



HAL
open science

La vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) en France, ou pourquoi ses limites pourraient la conduire à une modification de sa politique d'application vaccinale

Laure Bastide

► **To cite this version:**

Laure Bastide. La vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) en France, ou pourquoi ses limites pourraient la conduire à une modification de sa politique d'application vaccinale. Sciences pharmaceutiques. 2004. dumas-01214548

HAL Id: dumas-01214548

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01214548>

Submitted on 12 Oct 2015

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2004

N° d'ordre :

7032

**LA VACCINATION PAR LE BACILLE DE CALMETTE ET
GUERIN (BCG) EN FRANCE,
OU POURQUOI SES LIMITES POURRAIENT LA CONDUIRE
A UNE MODIFICATION DE SA POLITIQUE
D'APPLICATION VACCINALE**

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT**

BASTIDE Laure

Née le 23 décembre 1978

A Grenoble (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 14 octobre 2004 à 18 heures

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur E DROUET

Membres :

Madame le Professeur R GRILLOT

Monsieur le Professeur C PISON

Monsieur le Professeur JP BRION



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2004

N° d'ordre :

**LA VACCINATION PAR LE BACILLE DE CALMETTE ET
GUERIN (BCG) EN FRANCE,
OU POURQUOI SES LIMITES POURRAIENT LA CONDUIRE
A UNE MODIFICATION DE SA POLITIQUE
D'APPLICATION VACCINALE**

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT**

BASTIDE Laure

Née le 23 décembre 1978

A Grenoble (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le : 14 octobre 2004 à 18 heures

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur E DROUET

Membres :

Madame le Professeur R GRILLOT

Monsieur le Docteur C PISON

Monsieur le Professeur JP BRION



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE
Vice-Doyenne : Mme A. VILLET

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	(Emérite)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BRUGERE	Jean-François	Parasitologie
BURMEISTER	Wilhelm	Virologie
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHARLON	Claude	Chimie Pharmacie
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bioorganique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie Moléculaire Structurale
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie C
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Immunologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie et virologie clinique
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK	Serge	Botanique – Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RICHARD	Jean-Michel	Chimie Toxicol.Ecotox.
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
SEVE	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
TAILLANDIER	Georges	Chimie Organique
VILLEMAIN	Danielle	Mathématiques
VILLET	Annick	Chimie Analytique
PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)		
ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur E DROUET,

je vous remercie pour la disponibilité dont vous avez fait preuve et pour m'avoir encadrée tout au long de l'élaboration de ce travail.

A Madame le Professeur R GRILLOT,

merci d'avoir eu la gentillesse de m'orienter au début de ma thèse et d'avoir accepté sans conditions de participer à ce jury.

A Monsieur le Professeur C PISON,

merci pour la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de faire partie de ce jury.

A Monsieur le Professeur JP BRION,

je vous remercie de vous être rendu disponible pour assister à la soutenance de ma thèse.

A ma famille,

merci d'avoir toujours été là pour me guider et de m'avoir supportée tout le temps qu'ont duré ces études. Je pense que je n'en serais jamais arrivée là sans vous...

A tous mes amis,

de l'école maternelle à la fac. Merci pour tous ces moments partagés et j'espère qu'il y en aura tellement d'autres...

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	4
INTRODUCTION.....	13
I. La tuberculose : une maladie toujours d'actualité.....	15
1. Quelques rappels.....	16
2. Epidémiologie de la tuberculose.....	17
3. Bactériologie de la tuberculose.....	22
4. Physiopathologie de la tuberculose.....	23
5. L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR).....	34
5.1. Historique.....	34
5.2. Explication immunologique de l'IDR.....	34
5.3. Les indications de l'IDR.....	35
5.4. Définition et réglementation.....	35
5.5. Les tuberculines disponibles en France.....	36
5.6. Technique de l'IDR.....	36
5.7. Interprétation de l'IDR.....	37
6. Le diagnostic de tuberculose.....	39
6.1. Les signes cliniques.....	39
6.2. Les examens complémentaires.....	39
6.3. La bactériologie.....	40

6.4.	L'identification des souches.....	41
6.5.	Le dépistage d'une résistance.....	43
6.6.	Le typage moléculaire.....	44
7.	Les symptômes.....	45
7.1.	La primo-infection tuberculeuse.....	45
7.2.	La tuberculose pulmonaire.....	46
7.2.1.	La tuberculose pulmonaire commune.....	46
7.2.2.	Les tuberculoses pulmonaires aiguës.....	47
7.3.	Les tuberculoses extra-pulmonaires.....	48
7.4.	La tuberculose de l'enfant.....	49
8.	Les traitements antituberculeux.....	49
8.1.	Les médicaments antituberculeux.....	50
8.1.1.	Les médicaments de première ligne.....	50
8.1.2.	Les médicaments de deuxième ligne.....	52
8.2.	Les protocoles thérapeutiques.....	53
8.2.1.	Le traitement de chimio-prévention.....	54
8.2.2.	Le traitement de la tuberculose infection latente....	54
8.2.3.	Le traitement de la tuberculose maladie.....	56
8.2.4.	Le traitement de la tuberculose chez une personne séropositive pour le VIH.....	58
8.3.	La surveillance associée à la prise en charge d'un cas de tuberculose.....	59
8.4.	Le problème de la résistance.....	60
8.5.	La stratégie DOTS.....	62

9.	La surveillance de la tuberculose en France.....	63
9.1.	Le parcours de la notification d'un cas de tuberculose.....	63
9.2.	Les services de lutte antituberculeuse (SLAT).....	66
9.2.1.	Les missions des SLAT.....	66
9.2.2.	Les moyens des SLAT.....	67
II.	Le BCG, un bilan négatif.....	69
1.	Quelques mots d'histoire.....	70
2.	Présentation du BCG.....	73
2.1.	Les différentes souches de BCG.....	74
2.2.	Les deux spécialités de BCG du marché français.....	76
2.3.	La technique de vaccination.....	77
2.4.	La politique de vaccination.....	78
2.4.1.	Cas de la France	78
2.4.2.	Les recommandations de l'OMS.....	78
2.4.3.	La situation dans les autres pays.....	79
3.	Les réactions normales à la vaccination.....	80
4.	Les effets indésirables du BCG.....	81
4.1.	Fréquence des effets indésirables.....	81
4.2.	Caractéristiques des effets indésirables.....	83
4.2.1.	Les complications locales.....	84
4.2.2.	Les complications générales.....	87
4.3.	Différentes réactions en fonction des souches administrées.....	90
4.4.	Différentes réactions en fonction du type de vaccination.....	91

5. Relative efficacité du BCG.....	93
5.1. Concernant la revaccination.....	94
5.2. Concernant les tests tuberculiniques.....	96
5.3. Concernant la primo-vaccination.....	98
5.3.1 Influence de la technique de vaccination.....	100
5.3.2 Influence de la souche vaccinante.....	100
5.3.3 Influence de la latitude géographique.....	103
5.3.4 Influence de l'épidémiologie.....	104
5.3.5 Influence de la génétique.....	104
5.3.6 Influence du climat et des conditions de stockage du vaccin.....	105
5.3.7 Influence des radiations UV.....	105
5.3.8 Influence de la vitamine D.....	106
5.3.9 Influence de l'âge du vacciné.....	106
5.4. Durée de la protection vaccinale.....	107
6. Vers une modification de la politique de vaccination française.....	107
6.1. Estimation du nombre de cas évités par la vaccination.....	109
6.2. Proposition de scénarii d'évolution de la vaccination par BCG...110	

III. Vers une éradication de la tuberculose ?.....114

1. Vers une amélioration de la prise en charge de la tuberculose.....	116
--	------------

2. Vers de nouveaux traitements.....	120
2.1. Vers de nouveaux médicaments antituberculeux.....	120
2.2. Vers de nouveaux vaccins.....	123
2.2.1. Modification du BCG lui-même.....	127
2.2.2. Vaccins vivants atténués.....	127
2.2.3. Atténuation de souches virulentes du complexe <i>M.tuberculosis</i>	127
2.2.4. Autres vecteurs vivants.....	129
2.2.5. Espèces tuées de mycobactéries.....	129
2.2.6. Fractions de vaccins.....	130
2.2.7. Vaccins à ADN.....	133
2.2.8. Vaccins Boosters.....	133
 CONCLUSION.....	 135
 LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	 138
 GLOSSAIRE.....	 141
 ANNEXES.....	 144
1-Fiche de déclaration obligatoire.....	145
2-Décret n°96-775 du 5 septembre 1996 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG.....	146
3-Décret n° 2004-635 du 30 Juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG.....	147
4-Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques.....	148

**5-Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la
revaccination par le BCG (Séance du 21 Juin 2002).....150**

**6-Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la
revaccination par le BCG et aux modalités de surveillance des professionnels exposés à
la tuberculose (Séance du 15 Novembre 2002).....152**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....154

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse transmissible due le plus souvent à une mycobactérie, *Mycobacterium tuberculosis* appelée aussi Bacille de Koch, du nom du chercheur l'ayant découverte et qui touche principalement l'appareil respiratoire. Elle s'est rendue responsable d'un nombre considérable de décès à travers les siècles et nombreux sont ceux qui ont essayé d'en venir à bout, que ce soit par l'élaboration de traitements antituberculeux ou par des mesures de prévention.

Avec le développement du Bacille de Calmette et Guérin (BCG), beaucoup ont pensé que la tuberculose était en passe d'être éradiquée. Or, l'histoire nous a montré qu'il en a été autrement. En effet, même si l'incidence de la tuberculose a beaucoup diminué dans quantité de pays, il ne faut pas ignorer qu'elle est toujours aussi importante dans les pays en voie de développement et que la vaccination par BCG est loin de prétendre à l'efficacité estimée. Il y a d'ailleurs un grand nombre de pays qui l'ont abandonnée, du moins de façon systématique, et d'autres qui envisagent de le faire. C'est le cas de la France, où déjà les recommandations du Comité Technique des Vaccinations vont dans le sens d'une interruption de toute revaccination par BCG et de l'arrêt des contrôles tuberculiques post-vaccinaux. Est-ce que la vaccination systématique qui reste obligatoire en France, va elle aussi être interrompue ? Nous ne pouvons l'affirmer pour le moment. Toujours est-il que beaucoup de groupes d'experts se penchent sur la question et que les différentes synthèses de travail qui ont été publiées jusque là ne sont pas en faveur du maintien de la politique vaccinale telle qu'elle est appliquée actuellement.

C'est dans ce but que j'ai rédigé ce travail, afin d'analyser les données qui sont en faveur du maintien de cette politique de vaccination et celles qui sont en sa défaveur.

**I- La tuberculose : une maladie
toujours d'actualité**

A l'aube de l'an 2000, on croyait que la tuberculose, « maladie de la pauvreté », était éradiquée des pays industrialisés et notamment de la France. Or, c'est loin d'être le cas. La recrudescence des cas de tuberculose observée au début des années 1990 nous le confirme bien : la tuberculose reste une maladie de l'actualité.

1. Quelques rappels

C'est en 1882 que Robert Koch découvre l'agent causal de la tuberculose, la mycobactérie *Mycobacterium tuberculosis*. L'arrivée des antibiotiques en 1940, avec pour chef de file la **streptomycine**, laissait entrevoir la fin de cette maladie. L'élaboration d'un vaccin, le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) quelques années plus tard, par les deux chercheurs Albert Calmette et Camille Guérin et par la suite de nouveaux traitements, améliorèrent les conditions de vie et de guérison des malades. Mais il serait faux de prétendre que la baisse de la mortalité et de la morbidité à travers le monde ne doivent qu'aux seules molécules chimiques, alors que le grand vainqueur reste l'amélioration des conditions socio-économiques de notre civilisation.

Si on revient vingt ans en arrière, l'incidence de la tuberculose en France s'approchait de celle que l'on retrouve aujourd'hui, à savoir qu'elle était relativement faible. En conséquence, la motivation des systèmes de lutte antituberculeuse s'était quelque peu essoufflée mais l'émergence de la pandémie du Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis (SIDA) ainsi que l'augmentation de la précarité liée à la crise économique persistante firent « réapparaître » cette maladie.

Si on se porte en dehors de l'hexagone, et surtout si l'on regarde ce qui se passe au sein du tiers-monde, la situation française concernant la tuberculose avec sa faible incidence pourrait faire sourire, mais c'est sur le tiers monde présent dans notre pays et pour lequel

l'incidence de la tuberculose s'approche de celle des pays pauvres qu'il faut se pencher, en se rappelant que sans une amélioration des moyens de prise en charge nous pourrions courir droit à la catastrophe. Il est important que la tuberculose ne demeure pas une maladie oubliée et c'est vers cette population à risque qu'aujourd'hui doit se poursuivre en France la lutte antituberculeuse. (70)

2. Epidémiologie de la tuberculose

La tuberculose est aujourd'hui la première cause de mort par maladie infectieuse à travers le monde. (47) Elle représente 4% des maladies de cause connue et est responsable de trois millions de décès par an. (47, 70) On estime que le tiers de la population mondiale, ce qui correspond à deux milliards d'êtres humains, est infecté par le Bacille de Koch. Chaque jour, plus de vingt mille personnes contractent une tuberculose active, et plus de cinq mille en meurent. (74) Depuis plus d'un siècle, le nombre absolu de tuberculeux augmente régulièrement, même si les taux de morbidité rapportés à la population diminuent dans certains pays. (70)

L'incidence mondiale de la tuberculose se situe autour des huit millions de cas annuels dont la moitié sont des cas contagieux, avec une grande disparité dans la situation épidémiologique des pays en voie de développement et des pays industrialisés (95% des tuberculeux résident dans les pays en voie de développement). (70) L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que vingt deux pays, appelés « *high burden countries* », supportent à eux seuls 80% de la charge mondiale de la maladie. (74) La cartographie de la tuberculose se superpose à celle de la pauvreté. Ceci s'explique par la situation économiquement défavorable de ces pays mais également par un accroissement démographique en milieu urbain, la précarité, les migrations humaines, l'insuffisance de la couverture vaccinale dans

les milieux en ayant besoin, l'inadaptation des réseaux de soin spécialisés dans la tuberculose, et dans une moindre mesure par l'extension de l'épidémie de SIDA. Il est vrai que le Virus de l'Immunodéficience Acquise (VIH) a joué un rôle dans l'augmentation de l'incidence de la tuberculose, surtout dans les années qui ont suivi la découverte du virus, mais « seulement » 4.9% des tuberculeux sont aujourd'hui concernés par cette double infection (ils étaient 10% en 1995). (50, 71, 72) Une co-infection par le VIH augmente considérablement le risque de passer d'une tuberculose latente à une tuberculose active par affaiblissement du système immunitaire notamment.

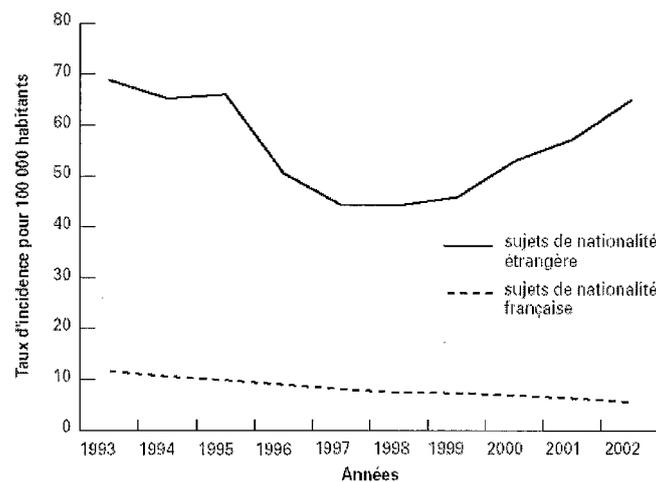
La situation en France est celle d'un pays industrialisé. L'incidence de la tuberculose y est stable depuis 1997 environ et se situe aux alentours des 11 cas pour 100000 habitants, avec en 2002, 6322 cas de tuberculose déclarés (6162 cas déclarés en France métropolitaine et 160 cas déclarés dans les Départements d'Outre-Mer). (11, 71) Depuis 1964, la tuberculose est en France une maladie à Déclaration Obligatoire (DO) permettant ainsi de suivre l'évolution de la maladie. Cependant, on estime à seulement 65% l'exhaustivité de cette déclaration obligatoire, ce qui laisse supposer que l'incidence réelle de la tuberculose en France métropolitaine serait plus proche des 17 cas pour 100000 habitants que des 11 cas évoqués. (71)

Figure 1 : Taux d'incidence de la tuberculose. France métropolitaine, 1972-2002 (11)



Mais les données recueillies montrent que l'épidémiologie de la tuberculose est en progressive mutation en France. En effet, chaque année, l'incidence de la tuberculose décroît chez les sujets de nationalité française, alors qu'elle augmente très fortement dans la population de nationalité étrangère, et particulièrement chez les sujets d'origine subsaharienne, avec des taux d'incidence similaires à ceux retrouvés dans leur pays d'origine. En 2002, le taux d'incidence était de 5.6 cas pour 100000 personnes de nationalité française, contre 64.9 cas pour 100000 personnes de nationalité étrangère. (11) Les individus de nationalité étrangère représentaient en 2002, 40.6% des cas de tuberculose déclarés alors qu'ils constituaient moins de 6% de la population totale.

Figure 2 : Taux d'incidence de la tuberculose selon la nationalité. France métropolitaine, 1993-2002 (11)



La situation à l'intérieur même de la France n'est pas homogène. On retrouve une forte incidence en Ile-de-France, avec 27.1 cas pour 100000 habitants en 2002, soit plus de deux fois la moyenne nationale, et notamment à Paris, où l'incidence était de 54.1 cas pour 100000 habitants, soient 1151 cas de tuberculose déclarés en 2002 (forte proportion de populations migrantes dans la capitale). (11) Le second département d'Ile-de-France le plus touché est la Seine-Saint-Denis où l'incidence était de l'ordre des 31.5 cas pour 100000 habitants en 2002. (11) Parmi les Départements d'Outre-Mer (DOM), c'est la Guyane qui paie le plus lourd tribut, avec 24.9 cas de tuberculose pour 100000 habitants en 2002. (11)

Tableau 1 : Taux d'incidence de la tuberculose déclarée par région, 1993-2002 (11)

	Incidence pour 100 000 habitants			Variation moyenne annuelle 1997-2002 (%)
	1993	1997	2002	
Alsace	13,9	11,4	8,1	-7
Aquitaine	7,8	8,4	5,2	-9
Auvergne	9,9	5,3	5,7	1
Basse-Normandie	7,9	6,5	4,8	-6
Bourgogne	10,4	7,5	7,8	1
Bretagne	16,4	12,6	8,0	-9
Centre	10,9	8,7	7,7	-2
Champagne-Ardenne	11,9	8,8	6,6	-1
Corse	14,5	9,6	7,3	-5
Franche-Comté	9,0	6,5	4,8	-6
Haute-Normandie	10,5	7,0	7,1	0
Ile-de-France	37,4	26,7	27,1	0
Languedoc-Roussillon	10,0	6,7	6,7	0
Limousin	8,7	7,0	5,2	-6
Lorraine	10,1	7,1	5,8	-4
Midi-Pyrénées	7,1	4,9	6,5	6
Nord-Pas-de-Calais	13,8	6,7	5,5	-4
Provence-Alpes-Côte d'Azur	16,6	10,8	10,3	-1
Pays-de-Loire	11,8	8,0	4,9	-9
Picardie	9,7	6,9	6,5	-1
Poitou-Charentes	9,8	5,4	4,4	-4
Rhône-Alpes	11,4	7,6	7,1	-1
Total France métropolitaine	16,4	11,5	10,5	-2
Guadeloupe	7,2	5,1	4,5	-3
Martinique	10,6	5,6	5,5	0
Guyane	68,8	14,7	24,9	11
Réunion	21,5	13,5	11,5	-3
Total DOM	18,8	9,4	9,6	0
Paris*	60,6	48,7	54,1	2
Seine-et-Marne	12,8	10,0	10,8	1
Yvelines	18,0	12,8	10,3	-4
Essonne	19,8	14,5	14,9	1
Hauts-de-Seine	36,9	25,7	26,7	1
Seine-Saint-Denis	55,3	37,4	31,5	-3
Val-de-Marne	32,3	25,8	22,3	-3
Val-d'Oise	43,2	20,7	26,2	5
Total Ile-de-France	37,4	26,7	27,1	0

* Ces données tiennent compte des cas de l'épidémie survenus dans un foyer de migrants et ayant à ce jour touché 80 personnes.

Si on parle de sexe ratio, les hommes sont globalement plus touchés par la tuberculose que les femmes, avec en 2001 en Ile-de-France, une incidence de 14.5 cas pour 100000 chez les hommes contre 8.5 cas pour 100000 chez les femmes. (61)

Les tranches d'âge les plus atteintes varient en fonction de la nationalité. En France métropolitaine dans la population de nationalité française, l'incidence de la tuberculose augmente avec l'âge pour atteindre 19.7 cas pour 100000 personnes de 75 ans et plus (avec un âge médian de 42 ans) alors qu'elle est faible chez les moins de 15 ans chez qui on retrouvait

moins de 2 cas pour 100000 en 2002. (11) La situation est différente dans la population de nationalité étrangère où la classe d'âge la plus touchée est la classe des 25-39 ans chez qui on retrouvait une incidence de 113.3 cas pour 100000 en 2002, incidence qui est en très nette augmentation par rapport aux années précédentes. (11)

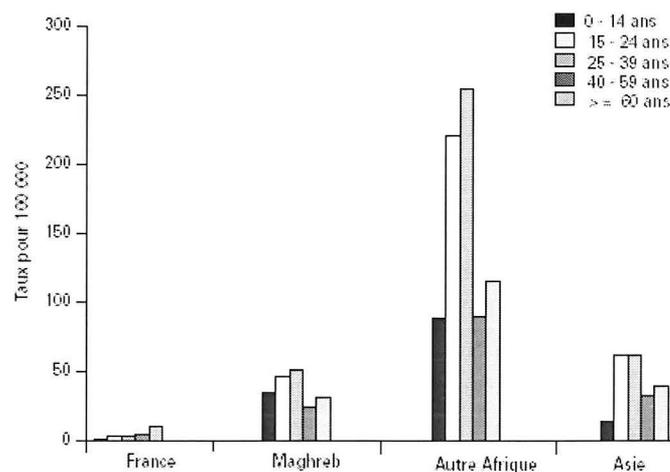
Tableau 2 : Taux d'incidence de la tuberculose selon l'âge et la nationalité. France métropolitaine, 1997-2002 (11)

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

* Âge et nationalité connus

En réalité, ce qui compte le plus n'est pas tant la nationalité que le pays de naissance. En effet, l'incidence de la tuberculose chez les personnes nées en France était de 4.9 cas pour 100000 habitants en 2002, contre 33.1 cas pour 100000 chez les personnes nées en Afrique du Nord et 169.2 pour 100000 chez celles nées en Afrique Sub-Saharienne. (11)

Figure 3: Taux d'incidence de la tuberculose par classe d'âge selon le pays de naissance. France métropolitaine, 2002 (11)



La forme de tuberculose la plus souvent rencontrée est la tuberculose pulmonaire isolée ou associée, représentant 72.2% des cas déclarés contre 26.7% de tuberculose extra-pulmonaire en 2002 (1.1% des cas non renseignés). (11)

117 cas de méningite tuberculeuse (1.9% des cas) ont été déclarés en 2002, dont un cas chez un enfant de moins de 5 ans qui était vacciné par le BCG. (11)

En 2002, 59.1% des cas de tuberculose déclarés étaient bactériologiquement confirmés par le résultat de l'examen microscopique et/ou la culture. (11)

La proportion de sujets infectés par le VIH parmi l'ensemble des cas de tuberculose était de 5.9% en 2002 contre 4.7% en 1997. (11) Cette proportion est plus importante chez les personnes nées à l'étranger (9.9%) par rapport aux sujets nés en France (3.3%). (11)

3. Bactériologie de la tuberculose

La tuberculose humaine est due à des mycobactéries regroupées sous le genre *Mycobacterium* complexe *tuberculosis* dont la particularité est de retenir la coloration rouge (coloration de Ziehl-Neelsen) qui résiste à un rinçage par l'alcool et les acides (acido-alcoolo-résistance). C'est pourquoi on les appelle aussi Bactéries Acido-Alcoolo-Résistantes (BAAR). Parmi les trois espèces *M.tuberculosis*, *M.bovis* et *M.africanum* responsables de tuberculose, c'est l'espèce *M.tuberculosis* qui est la plus souvent retrouvée. Elle est aussi connue sous le nom de Bacille de Koch (BK).

Le BK est un germe pathogène obligatoire (c'est à dire qu'il n'existe pas de porteur sain), aérobic stricte dont la croissance est lente (deux à huit semaines) sur milieu solide de Loëwenstein. C'est un bacille pouvant être détruit par la chaleur et par l'alcool, mais qui résiste bien à la dessiccation, au froid, aux acides et aux bases (sa paroi est riche en acide mycolique) et qui peut rester virulent plusieurs jours dans les crachats.

4. Physiopathologie de la tuberculose

La tuberculose ou phtysie, est une maladie à transmission inter-humaine. Sa contamination se fait par voie aérienne, par l'intermédiaire des gouttelettes de Flügge, contenues dans la salive des patients excréteurs de BK, favorisée par la toux et les expectorations (les aérosols de mucus contenant les bacilles restent en suspension dans l'air en se desséchant et peuvent être projetés à plus de cinq mètres (68)). La seule source de tuberculose contagieuse est donc la tuberculose pulmonaire (exceptionnellement, les cas de tuberculose laryngée). Parmi les patients excréteurs de BK, seuls sont contagieux ceux chez qui l'examen direct pratiqué sur les produits d'expectoration, les tubages gastriques ou les lavages broncho-alvéolaires sont positifs (valeur seuil de 10^4 bactéries/mL). Lorsque l'examen microscopique est négatif mais que la culture est positive, la contagiosité est beaucoup plus faible.

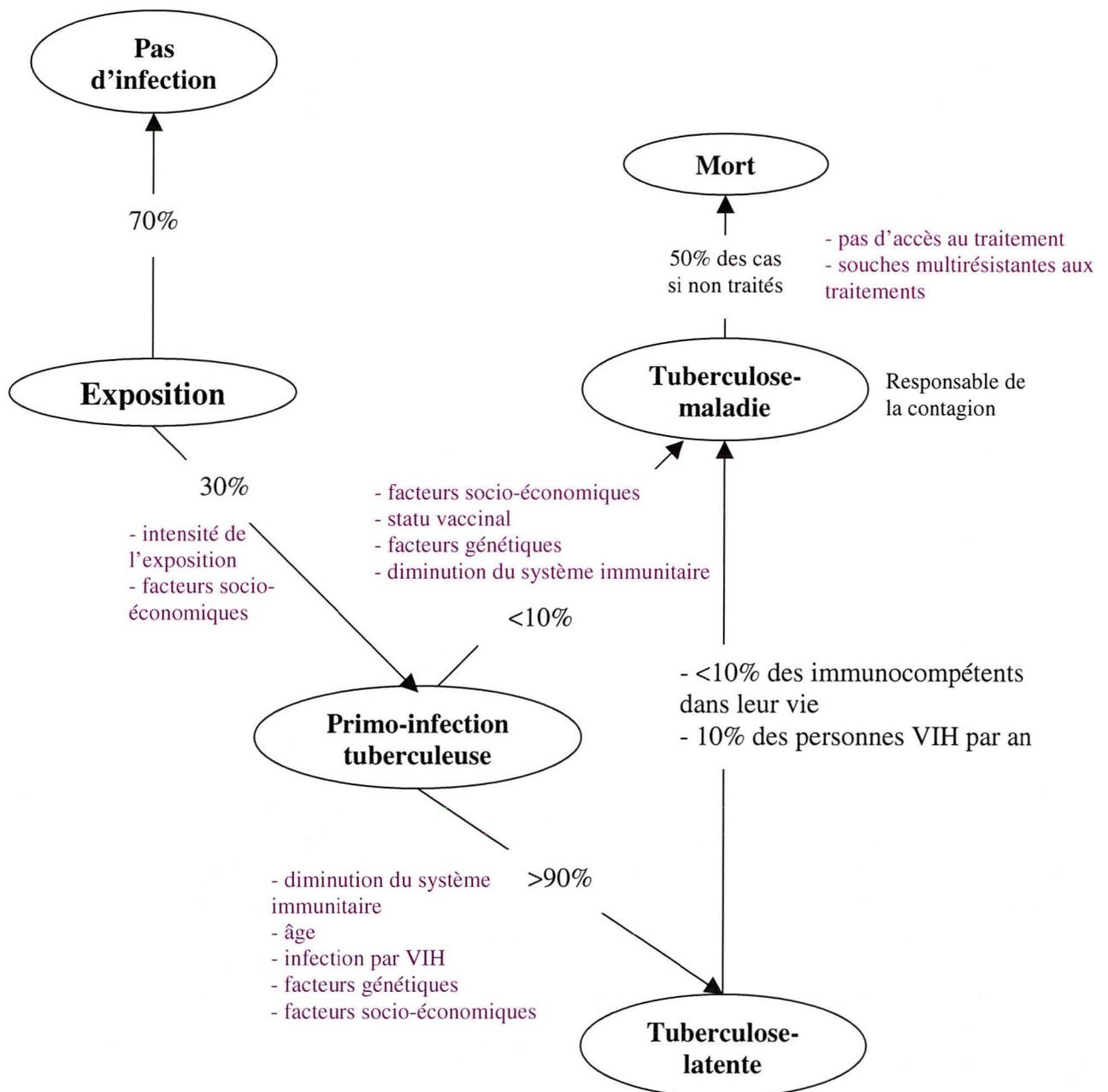
L'exposition au Bacille de Koch conduit à une primo-infection tuberculeuse dans seulement 30% des cas (ce qui correspond au tiers de la population mondiale infectée par le BK). Chez l'immunocompétent, la primo-infection tuberculeuse est le plus souvent asymptomatique. Elle est l'élément initiateur de la tuberculose-latente qui correspond au portage du BK mais sans signe de maladie évolutive. On retrouve une tuberculose-latente dans plus de 90% des cas. Dans les 10% des cas restants, une tuberculose active appelée aussi tuberculose-maladie, va se développer. Pour la moitié des individus, cela se passera dans les deux années qui suivront l'exposition, on parlera alors de tuberculose-maladie primaire, pour l'autre moitié des individus, cela se fera dans le reste de la vie, on parlera alors de tuberculose-maladie post-primaire. (68)

C'est la tuberculose-maladie qui est responsable de la contagion. C'est une infection active responsable d'une maladie évolutive nécessitant un traitement curatif. La tuberculose-

latente peut conduire, sous l'influence de certains facteurs, à une tuberculose-maladie. Celle-ci est essentiellement pulmonaire et son origine vient d'une réactivation de la bactérie à partir du foyer infectieux initial ou bien d'un échec du contrôle de la ré-infestation sous-jacente.

