [9]).
Dans le bassin annécien, 19 enquêtes autour d'un cas de tuberculose maladie ont été réalisées. Au cours de ces enquêtes, 430 personnes ont été dépistées. 2 tuberculoses maladies et 41 ITL ont été diagnostiquées : 29 ITL chez les adultes et 12 chez les enfants.

Pour l'année 2008, 57 tuberculoses maladies ont été déclarées en Haute-Savoie, soit une incidence de 8,1 cas pour 100 000 habitants (incidence en France : 9/100 000 avec 5758 cas de tuberculose maladie déclarées [9]). Sur les 16 enquêtes réalisées sur le bassin annécien, 996 personnes ont été dépistées. 2 tuberculoses maladies et 51 ITL ont été diagnostiquées : 38 ITL chez les adultes et 13 chez les enfants.
A noter qu'aucune personne diagnostiquée comme ITL en 2006 et 2008 ne présente d'immunodépression.

I- Infections tuberculeuses latentes traitées (tableau1) :

En 2006, sur les 41 ITL diagnostiquées, la couverture vaccinale par le BCG était de 90,25%.
15 sujets ont été traités, soit un pourcentage de 36,6%.

En 2008, sur 51 cas d'ITL dépistés, 70,5% étaient vaccinés par le BCG.
18 ITL ont été traitées, soit 35,3%.

On constate une stabilité du taux de traitement des ITL entre 2006 et 2008 (p=0,89, non significatif (NS)) avec des pourcentages relativement bas.

1- Caractéristiques des infections tuberculeuses latentes traitées :

-l'âge de la personne : on note que chez les adultes, que ce soit en 2006 ou en 2008, le taux de traitement des ITL est faible, 20,70% en 2006 contre 26,3% en 2008, sans différence significative entre les deux années (p=0,59).
Chez les enfants de moins de 15 ans, le taux de traitement est élevé, 75% en 2006 et 61,5% en 2008. Comme chez les adultes, il n'existe pas de différence significative du taux de traitement entre les deux années (p=0,47)

-le type de contact avec le cas de tuberculose maladie : la majeure partie des ITL traitées sont des personnes ayant eu un contact étroit avec le cas contact, 80% des cas en 2006 et 55,6% en 2008. On remarque qu'en 2006, chez les adultes, 100% des cas traités étaient des contacts étroits. En 2008, au vu de l'élargissement des indications des traitements, on constate que les cas traités sont plus nettement répartis entre cas étroits 60%, cas réguliers 30 % et cas occasionnels 10%. Concernant la répartition des cas traités en fonction du type de contact chez les enfants, on ne note pas de différence entre 2006 et 2008.

Tableau 1 : détails des ITL traitées

	Adultes		Enfants		Total	
	2006	**2008**	**2006**	**2008**	**2006**	**2008**
cas traités						
n	6/29	10/38	9/12	8/13	15/41	18/51
%	**20,70%**	**26,30%**	**75%**	**61,50%**	**36,60%**	**35,30%**
Etroits						
n	6/6	6/10	6/9	4/8	12/15	10/18
%	100%	60%	66,70%	50%	80%	55,60%
Réguliers						
n	0/6	3/10	3/9	3/8	3/15	6/18
%	0%	30%	33,30%	37,50%	20%	33,30%
Occasionnels						
n	0/6	1/10	0/9	1/8	0/15	2/18
%	0%	10%	0%	12,50%	0%	11,10%

2- Modalité diagnostique :

Le mode de diagnostic des ITL en 2006 se répartissait entre une IDR de 15mm ou 16mm dans 53,3%, une IDR supérieure à 16mm dans 13,3%, un virage tuberculinique supérieur à 10mm de T0 à T3 dans 20% et un traitement prophylactique chez les enfants de moins de 2 ans dans 13,3% des ITL.
En 2008, cette répartition était différente car les IGRA ont été utilisés pour le dépistage des ITL (16,7% des ITL traitées). Pour le reste, 11,1% avait une IDR de 15mm ou 16mm, 27,8% une IDR supérieure à 16mm, 27,8% un virage tuberculinique supérieur à 10mm et 16,7% avaient moins de 2 ans et ont bénéficié d'un traitement prophylactique.

3- Type de traitement :

Que ce soit en 2006 ou en 2008, la majeure partie des ITL (66,6% en 2006 et 88,8% en 2008) ont été traitées par une association isoniazide-rifampicine pour une durée de 3 mois, surtout chez les enfants où 6 ITL sur 9 ont bénéficié de la bithérapie en 2006 et tous les enfants soit 8 cas en 2008. Les autres schémas par isoniazide 3 mois ou par isoniazide 6 mois ne représentent qu'une faible proportion des traitements mis en route.

Tableau 2 : type de traitement

	Adultes		Enfants		Total	
	2006	**2008**	**2006**	**2008**	**2006**	**2008**
total ITL traitées	6	10	9	8	15	18
isoniazide + rifampicine 3 mois						
n	4/6	8/10	6/9	8/8	10/15	16/18
%	66,66%	80%	66,66%	100%	66,66%	88,88%
isoniazide 6 mois						
n	2/6	1/10	2/9	0/8	4/15	1/18
%	33,33%	10%	22,22%	0%	26,66%	5,55%
isoniazide 3 mois						
n	0/6	1/10	1/9	0/8	1/15	1/18
%	0%	10%	11,11%	0%	6,66%	5,55%

4- Observance et effets secondaires des traitements :

L'observance du traitement sur les deux années étudiées est excellente. Tous les patients qui ont débuté le traitement l'ont poursuivi jusqu'à la fin (aucun arrêt du traitement avant son terme en 2006 et 2008).
On note aussi une bonne tolérance des traitements puisque aucun effet secondaire n'a été noté pour les ITL traitées en 2006 et 2008.