(37)

Figure 4 : Les principaux facteurs de risque associés au développement d'une tuberculose (15)



Le bacille pénètre dans l'organisme jusqu'au parenchyme pulmonaire où il déclenche les mécanismes de défense de l'organisme hôte pour lesquels les deux types de réponse immunitaire, réponse immunitaire innée et réponse immunitaire adaptative, interviennent. Pour ce qui est de la réponse immunitaire adaptative, c'est celle à médiation cellulaire qui intervient essentiellement.

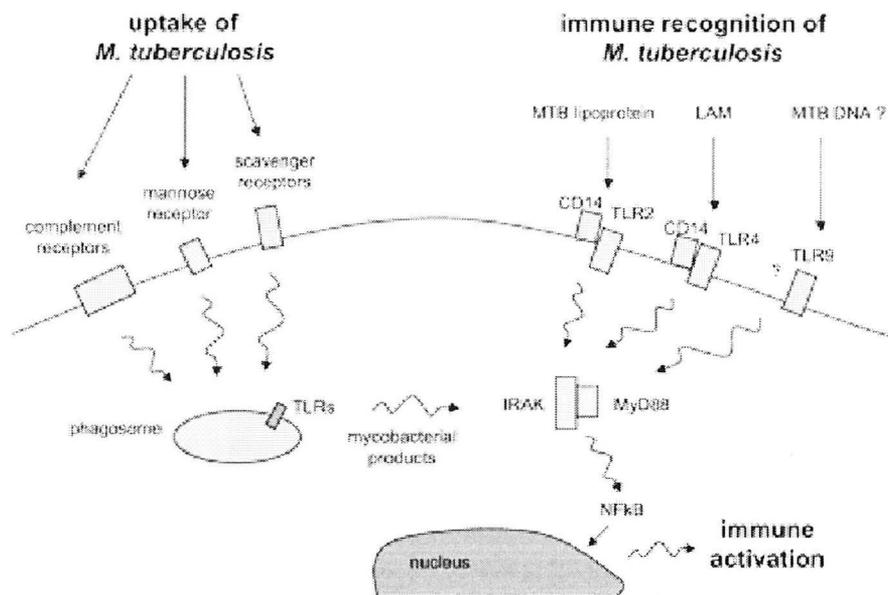
- La **réponse immunitaire innée** joue un rôle dans les stades précoces de l'infection (au cours des trois premières semaines). Elle comprend la reconnaissance immunitaire des mycobactéries par la cellule hôte, les processus d'apoptose et de phagocytose, la sécrétion de cytokines ayant un rôle dans l'inflammation et la présentation des antigènes mycobactériens. Ce sont les cellules phagocytaires, et surtout les macrophages et cellules dendritiques qui interviennent à ce niveau. Les macrophages alvéolaires résidents sont les premières cellules impliquées dans la phagocytose de *M.tuberculosis* puis vient le tour des cellules dendritiques et des macrophages dérivés des monocytes.

La **phagocytose** du BK fait intervenir différents récepteurs présents sur la cellule phagocytaire, notamment : des récepteurs qui reconnaissent les **facteurs du complément** présents à la surface des mycobactéries après leur opsonisation (importance notamment du facteur C3 du complément), des récepteurs capables de reconnaître les mycobactéries non opsonisées (importance du récepteur Macrophage Mannose **MR** qui reconnaît les résidus mannose des mycobactéries -ce mécanisme permet ainsi la phagocytose des mycobactéries dans des environnements pauvres en opsonines, comme les poumons par exemple (41)) et les **récepteurs Scavengers** qui induisent la phagocytose des particules entourées d'anticorps IgG (petit rôle dans la tuberculose). (41)

Aux côtés de la phagocytose de *M.tuberculosis*, la **reconnaissance immunologique** des produits mycobactériens est une étape-clé de la réponse immunitaire. Celle-ci fait intervenir essentiellement les Toll Like Receptors (**TLR**), récepteurs transmembranaires

présents à la surface des cellules phagocytaires (macrophages et cellules dendritiques surtout). Du côté de la mycobactérie, c'est le composant membranaire Lipoarabinomannan (**LAM**) qui permet cette reconnaissance. La liaison du LAM aux TLR (TLR4 surtout) provoque la stimulation d'une sérine-kinase (IRAK) qui elle-même active la transcription du facteur NFκB responsable de la stimulation immunitaire. On retrouve également des TLR à la surface des phagosomes, suggérant leur rôle dans la phagocytose de la mycobactérie.

Figure 5 : Phagocytose et reconnaissance immunologique de *M.tuberculosis* (41)



La reconnaissance de *M.tuberculosis* par les cellules phagocytaires entraîne la sécrétion en cascade de différentes cytokines ayant un rôle dans la réponse inflammatoire. Ce sont :

➤ les cytokines pro-inflammatoires, comme :

- le **Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFα)**. Sécrété après stimulation des monocytes, macrophages ou cellules dendritiques, il induit lui-même l'activation des macrophages et joue un rôle dans la formation des granulomes. Il possède des propriétés immunomodulatrices. Chez la souris, il a montré qu'il jouait un rôle dans l'entretien de

l'infection persistante à l'intérieur du granulome. Chez les patients tuberculeux, on retrouve une sécrétion importante de TNF α sur le site même de l'infection. Sa dissémination systémique est responsable de fièvre et de sueurs notamment. La détérioration clinique retrouvée en début de traitement est associée à une augmentation du taux de TNF α dans le plasma et l'amélioration de l'état clinique est associée à une diminution de ce taux. Afin de limiter les effets délétères du TNF α , on retrouve une sécrétion de récepteurs solubles pour le TNF α qui sont capables de bloquer son action. L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-TNF α dans le traitement de maladies de Crohn et de polyarthrites rhumatoïdes a été associée à une réactivation de tuberculoses.

- l'IL $_{1\beta}$ est sécrétée après stimulation des monocytes, macrophages et cellules dendritiques.

- l'IL $_6$, sécrétée relativement tôt lors de l'infection par *M.tuberculosis* a un rôle pro- mais aussi anti-inflammatoire. Elle est capable d'inhiber la production du TNF α et de IL $_{1\beta}$.

- l'IL $_{12}$ a un rôle crucial dans la production d'Interféron-gamma (IFN γ). En effet, il semble que l'effet protecteur de l'IL $_{12}$ vis-à-vis de l'infection mycobactérienne se fasse par l'intermédiaire de la production de l' IFN γ .

- l'IL $_{18}$ induit la production d' IFN γ et d'autres cytokines pro-inflammatoires.

- l'IL $_{15}$ sécrétée par les monocytes et les macrophages stimule la prolifération et l'activation des lymphocytes T et des cellules Natural Killer (NK).

- l'IFN γ qui joue un grand rôle dans la protection contre la tuberculose est sécrété par les cellules NK, les macrophages pulmonaires et les lymphocytes T (au cours de la phase précoce de l'infection) en réponse à leur activation par les antigènes mycobactériens.

➤ les cytokines anti-inflammatoires, comme :

- l'**IL₁₀** produite par les macrophages après phagocytose de *M.tuberculosis* ou après leur liaison au LAM, régule à la baisse la production d' IFN γ , de TNF α et d'IL₁₂.

- le **Tumor Growth Factor-béta (TGF β)**. Sécrété par les monocytes et les cellules dendritiques, le TGF β agit sur les lymphocytes T en inhibant la prolifération et la production d'IFN γ . Par action sur les macrophages, il empêche la présentation de l'antigène, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et la stimulation cellulaire. Le TGF β agit de façon synergique avec l'IL₁₀.

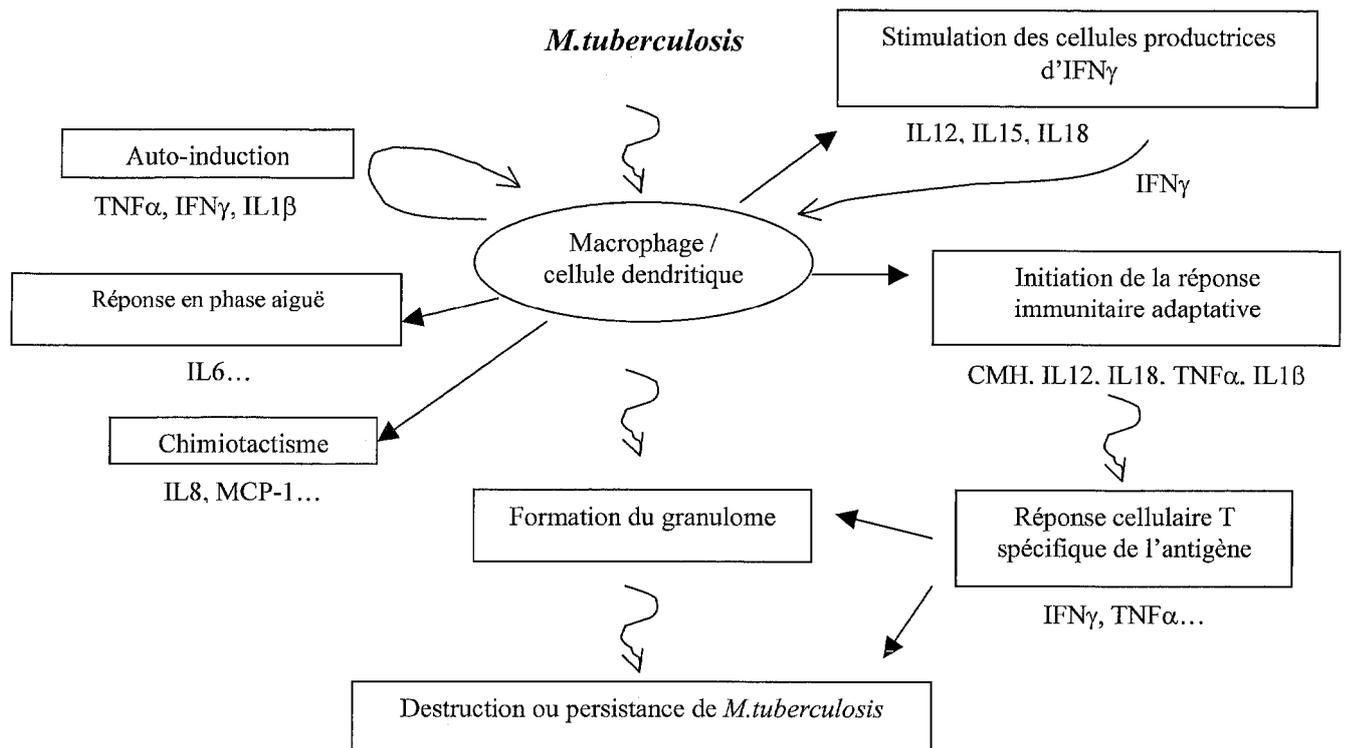
➤ les chémokines (cytokines chimiotactiques), largement responsables du recrutement des cellules inflammatoires :

- l'**IL₈** attire les neutrophiles et les lymphocytes T et probablement aussi les monocytes. La sécrétion d'IL₈ semble médiée par TNF α et IL_{1 β} . Les cellules épithéliales pulmonaires semblent également produire IL₈ en réponse à une reconnaissance de *M.tuberculosis*.

- le **Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1)**. Produit par les monocytes, il attire les monocytes et les macrophages.

- Le facteur **RANTES**

Figure 6 : Réponse inflammatoire de la cellule phagocytaire après son infection par *M.tuberculosis* (41)



Les macrophages alvéolaires phagocytent le BK, et le plus souvent le détruisent. A l'intérieur même du macrophage, la digestion du bacille se fait par acidification lysosomale. La destruction de la mycobactérie dépend des propriétés microbicides intrinsèques des phagocytes hôtes, ainsi que des facteurs de virulence de la mycobactérie. (41)

Si la réponse immunitaire innée est suffisante, les bacilles sont détruits immédiatement, et il n'y a pas d'infection (cas de 70% de la population).

- En revanche, dans le cas où la réponse immunitaire innée est dépassée, la **réponse immunitaire adaptative** prend le relais. La réponse immunitaire innée aide à mettre en place la réponse immunitaire adaptative (les cytokines produites au cours de la réponse immunitaire innée jouent un rôle prépondérant dans la réponse immunitaire adaptative par stimulation de nombreuses cellules).

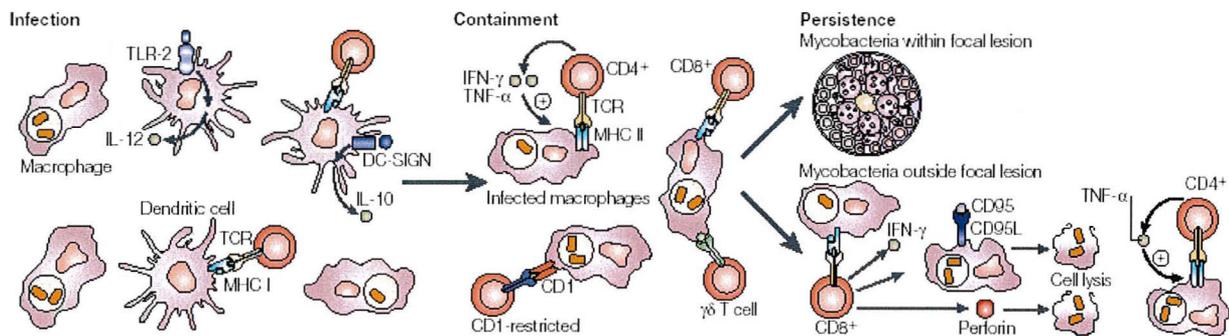
Certaines mycobactéries échappent à la destruction intracellulaire initiale et se multiplient. Les monocytes sanguins et autres cellules inflammatoires sont alors attirées par

chimiotactisme ou par les cytokines vers les poumons. Les monocytes se différencient en macrophages qui phagocytent mais ne détruisent pas les bacilles. Les mycobactéries se multiplient (stade symbiotique) et les macrophages dérivés du sang s'accumulent. De petits dommages tissulaires interviennent.

Les déterminants antigéniques sont présentés à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (essentiellement les macrophages et les cellules dendritiques) grâce aux molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Cette **présentation antigénique** induit une stimulation lymphocytaire. Les molécules de classe II du CMH présentent les antigènes aux lymphocytes T CD4⁺ immunocompétents et les molécules de classe I du CMH présentent les antigènes aux lymphocytes T CD8⁺ immunocompétents (double reconnaissance). Les lymphocytes T CD4⁺ activés donnent les lymphocytes T Helpers qui vont se différencier en deux clones à partir des lymphocytes T naïfs, un clone Th1 produisant de l'IFN γ et un clone Th2 produisant de l'IL₄. Les lymphocytes T CD8⁺ activés génèrent les lymphocytes T cytotoxiques qui vont sécréter des cytokines et provoquer la lyse des cellules infectées. Les cellules dendritiques et les macrophages, une fois activés par les antigènes mycobactériens, vont produire IL₁₂, principale cytokine induisant une réponse immunitaire Th1. Dans les infections mycobactériennes, les cytokines Th1 semblent essentielles pour l'immunité protectrice. *In vitro*, les cytokines Th2 inhibent la production d'IFN γ . Chez des patients tuberculeux, plusieurs études ont montré une augmentation de la concentration en cytokines Th2, indiquant que les réponses immunitaires Th1 et Th2 sont imbriquées. (41) La stimulation des macrophages par les mycobactéries provoque la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires IL₁ et IL₆. Les mycobactéries et fragments mycobactériens sont pris en charge par les cellules dendritiques locales qui migrent jusqu'aux ganglions lymphatiques, où elles activent les lymphocytes T spécifiques de l'antigène qui retournent sur le site de l'infection

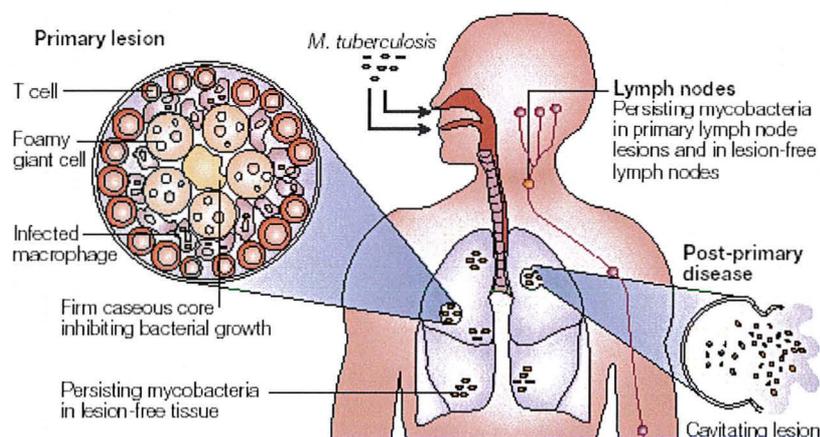
afin d'y renforcer la réponse immunitaire antibactérienne par le recrutement d'autres macrophages. (37) La réaction est ainsi auto-entretenue.

Figure 7 : Mécanismes immunitaires impliqués dans la persistance de l'infection. (37)



La primo-infection tuberculeuse est caractérisée par de petits infiltrats dans les ganglions lymphatiques, parfois de petites calcifications au niveau des tissus pulmonaires (vus à la radiographie) et une IDR positive. La croissance logarithmique des bacilles s'arrête. La nécrose caséuse solide centrale de ces lésions primaires inhibe la croissance extracellulaire des mycobactéries, l'infection devient alors latente, dormante. La maladie peut progresser (donnant une tuberculose maladie) ou une dissémination hémotogène peut se faire soit directement après l'infection primaire (conduisant à une tuberculose disséminée) soit plus tard dans la vie (conduisant à une tuberculose post-primaire). (41)

Figure 8 : Les lésions tuberculeuses (37)



M.tuberculosis déploie de nombreuses astuces pour échapper aux mécanismes de défense de l'hôte.

➤ **Il inhibe la maturation du phagosome** en empêchant les fusions en cascade du phagosome avec les multiples lysosomes censés apporter les enzymes lysosomales, hydrolases acides, ATP-ases vacuolaires responsables de l'acidification du phagolysosome, la transferrine responsable du relargage du fer (Fe²⁺) intracellulaire toxique pour la mycobactérie. (15)

De plus, l'infection des macrophages provoque une diminution du taux intracellulaire de calcium, inhibant ainsi la voie du calcium nécessaire à la maturation phagosomale. C'est le facteur de virulence mycobactérien Man-LAM qui empêche l'augmentation du taux de calcium intracellulaire. (25)

Les protéines kinases et phosphatases mycobactériennes semblent elles aussi jouer un rôle dans le contrôle de la maturation phagosomale

➤ **Il inhibe l'apoptose.** L'apoptose ou mort cellulaire programmée est censée limiter la dissémination de l'infection mycobactérienne. Elle est contrôlée à de nombreux niveaux, et notamment par le gène de la famille **Bcl-2**.

Le calcium intracellulaire semblerait induire l'apoptose en facilitant le relargage des éléments pro-apoptotiques comme le **cytochrome C** par la mitochondrie.

Man-LAM stimule la phosphorylation de la protéine apoptotique **Bad** et empêche ainsi sa liaison aux protéines anti-apoptotiques Bcl-2 notamment. Bcl-2 qui se retrouve libre inhibe le relargage de cytochrome C par la mitochondrie. (25)

M.tuberculosis limite l'apoptose en induisant la sécrétion de la cytokine immunosuppressive IL₁₀ qui bloque la synthèse du TNF α , stimulateur de l'apoptose. *M.tuberculosis* entraîne le relargage des récepteurs solubles du TNF α .

Les mycobactéries semblent inhiber l'apoptose au cours des phases précoces de l'infection, de manière à leur permettre de se répliquer efficacement, puis elles semblent induire l'apoptose dans les phases plus tardives, de manière à faciliter leur dissémination systémique. L'apoptose ne sert pas uniquement à tuer les cellules infectées, mais contribue également à infecter les cellules voisines (25)

➤ **Il semble réguler à la baisse les taux de cellules présentatrices de l'antigène** dans les macrophages par l'intermédiaire de la production de cytokines anti-inflammatoires. (41)

Les différents événements entre *M.tuberculosis* et l'organisme hôte déterminent l'évolution de l'infection tuberculeuse. Aux différents stades de la réponse immunitaire, le BK est capable de développer des mécanismes lui permettant d'échapper à l'immunité protectrice. Les différences interindividuelles peuvent expliquer en partie l'efficacité variable des mécanismes de défense de l'hôte.

5. L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

5.1. Historique

La tuberculine est une protéine mise en évidence par Robert Koch peu après sa découverte du BK en 1882, qui provoque une réaction cutanée de type allergique. En 1932, Seibert et Munday réussirent à isoler le principe actif responsable de cette réaction et développèrent une tuberculine standard, le Dérivé Protéique Purifié-Seibert (DPP-S). Du fait de variations dans les résultats des tests tuberculiniques provenant de différentes préparations de tuberculine, l'OMS fit développer une tuberculine de référence, la tuberculine DPP-RT23 produite à partir de la culture de sept souches de *Mycobacterium tuberculosis*. (47, 63)

5.2. Explication immunologique de l'IDR

La réaction cutanée à la tuberculine (RCT) met en évidence la présence d'une hypersensibilité induite par les antigènes mycobactériens (*M.tuberculosis*, *M.bovis* BCG et certaines mycobactéries atypiques). Elle témoigne d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire vis à vis du bacille de la tuberculose. En effet, l'injection intradermique de tuberculine provoque une réaction d'hypersensibilité retardée en entraînant un afflux de monocytes-macrophages et d'un grand nombre de lymphocytes thymodépendants CD4 vers le lieu de l'injection (mais aussi de polynucléaires basophiles, de quelques lymphocytes B et de polynucléaires éosinophiles), ainsi que la formation de cellules de Langhans. Cet afflux cellulaire local est responsable du développement d'une papule indurée érythémateuse typique. (47)

5.3. Les indications de l'IDR (47)

- Enquête autour d'un cas de tuberculose.
- Dépistage ou surveillance des personnes fréquemment exposées à la tuberculose.
- Test pré-vaccinal chez l'enfant de plus de quatre semaines.
- Recherche de l'hypersensibilité induite post-vaccinale (très controversée).

5.4. Définition et réglementation

L'injection intradermique d'un DPP issu d'une culture de *M.tuberculosis* est la seule méthode validée pour le diagnostic d'une tuberculose-infection (primo-infection tuberculeuse ou tuberculose-latente) et la recherche d'un hypersensibilité induite post-vaccinale BCG. (47) Cependant, l'IDR a une fausse réputation de simplicité dans sa réalisation technique et dans son interprétation clinique. Son utilisation très répandue, avec très souvent des modalités de réalisation inadéquates, ont conduit à sa réputation d'inutilité ainsi qu'à sa difficulté d'interprétation.

5.5. les tuberculines disponibles en France

Tableau 3 : Les tuberculines disponibles en France

Spécialités	TUBERTEST®	MONOTEST®
Présentation	Solution injectable liquide prête à l'emploi Nouvelle tuberculine mise à disposition en France en 2003. Existait déjà en Amérique du Nord (Tubersol®)	Suspension intradermique pour multipuncture Bague hérissée de neuf pointes recouvertes d'un tubule contenant chacun 0.05ml de tuberculine-DPP
Composition	Tuberculine DPP-CT68 à 5UI/0.1ml Tuberculine obtenue par culture de <i>M.tuberculosis</i> humain sur milieu synthétique exempt de protéines Excipients : phénol, Tween 80, solution saline tamponnée (phosphate de potassium hydrogéné, phosphate de disodium hydrogéné, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable) (65)	Tuberculine-DPP concentrée à 300000UI/ml (21)
Dose test	0.1ml (5UI)	La dose exacte de tuberculine injectée dans la peau n'est pas connue

5.6. Techniques de l'IDR

L'injection, d'un volume exact de 0.1ml de tuberculine (5UI), se fait dans le derme à la face antérieure de l'avant-bras. La désinfection cutanée préalable doit se faire par une solution non alcoolique (l'alcool dénature la tuberculine). L'injection est strictement intradermique et exsanguine. Sa réalisation doit immédiatement faire apparaître une papule par soulèvement du derme prenant un aspect de peau d'orange. La tuberculine provoque localement la libération de plusieurs lymphokines qui dans les 24 à 72 heures qui suivent donnent une infiltration localisée de la peau, provoquée par l'œdème et l'accumulation de lymphocytes sensibilisés. La lecture doit être effectuée idéalement à la 72^{ème} heure. Elle peut être différée jusqu'au 5^{ème} jour chez les personnes âgées pour lesquels la réactivation peut se développer plus lentement. L'induration est mesurée en millimètres, transversalement par

rapport au sens de l'injection. Les limites de l'induration sont déterminées par la palpation, les dimensions de la réaction érythémateuse entourant l'induration n'ayant aucune signification. Une réaction fortement positive (présence d'une vésicule) est dite phlycténulaire ou vésiculeuse.

L'IDR à la tuberculine effectuée avec le **TUBERTEST®** est le seul test validé témoignant d'une réponse immunitaire vis-à-vis du bacille de la tuberculose. Le test par multipuncture (**MONOTEST®**) n'est pas un test de référence, il peut éventuellement être utilisé chez les enfants de moins de trois ans, uniquement pour donner une recommandation de vaccination ou pour le contrôle post-vaccinal, mais en aucun cas pour servir au diagnostic d'une infection tuberculeuse. (63)

5.7. Interprétation de l'IDR

Une IDR positive à la tuberculine est habituellement le témoignage d'une tuberculose-infection ou d'une tuberculose-maladie, mais d'autres mycobactéries peuvent entraîner une réaction positive par réaction croisée, il s'agit du BCG et des mycobactéries atypiques. (47)

L'interprétation de l'IDR est délicate. Elle nécessite un interrogatoire précis du patient afin de connaître ses antécédents de vaccination par le BCG, une éventuelle hypersensibilité antérieure du patient, une éventuelle immunodépression, s'il a été en contact avec un tuberculeux bacillifère, son contexte épidémiologique (âge, sexe, origine ethnique, situation socio-économique) ainsi que son contexte clinique.

Avec un même observateur faisant deux lectures indépendantes du même test, il existe des variations (variations de plus ou moins 5mm). Entre deux observateurs, celles-ci sont encore plus importantes, en particulier pour les valeurs situées autour de la valeur seuil. (61)

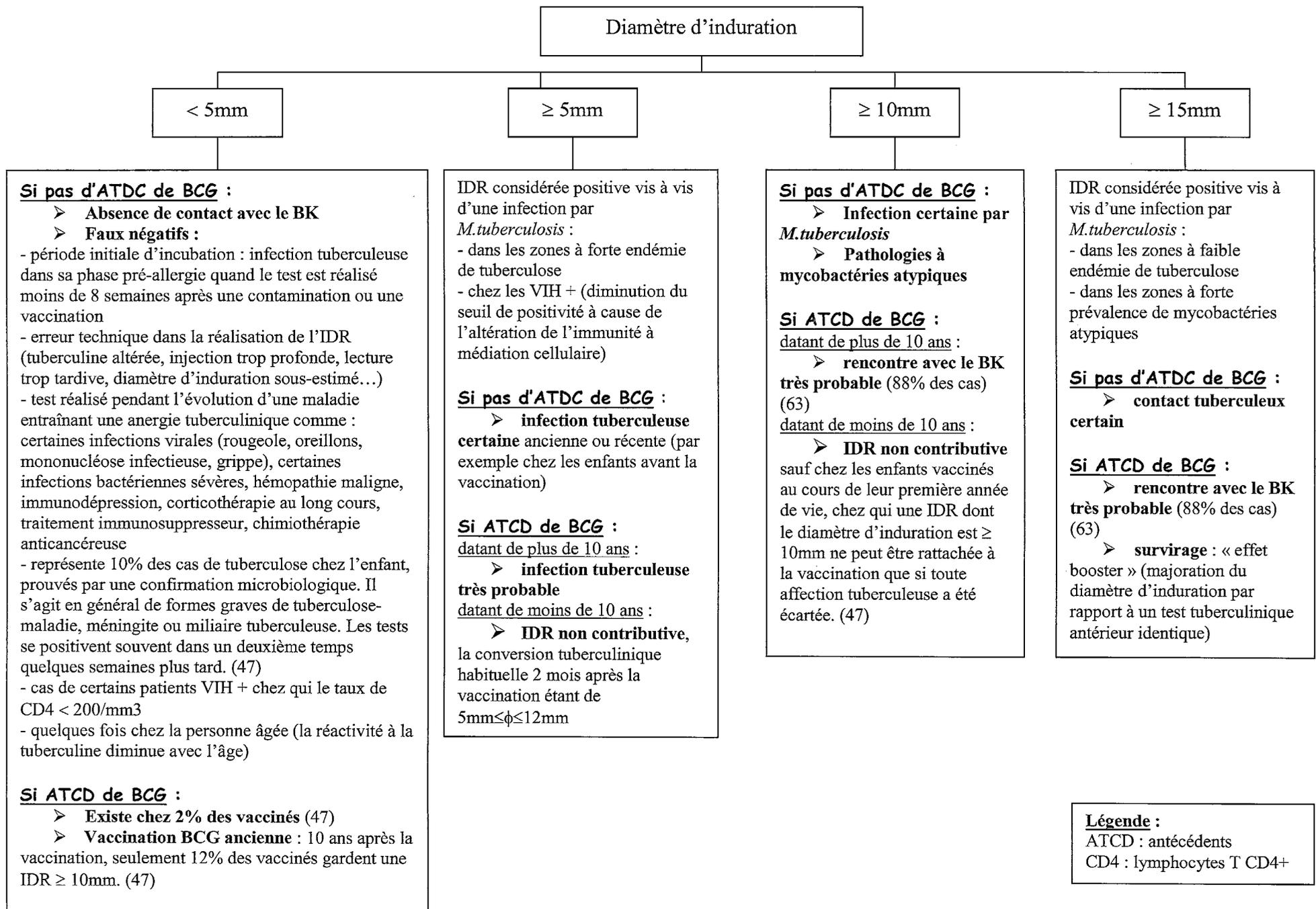


Figure 9 : Interprétation de l'IDR

6. Le diagnostic de la tuberculose

6.1. Les signes cliniques (47, 50)

- Signes généraux (pour toute localisation) : altération de l'état général, fièvre vespérale, asthénie, amaigrissement, anorexie, sueurs nocturnes.
- Signes respiratoires : toux, expectorations, hémoptysies, dyspnée (forme évoluée ou atteinte pleurale), pneumothorax, douleurs thoraciques...
- Signes extra-respiratoires (dépendent de la localisation de la maladie) : urinaires (tuberculose rénale), stérilité (tuberculose génitale), adénopathies avec parfois douleurs (tuberculose ganglionnaire), douleurs lombaires ou articulaires (tuberculose osseuse), troubles de la conscience avec ou sans hyponatrémie (tuberculose méningée), ictère (tuberculose hépatique miliaire)...