II- Type de prise en charge des infections tuberculeuses latentes (tableau3) :

1- Décision médicale initiale de traiter :

En 2006, dans 19 cas sur 41 ITL, soit 46,34%, une décision médicale de traiter avait été prise (comprenant les cas traités, les refus et les contre indications médicales au traitement). En 2008, les ITL avec décision de traiter représentaient 30 cas sur 51 ITL soit 58,82%. On remarque ainsi une augmentation du taux d'intention de traiter mais sans réelle différence significative p=0,23 entre 2006 et 2008.
Cette majoration du taux de décision de traiter est le résultat d'une hausse significative de ce taux chez les ITL adultes, passant de 8 cas (sur 29 ITL totale) soit 27,5% en 2006 à 22 cas (sur 38 ITL totales) soit 57,89% en 2008 (p =0.013)
Chez les enfants, il y a une forte volonté de traiter sur les deux années (11 cas sur 12 en 2006 et 8 cas sur 13 en 2008) mais sans différence significative (p=0,078).

Tableau 3 : type de prise en charge des ITL :

Prise en charge des ITL adultes + enfants :

	2006	2008	p
Nombre d'ITL	41	51	
ITL avec décision de traiter n **%**	 19 46 ,34%	 30 58.82%	NS
ITL traitées n %	 15 36.6%	 18 35.3%	NS
Refus du traitement n %	 3 7.3%	 9 17.64%	NS
Contre indication médicale n %	 1 2.4%	 3 5.8%	NS
ITL avec simple surveillance n **%**	 22 53.66%	 21 41.18%	NS

Prise en charge des ITL adultes seuls :

	2006	2008	p
Nombre d'ITL	29	38	
ITL avec décision de traiter n **%**	 8 27.5%	 22 57.89%	0.013
ITL traitées n %	 6 20.7%	 10 26.3%	NS
Refus du traitement n %	 1 3.4%	 9 23.6%	0.021
Contre indication médicale n %	 1 3.4%	 3 10.7%	NS
ITL avec simple surveillance n **%**	 21 72.41%	 16 42.1%	0.013

Prise en charge des ITL enfants de moins de 15 ans seuls

	2006	2008	p
Nombre d'ITL	12	13	
ITL avec décision de traiter n **%**	11 91.66%	8 61.5%	NS
ITL traitées n %	9 75%	8 61.5%	NS
Refus de traitement n %	2 16%	0 0%	NS
Contre indication médicale n %	0 0%	0 0%	
ITL avec simple surveillance n **%**	1 8.3%	5 38.5%	NS

1-1 Refus du traitement :

On note une augmentation entre 2006 et 2008 du taux de refus du traitement antituberculeux, passant de 7,3% des ITL totales en 2006 à 17,64% en 2008 (p=0,143, NS), notamment chez les ITL adultes, avec 1 seul cas de refus sur 29 ITL adultes en 2006, soit 3,4% à 9 cas sur 38 ITL en 2008 (23,6%) soit une différence significative avec p=0,021.

On peut noter que sur les 9 refus en 2008, il y en avait 5 qui travaillaient dans le milieu hospitalier.

Chez les enfants, on note peu de refus du traitement proposé, seulement 2 cas en 2006 et aucun en 2008.

L'augmentation du taux de refus explique en grande partie la différence visible entre :

-l'augmentation du taux de la décision médicale initiale de traiter entre 2006 et 2008.

-la stabilité du taux de traitement des ITL sur les deux années.

Si on regarde le mode de diagnostic de ces ITL avec refus de traitement, on note qu'en 2006, sur les 3 cas, 2 ITL avaient une IDR supérieure à 16mm et 1 avec virage tuberculinique supérieur à 10mm entre T0 et T3. En 2008, sur les 9 ITL avec refus de traitement : on notait 1

ITL avec une IDR limite entre 15mm et 16mm, 2 ITL avec une IDR supérieure à 16mm, 1 ITL avec un virage tuberculinique supérieure à 10 mm et 5 ITL avec IGRA positif.

1-2 Contre-indications médicales au traitement :

Concernant les ITL avec contre-indication médicale au traitement, on peut noter qu'elles ne représentaient que 2,4% des ITL en 2006 et 5,8% en 2008. Sur les deux années étudiées, il n'y a que des adultes dont le traitement avait été contre indiqué. Deux personnes présentaient une grossesse (1 en 2006 et 1 en 2008), un présentait des antécédents d'hépatite A et C (en 2008) et enfin une personne avec un alcoolisme chronique et une poly médication (2008).

2- Simple surveillance :

Les ITL non traitées avec simple surveillance clinique occupent une large proportion des ITL totales. En 2006, 22 ITL sur 41 (53,66%) ont bénéficié d'une surveillance clinique, en grande majorité des adultes, 21 cas contre un seul cas chez les enfants. En 2008, la répartition est identique avec une surveillance dans 21 cas sur 51 (41,18%), 16 cas sur 38 chez les adultes, 5 ITL sur 13 chez les enfants.
On note ainsi, concernant les ITL non traitées sans décision médicale de traiter et bénéficiant d'une simple surveillance, une diminution du taux entre 2006 et 2008 pour le total des ITL, mais sans différence significative (p=0,23). Par contre, pour les ITL adultes, la diminution de ce taux est significative avec un p=0.013. Au contraire, pour les ITL chez les enfants, nous avons noté une augmentation (non significative p=0,078) du taux de surveillance entre 2006 et 2008, passant de 8,3% à 38,5%.

2-1 Modalités diagnostiques des infections tuberculeuses latentes avec simple surveillance :

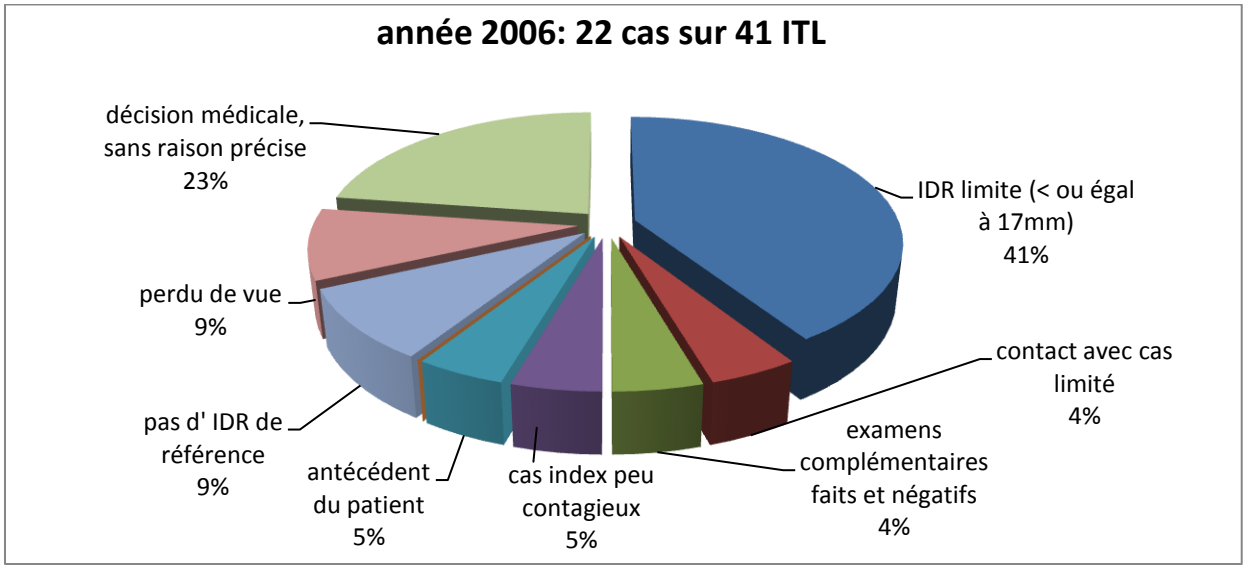
En 2006, il y avait 5 ITL avec une IDR de 15mm ou 16mm, 16 ITL avec une IDR supérieure à 16mm et 1 ITL avec un virage tuberculinique supérieur à 10mm de T0 à T3.

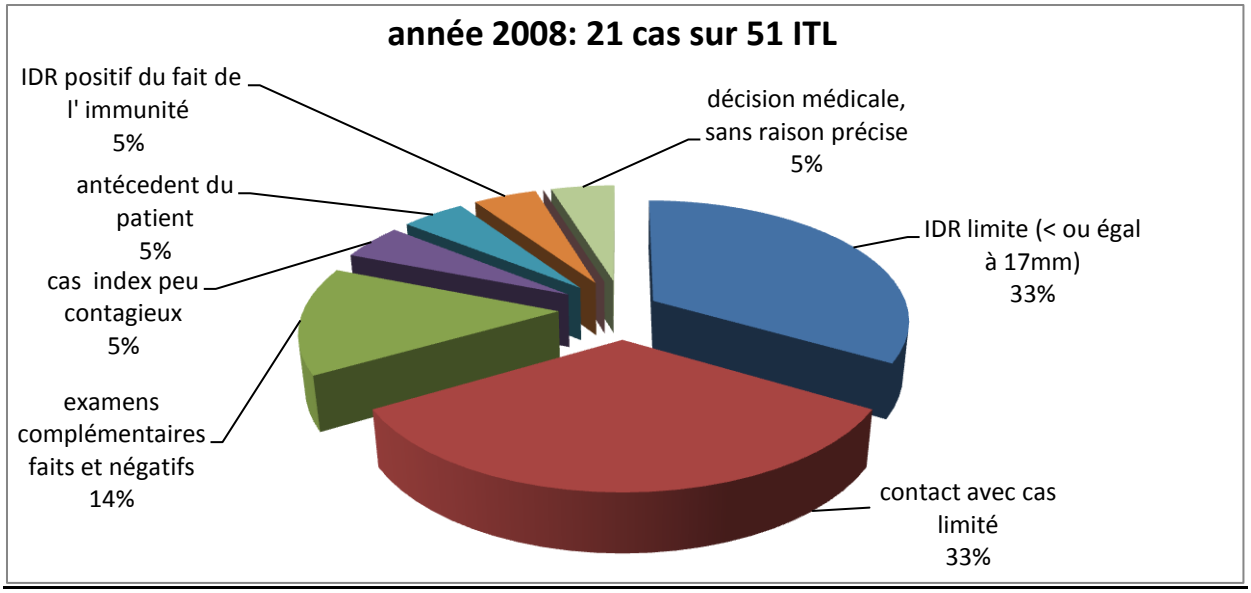
En 2008, on notait 10 ITL avec une IDR de 15mm ou 16mm, 6 ITL avec une IDR supérieure à 16mm, 2 ITL avec virage tuberculinique supérieur à 10mm et 3 ITL avec IGRA positif.

2-2 Raisons médicales de la surveillance (figure 1) :

L'IDR limite de 15 à 17mm lors du diagnostic est la principale explication de surveillance, que ce soit en 2006 ou 2008. 9 cas sur 22 ITL ont bénéficié d'une surveillance soit 40,91% et 7 cas sur 21 cas en 2008 soit 33,33%. Un contact limité avec le cas de tuberculose est aussi un facteur important de la décision de surveiller les ITL au lieu de traiter. En 2006, 68,2% de ces ITL étaient des contacts réguliers et 9,1% des contacts occasionnels. En 2008, 47,6% des cas avec surveillance étaient des contacts réguliers et 19,1% occasionnels.