6.2. Les examens complémentaires (47, 50)

- Radiographie thoracique : opacités nodulaires, infiltrations péri-broncho-vasculaires, cavitations, parfois calcifications (lésions anciennes). Les lésions touchent surtout les régions apicales et postérieures. Chez les personnes séropositives pour le VIH, les images radiographiques sont souvent atypiques, et ce d'autant plus que l'immunodépression est sévère.
- Scanner thoracique : réservé à quelques formes graves difficilement interprétables avec les clichés standards.

➤ Imagerie extra-thoracique : quasi indispensable en cas de localisation extra-pulmonaire.

➤ La biologie (surtout lorsqu'il y a une atteinte extra-pulmonaire) : Examen CytoBactériologique des Urines (ECBU) pour les tuberculoses rénales, dosages des transaminases pour les atteintes hépatiques.

6.3. La bactériologie

C'est la mise en évidence des bacilles responsables de la tuberculose dans les produits pathologiques qui confirment le diagnostic, les arguments cliniques et radiologiques ne permettent qu'un diagnostic présomptif. De plus, l'examen bactériologique est essentiel au suivi du traitement. (47)

➤ Le prélèvement

Le prélèvement doit être répété trois jours de suite car les émissions de BK sont souvent intermittentes. En cas de localisation pulmonaire, chez les patients cracheurs, on recueille les produits de l'expectoration matinale. (50) Chez les patients qui ne crachent pas, on pratique un tubage gastrique matinal ou bien une bronchoscopie, ou un lavage broncho-alvéolaire pour récupérer les prélèvements. En cas de localisation extra-pulmonaire, le prélèvement se fait par fibroscopie ou biopsie sur le lieu de l'infection (tuberculose rénale : prélèvement d'urine à mi-jet après une restriction hydrique, tuberculose méningée : ponction lombaire pour prélèvement du liquide céphalo-rachidien, tuberculose disséminée : recherche du BK par hémoculture). (50)

➤ L'examen direct des produits contaminés

Il se fait par coloration des frottis avec la coloration de Ziehl-Neelsen (à la fuschine phéniquée) ou par immunofluorescence à l'auramine. Il permet de mettre en évidence les BAAR (*M.tuberculosis*, mais aussi les mycobactéries atypiques). Son rôle est de quantifier le risque de contagion en fonction du nombre de BAAR, et de contrôler la réponse aux antibiotiques. C'est un examen qui est peu sensible et non spécifique (chez les personnes séropositives pour le VIH, il pose le problème du diagnostic différentiel avec *Mycobacterium avium* notamment). (50)

➤ La culture

On ensemence les bactéries sur des milieux de culture, le plus utilisé étant le milieu de Löwenstein-Jensen (milieu solide à l'œuf). Le temps nécessaire pour obtenir des colonies visibles est de 3 à 6 semaines. C'est une technique plus sensible que l'examen direct.

6.4. L'identification des souches (47)

L'identification précise des espèces de *M.tuberculosis*, *M.bovis* et *M.avium* est une information importante pour l'enquête épidémiologique. (47)

➤ Sur la culture : étude de la morphologie des souches. Par exemple, *M.tuberculosis* prend un aspect de chou-fleur sur milieu solide.

➤ Les tests biochimiques : accumulation de niacine, catalase thermolabile, présence de nitrate réductase...

➤ La respirométrie radiométrique (technique Bactec)

Elle consiste à mesurer la libération par les mycobactéries du gaz carbonique marqué radioactivement au carbone 14, lors de leur multiplication au sein d'un milieu de culture liquide comportant de l'acide palmitique marqué au carbone 14, acide palmitique lui-même consommé par les mycobactéries. Les résultats sont donnés en 8 à 14 jours. L'emploi est limité par l'utilisation d'un produit radioactif.

➤ Les méthodes d'amplification génique

Elles consistent à amplifier et détecter une séquence nucléique spécifique du complexe *tuberculosis*. Le seuil de sensibilité *in vitro* est de seulement une molécule d'ADN et le processus est rapide (quelques heures). Elles permettent l'identification spécifique des bacilles de la tuberculose en quelques heures, et ce directement sur les échantillons cliniques (sans culture préalable).

Elle regroupent différentes techniques variant quant à leur procédé d'amplification :

- réaction en chaîne par polymérase (PCR) la plus répandue
- réaction en chaîne par ligase (LCR)
- amplification par déplacement de brin (SDA)
- amplification isothermique d'Acide Ribonucléique (ARN) via un intermédiaire d'Acide Désoxyribonucléique (ADN).

Cependant, ces méthodes présentent des défauts de sensibilité et de spécificité. La sensibilité de ces tests diffèrent fortement selon que les résultats sont positifs ou négatifs à l'examen direct. (47, 50) En conséquence, en 1996, la Food and Drug Administration (FDA) a décidé que « la seule indication de l'amplification nucléique dans le diagnostic de tuberculose est les prélèvements respiratoires à frottis positifs issus de patients qui n'ont jamais été traités pour tuberculose pendant sept jours ou plus, ou qui n'ont pas été traités pour tuberculose au cours

des 12 mois précédents ». (70) L'amplification génique ne doit en aucun cas servir à un diagnostic de tuberculose, il doit toujours être associé à un examen direct.

➤ L'identification rapide par hybridation génomique

On utilise des sondes à ADN afin de distinguer rapidement les complexes *M.tuberculosis* et *M.avium* ainsi que quelques autres mycobactéries. Par exemple, l'identification des espèces peut se faire par séquençage de fragments polymorphes de séquences conservées (ARN 16S, gènes codant pour la protéine 65kDa). (50) Cependant, cette technique nécessite un appareillage coûteux qui reste réservé à quelques laboratoires hautement spécialisés en mycobactériologie. (50)

6.5. Le dépistage d'une résistance

La résistance aux antituberculeux pose un réel problème dans la prise en charge d'une tuberculose. C'est pourquoi il est primordial d'effectuer un test afin de déterminer la sensibilité aux antibiotiques utilisés.

La technique Bactec permet de tester la sensibilité aux cinq antibiotiques essentiels (**rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide et streptomycine**).

L'antibiogramme est quant à lui effectué avec une seule concentration d'antibiotique, concentration critique choisie pour son caractère sélectif.

6.6. Le typage moléculaire (47)

C'est un outil complémentaire des études épidémiologiques permettant d'aider : à l'identification des chaînes de transmission de tuberculose dans la communauté ou à l'hôpital, à l'identification des facteurs de risque associés à la transmission de la tuberculose, à différencier la ré-infestation des rechutes, à clarifier les suspicions de contamination de laboratoire ou de fibroscopies (cultures faussement positives). La technique de référence du typage moléculaire est la technique par polymorphisme de longueur de fragments de restriction (RFLP).

7. Les symptômes

La tuberculose est une infection qui peut toucher tous les organes. On parle plus souvent de la tuberculose pulmonaire car c'est la seule forme responsable de la transmission (exceptionnellement la tuberculose laryngée) mais il existe beaucoup d'autres manifestations appelées formes extra-pulmonaires.

7.1. La primo-infection tuberculeuse

	Latente	Patente
Incubation 1 à 3 mois	90% des cas	10% des cas
Clinique	Asymptomatique	Altération de l'Etat Général (AEG): asthénie, anorexie, amaigrissement, fébricule traînante, diminution du rendement scolaire Erythème noueux Kérato-conjonctivite phlycténulaire avec œil rouge unilatéral Adénopathies (cervicales surtout) Toux, dyspnée (évoquent plutôt des complications) Quelques fois, asymptomatique
Diagnostic Jamais de bacilles visibles à l'examen direct	IDR positive Quelques fois, images radiologiques : petit nodule associé à une adénopathie hilaire homolatérale	IDR positive Radiologie pulmonaire : adénopathie médiastinale unilatérale le plus souvent ± chancre parenchymateux ± épanchement pleural ± infiltrat parenchymateux
Evolution	Le plus souvent, évolution spontanée vers la guérison (dans 90% des cas chez les immunocompétents, dans 70% des cas chez les VIH +) Complications rares mais graves : compression bronchique, fistulisation, dissémination bronchogène, dissémination hématogène de haute gravité (méningite ou miliaire tuberculeuse), dilatation des bronches en amont de la lésion bronchique Les facteurs conditionnant le passage à la tuberculose-maladie sont le nombre et la virulence des bacilles, la durée et la répétition des inhalations, les moyens de défense de l'organisme	

7.2. La tuberculose pulmonaire

7.2.1. La tuberculose pulmonaire commune

Caractéristiques	<p>Touche le parenchyme pulmonaire Due à une dissémination par voie bronchique du BK à partir de la fistulisation d'un ganglion Les régions pulmonaires sont atteintes en priorité (sommets et segments postérieurs)</p>
Clinique	<p><u>Syndrome d'imprégnation tuberculeuse</u> : asthénie, anorexie, amaigrissement, fébricule vespérale, sueurs nocturnes, toux prolongée, douleurs thoraciques, expectorations parfois mucopurulentes ou hémoptoïques <u>Episode respiratoire aigu</u> : pseudo-bronchitique ou pseudo-pneumonique, ou ORL (laryngite tenace) <u>Accident évocateur</u> : hémoptysie, pneumothorax, épanchement pleural Quelques fois, asymptomatique (surtout dans ses débuts)</p>
Diagnostic	<p><u>Radiologie</u> : infiltration des sommets, cavernes, nodules, lésions fibreuses, nodules fibro-calcifiés voire tuberculome (forme pseudo-tumorale), adénopathie médiastinales calcifiées, épaissements pleuraux ou pachypleurites Chez les VIH +, les images radiologiques sont parfois absentes <u>Biologie</u> : Vitesses de sédimentation (VS) accélérée, Numération Formule Sanguine (NFS) montre une leuco-neutropénie avec lymphocytose <u>IDR</u> positive voire phlycténulaire C'est la forme la plus productrice de bacilles, donc LA source de contamination</p>
Evolution	<p>Bénigne et favorable si correctement prise en charge En moins de 3 mois, négativation habituelle de l'expectoration à l'examen direct Période de contagiosité brève après initiation du traitement Radiologie : souvent correction sans séquelles Si la tuberculose était initialement étendue, elle peut conduire jusqu'à l'insuffisance respiratoire chronique Rechutes souvent dues à une mauvaise observance au traitement Greffes aspergillaires sur lésions cavitaires résiduelles possible mais rares</p>

7.2.2. Les tuberculoses pulmonaires aiguës

	Miliaire tuberculeuse	Bronchopneumonie tuberculeuse : « phtisie galopante »	Pneumonie caséuse
Caractéristiques	Due à la dissémination hématogène à partir du foyer initial du bacille vers différents organes (poumons, foie, reins, méninges, péricarde...) Evolution souvent lente Chez le nourrisson, atteinte méningée préférentielle		Affection (rare) préférentiellement du petit enfant
Clinique	Fièvre élevée, prolongée, parfois subaiguë Dyspnée pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë Signes neuroméningés (céphalées, obnubilation, coma, troubles psychiatriques), douleurs thoraciques, douleurs abdominales...	Fièvre, toux, expectoration, dyspnée, AEG rapide	Signes pseudo-pneumoniques d'apparition rapide avec toux, expectoration mucopurulente, fièvre, AEG profonde ± fortes réactions ganglionnaires médiastinales
Diagnostic	Radiologie : multiples granulomes de la taille d'un grain de mil(d'où miliaire) dans les deux champs pulmonaires Mise en évidence de BAAR dans les produits de sécrétion bronchique ou dans les biopsies tissulaires Hémocultures positives IDR souvent négative Examen direct souvent négatif (sur produits d'expectoration, tubages ou fibro-aspiration) Biologie : pancytopenie	Radiologie : plusieurs foyers de condensation parenchymateux à caractère mal limité	Radiologie : zone de condensation massive non rétractile

7.3. Les tuberculoses extra-pulmonaires

Elles interviennent souvent dans les suites de la primo-infection (environ deux ans après) et sont dues à une diffusion hématogène du bacille à partir du foyer initial. Elles représentent environ 20% de toutes les atteintes tuberculeuses. (6)

Tuberculoses	Caractéristiques
Tuberculose ganglionnaire	50% des tuberculoses extra-pulmonaires Sites préférentiellement touchés : ganglions cervicaux et sous-maxillaires Ganglions indolores au début, de croissance lente, fermes et libres sur le plan profond Biopsie ganglionnaire affirme le diagnostic (diagnostic différentiel avec les mycobactéries atypiques, surtout chez les enfants)
Tuberculose urogénitale	Clinique : pyurie sans germes, hématurie non douloureuse Uroculture avec prélèvements d'urines le matin après restriction hydrique depuis la veille au soir Responsable de séquelles fibreuses pouvant atteindre la fonction rénale ou provoquer une stérilité
Tuberculose ostéo-articulaire	Exceptionnelle d'où diagnostic souvent tardif Surtout adultes et personnes âgées Atteinte vertébrale couplée à des abcès froids latéraux, vertébraux (mal de Pott), coxofémorale, du genou Radiologie : images souvent évocatrices
Tuberculose neuro-méningée	Fièvre, céphalées, ralentissement idéatoire, confusion mentale Surtout les petits enfants (risque inversement proportionnel à l'âge) Redoutable Diagnostic difficile surtout chez les personnes VIH positifs
Tuberculose laryngée	
Pleurésies tuberculeuses	
Péricardites tuberculeuse	

7.4. La tuberculose de l'enfant

A la différence de ce qui se passe habituellement chez l'adulte, la tuberculose-maladie chez l'enfant se développe immédiatement après l'épisode de primo-infection. Le risque de passage d'une primo-infection tuberculeuse à une tuberculose-maladie est plus important que chez l'adulte, et inversement proportionnel à l'âge (43% avant un an, 24% entre un et cinq ans, 15% entre onze et quinze ans (71)). Le risque de développer une forme gravissime (méningite, miliaire tuberculeuse) est plus important que chez l'adulte. La tuberculose de l'enfant pose le problème de son diagnostic. En effet, le nombre de mycobactéries étant faible (précocité par rapport à la primo-infection), la preuve bactériologique est rare et seulement 20 à 60% des tuberculoses-maladies sont symptomatiques, et lorsqu'elles le sont, les signes ne sont pas significatifs.

Chez le petit enfant, il existe une relative fréquence de méningites tuberculeuses et de miliaires pulmonaires. Chez les enfants de plus de 1 an, l'atteinte ganglionnaire médiastinale est souvent prédominante, ce qui entraîne une compression bronchique. Chez les enfants de plus de 10 ans, on retrouve souvent une tuberculose ganglionnaire superficielle (atteinte cervicale préférentielle). Chez les adolescents, les formes généralisées, miliaires ou septicémiques sont relativement fréquentes.

8. Les traitements antituberculeux

Le traitement de la tuberculose a pour but de guérir le (ou les) malade(s) tuberculeux, mais également d'interrompre la transmission du germe.

8.1. Les médicaments antituberculeux (65)

Ils sont classés en médicaments de première ligne, utilisés en première intention sur des bacilles sensibles et en médicaments antituberculeux de deuxième ligne réservés au traitement des tuberculoses résistantes ou en cas de contre-indication à un médicament de première ligne.

8.1.1 Médicaments de première ligne

Tableau 4 : Les médicaments antituberculeux de première ligne

Antibiotiques	Caractéristiques	Surveillance associée
Rifampicine Rifadine® Rimactan®	Inhibiteur transcriptionnel (37) Formation d'un complexe stable avec la RNA-polymérase des bactéries Aux dose thérapeutiques, bactéricide sur <i>M.tuberculosis</i> que les bacilles soient en multiplication ou quiescents Traitement de la tuberculose sous toutes ses formes (y compris méningite tuberculeuse -pénètre surtout lorsque les méninges sont enflammées, c'est à dire lors des stades précoces de la maladie (30), chimioprophylaxie...) Inducteur enzymatique (interactions médicamenteuses avec les antiprotéases, la délavirdine, la névirapine : diminue leur efficacité) Augmente la toxicité hépatique de l'isoniazide (accélération de la formation des métabolites toxiques de l'isoniazide)	Fonction hépatique surtout en cas d'association à l'isoniazide Hémogramme (Plaquettes)
Isoniazide Rimifon®	Bactéricide (inhibe la synthèse des cellules membranaires) (37) Traitement de la tuberculose sous toutes ses formes Pénètre bien dans les méninges et le LCR (30) Hépatotoxique, surtout en cas d'association à la rifampicine ou au pyrazinamide Association à la pyridoxine (vit B6) chez femmes enceintes, alcooliques, dénutris, VIH positifs, insuffisants rénaux	Fonction hépatique Examen neurologique surtout chez l'éthylique

Pyrazinamide Pirilene®	Bactéricide sur les bacilles tuberculeux intracellulaires, donc en association aux trois autres anti-tuberculeux majeurs, il permet de raccourcir la durée du traitement. <i>M. bovis</i> et les mycobactéries atypiques lui sont naturellement résistants Traitement des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire Traitement de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire à bacilles résistants aux antituberculeux majeurs Pénètre bien dans les méninges et le LCR (30) Pyrazinamide et ses métabolites sont excrétés en compétition avec l'acide urique	Fonction hépatique avant l'initiation du traitement et aussi pendant Fonction rénale Uricémie
Ethambutol Dexambutol® Myambutol®	Bactériostatique (30) Traitement curatif de la tuberculose active pulmonaire et extra-pulmonaire Traitement de la primo-infection tuberculeuse symptomatique Pénètre surtout lorsque les méninges sont enflammées, c'est à dire lors des stades précoces de la maladie (30) Chimioprophylaxie en cas de contre-indication à l'utilisation des anti-tuberculeux majeurs A utiliser en cas de résistance primaire à l'isoniazide (utilité discutée en cas de souches sensibles à l'isoniazide), évite la sélection de mutants résistants à la rifampicine. (47)	Examen ophtalmologique (risque de névrite optique) Fonction rénale (insuffisance rénale augmente les risques de névrite optique) A éviter chez le jeune enfant (pas de contrôle possible de la vision des couleurs) (50)
Rifabutine Ansaticpine® Est plus généralement utilisé comme un antibiotique de deuxième ligne.	Inhibe la RNA-polymérase DNA-dépendante des bactéries Inhiberait aussi la synthèse de l'ADN Aux doses thérapeutiques, effet bactériostatique Utilisation en cas de résistance à la rifampicine Inducteur enzymatique (cytochrome P4503A) Interaction médicamenteuse avec saquinavir (diminution de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique)	Hémogramme (Plaquettes) Fonction rénale Fonction hépatique Œil (cas d'uvéites)

Association de médicaments antituberculeux

Il existe des spécialités associant plusieurs anti-tuberculeux dans le même comprimé, ce qui permet de diminuer le nombre de comprimés à avaler en vue d'améliorer l'observance.

Rifinah® = Isoniazide + Rifampicine

Rifater® = Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide

8.1.2. Médicaments de deuxième ligne

Leur activité antibactérienne est plus faible, et leur toxicité plus forte que l'**isoniazide** et la **rifampicine**. Ils sont donc réservés au traitement des tuberculoses multirésistantes. (20)

Tableau 5 : Les médicaments antituberculeux de deuxième ligne

Antibiotiques	Caractéristiques
<p><u>Aminosides</u></p> <p>Streptomycine Streptomycine Panpharma®</p> <p>Kanamycine (20) Amikacine Capréomycine</p>	<p>Bactéricides sur les organismes en multiplication active</p> <p>Efficace sur les germes en multiplication rapide (30)</p> <p>Pénètre surtout lorsque les méninges sont enflammées, c'est à dire lors des stades précoces de la maladie (30)</p> <p>Traitement de la tuberculose très bacillifère ou de la tuberculose résistante à l'un des antituberculeux majeurs</p> <p>Néphrotoxicité, ototoxicité</p>
<p><u>Fluoroquinolones</u></p> <p>Moxifloxacine</p> <p>Lévofloxacine Ofloxacine</p>	<p>Bactéricides</p> <p>Elle a la meilleure activité in vivo chez l'animal contre <i>M.tuberculosis</i></p> <p>Recommandée par l'OMS (20)</p>
<p><u>Thionamides</u></p> <p>Ethionamide</p> <p>Cyclosérine</p> <p>PAS (Acide para-amino salicylique)</p>	<p>Bactéricides</p> <p>Bactériostatique</p> <p>Utilisation si les souches ne sont plus sensibles à l'éthambutol et au pyrazinamide</p> <p>Bactériostatique</p>

Les macrolides, qui sont très actifs sur les septicémies à *M.avium* (complication tardive du SIDA) sont peu ou pas actifs sur les souches de *M.tuberculosis*. Ils ne doivent donc pas être utilisés en cas de tuberculose multirésistante. (20)

Les médicaments antituberculeux doivent être pris en une seule prise par jour, afin de faciliter l'observance (éventuellement en trois prises par semaine après une phase initiale de traitement quotidien d'au moins quinze jours), le matin à jeun pour avoir une résorption optimale et obtenir des taux sériques élevés. (30)

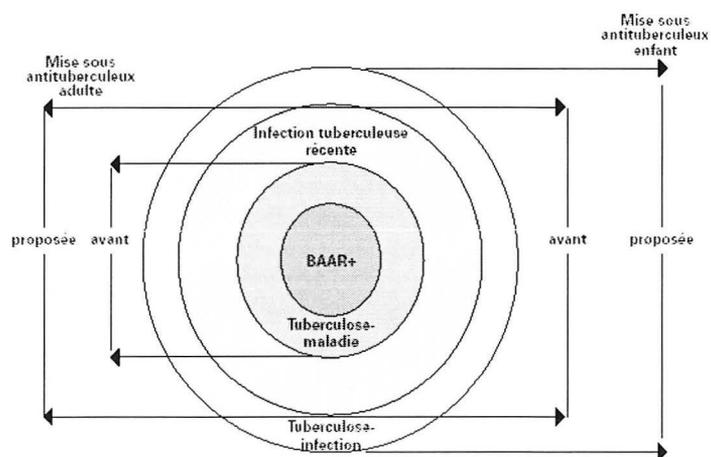
8.2. Les protocoles thérapeutiques (63)

Aujourd'hui en France, il est conseillé de traiter :

- toutes les infections tuberculeuses récentes ou non chez l'enfant de moins de 15 ans
- toutes les primo-infections de l'adulte immunodéprimé ou susceptible de le devenir (traitement immunosuppresseur, greffe...)
- toute tuberculose-infection récente de l'adulte lors du dépistage autour d'un cas dans la population générale ou de la surveillance des membres des professions exposées
- toute tuberculose-maladie.

Depuis peu, il est conseillé de traiter les cas de tuberculose-infection récente de l'adulte non immunodéprimé diagnostiqués lors d'une enquête autour d'un cas. Cette mesure va dans le sens des recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) de réserver l>IDR au diagnostic de tuberculose, ce qui faciliterait son interprétation. (47)

Figure 10 : Recommandations de traitement de la tuberculose en France (47)



Les pays les moins développés ne traitent que le cercle central des cas BAAR+, en France jusqu'à maintenant on traitait les 2 cercles centraux chez l'adulte et les 3 cercles centraux chez l'enfant. Compte tenu de l'évolution de la situation épidémiologique et du système de santé en France, il est proposé de traiter en France les 3 cercles centraux chez l'adulte et tous les cas de tuberculose-infection récente et de tuberculose-maladie chez l'enfant. Aux USA, compte tenu de la situation épidémiologique, les tuberculoses-infection latentes des enfants et des adultes sont toutes traitées.

8.2.1. Traitement de chimio-prévention

Les enfants de moins de 15 ans et les adultes fortement immunodéprimés vivant en contact étroit avec un cas de tuberculose bacillifère doivent suivre un traitement de chimioprophylaxie antituberculeuse. Celui-ci, débuté par une radiographie du thorax (vérifiant l'absence de signes cliniques de tuberculose) et un examen clinique (vérifiant l'absence de virage des réactions tuberculiques) est constitué **d'isoniazide en monothérapie** à 5mg/kg/j pendant trois mois avec une bonne prise en charge du cas contaminant (isolement du cas contaminant si nécessaire jusqu'à stérilisation des prélèvements). (47)

8.2.2. Traitement de la tuberculose infection latente

Ce traitement a pour but de prévenir la progression de la tuberculose infection vers une tuberculose maladie. Il concerne dans l'entourage d'un cas de tuberculose bacillifère :

- les enfants de moins de 15 ans atteints d'une tuberculose-infection latente n'ayant jamais été traités pour tuberculose auparavant,
- les adultes de plus de 15 ans, non immunodéprimés, sans antécédents de traitement antituberculeux complet et ayant fait un virage récent à la tuberculine,
- ainsi que les adultes immunodéprimés ou à risque de devenir immunodéprimés (corticothérapie, greffe d'organe, VIH...).

Avant toute chose, il est primordial d'avoir totalement éliminé une tuberculose-maladie (examens clinique, radiologique et bactériologique adéquats) pour ne pas risquer de sélectionner des mutants résistants, car la prophylaxie est une mono ou une bi-thérapie. La persistance d'un doute doit toujours conduire à utiliser un traitement anti-tuberculeux complet. Les risques de mauvaise observance doivent être évalués pour les mêmes raisons. Il est nécessaire également de prendre en compte le rapport bénéfices / risques d'un tel

traitement en rapport aux effets indésirables des médicaments antituberculeux, notamment en ce qui concerne leur hépatotoxicité.

Le traitement se fait par :

- ✓ **rifampicine** à la dose de 10mg/kg/j en association à **l'isoniazide** à 4 ou 5mg/kg/j pendant trois mois. C'est le schéma thérapeutique le plus classiquement prescrit en France.
- ✓ ou **isoniazide en monothérapie** à la dose de 4 ou 5mg/kg/j pendant neuf mois,
- ✓ ou encore par une association de **rifampicine** à 10mg/kg/j et **pyrazinamide** à 20 mg/kg/j pendant deux mois. (47)

Dans les cas exceptionnels où l'on dispose de l'antibiogramme de la souche du contaminateur, le choix des antibiotiques peut être modifié. S'il existe une résistance isolée à l'isoniazide, on peut utiliser l'association rifampicine / pyrazinamide pendant deux mois, ou l'association rifampicine / éthambutol pendant trois mois. S'il existe une résistance à la rifampicine ainsi qu'à l'isoniazide, il faut aiguiller le cas vers un spécialiste qui pourra proposer un traitement avec des anti-tuberculeux de seconde ligne (fluoroquinolones, pyrazinamide...).

Aucun des trois schémas thérapeutiques principaux n'a montré de meilleure efficacité. Cependant, si une monothérapie par isoniazide est choisie, le traitement devrait durer douze mois chez tous les immunodéprimés (la durée de six mois étant insuffisante) car cet antibiotique ne peut atteindre les bacilles intracellulaires, et le risque de développement retardé de la maladie est important (antibiotique actif seulement sur les bacilles extracellulaires ne supprimant pas le réservoir intracellulaire). Le traitement de trois mois associant rifampicine et isoniazide, proposé chez les personnes ayant positivé les réactions cutanées à la tuberculine est partiellement actif sur les bactéries intracellulaires et permettrait parfois une stérilisation des lésions. Le traitement associant rifampicine et pyrazinamide, qui

s'était montré très efficace chez les animaux, n'a pas montré de meilleure efficacité chez l'homme, par contre, il a montré une toxicité supérieure. Ce schéma thérapeutique est donc réservé au traitement de la tuberculose-infection en cas de contre-indications à l'isoniazide ou de souches résistantes à l'isoniazide, et doit être conduit avec une surveillance hépatique très stricte (à éviter tout particulièrement chez les patients porteurs d'une hépatopathie, les patients alcooliques et ceux recevant un autre traitement hépatotoxique). (47, 63, 73)

Chez une personne immunocompétente, un tel traitement lorsqu'il est bien conduit, diminue l'incidence de la tuberculose-maladie de 25 à 92% selon les études. (63)

8.2.3. Traitement de la tuberculose maladie

Le premier objectif du traitement d'une tuberculose-maladie est de permettre une action complémentaire des différents antibiotiques agissant sur les différentes populations de BK afin d'obtenir la guérison rapide (six mois) et d'éviter la rechute à bacilles sensibles. Les deux antibiotiques essentiels agissant en ce sens sont la **rifampicine** et l'**isoniazide**. Le second objectif du traitement est d'empêcher la sélection de mutants résistants à l'origine de rechutes à bacilles résistants. (47)

Classiquement, la tuberculose se traite par une trithérapie voire une quadrithérapie, mais ne doit jamais faire l'objet d'une monothérapie afin d'éviter au maximum le développement de souches résistantes ou multirésistantes. Le schéma thérapeutique classique est un traitement d'une durée de six mois minimum avec, une phase initiale de traitement de deux mois comprenant **Isoniazide / Rifampicine / Pyrazinamide ± Ethambutol**, suivie d'une phase de continuation de quatre mois comprenant seulement **Isoniazide** et **Rifampicine**. Si le patient est observant, la guérison se fait dans 97% des cas en cas de sensibilité aux antibiotiques. (53)

En cas de faible risque de résistance à l'Isoniazide (c'est à dire traitement de patients n'ayant pas vécu en zone de forte endémie tuberculeuse, connus ou supposés séronégatifs pour le VIH, non traités auparavant pour une tuberculose et contaminés par des bacilles non résistants), l'**Ethambutol** peut ne pas être prescrit.

En cas de contre-indications à l'**Ethambutol** (effets indésirables visuels, jeunes enfants, troubles de la conscience), on peut éventuellement remplacer celui-ci par de la **Streptomycine**.

Cas particuliers :

➤ La **méningite tuberculeuse** ou encéphalite tuberculeuse nécessite une durée de traitement de douze mois (pénétration aléatoire des médicaments dans le LCR) comprenant une phase initiale de quadrithérapie non modifiée mais une phase de consolidation prolongée à dix mois. (30)

➤ La découverte d'une **tuberculose disséminée** nécessite de pratiquer une ponction lombaire. En cas d'atteinte du système nerveux central, on prolonge le traitement, sinon le traitement est classique. (30)

➤ Lorsqu'il s'agit d'un **retraitement**, l'OMS recommande un traitement total de huit mois, avec une phase initiale de deux mois utilisant cinq antituberculeux (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol et streptomycine), suivie d'un mois avec quatre anti-tuberculeux (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol) puis cinq mois de trithérapie (rifampicine, isoniazide et éthambutol). (30)

➤ La **tuberculose chronique** (tuberculose encore bacillaire après un traitement bien conduit) doit être orientée vers un centre spécialisé. (30)

➤ La **tuberculose de la femme enceinte** suit le même schéma thérapeutique sauf que le pyrazinamide et les fluoroquinolones sont contre-indiqués, la streptomycine est à éviter, de

même que les aminosides en raison de leur toxicité cochléovestibulaire, la rifampicine doit être évitée durant les dernières semaines de grossesse, du fait du risque hémorragique. Celui-ci peut néanmoins être prévenu par administration de vitamine K1 à la mère et à l'enfant. (50)

➤ Si l'on est face à une **tuberculose multirésistante**, le traitement doit se faire par au moins trois médicaments anti-tuberculeux actifs, et poursuivi 12 à 18 mois après négativation des cultures. On utilise les médicaments de seconde ligne. Le traitement doit être conduit en centre spécialisé. (63, 30)

➤ La **tuberculose de l'enfant** se traite de la même façon que celle de l'adulte (durée de traitement de six mois) en évitant d'utiliser de l'éthambutol (toxicité ophtalmique difficile à évaluer) excepté dans les formes sévères (méningite, miliaire) où on peut l'associer aux trois anti-tuberculeux majeurs durant les deux premiers mois de traitement, et finir par une bithérapie par isoniazide et rifampicine les dix mois qui suivent. (50)

8.2.4. Traitement d'une tuberculose chez une personne séropositive pour le VIH

En décembre 2000, l'OMS estimait qu'un tiers des trente six millions de personnes VIH positif était co-infecté par le BK. 80% de ces personnes vivent dans des pays en voie de développement. La tuberculose reste la principale cause de mortalité chez les patients infectés par le VIH. Le délai de stérilisation de la culture de l'expectoration n'est pas influencé par le statut VIH, cependant, les patients séropositifs pour le VIH semblent plus sujets à des rechutes que les personnes séronégatives. En théorie, pour les souches de BK multisensibles, un traitement anti-tuberculeux de six mois est aussi efficace chez les patients séropositifs que chez les séronégatifs, le critère d'évaluation étant alors le pourcentage de patients en échec de traitement ou présentant une rechute. On propose cependant une durée de traitement de neuf

mois, en particulier s'il existe un déficit immunitaire important, ou si les crachats restent positifs après deux mois de traitement ou que l'évolution clinique est lentement favorable.

L'incidence de souches résistantes aux anti-tuberculeux est plus élevée, surtout la résistance à la rifampicine (résistance primaire, mais le plus souvent, il s'agit d'une résistance secondaire).

Un des facteurs de risque d'une résistance à la rifampicine, est un traitement par la rifabutine en prophylaxie des infections à *Mycobacterium avium intracellulare*. La prise de traitement chez les patients co-infectés par tuberculose et VIH doit être contrôlée de façon systématique.

(61) Si la souche est résistante à la rifampicine, la durée du traitement doit être augmentée.

8.3. La surveillance associée à la prise en charge d'un cas de tuberculose

Tableau 6 : Surveillance minimale du traitement d'une tuberculose pulmonaire (47)

	Initial	J10-J15	J30	M2	M4	M6	M9	M12
Consultation	*	*	*	*	*	*	*	*
Bactériologie	*	♣		* si expectorations		* si expectorations		
Radiographie thoracique	*	*	*	*	*	*	*	*
Transaminases ♦	*	*	*	* si anomalies				
Uricémie	*							
Examen ophtalmique	*	♠	♠					
Créatininémie	*	Si la créatinine est normale en début de traitement, il n'y a pas lieu de la contrôler à nouveau au cours du traitement.						

♣L'examen bactériologique précoce entre le dixième et le quinzième jour de traitement est indiqué chez les malades hospitalisés en isolement afin de vérifier la négativation des prélèvements.

♦Un taux de transaminases supérieur à six fois la normale impose l'arrêt immédiat du traitement par pyrazinamide et isoniazide.

♠En cas de traitement par éthambutol.

L'examen microscopique des expectorations sert, lors de la phase initiale du traitement, à déterminer l'importance de la charge bacillaire (donc le risque de contagion) et à apprécier l'observance au traitement ou bien une résistance aux médicaments. Au cours de la phase de continuation, il permet de définir la réponse au traitement. Si l'examen direct est

toujours positif au bout du cinquième mois de traitement, on estime se trouver en échec thérapeutique et il est alors nécessaire de changer de catégorie thérapeutique.

Le dosage sérique des antituberculeux n'est pas recommandé en routine, il peut néanmoins être utilisé en cas de suspicion de mauvaise observance, de malabsorption digestive ou d'interaction médicamenteuse. (50)

8.4. Le problème de la résistance

Le problème de résistance aux antituberculeux existe depuis la découverte et l'utilisation de la streptomycine en 1940. En effet, les populations de mycobactéries contiennent des germes qui sont naturellement résistants aux antibiotiques. (30) C'est pourquoi le traitement d'une tuberculose ne doit jamais se faire par monothérapie, et qu'il est impératif de réaliser un antibiogramme afin de cibler les médicaments antituberculeux actifs sur les germes (concernant le BK, les seules résistances connues sont de type chromosomique et non plasmidique).

Il existe deux types de résistance :

- ✓ **La résistance primaire**, qui concerne les bacilles dits « sauvages » à l'origine d'une première contamination. Les sujets sont directement contaminés par des souches résistantes (transmission de souches résistantes à des sujets vivant à leur contact).
- ✓ **La résistance secondaire** ou acquise, qui concerne les bacilles soumis à une pression de sélection par des antibiothérapies antérieures insuffisantes (monothérapie, traitement itératif, traitement trop bref, mauvaise observance...). Elle concerne donc des patients qui ont déjà été traités et qui sont victimes de rechute. A l'origine, les sujets sont contaminés par des souches sensibles qui sont devenues résistantes. (6)

On parle de **tuberculose multirésistante** lorsque la tuberculose est liée à un bacille qui est résistant à au moins la rifampicine et l'isoniazide. Le problème de la multirésistance est retrouvé partout, il est particulièrement important dans les pays où les incidences de tuberculose et de co-infection par VIH sont élevées, et où la prise en charge des malades est aléatoire (Chine, Estonie, Iran). (63) En effet, l'incidence de la multirésistance est le reflet d'une bonne prise en charge des cas de tuberculose. Cette tuberculose multirésistante pose un réel problème du fait de ses risques de transmission en raison de la mobilité croissante des populations d'aujourd'hui.

En cas de résistance à un antituberculeux majeur, on peut utiliser un antituberculeux de deuxième ligne.

Tableau 7 : Prévalence de la résistance aux antituberculeux en France (47)

	Résistance primaire	Résistance secondaire	Multirésistance
A l'isoniazide	3.8% en 2001	9.8% en 2001	0.9% en 2000
A la rifampicine	1.04% en 2001	4.9% en 2001	
	Stable depuis 1995		Stable depuis 1992

Afin de palier à ces problèmes de résistance, l'OMS a élaboré une stratégie, la stratégie Directly Observed Treatment Short Course (DOTS).

8.5. La stratégie DOTS

Face à une recrudescence des cas de tuberculose et surtout des cas de tuberculose multirésistante, l'OMS a mis en place en 1993 une nouvelle stratégie, appelée DOTS et qui est en fait un traitement court directement supervisé associé à un engagement des gouvernements d'améliorer la prise en charge de leurs cas de tuberculose. Cette stratégie s'appuie sur cinq éléments fondamentaux qui sont :

- ❖ un engagement politique et financier du gouvernement afin d'intégrer les activités de lutte antituberculeuse dans les services de santé existants,
- ❖ le dépistage des cas contagieux par l'examen en microscopie de l'expectoration des personnes ayant des symptômes suspects,
- ❖ l'application à tous les cas reconnus des schémas de chimiothérapie de courte durée (6 à 8 mois) standardisés et directement supervisés, au moins pendant la phase initiale du traitement (pendant les deux premiers mois de traitement au moins, les patients sont suivis lors de la prise de chaque dose de médicaments),
- ❖ l'approvisionnement régulier en médicaments antituberculeux essentiels et en réactifs de laboratoire
- ❖ et la mise en place d'un système standardisé d'informations sanitaires (registres et rapports pour la supervision des activités d'évaluation du programme). (70)

Plus de la moitié des pays du monde a adopté cette stratégie, mais en 1998, seulement 48% de la population mondiale avait pu en bénéficier. Pourtant, on remarque une bien meilleure détection des cas par la stratégie DOTS (64.5% de nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive détectés par la stratégie DOTS contre 33.7% avec d'autres stratégies). (70) Le taux de succès du traitement chez les malades ayant bénéficié de la stratégie DOTS est également deux fois supérieur aux taux observés dans les autres cas. (70)

Cependant, plusieurs facteurs peuvent empêcher les patients d'avoir accès à cette stratégie, par exemple une absence de volonté politique, un manque de ressources, des carences dans l'infrastructure sanitaire, un manque de fiabilité de l'approvisionnement en médicaments, une insuffisance de gestion, un éloignement géographique, des problèmes de terrain ou une opprobre sociale empêchant certains (et surtout les femmes) de se faire soigner. (74)

9. La surveillance de la tuberculose en France

Depuis les lois de décentralisation de 1983, la prévention et le dépistage de la tuberculose relèvent de la compétence et de la responsabilité des départements (Conseils Généraux) alors que la surveillance épidémiologique est de la compétence de l'Etat au niveau des Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS). (47)

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire en France depuis 1964. (Annexe 1) Celle-ci permet de suivre au niveau national l'évolution de la maladie et les caractéristiques des populations à risque, et au niveau départemental, de réaliser l'enquête et l'investigation autour d'un cas de tuberculose. Seuls les cas de tuberculose-maladie (cas probables et cas confirmés) conduisant à la mise en route d'un traitement antituberculeux et de tuberculose-infection latente (IDR positive ou virage des réactions tuberculiniques ou IDR phlycténulaire) chez l'enfant de moins de 15 ans doivent être notifiés. La primo-infection latente de l'adulte ainsi que les pathologies à mycobactéries atypiques ne doivent pas être déclarées.

9.1. Le parcours de la notification

Tout cas de tuberculose doit être signalé sans délai aux autorités sanitaires dans un but d'intervention, suivi par une notification dans un but épidémiologique. Tout médecin

(hospitalier, libéral) ou biologiste diagnostiquant un cas de tuberculose doit le déclarer sans délai à la DDASS dont il dépend. L'information est transmise au Conseil Général qui doit conduire l'enquête autour du cas. C'est le médecin déclarant (ou la personne désignée par la DDASS) qui doit demander l'intervention des services de lutte antituberculeuse gérés par le département. Toutes les informations nécessaires à la mise en œuvre des mesures d'investigation doivent être fournies par le déclarant, y compris le nom et l'adresse du malade (informations qui ne seront conservées que le temps de l'investigation autour du cas). Le signalement qui doit être réalisé le plus rapidement possible précède la notification. La notification est effectuée grâce à la fiche de déclaration obligatoire. Celle-ci, qui est téléchargeable sur le site de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) (www.invs.sante.fr) ou demandée à la DDASS, recueille des informations sur le patient et sa maladie. Cette fiche, envoyée à la DDASS par le déclarant, est validée par le Médecin Inspecteur de la Santé Publique (MISP), puis saisie par la DDASS à l'aide du logiciel BK4. Les DDASS transmettent annuellement un fichier anonymisé à l'InVS qui centralise les informations, analyse les données de notification obligatoire et en diffuse les résultats au travers de ses Bulletins Epidémiologiques Hebdomadaires. L'InVS transmet un bilan annuel au réseau de surveillance européen de la tuberculose (EuroTB) ainsi qu'à l'OMS. (23) Le CSHPF définit les modalités de prophylaxie et de vaccination et la Direction Générale de la Santé (DGS) les politiques de lutte antituberculeuse. Il existe deux Centres Nationaux de Référence (CNR) pour la tuberculose, ces CNR sont une source d'information sur l'épidémiologie de la tuberculose. Le **CNR des mycobactéries**, basé à l'Institut Pasteur à Paris réalise l'expertise et le typage de souches, le **CNR de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux** (Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris) coordonne la surveillance de la tuberculose multirésistante depuis 1992 en collaboration avec le CNR des mycobactéries ainsi que la surveillance de la

9.2. Les services de lutte antituberculeuse (SLAT)

Le rôle des services de lutte antituberculeuse est défini dans la circulaire n°41 du 4 mai 1995 relative à l'organisation de la lutte antituberculeuse. Il doit prendre en compte l'existence des groupes à risque de tuberculose qui représentent 60% de l'ensemble des cas retrouvés dans les pays développés. Ces groupes à risque sont les personnes en situation de précarité, les personnes migrantes provenant de pays à forte endémie, les personnes atteintes par le VIH ou autres immunodépressions, les personnes vivant en collectivité dans les établissements pénitentiaires, les établissements de long séjour ou les maisons de retraite...

9.2.1. Les missions des services de lutte antituberculeuse

Elles sont assurées par les Conseils Généraux et regroupent :

➤ Le **dépistage autour d'un cas** de tuberculose : dans le groupe de contact étroit (milieu familial, milieu professionnel, milieu scolaire, crèches, maternelles), l'incidence de la tuberculose est 60 fois plus élevée que dans la population générale. Il est donc primordial que ce dépistage s'effectue le plus rapidement possible dès le diagnostic de tuberculose.

➤ Le **dépistage ciblé** dans les groupes à risque, par exemple ceux bénéficiant d'un cadre réglementaire (étrangers autorisés à séjourner ou travailler en France, personnes en centre de détention), ou groupes à risque du fait de pathologies associées (une IDR est proposée systématiquement à toute personne séropositive pour le VIH). Dans les centres d'hébergements de personnes en précarité ou de personnes migrantes, un dépistage est proposé.

➤ Le **bilan, le traitement et le suivi médical de certains patients tuberculeux** : l'article L.220 du Code de la Santé Publique (CSP) permet aux services de lutte antituberculeuse de délivrer gratuitement des antibiotiques aux malades. Un suivi médical est

assuré, un accompagnement social est réalisé aux seins de ces structures afin d'éviter l'interruption des traitements antituberculeux ou une mauvaise observance.

La vaccination par le BCG : les services de lutte antituberculeuse assurent la réalisation du BCG encore obligatoire en France. (47)

9.2.2. Les moyens des SLAT

L'organisation et les moyens des services de lutte antituberculeuse doivent être adaptés à l'incidence de la tuberculose au sein du département. Dans les départements où l'incidence reste faible (moins de 50 nouveaux cas par an), la lutte antituberculeuse peut être assurée par les hôpitaux généraux avec qui le Conseil Général passe une convention. Dans les départements où l'incidence est plus importante, le Conseil Général devrait se doter d'une structure de lutte antituberculeuse propre.

Un référent tuberculose devrait être nommé à l'intérieur de chaque structure qui prend en charge des cas de tuberculose. Ce référent interviendrait dans trois domaines : aide à l'exhaustivité des déclarations des cas de tuberculose, rapidité de transmission de l'information à la structure départementale en charge des enquêtes de dépistage, bon suivi des tuberculoses traitées dans le cadre de la structure.

Les services de lutte antituberculeuse doivent travailler en collaboration avec les autres organismes prenant en charge les tuberculeux, et notamment ceux en situation de précarité, comme les structures sociales (centres d'hébergement, associations aidant les personnes séropositives pour le VIH...).

Dans certaines régions où se concentrent des populations à risque, il est intéressant d'avoir à disposition une équipe mobile allant directement au contact de la population et qui permet une meilleure réactivité lors de la détection d'un cas de tuberculose.

L'organisation en réseau des différents organismes gravitant autour de la prise en charge des cas de tuberculose est facilitée par l'utilisation de logiciels de suivi des cas, ce qui permet de diminuer le nombre de perdus de vue et de bien cerner les enquêtes menées autour d'un cas.

Les dispensaires ou centres de prévention et de santé ou centres médico-sociaux sont les structures de base sur lesquelles reposent la prévention et la lutte antituberculeuse. (47)

II- Le BCG : un bilan négatif

Le BCG ou Bacille de Calmette et Guérin, du nom des deux chercheurs qui l'ont mis au point, est actuellement le seul vaccin disponible afin de se prémunir contre une infection par la tuberculose.

De tous les vaccins administrés aux enfants, il est le plus utilisé de par le monde. (4) On estime que plus de 3 milliards de doses de BCG ont ainsi été administrées depuis sa création au début du siècle.

La vaccination par BCG sert à stimuler l'immunité contre la mycobactérie responsable de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*.

1. Quelques mots d'histoire

Albert Calmette, diplômé de médecine en 1886 et premier directeur de l'Institut Pasteur de Lille en 1895 eut pour assistant deux ans plus tard Camille Guérin, lui-même diplômé de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort en 1886.

A la fin du 19^e siècle, la tuberculose, avec un taux de mortalité à Lille de près de 300 pour 100000 habitants, constituait le principal problème de santé publique. Albert Calmette songea alors, à l'élaboration d'un vaccin spécifique qui permettrait d'enrayer cette maladie. Il se mit donc à la recherche d'une méthode efficace afin de stimuler l'immunité spécifique vis à vis du bacille tuberculeux. L'utilisation de bacilles tuberculeux tués se révéla inefficace, ce qui le conduisit à penser qu'il fallait utiliser un vaccin vivant. Cependant, même de petites doses de bacilles tuberculeux virulents d'origine humaine ou bovine étaient trop dangereuses.

En 1906, Calmette observa que l'infection par voie orale, de cochons de Guinée avec une souche équine peu virulente de bacilles tuberculeux qui persistaient dans les ganglions lymphatiques, conférait une résistance contre une ré-infestation de ceux-ci par voie intraveineuse. (62) Il lui fallut donc trouver un moyen pour diminuer la virulence des bacilles.

Calmette et Guérin tournèrent alors leur attention vers une souche virulente de bacilles tuberculeux bovins précédemment isolés par Nocard chez une génisse. Par hasard, ils remarquèrent qu'en repiquant le bacille dans un milieu à base de glycérine, de pomme de terre et de bile de bœuf, la morphologie des colonies avait changé, et que le bacille avait perdu de sa virulence. En 1908, ils commencèrent la culture d'une souche virulente sur un milieu à base de ces trois éléments en effectuant des repiquages toutes les trois semaines. Et c'est ainsi que 11 ans plus tard, après 230 repiquages, ils obtinrent une souche vivante atténuée ne provoquant pas de tuberculose aux différentes espèces animales (bœuf, cochons de Guinée, souris, singes rhésus, chimpanzés) chez qui ils l'administrèrent, mais qui au contraire, leur conférait une résistance après 30 jours, contre une ré-infestation par des bacilles tuberculeux bovins ou humains. (55, 62) Ils la prénommèrent « Bacille Bilié Calmette Guérin » qui perdit plus tard le terme « bilié » et devint Bacille de Calmette et Guérin (BCG).

Le 18 juillet 1921 à l'hôpital de la Charité à Paris, deux médecins administrèrent pour la première fois par voie orale la première dose de BCG à un nourrisson dont la mère venait de décéder de tuberculose juste après l'avoir mis au monde, et qui était destiné à vivre avec sa grand-mère, elle-même tuberculeuse. (62) La voie orale avait été choisie parce que le bacille pénétrant dans l'organisme par voie orale, Calmette pensait qu'il fallait vacciner par l'intermédiaire de cette même voie. Le vaccin fut bien toléré, et l'enfant n'attrapa pas la tuberculose. L'institut Pasteur décida alors d'entamer la production d'une grande quantité de BCG afin de vacciner le personnel soignant. Plus tard, les vaccinations réalisées sur 114000 nourrissons n'entraînèrent pas de complications sérieuses. Pour ce qui était de l'efficacité vaccinale, Calmette et Guérin rapportaient une chute du taux de mortalité par la tuberculose chez les enfants vaccinés (le taux de mortalité passant de 32.6% chez les enfants non vaccinés à 3.9% chez les enfants vaccinés). (62) D'autres pays d'Europe commencèrent alors à vacciner leur population (l'Espagne, la Norvège, la Suède), mais la Grande-Bretagne restait

toujours septique. En 1929, dans une ville d'Allemagne du nord, à Lübeck, 251 nouveaux-nés reçurent le BCG par voie orale, celui-ci était fourni par l'institut Pasteur de Paris, mais préparé pour la distribution par le laboratoire de Lübeck lui-même. Beaucoup de ces nouveaux-nés attrapèrent la tuberculose, 72 en moururent la première année, 135 autres enfants furent contaminés mais guérirent. Après 20 mois d'enquête, le BCG fut mis hors de cause, le vaccin ayant été contaminé par une souche virulente de bacille tuberculeux au cours de sa préparation à l'intérieur même du laboratoire de Lübeck. Mais la confiance en le BCG en fut tout de même ébranlée. Seuls les pays scandinaves continuèrent à l'utiliser largement. C'est au cours de la seconde guerre mondiale, alors que les épidémies de tuberculose sévissaient en Europe et en Asie, que le BCG fut réutilisé à grande échelle. La mise au point d'un vaccin par multipuncture et par la suite de sa lyophilisation facilita son utilisation et une vaccination à grande échelle. Dès la fin de la guerre, des campagnes de vaccination permirent de vacciner des millions d'individus, mais ce n'est qu'en 1950 qu'un essai fut entrepris en Grande-Bretagne. (53, 60)

La vaccination devint obligatoire en France en 1950.

La vaccination par BCG a été introduite en 1974 dans le Programme Elargi de Vaccination (PEV) développé par l'OMS au même titre que les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et la rougeole. (17)

Entre 25 et 30% de la production mondiale de vaccin BCG est aujourd'hui achetée par l'UNICEF afin d'être distribuée aux pays en voie de développement. (68)

2. Présentation du BCG

Le BCG est un vaccin vivant atténué. Les mécanismes de protection qu'il induit restent encore flous, mais il semblerait qu'il provoque chez l'individu immunocompétent, une résistance acquise vis à vis de la tuberculose maladie, créant en quelques sortes une primo-infection tuberculeuse artificielle dénuée de risques pathologiques. (67) Les bacilles pénètrent dans l'organisme et sont phagocytés par les macrophages, ce qui entraîne un recrutement des monocytes. Cette réaction immunitaire est non spécifique et à médiation cellulaire essentiellement. La stimulation des macrophages / monocytes serait responsable de la destruction de 90 à 95% des bactéries inhalées. Le système s'amplifie alors par le biais des lymphocytes thymo-dépendants impliqués dans la protection acquise. Ces lymphocytes T sont capables de reconnaître les antigènes communs entre BCG et BK, antigènes présentés par les macrophages. Cette reconnaissance entraîne la libération par les lymphocytes T CD4 de nombreuses cytokines impliquées dans le recrutement et l'activation des macrophages et des monocytes. Cette stimulation entraîne alors une activité bactéricide vis à vis des mycobactéries. D'autre part, les lymphocytes T CD8 spécifiques entraîneraient une cytotoxicité locale des macrophages présentant des antigènes mycobactériens. Ceci instaure une mémoire immunitaire permettant la mise en place de l'immunité spécifique. Lorsque les lymphocytes activés atteignent un certain nombre, il apparaît une réaction tuberculique à la tuberculine : c'est l'hypersensibilité retardée utilisée pour le test tuberculique. Toutes les cellules encourent à la formation du granulome tuberculeux caractéristique de la réponse immunitaire cellulaire. (67)

Le BCG provoquant une pseudo-immunité cellulaire T, il ne protège pas de l'infection mais de l'invasion du BK. L'immunité cellulaire T acquise après la vaccination par *Mycobacterium bovis* BCG est en conséquence plus efficace contre une infection disséminée

que contre une tuberculose pulmonaire. De la même façon, une immunité cellulaire acquise naturellement, par exemple par une infection antérieure par *M.tuberculosis* ne prévient pas d'une ré-infection exogène des poumons. Ce sont les mécanismes locaux de défense de l'organisme hôte, c'est à dire l'immunité innée, indépendante des cellules T, qui est impliquée dans la protection contre une infection pulmonaire. (41)

2.1. Les différentes souches de BCG

Dans le monde, il n'existe pas moins d'une vingtaine de fabricants de vaccin BCG, utilisant une dizaine de souches différentes, toutes dérivées de la souche originelle de Calmette et Guérin de 1921. On peut citer par exemple :

- **La souche Glaxo-1077** : utilisée en Grande-Bretagne, en Suisse et en Finlande. (40)
- **La souche Mérieux** : dérivée de la souche Glaxo-1077 et qui entre dans la composition des vaccins BCG utilisés en France, en Autriche, en Grèce, en Irlande et en Italie notamment. (40, 65)
- **La souche Pasteur-1173P2** : qui entrait dans la composition du vaccin français jusqu'en 1990.
- **La souche danoise Copenhagen-1331** : utilisée au Danemark, en Suède et en Norvège notamment. (26, 40)
- **La souche Göteborg** : produite au Danemark.
- **La souche Tokyo-172** : (26)
- **La souche Tice** : utilisée aux USA
- **La souche Moreau** : utilisée au Brésil, et en Pologne (8, 40)
- **La souche Russe**. (26)

Plus de 90% des vaccins BCG utilisés dans le monde sont préparés à partir des quatre souches principales : la souche **Pasteur-1173P2**, utilisée dans 14 pays pour leur propre production, la souche **Copenhagen-1331**, la souche **Glaxo-1077** qui en dérive, et la souche **Tokyo-172**. (51, 62) Elles diffèrent les unes des autres dans leurs conditions de culture et leurs caractéristiques (taux de croissance, morphologie des colonies, antigène exprimés...).

(62) Malgré les demandes faites par l'OMS de standardiser les méthodes de production et les caractéristiques du vaccin, la concentration en principe actif varie, selon la souche utilisée, de 50000 à 3 millions de particules vivantes par dose administrée. Certaines souches sont qualifiées de « **fortes** », comme les souches Pasteur-1173P2 et Copenhagen-1331, ou de « **faibles** », comme les souches Glaxo-1077 et Tokyo-172, sur la base de l'immunogénicité dont elles font preuve sur des modèles animaux. (51) Cependant, il est malheureusement quasi impossible de comparer les différentes souches en fonction de l'efficacité vaccinale dont elles sont responsables. (26, 51)

2.2. Les deux spécialités de BCG du marché français

En France, deux spécialités existent sur le marché, différant quant à leur mode d'administration. Il s'agit du vaccin **BCG Pasteur Intradermique®**, administré par voie intradermique stricte, et du **Monovax®**, administré par voie percutanée à l'aide d'un dispositif jetable hérissé de neuf pointes en matière plastique (technique par multipuncture). C'est la même souche, la souche Mérieux dérivée de la souche Glaxo 1077 qui est retrouvée dans les deux présentations. (48)

Tableau 8 : Les deux spécialités de BCG disponibles en France

BCG Pasteur Intradermique®	Monovax®
Vaccin lyophilisé, à reconstituer avec 1ml de solvant	Suspension intradermique pour multipuncture Bague en matière plastique hérissée de neuf pointes que l'on applique sur les gouttes de BCG
Injection par voie intradermique Lyophilisat : germes reviviscibles, c'est à dire particules cultivables de bacilles vivants atténués, semence Mérieux Quantité de particules reviviscibles : entre 800000 et 3.2 millions par dose Excipients : dextran, glucose anhydre, triton WR 1339, albumine humaine Solvant : eau PPI <u>Dose à administrer :</u> 0.05ml chez les enfants de moins d'un an 0.1ml chez les enfants de plus d'un an et les adultes	Injection par voie percutanée Germes reviviscibles, c'est à dire particules cultivables de bacilles vivants atténués, semence Mérieux Quantité de particules reviviscibles : entre 50 et 250 millions par dose Excipients : dextran, glucose, alcool alkyl-aryl-polyéther, eau distillée <u>Dose à administrer :</u> De 0 à 6 mois : 2 impacts De 6 à 30 mois : 3 impacts De 30 mois à 10 ans : 4 impacts De 10 à 15 ans : 5 impacts Adultes : 6 ou 7 impacts Normalement réservé aux enfants de moins de 3 ans (Annexes)

2.3. La technique de vaccination

La technique vaccinale de référence, recommandée par l'OMS est l'injection par voie intradermique stricte, autrement dit en France, l'utilisation du vaccin **BCG Pasteur Intradermique**[®]. C'est la seule voie pour laquelle des études d'efficacité et d'effets indésirables ont été réalisées. Cependant, en raison d'une plus grande facilité d'administration du **Monovax**[®], c'est la technique par multipuncture qui est plus largement utilisée en France, comme c'est le cas dans beaucoup d'autres pays. (68) Les voies orale, sous-cutanée et par scarification ont été abandonnées.

Par voie intradermique, le vaccin doit être effectué dans la région deltoïdienne, sur la face postéro-externe du bras à la jonction tiers moyen-tiers supérieur, ou bien sur la face externe de la racine de la cuisse. (5) La partie supérieure du bras doit être évitée, afin de limiter au maximum les risques d'adénite sus-claviculaire (plus inesthétique en cas de suppuration), de même que la vaccination aux membres inférieurs qui s'accompagne de plus de complications locales. L'injection intradermique se fait à l'aide d'une seringue d'un millilitre munie d'une aiguille courte à biseau court. Le liquide doit être introduit dans le derme, et non « sous la peau », comme le précisent le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Cette injection doit entraîner la formation d'une papule en peau d'orange d'un diamètre de 6 à 8mm. La dose vacciante administrée, qui contient entre 800000 et 3.2 millions de germes reviviscibles, dépend de l'âge de la personne. Le **Monovax**[®] est particulièrement adapté aux enfants en bas âge. Le vaccin est constitué d'une bague en matière plastique hérissée de neuf pointes que l'on applique sur les gouttes du BCG en autant de sites espacés d'un cm que d'impacts nécessaires en fonction de l'âge. On recouvre ensuite les points d'impact avec un pansement sec que l'on maintient en place 24 heures. Cette technique reste imprécise car non quantitative, on ne connaît pas la dose exacte de BCG

introduite. (63) Cependant, elle est plus facile à réaliser chez les plus jeunes et ne demande pas de personnel qualifié. Elle doit être réservée à l'enfant de moins de 3 ans (contrairement à ce qu'en disent les RCP). (67, Annexe 4)

2.4. La politique de vaccination

2.4.1 Cas de la France (Annexes 2, 3)

La réglementation relative à la vaccination par BCG date de 1950, mais a été adaptée en 1965, puis modifiée par les décrets n° 96-775 du 5 septembre 1996 et n°2004-365 du 30 juin 2004. Elle fixe l'obligation de vaccination et les contre-indications à cette vaccination ainsi que les modalités des tests tuberculiques post-vaccinaux. En résumé, obligation de :

- vaccination dès le premier mois des enfants à risque d'infection tuberculeuse
- vaccination des enfants à leur entrée en collectivité (c'est à dire au plus tard à l'âge de 6 ans à leur entrée à l'école)
- contrôle tuberculique par IDR entre 3 et 12 mois après la vaccination.
 - En cas d'IDR positive, on effectue un second contrôle entre 11 et 13 ans.
 - En cas d'IDR négative, on effectue une seule revaccination si la première vaccination a été effectuée par voie intradermique.
- la vaccination et les tests tuberculiques par multipuncture sont possibles chez les enfants de moins de 3ans.