Figure 1 : raisons médicales pour les ITL avec simple surveillance :





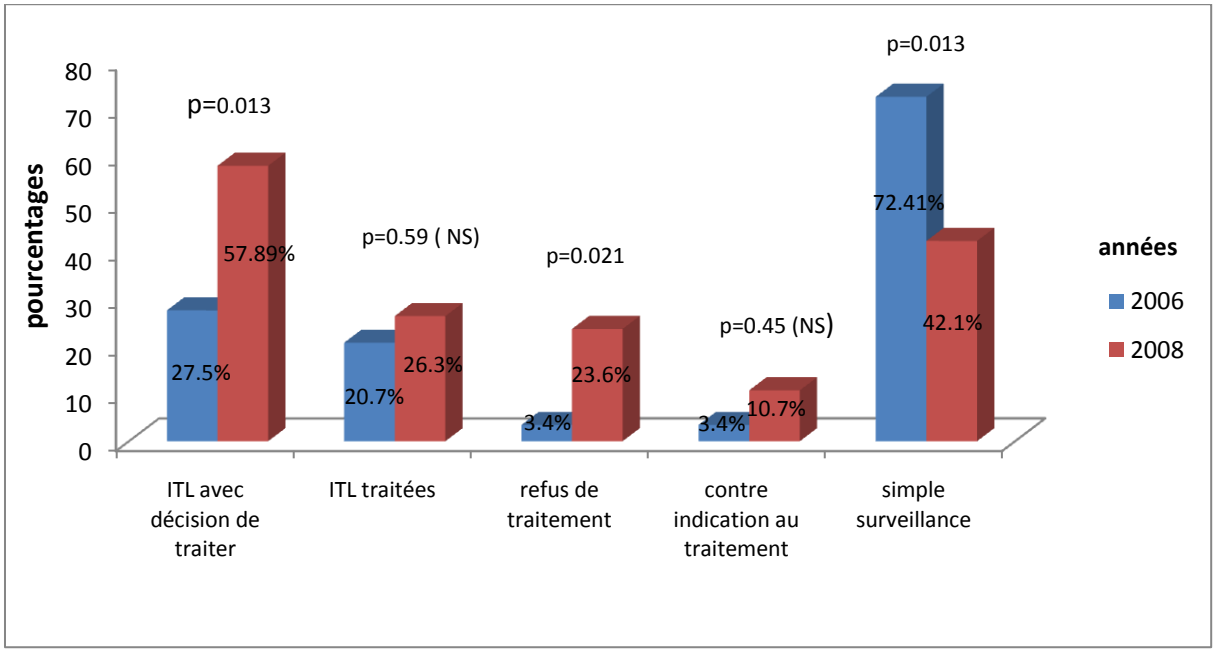
3- <u>Récapitulatif des prises en charges en fonction de la catégorie d'âge:</u>

Au total, concernant le type de prise en charge des ITL entre 2006 et 2008, on note :

-Chez les adultes, une augmentation significative du taux des ITL avec décision de traiter et une augmentation significative du taux de refus dans cette catégorie, entraînant une diminution des ITL avec simple surveillance,

-Chez les enfants, pas de changement de prise en charge.

<u>Figure 2 : récapitulatif de la prise en charge des ITL chez les adultes :</u>



III- Place des tests de détection de la production de l'interféron gamma dans le dépistage des ITL en 2008:

40 tests (QuantiFERON-TB® ou ELISPOT®) ont été demandés lors du dépistage des ITL (sur 996 personnes dépistées), 35 chez les adultes et 5 chez les enfants. Actuellement l'HAS recommande pour le moment l'utilisation des tests uniquement chez les adultes [10].

Sur ces 40 tests, 25 ont été demandés sans IDR préalable soit 62.5%, tous lors d'un dépistage auprès du personnel de santé d'un hôpital. 5 tests, (12.5%) ont été réalisés suite à des antécédents d'IDR élevée, 6 tests avec des chiffres d'IDR à T0 ou T3 élevés (supérieur à 15mm), 3 tests (7.5%) avec un virage tuberculinique supérieur à 10 mm et enfin un test (2.5%) a été demandé avec une première IDR négative.

Sur les 40 tests, 11 sont revenus positifs et 29 négatifs.
Ainsi 21,5% des ITL ont été diagnostiquées par IGRA (11 ITL avec IGRA positifs sur 51 ITL au total)
Sur les 11 tests positifs, seulement 3 ont bénéficié d'un traitement antituberculeux, soit 27.3%. Chez les enfants, 2 tests (sur 5 tests réalisés) sont revenus positifs, les deux ont été traités. Chez les adultes, sur 9 tests positifs, seulement 1 seul a été traité soit 11.1% des cas adultes positifs. Les 3 cas avec IGRA positif traités étaient tous des contacts étroits.

8 ITL avec IGRA positif (tous adultes) n'ont pas été traitées : 5 en raison du refus des personnes de se faire traiter soit 62,5% et 3 (soit 37.5%) suite à une décision médicale, ces dernières étant des contacts réguliers ou occasionnels avec le cas index.

Discussion

I- Constatations générales:

Cette étude comparative nous apporte plusieurs renseignements concernant l'évolution de la prise en charge des ITL récentes dans le bassin annécien en 2006 puis en 2008, après l'arrêt de l'obligation vaccinale :

-On note que la prise en charge des ITL chez les enfants de moins de 15 ans est restée la même, avec un taux de traitement élevé dans cette population (75% en 2006 et 61,5% en 2008, mais l'effectif dans cette tranche d'âge est faible donc difficile à comparer).
Cette stabilité s'explique par les recommandations qui, pour les enfants, sont restées identiques depuis l'arrêt de l'obligation vaccinale en 2007, les moins de 15 ans devant être traités devant tout diagnostic d'ITL (le risque d'évolution vers la tuberculose maladie étant plus élevé).