2.4.2 Les recommandations de l'OMS (40, 56)

A la suite de différentes études ayant révélé un impact négligeable du BCG sur la transmission de la tuberculose, une utilité encore bien moindre de la revaccination et la fréquence des complications post-BCG, ainsi qu'une relation plus qu'incertaine entre réaction

tuberculitique et efficacité vaccinale, l'OMS a rédigé un rapport en 1995, sur la base d'une synthèse de la littérature, dans lequel elle fixait les recommandations à l'égard de la vaccination par BCG, soit :

- vaccination générale par le BCG chez les enfants, dès que possible après la naissance dans les pays où l'incidence de la tuberculose reste élevée
- la revaccination par BCG n'est jamais recommandée.

2.4.3 Situation dans les autres pays

Une étude, conduite entre 1995 et 1996 sur l'application des différentes politiques de vaccination menées dans les pays européens, a montré que seulement 44% d'entre eux respectaient les recommandations faites par l'OMS. (40)

- En Europe, la France et le Portugal sont les seuls pays à réaliser une vaccination systématique des enfants à la naissance.
- La Finlande et la Grèce, quant à elles, préconisent une vaccination généralisée des enfants entre la naissance et 6 ans.
- Le Royaume-Uni et la Norvège vaccinent de façon systématique les enfants entre 12 et 14 ans.
- L'Irlande et l'Espagne entretiennent une vaccination généralisée, seulement dans certaines régions.
- La plupart des pays d'Europe de l'Ouest ayant abandonné la vaccination systématique, recommandent tout de même la vaccination des enfants appartenant à des groupes à risque d'infection tuberculeuse. Les groupes à risque sont plus ou moins bien définis selon les pays.
- L'Allemagne a, quant à elle, interrompu toute vaccination BCG des enfants, même ceux appartenant à des groupes à risque, depuis l'an 2000. (40, 64)

- La France est le seul pays d'Europe de l'Ouest à utiliser en routine la vaccination par multipuncture, avec 92% des primo-vaccinations avant 6 ans effectuées avec le **Monovax®**.

(64) Elle est aussi, avec la République Tchèque, le seul pays européen, avec une incidence annuelle de tuberculose déclarée inférieure à 20 cas pour 100000 habitants, à maintenir une politique de revaccination des sujets tuberculino-négatifs. Le Portugal, où l'incidence de la tuberculose est supérieure à 50 cas pour 100000 habitants, continue également de revacciner ses sujets tuberculino-négatifs. (40)

3. Réactions normales à la vaccination

Le BCG est un vaccin très sûr, mais très réactogène (idée très controversée étant donné qu'une grande partie des réactions post-vaccinales ne sont pas référencées comme effets indésirables en raison de l'idée qu'elles sont des réactions normales à la vaccination). Les réactions normales à la vaccination interviennent chez 90 à 95% des sujets vaccinés.

La vaccination par voie intradermique stricte provoque une papule au point d'impact, qui lorsqu'elle est bien réalisée disparaît en quelques minutes, mais on voit apparaître 18 à 25 jours plus tard, un petit nodule de 6 à 8mm de diamètre qui rougit, devient saillant et se recouvre d'une peau luisante et fine. Indolore, ce nodule peut persister 1 à 2 mois sans modification, puis disparaître en laissant une zone déprimée, ou bien le nodule se recouvre d'une croûte dont la partie centrale s'amincit et entraîne la formation d'un petit orifice qui vers la sixième semaine laisse s'écouler une goutte de sérosité qui se tarit en 2 à 6 semaines. La cicatrisation se fait en 3 à 4 mois.

La vaccination par multipuncture provoque 3 à 4 semaines plus tard aux points d'impact, de petites papules rouges, parfois microphlycténulaires qui persistent 3 à 4 mois.

Le stade ganglionnaire de cette primo-infection vaccinale passe en général inaperçu. Une cicatrice subsiste très souvent (indication d'une vaccination antérieure par le BCG).

4. Les effets indésirables du BCG

Le BCG est responsable de nombreux effets indésirables surtout locorégionaux et bénins. Ils sont d'ailleurs très souvent considérés comme une réaction normale à la vaccination, ce qui est très certainement la cause d'une sous-estimation de leur fréquence. (1, 33, 35)

4.1. Fréquence des effets indésirables

Lors d'une étude, l'incidence des effets indésirables tous confondus, a été évaluée à 1.9 pour 1000 vaccinés, mais un pic d'incidence à 9 pour 1000 a été observé lors d'une période où les données avaient été beaucoup plus correctement collectées et où la fréquence des vaccinations était plus importante. L'incidence de 9 cas d'effets indésirables pour 1000 vaccinés semble donc être plus représentative. (33) Lors d'une seconde étude, l'incidence des effets indésirables oscillait entre 0.01 et 17.2 pour 1000 vaccinés. Les variations étaient dues à un diagnostic des effets indésirables fonction de l'observateur, de la technique de surveillance, de la méthode de vaccination, de la dose de vaccin administrée, de l'âge du vacciné, de l'immunocompétence du vacciné, ainsi que de la souche utilisée. (65)

Une mauvaise technique est à l'origine de la plupart des effets indésirables retrouvés après une vaccination par BCG. Une étude menée à Gaza où on a quantifié les effets indésirables avant et après technique d'apprentissage de la vaccination par voie intradermique à des infirmières, a montré que la vaccination par une technique rigoureuse diminuait de beaucoup les risques d'effets indésirables post-BCG. (16) Les effets indésirables sont souvent

dus à une erreur technique, notamment un mésusage (utilisation du vaccin pour une mauvaise raison) ou un surdosage. Une étude menée par le département central de pharmacovigilance du laboratoire Aventis-Pasteur commercialisant le vaccin BCG, a permis d'étudier la fréquence et le type d'effets indésirables retrouvés après un mésusage (utilisation du vaccin à mauvais escient) ou un surdosage de vaccin sur une période de quatre ans. (5) 126 notifications répondant aux critères de sélection ont été recueillies, elles représentent 30% du nombre total de notifications enregistrées pour le vaccin BCG durant cette même période. Les principales erreurs techniques retrouvées sont l'injection sous-cutanée à la place de l'injection intradermique, l'injection d'une dose trop élevée de la solution vaccinante, l'injection du vaccin BCG à la place de la tuberculine purifiée, ou encore une faute d'asepsie.

Sur ces 126 notifications, 109 étaient dues à un mésusage, 13 à un surdosage, et 4 à un mésusage associé à un surdosage. 97 cas de mésusage (soient 97%) étaient dus à l'injection du vaccin BCG à la place du test tuberculinique. Sur les 126 notifications, 122 rapportent des effets indésirables, dont 107 après mésusage, 11 après surdosage, et 4 après mésusage associé à surdosage. Sur les 107 cas d'effets indésirables rapportés après mésusage, 104 concernaient des patients, et 3 cas des vaccinateurs. Les principaux effets indésirables recensés après mésusage chez les 104 patients, étaient des réactions au point d'injection. Dans 49 cas, y étaient associés des signes généraux surtout (asthénie, fièvre, lymphadénopathie) surtout en cas d'ulcération. Chez les trois vaccinateurs, après projection oculaire, on a retrouvé une kératonconjonctivite, ou après piqûre d'aiguille, un œdème douloureux avec paresthésie du cinquième doigt et une synovite granulomateuse à la base du cinquième doigt. Après surdosage associé à mésusage, les 4 patients concernés présentaient un abcès au point d'injection avec chez l'un d'entre eux, une lymphadénopathie. Sept cas avaient été considérés comme graves et avaient nécessité une hospitalisation, tous rapportés après un mésusage seul.

La fréquence des effets indésirables est également dose (nombre de germes reviviscibles) et âge dépendante, c'est à dire que plus la vaccination est précoce et la dose administrée élevée, plus elle entraîne de réactions au point d'injection. (33, 60) Il est en conséquence déconseillé de vacciner les enfants avant l'âge d'un mois, sauf en cas de risque élevé de tuberculose, car le risque d'adénite est de deux à trois fois plus élevé que chez les enfants vaccinés après l'âge de 3 mois. (29, 48) En France, la vaccination s'effectue de plus en plus précocement, avec en 1997, 84% des enfants de moins de deux ans qui étaient déjà vaccinés (contre 79% en 1993). (48, 64) Il est d'ailleurs plus difficile de vacciner un tout petit de façon correcte, et le fait d'attendre un peu, permet d'avoir plus de temps pour détecter une éventuelle immunodépression. (48)

Certains effets indésirables peuvent être graves, voire mortels, et ceux-ci sont surtout retrouvés en cas d'immunodépression et sont heureusement rares.

4.2. Les effets indésirables liés à l'utilisation du BCG

La vaccination par BCG peut se rendre responsable de deux types de complications, à savoir des complications locales, ou bien des complications générales.

Les complications locales représentent environ 71% des effets indésirables relatifs au BCG (29, 48), et sont rares (estimées à 1/1000 (42)) en regard du très grand nombre de vaccins administrés, mais sont sûrement sous-estimées (d'où sous-évaluées) car beaucoup sont considérées comme bénignes voire normales par bon nombre de patients. (67) Elles varient en fonction de la souche et du nombre de bacilles viables injectés.

Les **complications générales**, sont secondaires à une dissémination du bacille vaccinal dans l'organisme, et sont heureusement rares car graves.

Ces complications peuvent être **spécifiques**, c'est à dire liées directement au vaccin BCG, et sont plus fréquentes en cas de revaccination, ou bien **non spécifiques**, c'est à dire observables avec d'autres vaccins.

4.2.1. Les complications locales

Tableau 9 : Les complications locales post-BCG

Complications locales	
Spécifiques	Non spécifiques
<p>Ulcérations cutanées Entre 1 et 5 mois après la vaccination (48)</p>	<p>Infections secondaires Surinfections avec des germes pyogènes du point d'inoculation du BCG.</p>
<p>Abcès Entre 1 et 5 mois après la vaccination. (48)</p>	<p>Eruptions</p>
<p>Adénites</p>	<p>Tumeurs</p>
<p>Phénomènes de Koch Lésions cutanées nécrotiques correspondant à une réaction d'hypersensibilité retardée excessive. Dans les jours suivants la vaccination. (48)</p>	
<p>Lupus tuberculeux post-BCG</p>	
<p>Cicatrices chéloïdes Se développent sur le site de vaccination ou sur la cicatrice d'une adénite. Généralement de petite taille. (48, 68)</p>	
<p>Granulomatose généralisée par le BCG Moins d'un cas sur 100000 vaccinés. Surtout observées sur les terrains immunodéprimés ou lors de bécégéthérapie où elle peut être létale. Des atteintes hépatiques et pulmonaires granulomateuses peuvent s'y associer. Semble être due à une réaction immunitaire contre le bacille vaccinal (réagit à la corticothérapie mais pas au traitement antituberculeux, et la culture des biopsies cutanées est très souvent négative). (4)</p>	
<p>Tuberculose verruqueuse</p>	
<p>Tuberculose gommeuse</p>	
<p>Tuberculides papuleuses</p>	

➤ **L'adénite**

Sa fréquence est estimée aux alentours des 6 à 12% des vaccinés (69) Elle est caractérisée par une réaction ganglionnaire (étape constante de la vaccination) parfois intense, pouvant conduire à une adénite inflammatoire voire suppurée.

Son apparition est contemporaine du virage tuberculinique (entre la 6^{ième} et la 12^{ième} semaine après la vaccination), mais peut être parfois plus tardive (entre le 4^{ième} et le 6^{ième} mois après la vaccination).

Elle siège dans le territoire lymphatique drainant le point d'inoculation (souvent le creux axillaire, parfois le cou si l'injection a été faite à la partie supérieure du deltoïde, ou dans la zone inguinale, si l'injection a été faite dans la cuisse) et est le plus souvent unilatérale.

L'adénite simple, souvent clinique, peut atteindre la taille d'un œuf, associant gêne fonctionnelle et douleurs. Elle peut persister 3 à 4 mois puis régresser lentement, mais, dans 10% des cas, une adénite suppurée lui fait suite. (33) Après le deuxième mois, le ganglion se fixe à la peau qui devient violacée, puis se rompt, ce qui entraîne l'écoulement de pus pendant quelques jours. (68)

➤ **Le lupus tuberculeux post-BCG**

Il est très rare (5 cas sur un million de doses (4, 69)) et surtout observé après une revaccination par BCG. (4, 42) C'est en fait une réaction immuno-allergique développée sur le site d'inoculation du BCG. La physiopathologie supposée est une hyper-immunisation cellulaire vis à vis du bacille vaccinal après sensibilisation préalable (vaccination antérieure par le BCG ou bien tuberculose) ou bien une multiplication du bacille vaccinal au point d'injection. (4) Le diagnostic se fait par histopathologie (granulome tuberculeux), car la présence de bacilles tuberculeux dans le granulome est très rare. (42)

Il donne un placard érythémateux bien limité de quelques centimètres de diamètre, dont le centre présente des zones de peau saine, alors que la périphérie est franchement érythémateuse et discrètement squameuse. La lésion est molle, indolore et non prurigineuse. A la vitropression, l'érythème régresse, et on met en évidence un granulome de type tuberculoïde dans lequel les bacilles sont présents mais rares. (48)

Le délai d'apparition après la vaccination est de quelques semaines à plusieurs années. (48) La guérison spontanée sans traitement antituberculeux et sans complications se fait en l'espace de quelques mois. (68)

4.2.2. Les complications générales

Tableau 6 : Les complications générales post-BCG

Complications générales	
Spécifiques	Non spécifiques
Bécégite disséminée	Syndrome pseudo-grippal Fièvre (3% des vaccinés présentent un état sub-fébrile au 25 ^{ème} jour (64)), asthénie (5% des vaccinés (67)).
	Allergies Peuvent être dues au principe actif du BCG ou bien à l'un de ses excipients, notamment au dextran. (4, 48) <i>Choc anaphylactique</i> <i>Edème de Quincke</i> <i>Urticaires (exceptionnels)</i> <i>Vasculite allergique</i> <i>Eczéma</i> <i>Erythème polymorphe</i> <i>Dermatomyosite</i>
Ostéite ou ostéomyélite	
Complication rénale	
Complication génito-urinaire	
Complication pulmonaire	
Adénite hilare	
Adénite mésentérique	
Méningite	
Des cas exceptionnels de méningites à BCG ont été rapportés chez des immunocompétents (48)	
Lésions oculaires	

➤ **La bécégite disséminée**

Elle est très rare, sa prévalence en France étant estimée à moins de 5 cas pour un million d'enfants vaccinés (68), mais très sévère, avec un taux de mortalité de 50%. (9)

Elle est due à une dissémination du bacille atténué mais vivant, dans tout l'organisme.

Elle apparaît quelques mois après la vaccination, et touche au moins deux autres sites (ganglions lymphatiques, peau, tissus mous, poumons, rate, foie, os...) en plus du site de vaccination. (68) L'atteinte est moins souvent méningée, urogénitale, hématopoïétique, mésentérique ou septicémique. (48)

Elle est responsable d'une altération de l'état général avec fièvre, anorexie et anémie. Selon le site touché, le patient peut présenter des abcès métastatiques, une hépatite, une pneumopathie, une méningite, une septicémie... L'atteinte méningée ou médullaire est de mauvais pronostic. (68)

La dissémination est confirmée par identification du BCG dans les prélèvements de localisation de l'infection.

Elle est liée le plus souvent à une immunodéficiences. Cinq types d'immunodéficiences ont principalement été retrouvées dans des cas diagnostiqués de bécégite disséminée (9, 51) :

- le SCID (Severe Combined Immunodeficiency)
- le syndrome de Di George
- la maladie granulomateuse chronique liée à l'X ou autosomique récessive
- la carence homozygote complète ou partielle du récepteur de l'interféron γ
- le SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquisée).

Dans une étude menée en France, il a été rapporté qu'un tiers des enfants ayant contracté une bécégite disséminée étaient issus de consanguinité. (9) Dans cette même étude, un lien avait été retrouvé avec les infections opportunistes à *Salmonella* et *Mycobacterium abscessus*. (9)

L'hypothèse d'une immunodéficience sous-jacente, quelquefois non diagnostiquée par les méthodes habituelles et qui empêche la destruction des bactéries intracellulaires (comme le BCG et certaines salmonelles) est donc plus probable que celle d'un accroissement de virulence du BCG dans l'implication du développement d'une bécégite disséminée chez un individu. Les données vont dans le sens d'un héritage autosomal récessif. (9) Il a cependant été rapporté des cas de bécégite disséminée chez des enfants chez qui aucun trouble immunitaire détectable à l'heure actuelle n'a jamais été retrouvé. On l'appelle dans ce cas-là, la bécégite disséminée idiopathique. La prévalence de la bécégite disséminée idiopathique est estimée à 0.59 cas pour un million d'enfants vaccinés. (9)

Le traitement d'une bécégite disséminée se fait par médicament antituberculeux avec prise en charge du déficit immunitaire sous-jacent.

➤ **L'ostéite ou ostéomyélite**

Sa fréquence est d'environ 0.1 pour 100000 vaccinés. (69) Elle est due à une dissémination du bacille vivant à l'os et est caractérisée par une ostéolyse survenant en général entre le 6^{ième} et le 33^{ième} mois après la vaccination. La localisation est indépendante du point d'inoculation du BCG. Elle se caractérise par une douleur localisée avec ou sans tuméfaction, éventuellement une limitation des mouvements ou une boiterie apparaissant dans les 18 mois après la vaccination. (48) Elle atteint préférentiellement les métaphyses (fémorales, tibiales et humérales) puis le sternum et les côtes (très rarement les vertèbres) où elle peut présenter un aspect pseudo-tumoral. Sa localisation est unique le plus souvent, mais l'articulation voisine est parfois atteinte. L'évolution sous traitement antituberculeux, avec très souvent une intervention chirurgicale pour biopsie et drainage, est généralement favorable. Des séquelles peuvent néanmoins persister. Elle intervient souvent à l'occasion d'un changement de souche vaccinale.

4.3. Différentes réactions en fonction des souches administrées

Même si jusqu'à présent, nous ne sommes pas en mesure de déterminer l'efficacité de la protection vaccinale des différentes souches, il est clair que l'incidence des effets indésirables n'est pas la même selon qu'il s'agit d'une souche caractérisée de « forte » ou d'une souche caractérisée de « faible ». (51) Les souches **Pasteur** et **Copenhagen** sont généralement plus réactogènes que les souches **Tokyo** et **Glaxo**, ainsi que la souche Moreau. (24)

Vers la fin des années 1980, lors du changement de la souche Glaxo-1077 jugée trop réactogène, dans la composition d'un vaccin, par la souche Pasteur-1173P2, il a été observé une augmentation de l'incidence des ulcérations et des adénopathies localisées avec ou sans suppuration. (51)

Le changement de la souche Berna, en Autriche, entre 1990 et 1991, à cause d'une rupture de stock, par la souche Pasteur, a donné lieu à une augmentation de l'incidence des cas d'adénites. (48)

La souche Russe, quant à elle, serait responsable d'une augmentation de l'incidence des ostéites survenue en ex-Tchécoslovaquie, lors de l'utilisation de cette souche en remplacement de la souche Prague. (51)

La souche Göteborg serait également responsable d'une augmentation de l'incidence des ostéites en Suède, en Norvège et en Finlande (où il y a eu un pic d'incidence de 30 cas pour 100000 vaccinés au début des années 1970 (33)) lorsque ces pays avaient adopté cette même souche, incidence qui a rapidement diminué à l'occasion de son remplacement par la souche Copenhagen-1331 dans le programme national de Suède en 1979. (33, 51) L'incidence élevée des cas d'ostéites attribuables à la souche Göteborg avait conduit la Suède à interrompre la vaccination systématique des nouveaux-nés en 1975, et à procéder à la

vaccination sélective des enfants à risque uniquement. En 1979, la souche Göteborg fut remplacée par la souche danoise Copenhagen-1331.

Une étude menée à Gaza (Palestine) a montré que le remplacement de la souche Pasteur par la souche danoise a entraîné une diminution du nombre d'effets indésirables post-BCG. (16) De même, la réactivité face au test tuberculinique post-vaccinal n'est pas la même en fonction des souches. La souche Glaxo-1077, considérée comme une souche « faible » est réputée pour induire une réaction tuberculinique positive dans la plupart des cas (taille moyenne de l'induration = 17mm (7)).

Cependant, d'autres facteurs ont pu intervenir dans l'augmentation de l'incidence de ces effets indésirables, comme la dose administrée notamment, la technique utilisée, la génétique, la méthode de recueil de ces informations, ou les erreurs de manipulation. (48, 60)

4.4. Différentes réactions en fonction du type de vaccination

La technique de référence en ce qui concerne la vaccination par BCG est la méthode par voie intradermique, autrement dit, le vaccin **BCG Pasteur Intradermique**[®]. Elle est la technique la mieux évaluée en terme d'efficacité, mais c'est aussi celle qui semble le plus souvent exposer à des effets indésirables, notamment locorégionaux. (48) La fréquence des effets indésirables retrouvés avec cette voie est proportionnelle au nombre d'unités viables (c'est à dire de germes reviviscibles ou de germes vivants atténués) de BCG administrées. (48, 60) Cependant, en France comme dans beaucoup d'autres pays (Etats du Royaume Uni, Japon, Brésil), la technique de vaccination la plus souvent utilisée est la vaccination par multipuncture (**Monovax**[®]) en raison de sa facilité d'utilisation. (2)

Si on compare la fréquence des effets indésirables documentés dans l'étude brésilienne, on remarque que la vaccination par voie intradermique est responsable de plus

d'effets indésirables (cicatrices, douleurs, inflammation...) que la voie percutanée. (8) Cependant, à l'inverse de la voie intradermique, la voie percutanée n'est pas une méthode quantitative, elle ne permet donc pas de connaître la dose réelle de BCG administrée.

Mais, les effets indésirables sont également très souvent en relation avec la méthode de vaccination, plus précisément avec l'expérience du praticien. (8) Or, la vaccination par multipuncture étant plus facile à réaliser et demandant moins d'expérience que la vaccination par voie intradermique, ceci peut expliquer le faible taux d'effets indésirables retrouvés après vaccination par voie percutanée.

Plusieurs études ont été menées afin de comparer les deux méthodes. L'une d'entre elles, réalisée dans les états du Royaume Uni, où la méthode par multipuncture était préférentiellement recommandée chez les enfants en bas âge a comparé les deux techniques de vaccination sur la base du taux de conversion de la réaction tuberculique huit semaines après la vaccination, sur l'apparition éventuelle d'une cicatrice au point d'injection (cicatrice témoignant du développement d'une réaction inflammatoire), ainsi que sur la présence ou non de douleurs. (2) 169 enfants, tous tuberculino-négatifs avant vaccination BCG, avaient été inclus dans l'étude, l'âge moyen de ces enfants étant 11.8 ans. Les enfants ayant reçu le vaccin par multipuncture se plaignirent moins de douleurs et présentèrent moins de réaction inflammatoire au point d'injection que ceux vaccinés par voie intradermique.

La facilité d'administration du vaccin multipuncture rend plus simple son administration de masse, notamment dans les écoles, ce qui explique sa plus fréquente utilisation. L'aspect de la cicatrice vaccinale qui est également moins marquée d'un point de vue esthétique avec la vaccination par multipuncture, peut aussi expliquer sa plus grande utilisation. (2)

5. Relative efficacité du BCG

La lutte antituberculeuse de nos jours repose sur plusieurs aspects, dont le dépistage des cas, la prise en charge et le traitement rapide des malades (en particulier des malades contagieux), ainsi que sur la vaccination par BCG. Mais cette vaccination, depuis ses débuts en 1921 jusqu'à aujourd'hui, a toujours suscité de nombreuses interrogations, surtout en ce qui concerne son efficacité dans la prévention de la tuberculose. La chute considérable de l'incidence de la tuberculose depuis le début du siècle a souvent été attribuée au BCG, or nous ne sommes pas en mesure de déterminer si c'est la vaccination elle-même ou bien les mesures de prévention, telle l'amélioration des conditions socio-économiques de nombreuses populations, qui en est responsable. En effet, la tendance décroissante de la tuberculose en Europe est très ancienne. La mortalité par tuberculose a diminué constamment depuis le début du vingtième siècle, à l'exception des périodes de guerre mondiale. Ce phénomène a débuté largement avant qu'aucune mesure de lutte antituberculeuse préventive (BCG, chimioprophylaxie) ou curative (médicaments antituberculeux) n'ait été mise en place. Il s'agit donc d'une tendance séculaire ancienne qui reflète la réduction du risque d'infection tuberculeuse dans l'environnement socio-économique des pays occidentaux. (64) Toujours est-il que la mesure de la protection vaccinale conférée par le BCG est encore à l'étude, et que la réponse à cette question permettrait de définir si le BCG a réellement sa place, et dans quelle mesure il a sa place, dans les campagnes de vaccination appliquées actuellement, tout en sachant que l'objectif principal du BCG aujourd'hui est de protéger les jeunes enfants contre les formes gravissimes de la tuberculose, à savoir méningite et miliaire tuberculeuse. (64)

La France fait figure d'exception quant à la lourdeur de sa politique vaccinale, autant en ce qui concerne la vaccination systématique que le contrôle tuberculique et l'obligation

de revaccination en cas de réponse tuberculino-négative. Parmi les pays de l'Union Européenne (UE), elle est LE pays où la politique de vaccination par BCG est la plus lourde en rapport avec sa faible endémicité. (48) De ce fait, certaines instances se posent des questions quant à la justification du maintien de la politique vaccinale actuelle, et c'est pour cette raison, que l'InVS a tenté d'estimer l'impact d'un changement de politique vaccinale par le biais de trois stratégies de vaccination : l'arrêt de la revaccination, une vaccination de masse des enfants limitée aux régions françaises à forte prévalence et l'arrêt de toute vaccination de masse. (64)

5.1. Concernant la revaccination

La revaccination des sujets tuberculino-négatifs est une méthode encore fréquente dans le protocole de vaccination par le BCG. Or, l'efficacité de cette revaccination n'a jamais été démontrée. (27, 48)

Dans son rapport de 1995 à la suite d'une synthèse de la littérature, l'OMS écrivait d'ailleurs que « Chez les sujets vaccinés par le BCG, la revaccination n'est pas recommandée, et aucun résultat scientifique ne confirme l'utilité de cette pratique. Les revaccinations multiples ne sont jamais indiquées. » (56)

Une étude menée au Malawi, a conclu que l'administration d'une seconde dose de BCG n'améliorait en rien l'efficacité de la protection du vaccin BCG contre les risques de tuberculose, même lorsque la vaccination se fait très tôt dans l'enfance (ce qui n'est apparemment pas le cas de la protection conférée par le BCG contre les risques de lèpre). (54) Une étude récente, menée en Finlande, où l'incidence de la tuberculose était de 15.4 cas pour 100000 habitants, et où la revaccination qui se faisait chez les enfants entre 11 et 13 ans a été interrompue en 1990, a montré l'inutilité de la revaccination. (38)

Une autre étude, menée à Hong Kong, où les enfants sont vaccinés de façon systématique à la naissance, a conclu également en 2001 à une inefficacité de la revaccination, suite à l'observation qu'il n'existait pas de différences significatives en terme de risque de développer une tuberculose entre les enfants, selon qu'ils avaient ou non participé au programme de revaccination proposé à l'école primaire. (27)

Les résultats de ces deux études qui ont été menées dans des conditions similaires à la situation dans laquelle se trouve la France à l'heure actuelle, laissent supposer que la revaccination dans notre pays n'améliore en rien l'efficacité du vaccin BCG dans sa protection contre les risques de tuberculose.

Certaines équipes pensaient qu'une seconde dose de BCG administrée par voie intradermique, permettrait de palier à l'éventuelle inefficacité d'une première dose de BCG qui aurait été administrée par voie percutanée. (64) Or, aucune étude n'a jamais montré qu'il existait une différence d'efficacité entre les deux techniques de vaccination. De plus, si la première dose de BCG administrée ne confère pas de protection, il ne faut pas s'attendre à ce qu'une seconde dose le fasse. (54)

Dans son rapport sur l'Impact Epidémiologique d'une Modification de la Politique Vaccinale, l'InVS a estimé que l'impact de la revaccination sur l'incidence des méningites et miliaires tuberculeuses était quasi-nul. En effet, seuls une dizaine de cas de tuberculose, toutes formes confondues, seraient évités en France, chaque année, par la revaccination, dans l'hypothèse très improbable d'une efficacité globale du BCG de 50%, combinée à une efficacité de deux doses de BCG de 70% jusqu'à 15 ans. (28, 64) Dans l'hypothèse plus probable d'une efficacité de la vaccination BCG portant uniquement sur les formes extra-pulmonaires, le nombre de cas de tuberculose évités par la revaccination chaque année, serait inférieur à un. (64) C'est ainsi, qu'au cours de ses séances du 21 juin et 15 novembre 2002, le CSHPF a recommandé la « suppression de toute revaccination par le BCG, en population

générale », ainsi que pour les membres des professions soumises à obligation vaccinale. (Annexes 4, 5 et 6) Il est vrai que le maintien d'une obligation de revaccination du personnel de santé pourrait avoir un effet négatif sur l'observance des mesures de précautions standards et spécifiques de la transmission en leur conférant un faux sentiment de protection. Le décret d'application confirmant cette recommandation est actuellement en cours de signature. (47)

5.2. Concernant les tests tuberculiques

Actuellement en France, les tests tuberculiques ont trois objectifs :

- détecter les sujets tuberculino-négatifs à vacciner ou revacciner,
- dépister les cas de tuberculose de façon systématique dans les populations considérées à risque,
- investiguer autour d'un cas de tuberculose bacillifère. (Annexe 5)

L'utilisation des tests tuberculiques comme détermination de l'efficacité vaccinale est encore courante. Or, les données disponibles chez l'homme sont en faveur de l'absence de lien entre réaction tuberculique et protection vaccinale. (28, 59, 61, 63) Une étude a même révélé un effet protecteur du BCG chez des individus présentant dans leur majorité une absence de conversion tuberculique. (3) En effet, l'absence d'hypersensibilité retardée dans la réaction cutanée n'implique pas l'absence d'une immunité cellulaire protectrice post-BCG (les résultats des tests tuberculiques ne sont pas non plus fonction de la latitude géographique des populations). (44) Il n'y a donc aucune raison d'utiliser les tests tuberculiques afin de déterminer l'efficacité vaccinale ni même de fonder une décision de revaccination sur la base du résultat de ces tests.

Dans son rapport de 1995, l'OMS émettait l'avis suivant : « il convient de mettre fin à la pratique qui consiste à fonder la décision de revacciner un sujet par le BCG sur la réaction cutanée à la tuberculine ». (56) En conséquence, l>IDR devrait être réservée au seul diagnostic d'une infection tuberculeuse afin d'aider à l'investigation autour d'un cas de tuberculose.

Dans son rapport du 21 juin 2002, le CSHPF recommande « la suppression de tous les tests tuberculiques systématiques post-BCG », et réserve ceux-ci au diagnostic d'infection tuberculeuse. Cependant, les tests tuberculiques effectués avant une primo-vaccination doivent être maintenus (exception faite de la primo-vaccination des nouveaux nés). (Annexe 4, 5 et 6) Pour le moment, le décret d'application relatif à ces recommandations n'a pas encore vu le jour, il est en cours de signature. (47)

La suppression de tous les tests tuberculiques post-vaccinaux aura le mérite de lever l'ambiguïté existant encore entre test de suivi vaccinal et test de diagnostic d'une infection tuberculeuse, ce qui éviterait de placer le corps médical dans la situation inconfortable de se retrouver face à un sujet tuberculino-négatif sans possibilité de le revacciner. (63, 64) De plus, il n'y a pas d'intérêt à disposer du résultat d'une réaction tuberculique post-vaccinale de référence comme aide à l'interprétation d'un test tuberculique effectué ultérieurement dans le cadre de l'investigation autour d'un cas de tuberculose. D'une part, seule la connaissance du résultat d'un test datant de moins de deux ans apporte une information utile, d'autre part, chez l'enfant de moins de cinq ans chez qui il serait plus aisé d'avoir une telle information, la mise en œuvre du traitement prophylactique se fait de façon systématique dans l'entourage d'un tuberculeux, quelque soit le résultat du test tuberculique. La disparition totale des tests tuberculiques post-vaccinaux permettra de donner une valeur réelle aux résultats de l>IDR, et facilitera ainsi la décision de traitement d'une infection tuberculeuse latente. (47)

5.3. Concernant la primo-vaccination

L'efficacité de la vaccination par BCG, qui a toujours été très controversée, est très difficile à évaluer étant donné les très nombreux facteurs pouvant influencer sur cette efficacité.

Beaucoup d'études ont été menées afin de la quantifier, mais les nombreux biais entrant en jeu dans ces études en ont rendu la tâche très délicate. En effet, l'efficacité d'un vaccin qui est définie comme le pourcentage de réduction du risque morbide liée à la vaccination, nécessite pour être évaluée, de travailler en double aveugle (tâche rendue difficile, notamment par la présence d'une cicatrice post-vaccinale), sur deux groupes totalement comparables en terme de susceptibilité à la tuberculose, susceptibilité au vaccin, souche vaccinale utilisée, dose administrée, technique de vaccination, épidémiologie des infections à mycobactéries atypiques, etc... De plus, ces études doivent être menées sur une très grande population et ce, pendant de très nombreuses années afin de juger de la durée de la protection. Toutes ces contraintes ont conduit à analyser l'efficacité du BCG en utilisant des études « observationnelles », c'est-à-dire des études menées sur de l'observation passive uniquement. (62)

Une étude en double aveugle, conduite en Inde (district de Chingleput) pendant 15 années sur une grande population, dans laquelle deux souches de BCG (Danoise et Française) avaient été testées à deux dosages différents contre placebo et dont les résultats définitifs ont été publiés en 1999, avait montré que le BCG n'offrait aucune protection contre la tuberculose pulmonaire de l'adulte, et seulement une protection limitée de 27% chez les enfants. (52) Au milieu de cette étude (début des années 1990), les résultats rendus étaient les mêmes. A ce moment là, beaucoup d'équipes, désappointées par ces résultats peu encourageants, avaient alors considéré que cette étude comportait de nombreux biais et de nouvelles enquêtes avaient alors été lancées.

En 1993, l'équipe de Rodrigues LC publiait une méta-analyse de la littérature dans laquelle elle évaluait l'efficacité de la protection conférée par le BCG sur la tuberculose. (32) Elle trouva que les résultats des études concernant la forme pulmonaire de la tuberculose étaient trop hétérogènes d'une étude à l'autre pour être significatifs. En revanche, les résultats des études portant sur les méningites et miliaires tuberculeuses étaient homogènes et la protection conférée par le BCG dans ces cas-là était montrée supérieure que dans le cas de la tuberculose pulmonaire et oscillait autour des 86% (95% CI 65, 95) pour les essais contrôlés randomisés et autour des 75% pour les études cas-témoins. C'est sur ces données qu'une seconde équipe a publié en 1994 et 1995 deux méta-analyses de quelques 1264 références ou résumés portant sur l'efficacité de la vaccination par BCG sur la prévention de la tuberculose. (13) Celle-ci a conclu que la vaccination par BCG diminuait de façon significative le risque de tuberculose active et de mort par tuberculose, en conférant une protection d'au moins 50% contre toutes les formes confondues de tuberculose pendant au moins 10 ans. (12) Il semblerait que le BCG confère une protection de 71% contre les risques de mort par tuberculose, de 64% contre les risques de méningite tuberculeuse, de 78% contre les risques de tuberculose disséminée et de 50% contre les risques de tuberculose pulmonaire. (13)

Il semble clair que le BCG présente peu d'intérêt dans la protection contre la forme pulmonaire de la tuberculose, seule forme responsable de la contagion. Il n'a ainsi pas d'effet sur la transmission de la maladie, mais il a un effet bénéfique en ce qui concerne la protection contre les risques de mort par tuberculose, de méningite tuberculeuse et de miliaire, qui sont les deux formes gravissimes de la tuberculose. (54)

Les raisons invoquées pour expliquer les différences d'efficacité que l'on peut retrouver entre les différentes études sont : l'utilisation de souches différentes de BCG, la prévalence différente d'infections par mycobactéries atypiques dans les différentes populations, la génétique différente des populations, son âge, les différences de virulence



entre les différentes souches de *M.tuberculosis* responsables de l'infection, la protection différente conférée par le BCG face aux différentes formes de tuberculose, ainsi que les biais apportés par les différentes techniques de diagnostic et de recueil des résultats. (58)

Le BCG aurait également un effet protecteur vis à vis des adénites liées aux mycobactéries environnementales (*Mycobacterium avium intracellulare* notamment) ainsi que vis à vis de la mycobactérie responsable de la lèpre (*Mycobacterium leprae*). (54, 64)

La protection conférée par le BCG varie beaucoup d'une population à l'autre. Un grand nombre de facteurs semblent responsables de la variation d'efficacité de ce vaccin.

5.3.1. Influence de la technique de vaccination

Beaucoup de personnes estiment que la vaccination par voie percutanée (multipuncture) est moins efficace qu'une vaccination réalisée par voie intradermique stricte. Ces affirmations sont basées sur la moindre conversion aux tests tuberculiques, ainsi que sur la présence d'une cicatrice vaccinale moins marquée, retrouvées après une vaccination par multipuncture en comparaison à une vaccination par voie intradermique. (2, 8) Cependant, comme les données chez l'homme sont en faveur de l'absence de lien entre réaction tuberculique et protection vaccinale (28, 59, 61, 63), et qu'aucune différence d'efficacité « clinique » n'a jamais été démontrée entre ces deux techniques, il ne semble pas y avoir de bénéfices à vacciner à tous prix par voie intradermique.

5.3.2. Influence de la souche vaccinnante

Une étude a comparé l'immunogénicité de cinq souches de BCG (souche Glaxo-1077, souche japonaise Tokyo-172, souche Pasteur-1173P, souche Prague et souche Russe). (26) Ces cinq souches avaient été choisies soit parce qu'elles entraient souvent dans la composition des vaccins, soit pour leurs caractéristiques biochimiques. La comparaison de leur aptitude à

se développer dans des souris BALB/c (décrites comme étant sensibles aux infections mycobactériennes) et C3H (décrites comme étant résistantes aux infections mycobactériennes) a montré qu'il existait entre elles de grandes différences quant à leur capacité à se multiplier et à persister au sein des organes cibles. Dans le groupe des souris immunisées par les souches Prague et Tokyo-172, on a retrouvé une couverture moins importante (les souches Glaxo, Pasteur et Russe se multiplient activement dans les organes cibles et persistent ainsi plusieurs mois, alors que les souches japonaises et Prague sont éliminées très rapidement de la rate des souris).

La réponse cellulaire T des souris immunisées a été examinée en analysant les réponses prolifératives des cellules T, la production de cytokines, l'hypersensibilité induite et l'activité cytotoxique. Toutes ont montré que l'immunisation par le BCG induisait une réponse cellulaire T CD4+ forte, principalement de type Th1, prouvée par la production d'Interleukine-2 et d'Interféron- γ . Il existe des différences entre les souches en ce qui concerne la stimulation de cette réponse cellulaire T. La souche Tokyo-172 induit une moindre activité cytotoxique et l'immunisation par voie orale ou intraveineuse avec cette même souche induit une moindre réponse anticorps anti-protéine purifiée dérivée.

L'activité protectrice de ces différentes souches a enfin été testée en mesurant la capacité des souris immunisées à éliminer les souches recombinantes Tokyo-172 et Pasteur-1173P qui expriment une β -galactosidase. Les résultats ont montré que les souches Prague et Tokyo-172 ne sont pas capables de protéger les souris contre une seconde attaque de mycobactéries, alors que les souris immunisées par les souches Glaxo, Pasteur et Russe ont éliminé le BCG recombinant de façon très efficace. Cette étude prouve qu'il y a de grandes différences en ce qui concerne l'immunogénicité de ces différentes souches, et que ces différences pourraient avoir un rôle dans l'efficacité du vaccin.

Il est quasiment impossible de comparer l'efficacité du vaccin BCG en fonction de la souche utilisée pour sa préparation dans les études prospectives portant sur l'être humain. Dans cette étude, portant sur la comparaison de l'immunogénicité des différentes souches sur des souris, on a pu voir que ces cinq souches diffèrent dans leur degré de multiplication et leur persistance dans l'hôte, mais rien ne nous permet de dire que ces résultats peuvent être extrapolés à l'être humain.

Si on compare la capacité de ces souches à persister dans l'hôte en fonction de leur voie d'administration, on voit que les souches Glaxo, Pasteur et Russe après administration par voie orale sont détectables dans la rate des souris immunisées alors que les souches Tokyo et Prague ne le sont pas.

L'activité protectrice de ces souches est étudiée grâce à leur capacité à induire une résistance face à la croissance d'une souche recombinante de BCG (Pasteur et Japonaise) qui exprime une β -galactosidase. La souche Pasteur rBCG est activement éliminée des souris immunisées par les souches Glaxo, Pasteur et Russe, mais non éliminée des souris immunisées par les souches Tokyo et Prague. Les résultats trouvés pour la souche Tokyo rBCG sont identiques. Ces résultats sont en concordance avec le fait que l'induction d'une réponse immunitaire protectrice contre les mycobactéries nécessite la multiplication et la survie à long terme des organismes de vaccination dans l'hôte.

Il n'y a pas de différence retrouvées entre ces cinq différentes souches en ce qui concerne leur capacité à induire une réponse proliférative contre DPP.

Les souches Pasteur et Russe induisent une réponse cellulaire T cytotoxique plus forte que les souches Prague et Glaxo. La souche Tokyo n'induit aucune réponse cellulaire T cytotoxique.

Cette étude a montré que les différences d'immunogénicité entre ces différentes souches ne sont pas liées aux caractéristiques biochimiques des souches mais que celles-ci

diffèrent dans leur capacité à survivre dans l'hôte et dans le déclenchement de la réponse immunitaire protectrice. Ces différences semblent être liées aux caractéristiques génétiques de ces souches plutôt qu'à leur voie d'administration ou aux différences génétiques de l'hôte lui-même.

5.3.3. Influence de la latitude géographique

L'efficacité vaccinale serait liée à la latitude géographique et interviendrait à 41% dans les variations d'efficacité retrouvées entre les différentes études. (13, 58, 60) Les études qui ont été menées loin de l'équateur ont montré une meilleure efficacité vaccinale du BCG (plus on s'éloigne de l'équateur et plus les études montrent une efficacité importante du BCG. (58) Un des facteurs qui peuvent influencer sur ces différences d'efficacité en fonction de la localisation géographique de l'étude est notamment la présence de mycobactéries atypiques dans l'environnement. La mycobactérie atypique prédominante et la prévalence des infections à mycobactéries atypiques varient en fonction de la localisation géographique. Certains auteurs pensent que les infections causées par les mycobactéries protègent de l'infection par *M.tuberculosis* au même titre que la vaccination par le BCG. (45, 54) En effet, la vaccination par le BCG semble être moins efficace dans les populations où la prévalence des infections par mycobactéries atypiques est relativement élevée. (45) Cependant, s'il existe un lien entre l'efficacité du BCG et la présence de mycobactéries atypiques dans l'environnement, celui-ci devrait être âge-dépendant (c'est à dire qu'il nécessite plusieurs années d'exposition). (45) Cependant, comme il existe beaucoup de mycobactéries atypiques différentes, que leur épidémiologie et leur relation avec *M.tuberculosis* varient, et que leur étude épidémiologique fait défaut dans bon nombre de pays, il est impossible pour l'instant de mesurer l'impact de ces mycobactéries atypiques sur l'efficacité du BCG. (45)

5.3.4. Influence de l'épidémiologie

Une étude a montré que les personnes de couleur noire avaient deux fois plus de risque d'être nouvellement infectées par la tuberculose que les personnes de couleur blanche. Une autre n'a pas montré de différences significatives. (45) Les études épidémiologiques émettent l'hypothèse que les personnes issues de populations où la tuberculose est présente depuis bien longtemps (en centaine d'années) seraient plus résistantes à la tuberculose que celles qui sont issues de populations où la tuberculose circule depuis moins longtemps. (45)

Si le vaccin BCG donne une protection variable contre les différents types de tuberculose (tuberculose pulmonaire, méningite et miliaire tuberculeuse) et si les populations, en fonction de leur génétique, sont plus ou moins sensibles à certains types de tuberculose, il est normal que les résultats de la vaccination varient en fonction des populations. (45)

L'épidémiologie de la tuberculose et l'impact de la vaccination par BCG peuvent être influencées par la virulence des souches de *M.tuberculosis*. (45)

5.3.5. Influence de la génétique

Les différences génétiques jouent un rôle dans la susceptibilité à la tuberculose. Certaines populations sont plus résistantes à la tuberculose que d'autres. Mais il est difficile de savoir si c'est la génétique ou bien l'environnement qui a un rôle dans cette susceptibilité aux infections. (45)

Les facteurs génétiques jouent un rôle également dans la sensibilité aux tests tuberculiques. (45)

5.3.6. Influence du climat et des conditions de stockage du vaccin

Une température élevée ou les rayons du soleil, peuvent entraîner une diminution du nombre de bacilles atténués dans le vaccin. Le climat peut affecter l'efficacité vaccinale, spécialement dans les régions tropicales. (45) L'exposition pendant cinq minutes aux rayons du soleil tropical diminue le nombre de particules vaccinales dans le BCG de 99%. Au Danemark, l'exposition pendant cinq minutes aux rayons du soleil diminue le nombre de particules vaccinales de moins de 50%. (45)

Il est aujourd'hui impossible d'affirmer que le climat influence l'efficacité vaccinale du BCG. (45)

5.3.7. Influence des radiations Ultra-Violettes (UV)

Les radiations UV ont des effets importants sur les composants immunitaires associés à la peau, surtout les UVB. Des études expérimentales ont montré qu'il y avait des changements dans la densité et la morphologie des antigènes et des enzymes des cellules de Langerhans quand la peau était exposée aux UVA et UVB. Chez les animaux, l'exposition aux UVB détruit la fonction des cellules de Langerhans présentatrices de l'antigène, ce qui a un impact sur la réponse immunitaire. Une étude a montré que chez des hommes en bonne santé, le β -carotène protégeait contre cette suppression de l'immunité provoquée par les radiations UV. La pigmentation de la peau peut jouer un rôle dans l'immunité, en bloquant l'absorption des UV, mais nous ne sommes pas capables pour le moment de savoir si les radiations UV ont un impact sur l'efficacité du BCG. (45)

5.3.8. Influence de la vitamine D

Certaines études ont montré que la vitamine D jouait un rôle dans la réponse immunitaire (ce rôle ne serait pas lié à son activité dans l'homéostasie du calcium). Les cellules activées B et T auraient des récepteurs pour le 1, 25 dihydroxy-cholécalciférol (métabolite actif majeur de la vitamine D3), ce qui suggère que la vitamine D3 pourrait affecter la fonction de ces deux types de cellules. Des études *in vitro* ont montré que le 1,25 dihydroxy-cholécalciférol pouvait inhiber la prolifération des cellules B avant que celles-ci ne se différencient en cellules productrices d'immunoglobulines, réduisant ainsi la production d'immunoglobulines. Ce métabolite peut également supprimer la synthèse des immunoglobulines en stimulant les mononucléaires, en inhibant l'activité des lymphocytes T helper / stimulateurs. Ces effets sur les immunoglobulines, donc sur l'immunité cellulaire, peuvent jouer un rôle dans les infections par les mycobactéries. Ainsi, la vitamine D jouerait peut-être un rôle dans l'épidémiologie de la tuberculose et dans l'efficacité du vaccin BCG. (45)

5.3.9. Influence de l'âge du vacciné

L'efficacité du BCG diminue avec l'âge. Ainsi, la vaccination précoce semble être plus protectrice. De plus, pour être efficace, le BCG doit être administré avant tout contact avec le bacille tuberculeux. (69) En effet, comme la probabilité d'évolution vers une forme disséminée est inversement proportionnelle à l'âge, l'effet protecteur de la vaccination diminue avec l'âge.

5.4. Durée de la protection vaccinale

Les données publiées sur la durée de la protection conférée par le BCG ne dépassent pas dix ans. (32, 36) Or en France, où le BCG est très souvent administré dans la petite enfance, les risques de tuberculose surviennent surtout à l'âge adulte.

6. Vers une modification de la politique de vaccination française

Face à la faible efficacité du BCG et à la fréquence des effets indésirables, de nombreux pays ont décidé d'interrompre la vaccination systématique des enfants en bas âge. Des études ont été menées afin de déterminer si ces arrêts ont engendré une augmentation des cas de tuberculose.

En Chine, la vaccination BCG systématique des enfants à la naissance a été interrompue en 1988 dans une ville rurale de la région de Beijing afin de déterminer l'impact de cette interruption de vaccination sur l'incidence de la tuberculose. Il s'est avéré que le nombre de cas de tuberculose détectés entre 1988 et 1995 (date de fin de l'étude) n'avait pas augmenté de façon significative. (46) Il faut souligner que dans cette étude, les mesures de prise en charge autour d'un cas avaient été renforcées afin de protéger la population.

Une étude menée en Suède sur une interruption de la vaccination systématique des nouveaux-nés, a montré une légère augmentation de l'incidence de la tuberculose de l'enfant, mais surtout chez les enfants issus de familles venant de pays à forte endémicité tuberculeuse (que ces enfants soient nés en Suède ou bien à l'étranger). (34)

La vaccination systématique des nouveaux-nés a été interrompue en 1986, dans une région de la République Tchèque où l'incidence de la tuberculose était de 13 cas pour 100000 habitants (proche de celle de la France aujourd'hui) et remplacée par une vaccination sélective

des enfants à risque. Comme en Suède, une légère augmentation des cas de tuberculose de l'enfant a été remarquée. (39)

L'Union Internationale Contre le Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR) encourage les pays répondant à certains critères, à interrompre la vaccination systématique par BCG. (57) Il faut :

- que le taux d'incidence annuel moyen sur les trois dernières années, des cas présentant des BAAR à l'examen microscopique des expectorations soit inférieur à 5 cas pour 100000 habitants, ou
- que le taux d'incidence annuel sur les cinq dernières années des cas de méningite tuberculeuse chez les enfants de moins de cinq ans soit inférieur à un cas pour un million d'individus, ou bien
- que le risque annuel infectieux de tuberculose soit inférieur à 0.1%.

En France, on se trouve dans le cas où :

- le taux d'incidence annuel des cas présentant des BAAR à l'examen microscopique des expectorations sur les trois dernières années est de 4.5 cas pour 100000 habitants. Avec une exhaustivité de la déclaration obligatoire concernant les formes BAAR positives estimée à 80%, l'incidence corrigée serait de 5.6 cas pour 100000 habitants, ce qui est légèrement supérieur au seuil recommandé par l'UICTMR.
- le taux d'incidence annuel sur les cinq dernières années des cas de méningite tuberculeuse chez les enfants de moins de cinq ans est de 0.6 cas pour un million d'individus. L'exhaustivité de la déclaration obligatoire concernant les cas de méningite tuberculeuse chez les enfants de moins de cinq ans est probablement quasi totale, ce chiffre peut donc être pris en considération et reste inférieur aux valeurs seuil de l'UICTMR.

- le risque annuel infectieux était estimé à 0.1% au début des années 1980.

La situation épidémiologique de la France, proche des valeurs seuil de l'UICMR rend envisageable l'arrêt de la vaccination systématique par BCG. (64) Mais avant d'envisager de modifier ou d'arrêter la politique de vaccination par BCG, la France doit s'assurer qu'il existe un programme efficace de lutte antituberculeuse, que le système de surveillance est fiable et que l'impact négatif de l'infection à VIH a été pris en compte. (64) En France, la diminution régulière de l'incidence de la tuberculose, et la stagnation de la prévalence des formes multi-résistantes de la tuberculose à 0.5% depuis 1993, sont les témoins d'une prise en charge efficace de la maladie. L'impact du VIH semble aujourd'hui relativement limité, puisque le pourcentage de co-infection VIH / tuberculose était de 4% en 1999 contre 10.4% en 1993. (64)

6.1. Estimation du nombre de cas de tuberculose évités par la vaccination

Le BCG prévenant essentiellement les formes extra-pulmonaires, non contagieuses de la tuberculose, son impact sur le risque d'infection tuberculeuse est faible. Il a donc principalement un effet direct, c'est-à-dire une action directe de protection des sujets vaccinés, le nombre de méningites et miliaries tuberculeuses évitées chez l'enfant constituant le bénéfice principal de la vaccination. (64)

Dans l'hypothèse la plus favorable au vaccin envisagée, d'une efficacité vaccinale de 50% sur toutes les formes de tuberculose chez les enfants de moins de 15 ans, le nombre de cas de tuberculose, toutes formes confondues, évités chaque année par la vaccination serait d'environ 270 cas. Le nombre de cas de tuberculose évités chaque année par la vaccination, serait de moins d'une dizaine, dans l'hypothèse la plus défavorable, mais la plus probable au

vaccin envisagée, c'est-à-dire d'une efficacité du BCG de 70% limitée aux formes extra-pulmonaires de la tuberculose de l'enfant de moins de 6 ans. (64)

6.2. Proposition de scénarii d'évolution de la vaccination par BCG

Deux scénarii sont envisageables en ce qui concerne l'évolution de la politique de vaccination française relative au BCG.

- On pourrait procéder à une vaccination systématique, uniquement au sein des régions à forte incidence de tuberculose

La primo-vaccination systématique se ferait seulement dans les régions ne satisfaisant pas aux critères de l'UICITMR concernant l'incidence des formes BAAR positives, paramètre reflétant la transmission, c'est-à-dire dans les trois régions Ile de France, Bretagne et Provence Alpes Côte d'Azur. Il faut savoir que parmi les vingt cas de méningites et miliaries tuberculeuses observés en France entre 1996 et 1999 chez des enfants de moins de 6 ans, 15 cas provenaient des trois régions citées ci-dessus. (64)

La vaccination limitée à ces trois régions permettrait d'éviter entre 55 et 85% des cas de tuberculose actuellement évités par le maintien de la vaccination à l'ensemble de la population française. (64) Mais, ce scénario laisserait sans protection les jeunes enfants des groupes à risque vivant dans les régions de faible endémicité.

- On pourrait, d'une autre façon, procéder à une vaccination systématique au sein des régions à forte incidence de tuberculose en plus d'une vaccination sélective des populations à risque dans l'ensemble du pays

Dans toutes les régions françaises, l'incidence de la tuberculose chez les patients étrangers est supérieure au seuil de l'UICITMR, et ce quelque soit le taux global de tuberculose. Il semble donc pertinent d'envisager la protection par BCG des sujets à risque sur l'ensemble du

territoire national, en plus de la vaccination des enfants vivant dans les régions d'incidence élevée.

Tableau 11 : Résumé de l'estimation du nombre de cas de tuberculose supplémentaire par la réduction des activités de vaccination BCG (61)

Scénario	Population-cible vaccination	Estimation du nombre de cas supplémentaires (% d'augmentation / incidence actuelle 0-14 ans)	
		BCG efficace sur TB extra-pulmonaires enfants < 6 ans	50 % efficacité sur toutes formes TB
Maintien politique actuelle	> 1.000.000 *	-	-
Arrêt revaccination	750.000	< 1 (< 1 %)	< 12 cas chez enfants < 6 ans (< 4 %)
Vaccination 3 régions incidence élevée	280.000	< 10 (< 3 %)	< 120 cas chez enfants < 15 ans (< 40 %)
Idem + vaccination groupes à risque régions incidence faible	?	?	?
Arrêt total	0	< 20 (< 6 %)	270 cas chez enfants < 15 ans (83 %)

* d'après les données de (4)

Il est très difficile d'estimer l'impact du vaccin BCG sur la morbidité tuberculeuse. D'abord, parce que le BCG ne semble que très peu protéger contre les risques de tuberculose pulmonaire, seule forme contagieuse de la maladie donc seule forme responsable de la dissémination, ensuite, parce que l'incidence de la tuberculose et l'efficacité vaccinale semblent être soumises à l'influence de nombreux facteurs rendant délicate l'interprétation des résultats rendus par les enquêtes menées sur l'étude du BCG.

- Pour ce qui est de la revaccination, toutes les études semblent en accord pour dire qu'elle ne présente aucune utilité, et qu'elle est même responsable d'une augmentation de l'incidence des effets indésirables. Toute activité de revaccination devrait donc être interrompue.
- En ce qui concerne les tests tuberculiques, leur utilité pour déterminer l'efficacité vaccinale est nulle, ils devraient donc être réservés uniquement au dépistage des cas de tuberculose.
- La question de la primo-vaccination est plus complexe. En effet, la chute de l'incidence de la tuberculose dans de nombreux pays est due en grande partie à l'amélioration des conditions de prise en charge de la tuberculose, autant en ce qui concerne l'amélioration des conditions d'hygiène, des conditions de dépistage, de traitement, que des études épidémiologiques plus poussées, mais on ne peut pas exclure l'efficacité de la vaccination sur les formes létales de la tuberculose, à savoir les méningites et miliaires tuberculeuses, pour lesquelles tous les résultats des études coïncident.

Le BCG a donc encore sa place dans la lutte antituberculeuse, mais son impact sur l'épidémiologie de la tuberculose dans les populations à faible risque d'infection apparaît bien limité. (64) Cependant, la politique vaccinale telle qu'elle est encore appliquée aujourd'hui en France, semble quelque peu obsolète. Dire que toute vaccination par BCG devrait être interrompue est pour l'instant encore présomptueux, au regard des chiffres de certaines populations à risque chez qui l'incidence égale celle de pays à forte, voire très forte

endémicité. Mais le fait de vacciner de façon systématique l'ensemble de la population ne tient pas compte des caractéristiques de la maladie tuberculeuse qui est une maladie de la pauvreté qui affecte des populations à risque bien identifiés. Les sommes considérables utilisées pour la vaccination systématique sont aujourd'hui en désaccord avec le peu de moyen de prévention mis en place au sein des populations réellement à risque de contamination. Les coûts considérables engendrés par la vaccination (coût du vaccin, du personnel soignant, des tests tuberculiques...) ajoutés aux inconvénients du BCG (effets indésirables notamment) confortent dans l'idée que cette politique vaccinale doit être remise en cause. De plus, elle laisse croire à l'ensemble de la population que nous n'avons rien à craindre de la tuberculose étant donné que le vaccin est administré à très grande échelle. Si la vaccination systématique est abandonnée, peut-être que les moyens financiers et humains dégagés pourront être redirigés vers des méthodes de prévention, de détection, de diagnostic, d'étude épidémiologique, d'amélioration de l'exhaustivité de la déclaration obligatoire et de traitement plus adapté à ce dont l'ensemble de la population française et surtout les populations à risque ont besoin. (49) Mais il est bien évident que si les autorités décident d'interrompre cette vaccination systématique, cet arrêt devra s'accompagner d'un renforcement du dépistage, et d'une prise en charge effective des patients infectés. (48) Il faudra également prendre en compte les risques d'augmentation de l'incidence des adénites à mycobactéries atypiques que pourrait engendrer cette interruption. (64) Pour ce qui est des professions devant souscrire à l'obligation de vaccination, le BCG n'a aucun impact sur la transmission de la tuberculose. Au contraire, il gêne l'interprétation des tests tuberculiques à visée diagnostique.

C'est dans ce but que l'Institut de Veille Sanitaire a tenté d'estimer l'impact d'une modification de la politique vaccinale française pour lequel il a rendu un rapport en juillet 2001. (64)

III- Vers une éradication de la tuberculose ?