-Chez les adultes, on constate un changement de pratique de la part des médecins pour la prise en charge des ITL avec une augmentation de la décision médicale de traiter, passant de 27,5% en 2006 à 57,89% en 2008. Pourtant, malgré cette intention de traiter en hausse, le taux effectif de traitement des ITL est resté stable (20,7% en 2006 et 26,3% en 2008).

-L'écart important entre le taux faible des cas d'ITL traitées et le taux élevé des cas d' ITL avec décision de traiter haut s'explique en grande partie par une hausse du taux de refus des traitement antituberculeux entre les deux années.

Malgré les nouvelles recommandations et l'augmentation du taux d'intention de traiter, on est encore loin des chiffres espérés par le programme de lutte antituberculeuse en France de 100% de taux de traitement.

II- Limites et biais de l'étude:

Elle est rétrospective, avec des effectifs sur les deux années peu élevés, surtout chez les enfants, rendant une comparaison difficile et des résultats non significatifs.

Il existe également un biais de jugement: lors des enquêtes, toutes les ITL ont été orientées vers un pneumologue qui a décidé de leur prise en charge. En 2006 et 2008, 10 pneumologues différents sont intervenus. La multiplicité des intervenants entraine une multiplicité des avis et des conduites à tenir.

Enfin, on note un biais de mesure car les ITL en 2006 ont été diagnostiquées sur la seule IDR alors qu'en 2008, les IGRA ont été utilisés en complément de l'IDR pour plusieurs cas.

III- Pourquoi les taux de traitement sont-ils faibles ?

Il existe différentes raisons expliquant le taux de traitement faible des ITL sur 2006 et 2008 malgré l'augmentation de la volonté de traiter en 2008:

-Il existe encore à ce jour une difficulté diagnostique des ITL, malgré l'utilisation depuis 2007 des IGRA.
-Le traitement antituberculeux est de longue durée, sur plusieurs mois, avec des effets secondaires potentiellement graves, entrainant une adhérence et une observance faible au traitement.
-le taux de refus est en nette augmentation entre les deux années.

1- Difficulté de dépistage et de diagnostic des infections tuberculeuses latentes :

1-1 L'Intra-Dermo Réaction majoritairement utilisée :

Le diagnostic se fait encore, dans la grande majorité des cas par l'IDR, test peu spécifique et peu sensible (sensibilité de 73%, spécificité de 60% [10]). Le dépistage par IDR nécessite deux consultations, une première pour la réalisation avec des modalités

techniques difficiles et une seconde pour interpréter cette IDR, le résultat étant observateur dépendant, responsable d'une faible fiabilité.
Mais la limite principale de ce test réside dans son résultat positif chez les personnes vaccinées par le BCG [10 ; 11; 12]. Or, en France, la quasi-totalité des personnes sont vaccinées par le BCG. Sur cette étude, 90% des sujets présentant une ITL ont été vaccinées. Une IDR positive est donc difficile voire impossible à interpréter chez les personnes qui ont reçu le BCG et qui ne disposent pas du résultat des IDR antérieures.

Dans ce contexte, des IDR limites de 15mm à 16mm entrainent, dans la plupart des cas, à une décision médicale de surveillance sur 12 mois, quitte à traiter dans les mois suivants en fonction de l'évolution de l'IDR. On retrouve ainsi dans l'enquête, sur les ITL avec simple surveillance, que pour 41% d'entre elles en 2006 et 33% en 2008, la décision médicale de ne pas traiter avait été prise sur le seul motif d'une IDR limite inférieure à 17mm.

L'avantage de l'IDR est son coût moindre. Elle est ainsi utilisée en première intention dans le dépistage des ITL lors des enquêtes autour d'un cas de tuberculose où des centaines de personnes sont dépistées.

1-2 Les tests de détection de la production l'interféron gamma : une aide au diagnostic ?

On peut noter qu'en France, depuis fin 2006, les tests de détection de la production de l'interféron gamma (IGRA) ont reçu l'indication par l' HAS pour le diagnostic des ITL des adultes (de plus de 15 ans) [13]. Ces tests sont plus spécifiques et plus sensibles que l'IDR (sensibilité 88% et 93% de spécificité pour l'ELISPOT®) [14], la vaccination par le BCG n'interfèrant pas sur les résultats de ces test [14]. Ils sont rapides, un seul prélèvement sanguin suffit, et sont fiables. Par contre, ils ne préjugent pas de l'ancienneté du contage [14] ce qui rend le diagnostic d'infection récente difficile et leur coût est élevé (environ 25 euro sans compter le prix du prélèvement sanguin). Ils ne sont pour le moment pas remboursés par la sécurité sociale.

Dans cette étude, hormis le dépistage du personnel hospitalier, on voit que les IGRA ont été généralement demandés en seconde intention, lorsque l'IDR à T0 ou des références d'IDR étaient supérieures à 15mm. Ils permettent une deuxième confirmation du diagnostic d'ITL dans les cas douteux et permettent d'exclure de nombreux cas avec IDR limite mais avec IGRA négatif.

Aux USA, les Centers for Disease Control and Prevention recommandent un remplacement des IDR par le test QuantiFERON-TB® lors du dépistage des ITL, alors qu'au Royaume-Uni, l'United-Kingdom National Institute for Clinical Excellence ne suggère l'usage des IGRA qu'en deuxième intention en complément de l'IDR [10].