La tuberculose est une maladie théoriquement éradicable. En effet, elle répond aux trois conditions biologiques d'éradication d'une maladie infectieuse, à savoir : qu'elle peut être traitée et surtout guérie dans près de 100% des cas par le traitement antituberculeux actuellement disponible (traitement qui rend les malades rapidement non contagieux, réduisant ainsi de façon significative la transmission du BK dans la population), que le dépistage des cas de tuberculose est relativement aisé à réaliser (grâce à l'examen radiologique confirmé par la bactériologie et aux tests tuberculiques) et enfin que l'homme reste le réservoir principal du bacille tuberculeux, car même s'il existe un réservoir bovin de *M. tuberculosis* transmissible à l'homme, celui-ci peut-être éradiqué (épreuve tuberculique des bovins, abattage des animaux tuberculino-positifs, pasteurisation du lait...). (20, 43)

D'ailleurs, il y a maintenant plus de trente ans, on croyait que le combat engagé entre médecine et tuberculose touchait à sa fin et que la maladie allait être vaincue. Alors, pourquoi cela n'a-t-il pas été le cas ? La tuberculose est-elle une maladie en ré-émergence ou bien une nouvelle maladie à bacilles résistants ? Peut-être que tout simplement, l'éradication biologiquement possible d'une maladie ne l'est pas opérationnellement, parce que les investissements autant financiers qu'humains sont propres à chaque pays, de même qu'ils sont propres à chaque individu, et que faire bénéficier tous les tuberculeux d'un traitement, de moyens diagnostiques, de dépistage et de prévention adaptés nécessite un tel niveau de développement sanitaire et social, que cela est possible dans certains pays, mais impossible dans d'autres. L'appauvrissement des pays ainsi que la diminution des budgets sociaux ont entraîné la déstabilisation des groupes de lutte antituberculeuse, parfois même leur démantèlement. Le facteur de base responsable de cette situation reste donc le manque de moyens financiers, auquel viennent se greffer d'autres facteurs tel le relâchement, souvent volontaire de la lutte anti-tuberculeuse, l'accroissement, souvent anarchique des démographies, la migration croissante des populations des pays de haute prévalence vers ceux

de faible prévalence, les politiques de santé quelques fois obsolètes, ainsi que l'épidémie de SIDA. (20)

Les stratégies de lutte anti-tuberculeuse se doivent donc d'être adaptées à l'importance du problème de santé publique mais également à la situation économique, sanitaire et politique du pays.

1. Vers une amélioration de la prise en charge de la tuberculose

L'un des principaux moyens pour lutter contre la tuberculose est la lutte contre la pauvreté et la précarité. En effet, l'inégalité d'accès aux soins est le facteur principal d'une sous-détection et d'une mauvaise prise en charge des tuberculeux, responsables de la persistance et donc de la transmission de la maladie. Le problème est bien connu dans les pays pauvres mais dans les pays riches aussi, la crise économique dite mondiale a favorisé depuis maintenant vingt ans la précarisation sociale des plus pauvres et entraîné une augmentation, relativement légère certes, de la morbidité liée à la tuberculose dans ces pays. Ainsi, c'est sur la pauvreté des états mais également sur celles des personnes que doit se poursuivre la lutte anti-tuberculeuse.

Si on se penche plus particulièrement sur la situation de la France, la lutte anti-tuberculeuse se doit de cibler les populations à risque. Celles-ci sont bien définies, on les connaît. Mais il n'est pas toujours facile d'un point de vue éthique de les appréhender. Personnes âgées sans ressources, chômeurs, sans domicile fixe, réfugiés, migrants de pays de forte endémicité, sujets séropositifs pour le VIH, toxicomanes... tous constituent des minorités à haute prévalence dans un pays à faible prévalence tuberculeuse.

La déclaration d'un cas de tuberculose est un outil clé dans la prévention du portage de la maladie. Or, la sous-détection des cas frappe sans exception toutes les régions du monde.

Ainsi, il est estimé que 60% des nouveaux cas de tuberculose contagieuse évoluent hors de tout contrôle sanitaire, les cas qui surviendront ces vingt prochaines années sont donc déjà programmés.

En France, la déclaration de tout cas de tuberculose rendue obligatoire en 1964, aurait du permettre d'enrayer l'épidémie mais des études ont estimé que seulement 65% des cas étaient en réalité déclarés. (66) Certaines informations indispensables à la mise en place des moyens de prévention sont trop souvent absentes de la déclaration obligatoire, en particulier le résultat de la culture qui était présent dans moins de 40% des cas déclarés en 2001. (66) Un effort important doit être réalisé sur ce plan là, tant en ce qui concerne l'exhaustivité de la déclaration obligatoire que sa qualité. De plus, cette déclaration obligatoire ne rend pas compte des cas de primo-infection tuberculeuse, ni des cas de tuberculose latente qui ne doivent pas être notifiés. Or, il serait intéressant de comptabiliser ces cas afin d'une part de mieux évaluer l'incidence réelle de la tuberculose, et d'autre part de faciliter l'enquête épidémiologique conduite autour d'un cas. D'ailleurs, il est aujourd'hui obligatoire pour les enfants de moins de quinze ans, de notifier tous les cas de primo-infection tuberculeuse ainsi que de tuberculose-latente, cas qui sont le reflet d'une contamination récente, ce qui facilite l'enquête épidémiologique dans l'entourage de l'enfant. (66)

Créée en 1994 par l'OMS, la stratégie DOTS fait référence au traitement de courte durée avec supervision complète de la prise des antibiotiques, mais c'est également un engagement gouvernemental d'avoir, de financer et d'appliquer un programme de lutte anti-tuberculeuse, une confirmation microscopique du diagnostic, la gratuité complète des moyens de diagnostic et de traitement, ainsi que l'évaluation régulière de l'efficacité du programme. (20) Il est primordial de développer cette stratégie à l'ensemble des pays du monde entier. En effet, une étude ayant tenté d'estimer l'impact de la stratégie DOTS sur la morbidité et la mortalité tuberculeuse a conclu que, dans les pays où l'incidence de la tuberculose est stable

et l'épidémie de VIH absente, un programme de contrôle qui atteint les cibles de l'OMS de détection de 70% des cas et de traitement de 85% d'entre eux, devrait voir diminuer son incidence de 11% par an et le nombre de mort par tuberculose de 12% par an. Dans les pays où l'incidence de la tuberculose diminue depuis plusieurs années, l'effet de la stratégie DOTS est moindre. Celle-ci évite plus de mort par tuberculose que de cas de tuberculose et la différence est plus importante en cas de co-infection par le VIH. Si les cibles de l'OMS sont atteintes d'ici 2010, 23% des cas de tuberculose (soient 48 millions de cas) devraient être épargnés d'ici à 2020. (18) Ces chiffres confirment bien le fait que plus il y aura de pays qui adhéreront à cette stratégie DOTS et plus le nombre de mort par tuberculose évité sera grand.

Les trois acteurs principaux de la lutte anti-tuberculeuse en France sont les cliniciens (dont 70% sont des hospitaliers), la DDASS et les services de lutte anti-tuberculeuse, gérés par les Conseils Généraux. (66) Les différents professionnels (de santé ou non) gravitant autour de la prise en charge de la tuberculose fonctionnent encore trop souvent en solo, alors qu'il est nécessaire que chaque malade soit correctement inséré dans un système de soin où toutes les équipes travaillent en étroite collaboration. En premier lieu, le délai écoulé entre le signalement d'un cas de tuberculose à la DDASS et le déclenchement de l'enquête menée par le Conseil Général devrait être réduite à son minimum afin de limiter au maximum le nombre de « perdus de vue ». (66) Dans le parcours de la déclaration obligatoire, c'est au médecin ayant diagnostiqué le cas que revient le devoir de demander aux services de lutte anti-tuberculeuse de déclencher leur enquête. Or en 2001, l'intervention des services de lutte anti-tuberculeuse n'avait pas été demandée dans 65% des cas. (66) Il est primordial que les structures sanitaires travaillent en collaboration avec les structures sociales, par exemple sous forme de réseau, d'autant plus que dans le cas de la France, la tuberculose touche principalement des populations vivant dans la précarité. Or une bonne observance au traitement est un élément indispensable pour la guérison ainsi que pour la limitation de la

contagion et le développement de souches multirésistantes. Une structure sociale nouant le contact avec les populations à risque faciliterait ainsi l'action de la structure sanitaire. Une aide au logement et à la nourriture pourrait dans certains cas être un gage de bonne observance et améliorerait par la même occasion le contact soignant-soigné. Le portage régulier des antibiotiques anti-tuberculeux au lieu de séjour de malades appartenant à des groupes défavorisés a donné de concluants résultats dans la ville de New York. (20)

Il est également primordial de bien informer les malades sur leur maladie et sur les risques qu'elle entraîne (notamment sur sa contagiosité) ainsi que de les informer sur leur traitement. En effet celui-ci est lourd (tri voire quadri-thérapie), long (au minimum six mois de traitement) et non dénué d'effets indésirables. Cependant, lorsqu'il est bien conduit, le traitement est efficace dans près de 100% des cas et l'on sait aujourd'hui que mieux un malade est informé et mieux il acceptera sa maladie et son traitement. De plus, il est quelque fois nécessaire de procéder à une mesure d'isolement en début de traitement, afin de limiter la transmission du bacille, isolement qui n'est pas toujours bien vécu par les malades. (66)

On pourrait ainsi envisager la création d'un référent-tuberculose travaillant au sein d'un réseau et qui représenterait un lien direct entre les différents services de lutte anti-tuberculeuse, qu'ils soient sanitaires ou sociaux, améliorant ainsi la réactivité du système. (66)

Un logiciel de suivi des déclarations, appelé logiciel BK4, est actuellement utilisé par l'InVS qui travaille en collaboration avec le réseau TB Info à l'élaboration d'une seconde génération de logiciel qui permettra le recueil et l'analyse d'informations comme la proportion de cas de tuberculose avec antécédents de traitement, le taux de résistance aux antituberculeux, les résultats de traitement et les causes du manque d'observance. (31, 66)

En ce qui concerne les malades porteurs de bacilles multirésistants, ceux-ci devraient être à chaque fois pris en charge par une équipe spécialisée qui assurerait leur isolement ainsi que leur traitement. (20)

Il paraît également nécessaire de renforcer le dépistage de la tuberculose lors du contrôle médical des étrangers autorisés à séjourner en France. Une IDR devrait être systématiquement proposée (voire imposée) aux primo-arrivants sur le sol français en provenance d'un pays de forte endémie tuberculeuse de même qu'une décision de traitement en cas de besoin. Concernant les étrangers qui ne se présentent pas au contrôle médical pour l'obtention d'un titre de séjour, ils devraient néanmoins pouvoir bénéficier d'un dépistage au travers des foyers de migrants, des organismes caritatifs... (47)

2. Vers de nouveaux traitements

Depuis l'introduction de la rifampicine en 1962, aucun nouveau médicament antituberculeux n'a vu le jour. Le séquençage complet récent du génome de *M.tuberculosis* laisse aujourd'hui entrevoir de nouvelles cibles de traitement mais la voie des médicaments antituberculeux n'est pas la seule étudiée, les équipes de recherche se penchent aussi beaucoup sur la découverte d'un nouveau vaccin.

2.1. Vers de nouveaux médicaments antituberculeux

Les médicaments antituberculeux actuellement disponibles agissent sur les mycobactéries en phase de multiplication active, c'est à dire qu'ils permettent de traiter la tuberculose active mais pas l'infection persistante. Pourtant la tuberculose-latente est un réservoir non négligeable de sujets tuberculeux potentiellement contagieux. Le traitement de cette infection persistante représente donc une voie de traitement. De plus, le fait de cibler aussi les bactéries persistantes pourrait permettre d'accélérer la disparition des bactéries survivant au traitement d'une tuberculose-maladie et dans le futur, le traitement d'une

infection tuberculeuse pourrait ainsi associer des molécules qui agissent sur les différents phénotypes bactériens avec différentes combinaisons possibles, utilisables soit pour le traitement d'une tuberculose-maladie soit pour le traitement d'une tuberculose-latente. (37) C'est dans cette direction qu'un certain nombre d'études sont menées à l'heure actuelle. Par exemple, la voie des protéines kinases et phosphatases mycobactériennes est une voie explorée à l'heure actuelle. En effet, les protéines kinases sont importantes pour la régulation de l'entrée des mycobactéries à l'intérieur des macrophages et pour leur phagocytose. Un inhibiteur de kinase mycobactérienne, le 1-(5-isoquinolinesulphonyl)-2-méthyl piperazine, capable d'inhiber *in vitro* la croissance de *M.bovis* BCG et l'activité de la protéine-kinase PknB de *M.tuberculosis* pourrait représenter un candidat potentiel comme nouveau traitement antituberculeux, les inhibiteurs des protéines-kinases PknA et PknG également. De plus, le développement d'inhibiteurs spécifiques de ces enzymes est relativement aisé, et ces cibles de traitement sont déjà à l'étude pour le développement de nouveaux médicaments anti-tuberculeux.

Des inhibiteurs des histidine-kinases, enzymes essentielles pour la virulence des mycobactéries chez la souris sont également à l'étude.

Les inhibiteurs spécifiques des phosphatases ont montré des résultats encourageants dans le traitement du diabète de type II ainsi que dans celui d'infections causées par *Salmonella* ou *Yersinia*. La phosphatase mycobactérienne MptpB pourrait être étudiée comme la cible potentielle d'un nouveau traitement antituberculeux. (25)

Différentes enzymes de *M.tuberculosis*, comme l'isocitrate-lyase, la malate-synthétase, ou la cyclopropane-synthétase, représentent également des cibles de traitement. L'isocitrate-lyase et la malate-synthétase sont des enzymes permettant de shunter le métabolisme des glyoxylates, shunt nécessaire à l'établissement d'une infection tuberculeuse

persistante. La cyclopropane-synthétase est, elle, importante pour la pathogénèse des mycobactéries et leur persistance. (25)

Le gène requis par *M.tuberculosis* pour résister aux intermédiaires réactifs de l'azote (générés par les phagolysosomes) a été identifié, ce qui représente une nouvelle cible de traitement. (25)

Il en est de même du gène impliqué dans la synthèse mycobactérienne du Man-LAM. (25)

Les gènes de *M.tuberculosis* qui interagissent avec la réponse immunitaire de l'organisme hôte au cours de l'infection persistante représentent des cibles de traitement. Par exemple, empêcher la voie d'inhibition de la synthèse de l'IFN γ dans les cellules infectées devrait permettre de lutter contre les mycobactéries persistantes. Les mécanismes impliqués dans la stimulation immunitaire sont attractifs car ils pourraient également aider à résister à un épisode de réinfestation. (37)

La stimulation de la voie MAPK pourrait promouvoir une activité bactéricide, si on se réfère au fait que l'inhibition des voies de p38 et ERK1/2 dans les macrophages infectés par des mycobactéries pathogènes joue un rôle important dans la suppression des défenses de l'organisme hôte. Cependant, il est plus facile d'inhiber une protéine-kinase que de l'activer. (25)

Une autre approche de traitement est l'utilisation d'un vaccin en post-exposition. Cette technique aurait pour but de stimuler la réponse immunitaire protectrice afin de diminuer les risques de progression de l'infection persistante vers une maladie active. Cependant, les limites de compréhension du système immunitaire freinent le développement de cette approche de même que le risque que la stimulation immunitaire exacerbe l'infection préexistante. (37)

2.2. Vers de nouveaux vaccins

Le développement de nouveaux vaccins anti-tuberculeux est actuellement la voie la plus étudiée. En effet, le BCG diminue les risques de tuberculose chez l'enfant et notamment les risques de tuberculose gravissime telles miliaires et méningites tuberculeuses, mais sa faible (voire très faible) efficacité sur la transmission de la maladie ainsi que ses nombreux effets indésirables et ses limites d'utilisation (notamment chez les personnes présentant des immunodéficiences, en particulier les individus VIH + chez qui le risque de développer une tuberculose-maladie est augmenté de 10% par an), conduisent à la nécessité de développer un nouveau vaccin qui permettrait de pallier à ces déficits. En utilisant un modèle mathématique sur la base des données que l'on possède actuellement, un nouveau vaccin avec une efficacité de seulement 50% serait capable de prévenir la mort par tuberculose de neuf millions d'individus d'ici l'année 2030. (15)

L'analyse du rôle des mycobactéries atypiques dans la protection contre la tuberculose a vu naître l'espoir d'un nouveau vaccin plus efficace et plus sûr que le BCG. Mais la difficulté pour le développement d'un nouveau vaccin vient de l'identification de nouveaux antigènes et de leur méthode d'administration. La publication du séquençage complet du génome de *M.tuberculosis* ainsi que les progrès ayant été faits sur le séquençage du BCG et sur d'autres mycobactéries non pathogènes ont permis le développement de nouveaux vaccins potentiels. (15)

Il est également difficile d'identifier la meilleure voie d'administration de ces antigènes ainsi que le meilleur adjuvant (par exemple, un adjuvant qui induirait les mécanismes immunitaires optimaux pour le bacille, dans le cas de la tuberculose, la réponse Th1). Dans une situation idéale, un adjuvant réussi est un adjuvant qui permettrait de réduire

la quantité d'antigène et/ou la fréquence des administrations nécessaires pour induire la protection, ou permettre au vaccin d'être efficace chez les immunodéprimés par exemple. (15)

Au cours des nombreuses années d'étude de la tuberculose, il a été remarqué que plusieurs situations conféraient aux individus une protection contre une infection par la tuberculose.

Tableau 12 : Infections et vaccins conférant une protection relative contre la tuberculose chez les hommes
(19)

Infection antérieure par <i>M.tuberculosis</i>
Infection antérieure par mycobactéries atypiques de l'environnement
Immunsation par le BCG
Immunsation par le vaccin vivant <i>Mycobacterium microti</i>
Immunsation par une mycobactérie inactivée

Ainsi, une infection tuberculeuse ancienne est responsable d'une relative protection vis à vis d'une ré-infestation. Cette protection n'est probablement pas absolue et diminue sûrement dans le cas d'une baisse de l'immunité, notamment une baisse de l'immunité cellulaire. (19)

Les infections par mycobactéries atypiques présentes à l'état naturel dans l'environnement et plus souvent dans certaines régions du monde, qui sont habituellement acquises durant l'enfance, confèreraient une protection relative aux individus, par exemple *M.avium* complexe qui est une des plus fréquentes mycobactéries atypiques infectant l'homme.

Trois vaccins ont jusqu'à présent, montré une protection efficace dans la prévention de la tuberculose : le vaccin BCG, les vaccins mycobactériens cellulaires entiers inactivés, et le vaccin à *M.microti*. Le vaccin BCG, vaccin vivant atténué dérivé d'une souche de *M.bovis* agit en induisant une infection relative mais systémique qui provoque une réponse immunitaire croisée avec une infection par *M.tuberculosis*. Comme beaucoup d'autres vaccins, le BCG a montré qu'il prévenait de la maladie mais pas de l'infection par le BK. Beaucoup d'hypothèses ont été émises afin de tenter d'expliquer les différences d'efficacité retrouvées au travers des nombreuses études. Certaines impliquaient les souches de BCG

utilisées, et notamment leur différence de virulence, les différences génétiques entre les populations, l'âge des vaccinés, les différentes formes de la maladie ainsi que la prévalence des infections à mycobactéries atypiques différente selon les régions du monde. De récentes études suggèrent que ces variations viendraient plutôt des taux variables d'infections antérieures par *M.tuberculosis* et/ou par mycobactéries atypiques. (19)

En ce qui concerne les vaccins mycobactériens cellulaires entiers inactivés, par exemple, des souches de *M.tuberculosis*, ou un combiné de souches de *M.tuberculosis*, *M.bovis* et *M. avium*, ils ont montré leur efficacité dans la prévention de la tuberculose chez les hommes et étaient utilisés avant le BCG. Etant donné que la réplication du microorganisme ne se fait pas après immunisation, de multiples doses de vaccin étaient cependant nécessaires, d'où leur abandon. (19)

Pour ce qui est du vaccin à *M.microti*, en 1950, une étude sur 54239 adolescents anglais tuberculino-négatifs a montré qu'une seule dose de *M.microti* protégeait pendant cinq ans de la tuberculose avec une efficacité de 84%. (19)

Ces trois types de vaccins prouvent que d'autres antigènes mycobactériens autres que le BCG sont capables de protéger de la tuberculose. (22)

Si l'on se réfère aux caractéristiques du vaccin anti-tuberculeux idéal, il est peu envisageable qu'un seul vaccin remplisse tous ces critères. Par exemple, certains antigènes et réponses immunitaires seraient plus efficaces pour la prévention des méningites et miliaries tuberculeuses, et d'autres antigènes ou systèmes délivrant ces antigènes seraient plus efficaces dans la prévention d'une réactivation de la maladie.

Tableau 13 : Caractéristiques idéales du vaccin antituberculeux (19)

Induction d'une réponse immunitaire à médiation humorale ET cellulaire
Immunsation des nouveaux-nés comme des adultes ayant déjà rencontré des mycobactéries
Immunsation possible des individus séropositifs pour le VIH
Efficacité contre la tuberculose primaire, incluant la tuberculose pulmonaire et les tuberculoses « bactériémiques » (miliaire et méningite)
Efficacité contre une réactivation de la maladie, y compris tuberculose pulmonaire, tuberculose disséminée et autres tuberculoses extra-pulmonaires
Efficacité chez les personnes ayant été préalablement immunisés par le BCG
Durée prolongée de la protection ou bien possibilité de revaccination
Sûreté chez les nouveaux-nés, les adultes, les personnes immunodéprimés, y compris les individus séropositifs pour le VIH
Faible coût

Pour l'élaboration de nouveaux vaccins, au moins lors des premières phases de leur développement, des modèles animaux sont nécessaires. On utilise la souris pour l'étude de l'immunogénicité et de l'efficacité, puis les cochons de Guinée qui sont plus sensibles aux infections par *M.tuberculosis* (plus grosse quantité de colonies formées après l'infection et pathologie pulmonaire progressive notamment) et enfin les macaques chez qui après infection, la maladie ressemble beaucoup à la tuberculose humaine, la présentation de l'antigène et le répertoire des récepteurs cellulaires T sont les mêmes que ceux des hommes, et l'évaluation de la sûreté du vaccin est plus révélatrice, ne sont utilisés que pour l'évaluation pré-clinique car ils sont très onéreux.

Plusieurs voies de développement de vaccins sont étudiées actuellement.

2.2.1. Modification du BCG lui-même

En modifiant le matériel génétique du BCG lui-même, on peut inactiver ou altérer l'expression d'un ou plusieurs gènes de son patrimoine. Des vaccins expérimentaux contenant un gène **cytokine** ou le gène **lystériolysine** sont à l'étude actuellement, mais ils n'ont pour le moment pas montré d'efficacité supérieure à celle du BCG. (14) Un autre mutant a été produit avec un gène délété cette fois-ci, dans le but de diminuer la virulence du vaccin plutôt que d'en augmenter son efficacité, et ceci afin de pouvoir l'administrer à des patients immunodéprimés notamment. Pour l'instant, les résultats de l'étude n'ont pas été publiés. (14)

2.2.2. Atténuation de souches virulents du complexe

M.tuberculosis

L'idée évoquée ici est que le BCG a été développé de façon empirique et que les techniques ayant permis de diminuer sa virulence peuvent être appliquées à d'autres souches du complexe *M.tuberculosis*.

2.2.3. Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués présentent l'avantage de stimuler la réponse immunitaire grâce à un organisme qui ressemble au pathogène contre lequel ils sont censés le protéger, mais sans en provoquer les conséquences pathologiques. Il est maintenant possible de déléter les gènes qui codent pour des facteurs de virulence probables, par exemple :

- les mutants déficients dans la synthèse de seulement une cellule membranaire associée aux lipides (phthiocerol dimycocerosate) ne sont pas capables de se développer dans les poumons des souris dans lesquelles on les administre. (15)
- un mutant déficient en **isocitrate lyase**, une enzyme permettant aux antigènes d'être utilisés comme source d'énergie, n'est pas capable d'induire une infection persistante

chez la souris. Ce mutant a déjà été testé, son développement après trois semaines d'infection n'est pas altéré, ce qui semble être le temps nécessaire pour permettre l'induction d'une réponse immunitaire protectrice en l'absence d'infection chronique.

(15)

Une autre approche est l'addition de gènes augmentant l'immunogénicité du BCG. Par exemple :

- un gène qui permettrait aux antigènes du BCG d'avoir accès plus facilement aux molécules de classe I du CMH, ce qui faciliterait l'induction des cellules T CD8+ comme pour la réponse immunitaire classique CD4+ Th1. Une souche recombinante du BCG qui sécrète une protéine de fusion contenant **l'hémolysine** de *Listeria monocytogenes* a été produite, et même si le BCG n'a pas accès au cytoplasme, la présentation de **l'ovalbumine** aux cellules CD8+ a été augmentée, suggérant l'accès des antigènes aux cellules de classe I du CMH. Cette souche recombinante n'est pas plus virulente chez les souris déficientes en lymphocytes CD8+ par rapport aux souris normales, et elle a été longuement étudiée en ce qui concerne sa protection. (15)
- une souche de BCG recombinante qui exprime et sécrète de façon stable une protéine sécrétrice majeure de *M.tuberculosis* (une mycolyltransférase connue également sous le nom de α -cristalline ou complexe Ag85A/B/C) a montré qu'elle induisait une meilleure protection que la souche mère de BCG chez les cochons de Guinée chez qui elle a été testée. Même si la souche mère de BCG contient cet antigène Ag85, ces résultats montrent que l'augmentation du taux de cet antigène peut augmenter le taux de protection du vaccin. (15)

Un des risques principaux d'utiliser des vaccins vivants est le risque pathologique chez les patients SIDA notamment. Récemment, des mutants auxotrophes de *M.tuberculosis* ont été

évalués. Des mycobactéries avec une mutation des gènes impliqués dans la biosynthèse du tryptophane ont montré qu'elles n'étaient pas virulentes chez des souris SCID déficientes en cellules T et B et qu'elles induisaient une protection supérieure au BCG contre *M.tuberculosis*. (15)

2.2.4. Utilisation d'autres vecteurs vivants

Des vecteurs vivants, comme *Vaccinia virus*, ou des souches atténuées de Salmonelles pourraient être utilisés afin d'y incorporer des gènes codant pour des antigènes mycobactériens connus pour induire une réponse immunitaire protectrice. (14) Une souche recombinante de *Salmonella typhimurium* (souche vaccinale *aroA*^{-/-}) qui sécrète l'antigène Ag85B de *M.bovis* peut être administrée par voie orale et entraîner une protection à court terme de la même façon que *M.tuberculosis* administré par voie intraveineuse chez la souris. Mais elle n'a pas donné de résultats très encourageants. Cette étude ayant été réalisée avec un seul antigène, il est possible qu'avec une combinaison d'antigènes, ce soit plus réussi. (15) Cette approche a pour le moment été quelque peu abandonnée.

2.2.5. Espèces tuées de mycobactéries

L'avantage est que ce type de vaccination est plus sûr que d'utiliser des souches de pathogènes vivants. Les études anciennes se focalisaient sur des souches inactivées de *M.tuberculosis*, mais aujourd'hui, l'intérêt s'est tourné vers des espèces mycobactériennes non pathogènes avec des épitopes similaires à ceux du complexe *M.tuberculosis* et qui provoqueraient une réponse immunitaire protectrice. *Mycobacterium segmatis* et *Mycobacterium vaccae* sont à l'étude. Cependant, les études ayant été menées jusque là ont montré que les vaccins mycobactériens tués n'étaient généralement pas aussi efficaces que les vaccins vivants. Mais peut-être que cette efficacité pourrait être améliorée en modifiant leur

matériel génétique. L'avantage de *M.vaccae* est qu'il a déjà été testé pour ses propriétés immunothérapeutiques chez certains patients tuberculeux. (14)

2.2.6. Utilisation de fractions de vaccins

C'est la technique la plus étudiée et aussi la plus controversée. Cette approche est basée sur l'hypothèse que les organismes pathogènes sont constitués de différents composants immunogènes incluant les protéines, les lipides, les glucides, dont seulement une partie d'entre eux induirait une réponse immunitaire suffisante pour la protection. Cependant, certains antigènes peuvent induire des réponses conduisant à la pathologie, ceux-ci devraient donc être exclus du vaccin. Il faut sélectionner le(les) antigène(s) approprié(s) ainsi que le(les) adjuvant(s) approprié(s). Les antigènes qui sont sécrétés par les mycobactéries en culture semblent présenter un intérêt comme candidats vaccinaux potentiels. Par exemple :

- la protéine ESAT-6, protéine de 6kDa, reconnue par les cellules T des patients tuberculeux dans la phase précoce de l'infection, est présente dans *M.tuberculosis* mais absente dans la souche du BCG. ESAT-6 elle-même, présente peu d'immunogénicité inhérente, et doit donc être administrée dans un mélange d'adjuvants capables de provoquer une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Après injection sous-cutanée de ESAT-6 avec du Mono-Phosphoryl-Lipid A (MPL) et du Diméthyl-Dioctadecylammonium Bromide (DDA), une protection équivalente à celle provoquée par le BCG a été retrouvée chez des souris six semaines après une infection par aérosol de *M.tuberculosis*. (15)
- un deuxième antigène identifié comme un composant de filtrat de culture est l'antigène Ag85. Cet antigène est plus immunogénique que ESAT-6 et requiert seulement du DDA pour provoquer une protection équivalente à celle du BCG. (15)

De nombreux antigènes ont été testés sur des modèles animaux et généralement, ils provoquent une protection équivalente à celle du BCG. Le problème est le choix de l'excipient à y associer et surtout son inertie. Les vaccins testés sur des babouins par injection intramusculaire des filtrats de culture de protéines en suspension dans du MPL ont provoqué une réponse anticorps spécifique et des réponses prolifératives cellulaires, même si la production d'IFN γ et la réaction cutanée à la tuberculine ont été négligeables. Ces résultats montrent que la culture de filtrats de protéines est sûre et relativement immunogénique, mais aussi sous l'influence des différents modèles utilisés.

Une approche un peu similaire est de combiner différents antigènes pour voir s'ils ont des effets additifs ou synergiques. Récemment, une protéine de fusion de Ag85B et ESAT-6 a montré une protection équivalente au BCG à court et à long terme. (15)

L'intérêt est centré sur la culture de filtrats de protéines de *Mycobacterium complex tuberculosis* qui induisent une réponse cellulaire T. Différentes approches sont à l'étude :

- utilisation de protéines recombinantes purifiées
- utilisation d'un mélange de protéines recombinantes
- utilisation de peptides génétiquement modifiés d'épitopes cellulaires T à partir d'une ou plusieurs protéines ou de fractions de filtrats cultivés de *M.tuberculosis*.

Les facteurs limitants sont la nécessité d'utiliser un adjuvant, et le besoin de faire plusieurs inoculations. Certains pensent que des cytokines devraient être ajoutées à(aux) adjuvant(s).