Les IGRA étant plus fiables pour le diagnostic des ITL, on peut penser que cela aiderait les médecins à traiter d'avantage. Or, on remarque que la mise en route d'un traitement antituberculeux n'est pas systématique malgré un IGRA positif : si on retire les cas de refus de traitement, on note que les médecins ont pris la décision de ne pas traiter 3 ITL avec IGRA positif.

On peut conclure que les IGRA, pour le moment, servent à exclure le diagnostic d'ITL par un résultat négatif plutôt qu'à confirmer le diagnostic d'ITL récente (par un IGRA positif) dans le but de les traiter.

A noter que l' HAS ne recommande pas pour le moment l'utilisation des IGRA chez les enfants même si en pratique ceux-ci sont souvent réalisés (5 tests réalisés en Haute-Savoie en 2008) et que certaines études (comme celle de Jennifer Lighter [15]) démontrent que le QuantiFERON-TB®, est plus spécifique et aussi sensible que l'IDR lors des infections tuberculeuses récentes et chez les enfants de plus de 2 ans.

2- Traitement antituberculeux lourd :

En France, le traitement antituberculeux est mal codifié, plusieurs schémas thérapeutiques étant utilisés : l'association isoniazide (5mg/kg/jour) rifampicine

(10mg/kg/jour) pour 3 mois est la plus courante (dans l'étude, 66.6% des traitements en 2006 et 88.8% en 2008), surtout chez les enfants.

2-1 Effets secondaires du traitement:

Il s'agit de traitements longs sachant que l'isoniazide et la rifampicine peuvent avoir des effets secondaires potentiellement graves : hépatotoxicité [16 ; 17 ; 18 ; 19], neuropathies périphériques, nécessitant une surveillance clinique et biologique accrue. Le médecin, avant de traiter une ITL, doit considérer les risques et les bénéfices que peut engendrer un tel traitement. Il peut donc décider de ne pas traiter une ITL en raison des antécédents des patients ou en raison des caractéristiques de l'ITL (contact limité, cas index peu contagieux, IDR limite).

2-2 Observance du traitement :

Le schéma isoniazide et rifampicine sur 3 mois a permis une bonne observance du traitement des ITL en Haute-Savoie : 100% d'observance sur les deux années dans l'étude. Quand on regarde aux USA et au Canada où il n'y a pas d'obligation vaccinale par le BCG, le schéma thérapeutique des ITL est l'isoniazide pendant 9 mois. On constate que l'observance est plus faible : aux USA, les indicateurs nationaux de la lutte antituberculeuse ont estimé que seulement 61,2% des ITL en 2004, 63% en 2005 et 65,6% en 2006 avaient terminé leur traitement [20]. L'étude de C. Robert Horsburgh [21] sur l'adhérence et l'observance du traitement anti tuberculeux des ITL aux USA et au Canada sur l'année 2002 montre que seulement 47% des patients avaient suivi jusqu'au bout leur traitement avec 20% d'entre eux qui avaient stoppé le traitement au bout de 1 mois. Une autre étude américaine de Li [22] sur l'adhérence des ITL dans les cliniques de New York entre 2002 et 2004 montre aussi une faible observance avec seulement 45,2% de personnes ayant terminé leur traitement.

Toutes ces études américaines estiment que l'association isoniazide-rifampicine pendant 3 mois (schéma thérapeutique aussi efficace qu'un traitement par isoniazide 9 mois [23]) est une alternative au traitement actuel de 9 mois qui permettrait une augmentation considérable du taux d'observance du traitement.

3- Augmentation importante du taux de refus de traitement de 2006 à 2008:

Dans l'étude, le taux de refus est passé de 7,3% en 2006 à 17,6% en 2008 avec une nette proportion chez les adultes. En augmentant les ITL à traiter, on augmente par conséquent le nombre de refus. On constate dans les autres études américaines un taux de refus important : l'étude de C Robert Horsburgh montre un taux de refus de traitement de 17,1% [21].

Le taux de refus élevé s'explique par plusieurs facteurs :

3-1 la lourdeur du traitement :

Il est de longue durée sur plusieurs mois, avec des effets secondaires potentiellement graves et nécessitants une surveillance accrue pouvant ainsi pousser les patients à refuser le traitement.

3-2 Une mauvaise connaissance et une mauvaise information sur la maladie :

Le deuxième facteur important est celui de la mauvaise connaissance de la tuberculose maladie et des ITL de la part des patients et de leur famille, ainsi qu'une faible information des patients mais aussi des médecins.

La tuberculose maladie est considérée par le grand public comme une « vieille maladie », qui n'existe que dans les pays en voie de développement. Les gens sont donc surpris d'apprendre qu'il existe encore des cas de tuberculose maladie en France et pensent que le BCG les protège à 100% de cette maladie.

Selon une étude de Linda Hill [24] sur la connaissance des ITL des enfants et adolescents immigrés mexicains (vaccinés par le BCG) vivant aux USA, on constate qu'il existe un manque d'information chez les enfants présentant une ITL ainsi que chez leurs parents : ainsi 32% des participants pensaient que la tuberculose ne pouvait pas se soigner, 15% des enfants et 13% des parents ne savaient pas que le traitement des ITL réduisait le risque de TB maladie, et 26% des parents ne s'inquiétaient pas lorsque l'IDR était élevée pensant que c'était le fait de la vaccination par BCG. On note aussi dans cette étude qu'il y existait une mauvaise

formation des médecins sur les ITL donnant de mauvaises informations et de mauvais traitements aux patients.
Une mauvaise information des patients entrainent donc un taux de refus plus important.

L'ITL n'ayant qu'un diagnostic par IDR ou biologique, les patients ne comprennent pas pourquoi ils doivent suivre un traitement pendant 3 mois alors qu'ils ne présentent aucun signe clinique et qu'ils ne se considèrent pas comme malades.
Dans la plupart des cas, le diagnostic et la mise en route du traitement se fait par un pneumologue qu'ils ne connaissent pas, lors d'une consultation unique. Cette relation médecin malade n'étant pas de confiance pour eux, les patients pourront donc refuser le traitement.

3-3 Moyens à mettre en œuvre pour diminuer le taux de refus :

-Une implication plus importante du médecin généraliste dans la prise en charge des ITL. Le médecin de famille connaît mieux ses patients et réciproquement. Il existe une relation de confiance entre les deux parties. Le médecin généraliste apparaît comme étant le mieux placé pour expliquer au malade l'enjeu du traitement des ITL et surtout pour le convaincre de se traiter. L'information donnée peut sembler aux yeux du patient plus crédible qu'une information donnée par un médecin inconnu vu lors d'une consultation unique.
Pour le moment, le seul rôle dévolu au médecin généraliste est de réaliser puis de lire quelques IDR (et quelquefois de réaliser le suivi biologique du traitement). La décision thérapeutique incombe pour le moment aux pneumologues référents. Le fait d'impliquer le médecin généraliste dans la décision concernant la prise en charge des ITL, le suivi des patients tout au long du traitement permettrait une meilleure adhérence et une meilleure observance du traitement.
Mais pour une telle implication du médecin de famille, il faudrait que ce dernier soit plus informé de l'enquête en cours (type de tuberculose, contagiosité du cas index, type de contact de leur patient) ce qui n'est pas le cas pour l'instant. Il faudrait qu'ils aient une meilleure information sur la tuberculose maladie et la tuberculose latente (plaquettes informatives pour les médecins).

-Une meilleure information des patients présentant des ITL par le biais de plaquettes d'information sur la tuberculose et la tuberculose latente délivrées directement par le CLAT lors de leur premier contact permettrait une meilleure compréhension sur l'enjeu du traitement des ITL.

IV- Données sur la tuberculose latente en France :

Contrairement à la tuberculose maladie qui est très surveillée et documentée (déclaration obligatoire, données épidémiologiques fréquentes), on constate qu'il y a peu de données sur les ITL, leur recueil et leur taux de traitement.
La déclaration des ITL n'est obligatoire que pour les enfants de moins de 15 ans.
Concernant leur taux de traitement, il n'y a aucune donnée officielle (chaque centre de lutte anti tuberculeuse (CLAT) réalisant ses propres statistiques).
Les taux de refus et les ITL avec contre-indication aux traitements ne sont pas répertoriés, ce qui rend difficile une synthèse globale de la prise en charge des ITL en France, mais aussi qui explique la mauvaise connaissance des ITL de la part du grand public et du personnel de santé.

V- Perspectives et problèmes à venir:

-L'arrêt de l'obligation vaccinale par le BCG entraine une nécessité de dépister et traiter les ITL avec un taux élevé pour maintenir la faible incidence de la tuberculose maladie. Mais il existe des difficultés à obtenir ce résultat car ce même BCG qui rend difficile le dépistage des ITL [25] dans la mesure où pour le moment la majorité de la population française est vaccinée.

-L'augmentation du taux de traitement des ITL passera donc par un meilleur diagnostic, notamment grâce à de nouveaux tests comme les IGRA, plus pratiques et plus sensibles que l'IDR.

-Une meilleure connaissance des ITL de la part des médecins et des patients, une implication plus importante des médecins généralistes pourraient générer une meilleure adhérence et observance au traitement antituberculeux pour les patients.

-Enfin, il faut se demander si la levée de l'obligation vaccinale peut, par la diminution constatée de la couverture vaccinale chez les personnes à risques de tuberculose [26], aboutir à court terme, à une augmentation du taux d'ITL et de tuberculose maladie.

Conclusion

Le dépistage et le traitement des infections tuberculeuses latentes (ITL) en France est un axe majeur de la lutte antituberculeuse depuis l'arrêt de l'obligation vaccinale par le BCG en 2007.

On constate sur le bassin annécien, une évolution favorable de cette prise en charge avec une hausse de la volonté des médecins de traiter les ITL. Cependant, la proportion de traitement sur les deux années est restée stable et peu élevée. A peine un tiers des ITL dépistées ont été traitées.

Nous avons pu noter lors de cette étude une différence de l'évolution de la prise en charge en fonction de la classe d'âge des ITL dépistées. Chez les enfants de moins de 15 ans, elle est restée identique entre 2006 et 2008 avec un pourcentage de traitement élevé. Chez les adultes, on assiste à un changement des pratiques avec une hausse de la décision de traiter (passant de 27,5% à 57,89%), une augmentation des traitements mais aussi une forte proportion du refus de traitement chez les adultes.

Nous sommes encore loin des taux élevés de traitement des ITL espérés par le programme de lutte antituberculeuse qui permettrait une stabilité voire une diminution de l'incidence de la tuberculose maladie.

La difficulté diagnostique des ITL, la mauvaise connaissance et l'insuffisance d'information sur la tuberculose maladie et latente expliquent en grande partie le faible taux de traitement ainsi que l'augmentation des refus.

Grâce à l'utilisation plus fréquente des tests de détection de la production de l'interféron gamma, une implication plus importante du médecin généraliste, une meilleure information des patients et des médecins, on peut espérer voir à court terme un changement notable de la prise en charge des infections tuberculeuses latentes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 18/4/2011

Le DOYEN

FACULTÉ DE MÉDECINE - UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER GRENOBLE 1 - FACULTÉ DE MÉDECINE SCOLARITÉ

Pour le Doyen
et par délégation
Le Vice-Doyen
Pr J.P. ROMANET

B. SELE

LE PRESIDENT DE THESE

CHU de Grenoble
Pôle Médecine Aigüe & Communautaire
Clinique Pneumologie Consultations
Pr Ch. PISON
N° RPPS 10002985652

Pr C. PISON

Liste des abréviations

BCG: bacille de Calmette et Guerin

BK: bacille de Koch

CLAT: centre de lutte antituberculeuse

DO: déclaration obligatoire

HAS : haute autorité de santé

IDR: intra-dermo réaction

IGRA: interferon gamma release assay

ITL: infection tuberculeuse latente

NS : non significatif

T0 : temps de la première consultation

T3 : temps à 3 mois

VIH: virus de l'immunodéficience acquise

SAS : service des actions de santé

TB : tuberculose

Références bibliographiques

[1] World Health Organization. Global Tuberculosis Control: epidemiology, strategy, financing: WHO, report 2009- Geneva, Switzerland: WHO, 2009.

[2] Décret n°2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG.

[3] Avis du comité technique des vaccinations et du conseil supérieur de l'hygiène publique de France du 9 mars 2007 relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents.

[4] Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose. Programme 2007-2009 de lutte contre la tuberculose en France. Juillet 2007.

[5] A. Deschildre, M. André. Indications et conduite du traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Revue des Maladies Respiratoires Vol 25, N° CPLF - juin 2008.

[6] Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France. Conférence d'experts . Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 3S2)

[7] Marie-Claire Paty. L'organisation de la lutte antituberculeuse et la mise en œuvre du programme de lutte contre la tuberculose en France. INVS, BEH 12-13-2009.

[8] Données CLAT 74.

[9] INVS. Déclaration obligatoire de la tuberculose. INVS. 2008.

[10] Dick Menzies, MD, MSc; Madhukar Pai, MD, PhD; and George Comstock, MD, DrPH. Meta-analysis: New tests for the Diagnosis of the Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. Ann Intern Med. 2007;146:340-354.

[11] Société de pneumologie de langue française. L'intradermo-réaction à la tuberculine ou test à la tuberculine. Rev Mal respir 2003 ;20 :7S27-7S33.

[12] Hulya Simsek, Sibel Alpar, Nazire Uçar, Funda Aksu, Ismail Ceyhan, Aysegul Gözalan, Salih Cesur, and Mustafa Ertek. Comparison of Tuberculin skin Testing and T-SPOT.TB for Diagnosis of Latent and Active Tuberculosis. Jpn. J. Infect. Dis., 63,99-102,2010.

[13] HAS: test de détection de la production d'interferon gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses latentes. Décembre 2006.

[14] Dick Menzies, MD, MSc; Madhukar Pai, MD, PhD; and George Comstock, MD, DrPH. Meta-analysis: New tests for the Diagnosis of the Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. Ann Intern Med. 2007;146:340-354.

[15] Jennifer Lighter, Mona Rigaud, Roger Eduardo, Chia-Hui Peng and Henry Pollack. Latent tuberculosis Diagnosis in Children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test. Pediatrics 2009;123;30-37.

[16] Benjamin M. Smith, MD, Kevin Schwartzman, MD MPH, Gillian Bartlett, PhD and Dick Menzies, MD MSc. Adverse events associated with treatment of latent tuberculosis in the general population. CMAJ. February 22, 2011; 183(3).

[17] Fahmi Yousef Khan, Fatima rassoul. Rifampicin-isoniazid induced fatal fulminate hepatitis during treatment of latent tuberculosis: A case report and literature review. Indian Journal of Critical Care Medicine. 2010 Apr-jun;14(2):97-100.

[18] Morbidity and Mortality Weekly Report : Severe Isoniazid-Associated Liver Injuries Among Persons Being Treated for latent Tuberculosis Infection-United States, 2004-2008 MMWR/March 5,2010;vol.59;No.8.

[19] Natacha MROZEK. Traitement de la tuberculose sans prévue bactériologique: évaluation de la réponse au traitement et recherche des facteurs prédictifs de réponse. Faculté de médecine de Clermont-Ferrand. Septembre 2010.

[20] Morbidity and Mortality Weekly Report. Monitoring Tuberculosis Programs- National Tuberculosis Indicators Project, United States, 2002—2008. MMWR/March19, 2010/59(10); 295-298.

[21] C. Robert Horsburgh, Jr, Stefan Goldberg, James Bethel, Shande Chen, Paul W. Colson, Yael Hirsch-Moverman, Stephen Hughes, Robin Shrestha-Kuwahara, Timothy R. Sterling, Kirsten Wall, Paul Weinfurter and the Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. Chest 2010;137;401-409.

[22] Jiehui LI, Sonal S. Munsiff, Tania Tarantino, Marie Dorsinville. Adherance to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. International Journal of infection diseases 14 (2010) e 292-e297.

[23] Ena J,Valls V: Short course therapy with rifampicin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2005;40:670-6

[24] Linda hill, Elaine Blumberg, Carol Sipam, Katharine Schmitz, Joshua West, Norma Kelley, Melbourne Hovell. Multi-Level Barriers to Latent Tuberculosis Infection Treatment: A research Note. J Immigrant Minority Health. 2010.12:544-550.

[25] David J. Gerberry. Trade-off between BCG vaccination and the ability to detect and treat latent tuberculosis. Journal of Theoretical Biology 261. 2009.548-560.

[26] Jean-paul Guthmann, Laure Fonteneau, Delphine Antoine, Robert Cohen, Daniel Levy-Bruhl, Didier Che. Couverture vaccinale par le BCG et épidémiologie de la tuberculose chez

l’enfant : où en est-on un an après la levée de l’obligation vaccinale en France. INVS, BEH 12-13-2009.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.