Cette classe de vaccins est attractive, notamment parce que les techniques de production sont déjà établies. (14)

Une autre approche est basée sur l'utilisation de fractions de vaccins afin de « booster » une vaccination BCG antérieure. En effet, l'efficacité de la vaccination des nouveaux-nés diminuant en 10 à 15 ans, un mécanisme propose donc de faire disparaître cette diminution de la mémoire immunitaire qui laisse l'individu apte à une ré-infection. On veut

donc faire recouvrer la mémoire immunitaire en la « booster » avec un antigène spécifique. Une étude a été menée sur des souris « boostées » par l'Ag85A dans le milieu MPL / IL2 à différents moments après la vaccination. Le fait de les booster au neuvième et au quinzième mois après la vaccination résulte en une protection équivalente à celle des jeunes souris venant juste d'être vaccinées. (15)

Sachant que dans les pays à forte incidence de tuberculose, les enfants sont vaccinés immédiatement après la naissance, une stratégie de vaccination par laquelle cette vaccination serait « boostée » plutôt que recommencée peut-être plus efficace qu'une revaccination. Cependant, les vaccinations « booster » ne sont pas recommandées chez les individus tuberculino-positifs en raison du risque élevé de réactions exagérées.

Le problème de l'utilisation de fractions de vaccin se porte sur le choix de l'adjuvant. Des adjuvants synthétiques tels MPL et DDA ont été utilisés, maintenant, le choix se porte sur des protéines ou cellules hôtes, il a notamment été songé aux cellules dendritiques ? ces cellules peuvent être infectées par *M.tuberculosis* et ont un rôle principal dans l'initiation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire T via la présentation de l'antigène et la production d'IL12. L'infection d'une lignée cellulaire immortalisée de cellules dendritiques par *M.tuberculosis* conduit à la régulation des molécules co-stimulatrices B7-1 et B7-2 ainsi qu'à l'induction de IL6, TNF α et IL12. De plus, quand les souris sont infectées par l'injection de ces cellules dendritiques, une profonde immunité protectrice contre la tuberculose est provoquée chez elles, suggérant que la capacité potentielle des cellules dendritiques à initialiser une réponse immunitaire Th1 intervient pour beaucoup dans l'immunogénicité du vaccin. Le gros problème de cette technique est qu'elle nécessite des cellules dendritiques compatibles avec le CMH. Cette technique ne peut donc pas être utilisée pour le moment comme méthode de vaccination contre la tuberculose, même si elle est une méthode efficace pour détecter les antigènes potentiellement utilisables. (15)

2.2.7. Vaccins à ADN

Cette technique sous-entend une immunisation avec un plasmide qui contient le gène codant pour le (ou les) antigène(s) vaccinal(aux), le plasmide se trouvant dans un promoteur eucaryote. L'immunisation résulte de la transfection aux cellules hôtes et de la production endogène de l'antigène vaccinal. La vaccination ADN a prouvé qu'elle était capable d'induire une réponse immunitaire à médiation humorale ET cellulaire notamment chez les rongeurs. Comme pour les fractions de vaccin, il est possible d'utiliser un seul antigène ou bien une combinaison d'antigènes. Plusieurs inoculations semblent nécessaires. C'est une avancée spectaculaire dans le développement de nouveaux vaccins grâce à la facilité de manipulation et de production des constructions vaccinales qui permettant de tester un grand éventail d'antigènes différents. En 1996, une vaccination à ADN avec des plasmides codant pour Ag85 et Hsp60 a donné des résultats prometteurs lors de l'infection de souris par *M.tuberculosis*. Cependant, des effets indésirables ont été rapportés avec le vaccin-ADN Hsp60 dans les modèles animaux, limitant ainsi leur développement. (19) En général, l'immunogénicité des vaccins à ADN est plus faible dans les modèles primates que chez les rongeurs. (19)

2.2.8. Vaccins « boosters »

Cette technique est basée sur l'administration successive du (ou des) même(s) antigène(s) mycobactérien(s) (par exemple, MPT63, ESAT) exprimé(s) par deux différents vecteurs vaccinaux, c'est à dire par exemple, par une immunisation par voie intramusculaire avec de l'ADN nu exprimant l'antigène, suivie de l'immunisation par voie intradermique par des virus vaccinaux modifiés exprimant le même antigène. Cette technique est nommée « boosting » hétérologue en comparaison avec le « boosting » homologue qui utilise le même vecteur vaccinal à chaque fois. L'administration initiale des antigènes via l'ADN est basée sur

la théorie que l'expression intracellulaire des antigènes se fera par le biais de la réponse immunitaire de type-1, et que le (ou les) administration(s) ultérieure(s) du (ou des) même(s) antigène(s) va(vont) booster cette première réponse immunitaire type-1. Par exemple, le vaccin BCG qui induit une réponse immunitaire cellulaire spécifique de l'Ag85A est boosté par un vecteur viral exprimant ce même Ag85A, administré en second lieu. (19)

Récemment, cette technique aurait du entrer en essai clinique de phase I pour une infection de souris par *M.tuberculosis*. (19)

Avec près de trois millions de décès par an, neuf millions de nouveaux cas prévus pour l'année 2005 et dix millions de nouveaux cas prévus pour l'année 2025, la tuberculose est pour le moment encore loin d'être éradiquée. Il est vrai que l'incidence de la tuberculose a tendance à la baisse dans les pays développés, mais elle a tendance à la hausse dans les pays en voie de développement ainsi que dans les populations à risque vivant au sein des pays de faible endémie tuberculeuse, où l'incidence suit le schéma des pays de forte endémie. Reste à savoir si la communauté mondiale sera capable d'utiliser les ressources actuellement disponibles afin de combattre et finalement de vaincre cette endémie, en y associant dans la mesure du possible les nouvelles techniques, nouveaux traitements, nouveaux vaccins qui se développeront dans les années à venir, ou bien si au contraire, elle sera dans l'incapacité de le faire et laissera gagner le fléau.

Tant que 85% des sources d'infection connues ne seront pas stérilisées et que 70% des sources d'infection existantes ne seront pas détectées, la lutte antituberculeuse mondiale ne sera pas efficace et l'éradication de la tuberculose ne pourra pas être programmée. (20)

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Laure BASTIDE

TITRE : La vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) en France, ou pourquoi ses limites pourraient conduire à une modification de sa politique d'application vaccinale.

CONCLUSION

La tuberculose, avec ses trois millions de morts par an à travers le monde, reste une maladie de l'actualité. Les traitements antituberculeux disponibles ainsi que la vaccination par le BCG, ne suffisent pas pour l'instant, à combler les déficits de prise en charge des cas. Cette vaccination, qui a très largement été utilisée, laisse une fausse impression d'efficacité et de sécurité : elle protège des formes gravissimes de la tuberculose, mais face à ses nombreux effets indésirables d'une part, et à son inefficacité sur la transmission de la maladie d'autre part, l'interruption d'une politique de vaccination systématique n'est-elle pas justifiée ?

Il est bien évident qu'une telle interruption ne devrait en aucun cas être conduite sans améliorer la prise en charge de la tuberculose maladie, visant à limiter la dissémination et la contamination par la mycobactérie. Ainsi une vaccination sélective des populations à risque réduirait considérablement les problèmes liés au vaccin et permettrait de se pencher plus efficacement sur les réelles sources de contamination dans notre pays. Une vaccination par BCG ne doit pas faire oublier que la meilleure prévention afin de se prémunir de la tuberculose reste et restera sans doute toujours une prise en charge efficace des cas.

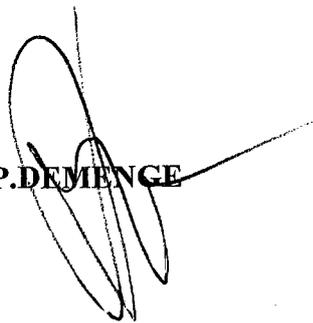
Le séquençage du génome de *Mycobacterium tuberculosis*, achevé récemment, donne bon espoir pour le développement de nouvelles techniques de traitement ou de vaccination : ces techniques devraient permettre de combattre et à terme d'aider à vaincre ce qui demeure une des premières causes de mortalité d'origine infectieuse de par le monde.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

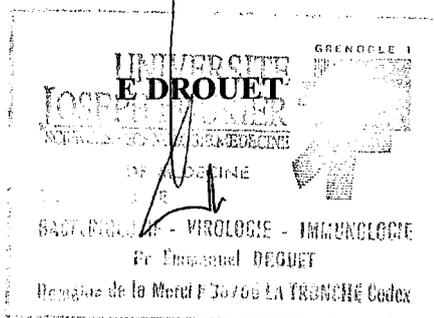
Grenoble, le 14 Septembre 2004.

LE DOYEN

P. DEMENCE



LE PRESIDENT DE THESE



**LISTE DES FIGURES ET DES
TABLEAUX**

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

➤ Figures

1-Taux d'incidence de la tuberculose. France métropolitaine, 1972-2002.....	18
2-Taux d'incidence de la tuberculose selon la nationalité. France métropolitaine, 1993-2002.....	19
3-Taux d'incidence de la tuberculose par classe d'âge selon le pays de naissance. France métropolitaine, 2002.....	21
4-Les principaux facteurs de risque associés au développement d'une tuberculose.....	24
5-Phagocytose et reconnaissance immunologique de M.tuberculosis.....	26
6-Réponse inflammatoire de la phagocytose après son infection par M.tuberculosis.....	29
7-Mécanismes immunitaires impliqués dans la persistance de l'infection.....	31
8- Les lésions tuberculeuses.....	31
9-Interprétation de l'IDR.....	38
10-Recommandations de traitement de la tuberculose en France.....	53
11-Organisation de la surveillance épidémiologique de la lutte antituberculeuse en France.....	65

➤ Tableaux

1-Taux d'incidence de la tuberculose déclarée par région, 1993-2002.....	20
2-Taux d'incidence de la tuberculose selon l'âge et la nationalité. France métropolitaine, 1997-2002.....	21
3-Les tuberculines disponibles en France.....	36
4-Les médicaments antituberculeux de première ligne.....	50
5-Les médicaments antituberculeux de deuxième ligne.....	52
6-Surveillance minimale du traitement d'une tuberculose pulmonaire.....	59
7-Prévalence de la résistance aux antituberculeux en France.....	61
8-Les deux spécialités du BCG disponibles en France.....	76
9-Les complications locales post-BCG.....	84
10-Les complications générales post-BCG.....	87
11-Résumé de l'estimation du nombre de cas de tuberculose supplémentaires induits par la réduction des activités de vaccination BCG.....	111
12-Infection et vaccins conférant une protection relative contre la tuberculose chez les hommes.....	124
13-Caractéristiques idéales du vaccin antituberculeux.....	126

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE

ADN : Acide Désoxyribnucléique

ARN : Acide Ribonucléique

BAAR : Bactéries Acido-Alcool Résistantes

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BK : Bacille de Koch

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNR : Centre National de Référence

CSHPPF : Comité Supérieur d'Hygiène Publique de France

CSP : Code de la Santé Publique

DDA : Diméthyl-Dioctadecylammonium Bromide

DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales

DGS : Direction Générale de la Santé

DOTS : Directly Observed Therapy Short course treatment

DPP : Dérivé Protéique Purifié

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

IDR : Intra-Dermo-Réaction

IFN γ : Interféron-gamma

IL : Interleukine

InVS : Institut de Veille Sanitaire

LCR : Ligase Chain Reaction

MCP : Monocyte Chemoattractant Protein

MISP : Médecin Inspecteur de la Santé Publique

MPL : Mono-Phosphoryl-Lipid

NFS : Numération Formule Sanguine

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCT : Réaction Cutanée à la Tuberculine

RFLP : Polymorphisme de Longueur de Fragments de Restriction

SDA : Strand Displacement Amplification (amplification par déplacement de brin)

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

SLAT : Service de Lutte Antituberculeuse

TNF α : Tumor Necrosis Factor-alpha

UE : Union Européenne

UICTMR : Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires

UNICEF : United Nations Children's Fund

UV : Ultraviolet

VIH : Virus de l'Immunodéficiency Humaine

VS : Vitesse de Sédimentation

ANNEXES

Art. 7. - Le présent arrêté est applicable aux concours dont la première épreuve se déroulera à compter du 1^{er} août 1996. Est abrogé à la même date l'arrêté du 12 avril 1988 fixant l'organisation, la nature et le programme des épreuves des concours pour l'accès au corps des chiffreurs du ministère des affaires étrangères.

Art. 8. - Le directeur général de l'administration du ministère des affaires étrangères est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 14 août 1996.

Le ministre des affaires étrangères,
Pour le ministre et par délégation :
Par empêchement du directeur général
de l'administration :
Le conseiller des affaires étrangères,
D. PIETTON

Le ministre de la fonction publique,
de la réforme de l'Etat et de la décentralisation,

Pour le ministre et par délégation :
Par empêchement du directeur général
de l'administration et de la fonction publique :

Le sous-directeur,
R. PIGANIOL

Nota. - Les programmes peuvent être consultés au ministère des affaires étrangères (direction générale de l'administration, direction des ressources humaines, bureau des concours et examens professionnels), 23, rue La Pérouse, 75116 Paris.

Arrêté du 29 août 1996 autorisant au titre de l'année 1995 l'ouverture d'un examen professionnel pour l'accès au grade d'officier de protection principal de l'Office français de protection des réfugiés et apatrides (femme ou homme)

NOR : MAEA9620408A

Par arrêté du ministre des affaires étrangères et du ministre de la fonction publique, de la réforme de l'Etat et de la décentralisation en date du 29 août 1996, est autorisée au titre de l'année 1995 l'ouverture d'un examen professionnel en vue de l'établissement du tableau d'avancement au grade d'officier de protection principal de l'Office français de protection des réfugiés et apatrides (femme ou homme).

Le nombre des emplois d'officier de protection principal à pourvoir est fixé à un.

L'épreuve orale de sélection professionnelle se déroulera à partir du 10 décembre 1996. Les candidatures, établies sur papier libre, sont reçues à l'Office français de protection des réfugiés et apatrides (service du personnel, bureau des concours), jusqu'au 8 novembre 1996 inclus, terme de rigueur. Seule est prise en compte la date d'arrivée des plis à ce bureau.

MINISTÈRE DU TRAVAIL ET DES AFFAIRES SOCIALES

Décret n° 96-775 du 5 septembre 1996 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux B.C.G. et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

NOR : TASP9622727D

Le Premier ministre,
Sur le rapport du ministre du travail et des affaires sociales,
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 215 à L. 220 ;
Vu le code de la famille et de l'aide sociale ;
Vu la loi n° 75-535 du 30 juin 1975 modifiée relative aux instructions sociales et médico-sociales ;
Vu les avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section de la prophylaxie des maladies transmissibles, du 8 septembre 1994 et du 10 mai 1995 ;
Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Art. 1^{er}. - Il est inséré dans le livre III du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) un titre I^{er} intitulé Lutte contre la tuberculose et comprenant un chapitre I^{er} ainsi rédigé :

« *Chapitre I^{er}*

« *Prophylaxie*

« *Art. R. 215-1.* - Sont soumis à la vaccination obligatoire par le vaccin antituberculeux B.C.G. :

« 1^o Les enfants de moins de six ans accueillis :

« *a)* Dans les établissements, services et centres mentionnés à l'article L. 180 ;

« *b)* Dans les écoles maternelles ;

« *c)* Chez les assistantes maternelles ;

« *d)* Dans les pouponnières et maisons d'enfants à caractère sanitaire relevant de l'article L. 199 ;

« *e)* Dans les établissements mentionnés aux 1^o, 2^o et 3^o de l'article 3 de la loi n° 75-535 du 30 juin 1975 relative aux institutions sociales et médico-sociales.

« 2^o Les enfants de plus de six ans, les adolescents et les jeunes adultes qui fréquentent :

« *a)* Les établissements d'enseignement du premier et du second degré ;

« *b)* Les établissements mentionnés aux 1^o, 2^o, 3^o et 4^o de l'article 3 susmentionné de la loi n° 75-535 du 30 juin 1975.

3^o Les étudiants en médecine, en chirurgie dentaire et en pharmacie ainsi que les élèves sages-femmes et les personnes qui sont inscrites dans les écoles et établissements préparant aux professions de caractère sanitaire ou social énumérées ci-après :

« *a)* Professions de caractère sanitaire :

« - aides-soignants ;

« - ambulanciers ;

« - audio-prothésistes ;

« - auxiliaires de puériculture ;

« - ergothérapeutes ;

« - infirmiers ;

« - techniciens d'analyses biologiques ;

« - manipulateurs d'électro-radiologie médicale ;

« - masseurs-kinésithérapeutes ;

« - orthophonistes ;

« - orthoptistes ;

« - pédicures-podologues ;

« - psychomotriciens.

« *b)* Professions de caractère social :

« - aides médico-psychologiques ;

« - animateurs socio-éducatifs ;

« - assistants de service social ;

« - conseillers en économie sociale et familiale ;

« - éducateurs de jeunes enfants ;

« - éducateurs spécialisés ;

« - éducateurs techniques spécialisés ;

« - moniteurs-éducateurs ;

« - travailleuses familiales.

« *Art. R. 215-2.* - Sont également soumis à la vaccination obligatoire par le vaccin antituberculeux B.C.G. :

« 1^o Les personnes qui exercent une activité professionnelle dans les établissements ou services mentionnés au 1^o de l'article R. 215-1 ainsi que les assistantes maternelles ;

« 2^o Les personnes qui exercent une activité professionnelle dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale ;

« 3^o Les personnels des établissements pénitentiaires, des services de probation et des établissements ou services de la protection judiciaire de la jeunesse ;

« 4^o Le personnel soignant des établissements, services ou structures énumérés ci-après ainsi que les personnes qui, au sein

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE

Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R. 3112-2 et R. 3112-4 du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

NOR : SANP0421820D

Le Premier ministre,
Sur le rapport du ministre de la santé et de la protection sociale,
Vu le code de la santé publique, notamment l'article L. 3112-1 ;
Vu les avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 21 juin 2002, du 15 novembre 2002 et du 14 mars 2003 ;
Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète :

Art. 1^{er}. – Il est ajouté à l'article R. 3112-2 du code de la santé publique un 5° ainsi rédigé :

« 5° Les sapeurs-pompiers des services d'incendie et de secours. »

Art. 2. – L'article R. 3112-4 du code de la santé publique est rédigé comme suit :

« *Art. R. 3112-4.* – Sont considérées comme ayant satisfait à l'obligation de vaccination par le vaccin antituberculeux BCG les personnes apportant la preuve écrite de cette vaccination. Satisfont également à cette obligation les étudiants énumérés au C de l'article R. 3112-1 et les personnes mentionnées à l'article R. 3112-2 qui présentent une cicatrice vaccinale. Un arrêté du ministre chargé de la santé après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France détermine les conditions dans lesquelles la cicatrice peut être considérée comme une preuve d'une vaccination par le BCG. »

Art. 3. – Le ministre de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche, le ministre de l'intérieur, de la sécurité intérieure et des libertés locales, le ministre de l'emploi, du travail et de la cohésion sociale, le garde des sceaux, ministre de la justice, la ministre de la défense, le ministre de la santé et de la protection sociale, la ministre de la famille et de l'enfance, le ministre délégué à l'intérieur, porte-parole du Gouvernement, et le ministre délégué aux anciens combattants sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 30 juin 2004.

JEAN-PIERRE RAFFARIN

Par le Premier ministre :

*Le ministre de la santé
et de la protection sociale,*
PHILIPPE DOUSTE-BLAZY

*Le ministre de l'éducation nationale,
de l'enseignement supérieur
et de la recherche,*
FRANÇOIS FILLON

*Le ministre de l'intérieur,
de la sécurité intérieure
et des libertés locales,*
DOMINIQUE DE VILLEPIN

*Le ministre de l'emploi, du travail
et de la cohésion sociale,*
JEAN-LOUIS BORLOO

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE

Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques

NOR : SANP0422512A

Le ministre de la santé et de la protection sociale,

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 3112-1 et R. 3112-1 à R. 3112-5 ;

Vu le décret n° 2002-194 du 11 février 2002 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier ;

Vu les avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, du 21 juin 2002, du 15 novembre 2002 et du 14 mars 2003,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Les contre-indications mentionnées à l'article R. 3112-3 du code de la santé publique sont les suivantes :

- contre-indications définitives : déficits immunitaires congénitaux ou acquis, notamment dus au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- contre-indications temporaires : dermatoses étendues en évolution.

Un enfant né de mère infectée par le virus de l'immunodéficience humaine présente une contre-indication au vaccin BCG aussi longtemps que la preuve de sa non-infection par le VIH n'a pas été faite.

Art. 2. – La vaccination par le vaccin antituberculeux BCG n'a pas lieu d'être réalisée chez les personnes dont l'intradermoréaction à la tuberculine est positive selon les critères définis à l'article 3.

Il n'y a pas lieu de revacciner une personne ayant eu une première vaccination, même en cas d'intradermoréaction à la tuberculine négative.

La technique vaccinale de référence se fait par voie intradermique selon une posologie adaptée à l'âge. Toutefois, chez l'enfant jusqu'à trois ans, la vaccination par multipuncture peut être utilisée.

Conformément à l'article R. 3112-4 du code de la santé publique, les personnes pour lesquelles la cicatrice vaccinale est considérée comme une preuve de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG sont les personnes nées après la suspension de l'obligation de vaccination antivariolique par la loi n° 79-520 du 2 juillet 1979 relative à la vaccination antivariolique. Ne sont pas admises à présenter cette preuve les personnes mentionnées aux articles D. 3111-19 et D. 3111-20.

Art. 3. – L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 ml de tuberculine PPD (dérivé protéinique purifié), soit 5 unités de tuberculine liquide. La lecture se fait quarante-huit à soixante-douze heures plus tard, par la mesure du diamètre de l'induration en millimètres. Le seuil de positivité est de 5 millimètres ; en dessous de 5 millimètres, l'intradermoréaction est considérée comme négative. Toute positivité de l'IDR ou toute augmentation d'au moins 10 millimètres du diamètre de l'induration par rapport à une IDR antérieure impose des investigations complémentaires à la recherche d'une tuberculose infection ou d'une tuberculose maladie.

L'IDR n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG.

Elle doit être pratiquée :

1° Pour vérifier l'absence de tuberculose infection ou de tuberculose maladie avant la primovaccination. Toutefois, les nouveau-nés sont vaccinés sans test préalable ;

2° Dans l'enquête autour d'un cas de tuberculose ;

3° Comme aide au diagnostic de la tuberculose ;

4° Comme test de référence dans le cadre de la surveillance des membres des professions énumérées aux articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du code de la santé publique.

Art. 4. – La vaccination et l'intradermoréaction sont réalisées par un médecin, un infirmier ou une infirmière, dans les conditions prévues par le décret du 11 février 2002 susvisé. La lecture de l'intradermoréaction est faite par un médecin.

Les modalités et les résultats quantitatifs des intradermoréactions tuberculiques, les modalités techniques de la vaccination ainsi que le numéro de lot et la date de péremption du vaccin doivent être consignés sur le carnet de santé ou, à défaut, sur un carnet de vaccination ou l'équivalent.

Art. 5. – L'arrêté du 5 septembre 1996 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques est abrogé.

Art. 6. – Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 13 juillet 2004.

Pour le ministre et par délégation :
Par empêchement du directeur général
de la santé :

*Le chef du service prévention,
programmes de santé et gestion des risques,
adjoint au directeur général de la santé,*
Y. COCUIN

Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la revaccination par le BCG

Séance du 21 juin 2002

Après avoir pris connaissance du rapport, annexé à cet avis, du groupe de travail du Comité Technique des Vaccinations, approuvé le 23 mai 2002, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France émet l'avis suivant :

1) En ce qui concerne la revaccination par le BCG

Considérant :

- Que les données disponibles dans la littérature internationale - y compris les plus récentes - ne sont pas en faveur de l'intérêt de la revaccination BCG.
- Que l'OMS, à la suite d'une synthèse de la littérature sur la revaccination par le BCG en 1995 conclut que *"Chez les sujets vaccinés par le BCG, la revaccination n'est pas recommandée et aucun résultat scientifique ne confirme l'utilité de cette pratique. Les revaccinations multiples ne sont jamais indiquées"*.
- Que, selon les estimations de l'InVS, le nombre de cas de tuberculose évités chaque année par la revaccination serait très faible, même selon le scénario le plus favorable à la revaccination (de l'ordre d'une dizaine de cas évités).
- Que les données de surveillance mettent en évidence une baisse importante de l'incidence de la tuberculose en France qui est passée de 60 à 11,2 cas pour 100 000 habitants entre 1972 et 2000 et un taux faible et stable de souches de *Mycobacterium tuberculosis* multi-résistantes (0,8 % en 1998), rendant compte d'une diminution du risque représenté par la tuberculose
- Qu'aucun pays comparable d'Europe occidentale ne recommande plus la revaccination BCG

Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France recommande la suppression de toute revaccination par le BCG en population générale (les membres des professions à caractère sanitaire et social feront l'objet de recommandations particulières)

2) En ce qui concerne les tests tuberculiques systématiques :

Considérant

- que les données disponibles ne montrent pas de lien entre réaction tuberculique et protection vaccinale conférée par le BCG
- que la connaissance du résultat d'un test tuberculique ancien est rarement déterminante pour la conduite à tenir dans le cadre du dépistage autour d'un cas de tuberculose
- qu'il est utile de disposer d'une stratégie cohérente et simple réservant les tests tuberculiques au diagnostic des infections tuberculeuses
- que la place de la pratique des tests tuberculiques dans les investigations menées autour d'un cas de tuberculose doit être réaffirmée

Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France recommande la suppression de tous les tests tuberculiques systématiques. Cependant, les tests tuberculiques sont toujours

recommandés avant la primo vaccination par le BCG sauf chez les nouveau-nés. Dans les autres cas les tests tuberculiques doivent être réservés à la démarche diagnostique.

3) En ce qui concerne l'investigation autour d'un cas de tuberculose, il existe un guide spécifique en cours d'actualisation

4) Concernant les membres des professions à caractère sanitaire ou social visées à l'Article 215-2 du Code de la Santé Publique, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France travaille actuellement sur l'opportunité de la suppression de la revaccination BCG ainsi que sur les modalités du suivi tuberculique.

Cet avis ne peut être diffusé que dans son intégralité, sans suppression, ni ajout.

**Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la
revaccination par le BCG et aux modalités de surveillance des
professionnels exposés à la tuberculose.
(Séance du 15 Novembre 2002)**

Considérant l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France du 21 Juin 2002 relatif à la revaccination par le BCG et après avoir pris connaissance du rapport du groupe de travail "tuberculose", le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France émet l'avis suivant :

1) En ce qui concerne la revaccination par le BCG pour les membres des professions énumérées aux articles R. 215-1 (3°) et R. 215-2 du code de la santé publique:

Considérant :

- que les arguments énoncés pour la population générale concernant la suppression de la revaccination par le BCG s'appliquent aux professionnels exposés,
- que les mesures de protection environnementale ont démontré leur efficacité et que leur intérêt doit être réaffirmé,
- que la revaccination par le BCG interférant avec l'interprétation de l'intradermoréaction (IDR), celle-ci se trouvera facilitée,

le Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France recommande la suppression de toute revaccination par le BCG pour les membres des professions sus-citées. Il recommande, sauf contre-indication médicale reconnue (art.L3112-1), le maintien de l'obligation d'une primo-vaccination par le BCG à l'embauche pour le personnel non vacciné ou n'apportant pas la preuve d'une vaccination antérieure (document écrit ou cicatrice vaccinale), lorsque le résultat de l'IDR de référence à l'embauche montre une réaction cutanée inférieure à 5 mm.

2) En ce qui concerne les modalités de surveillance des professions exposées :

le Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France considère :

- qu'il reviendra, pour les professions visées aux articles R. 215-1 et R. 215-2 du Code de la Santé Publique, au médecin du travail de participer, sous la responsabilité de l'employeur, à la démarche d'évaluation du risque vis-à-vis de la tuberculose en fonction du lieu et de la spécificité du poste de travail du professionnel exposé, et de pratiquer une surveillance en suivant les recommandations applicables au secteur correspondant¹.

¹ On définit par :

-**secteur à risque élevé** un lieu délimité où sont accueillis au moins 5 patients tuberculeux bacillifères par an, ou un lieu délimité où sont manipulés régulièrement des prélèvements potentiellement contaminés par *Mycobacterium tuberculosis*.

-**secteur à risque intermédiaire** un lieu délimité accueillant de 2 à 4 patients tuberculeux bacillifères par an.

-**secteur à risque faible** un lieu délimité accueillant moins de 2 patients tuberculeux bacillifères par an.

- qu'en dehors des structures de santé, cette évaluation devra prendre en compte l'épidémiologie de la tuberculose dans les populations accueillies (foyers d'hébergement, prisons, expatriés en pays d'endémie...).
- qu'une IDR de référence devra être systématiquement pratiquée à l'embauche et son résultat consigné dans le dossier de médecine du travail, ainsi qu'un cliché radiologique pulmonaire. Les antécédents éventuels de tuberculose et le(s) BCG antérieurement pratiqué(s) sera/seront également consigné(s) à l'embauche.
- que dans les secteurs à risque faible, les recommandations sont les mêmes qu'en population générale (pas de surveillance systématique, ni par IDR, ni par radiographie) et qu'en présence d'un cas ponctuel de tuberculose bacillifère, des mesures particulières devront être prises, conformément aux recommandations officielles.
- que dans les secteurs à risque élevé, il n'y a pas lieu de faire une enquête autour d'un cas (sauf s'il s'agit d'une épidémie nosocomiale ou d'une souche multi-résistante). Une radiographie pulmonaire devra être faite tous les 1 à 2 ans, la surveillance par IDR devra être effectuée tous les 2 ans si l'IDR de référence est inférieure ou égale à 10 mm.
- que dans les secteurs à risque intermédiaire, le médecin du travail devra adopter la surveillance recommandée pour le secteur à risque élevé ou à risque faible en fonction de l'évaluation locale du risque et des mesures de prévention mises en place.

Cet avis ne peut être diffusé que dans son intégralité, sans suppression, ni ajout.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

✓ Articles de périodiques :

1. AL-BHLAL L.A. Pathologic Findings for Bacille Calmette-Guérin Infections in Immunocompetent and Immunocompromised Patients.
Am J Clin Pathol, 2000, **113(5)** : 703-708.
2. AL JARAD N., EMPEY D.W., DUCKWORTH G. Administration of the BCG vaccination using the multipuncture method in schoolchildren : a comparison with the intradermal method.
Thorax, 1999, **54(9)** : 762-764.
3. AL-KASSIMI F.A., AL-HAJJAL M.S., AL-ORAINY I.O., BAMBBOYE E.A. Does the Protective Effect of Neonatal BCG Correlate with Vaccine included Tuberculin Reaction ?
Am J Respir Crit Care Med, 1995, **152** : 1575-1578.
4. BARBAUD A., SCHMUTZ J.L., MOUGEOLLE J.M. Réactions immuno-allergiques cutanées dues aux vaccins.
Ann Dermatol Venereol, 1995, **122(3)** : 129-138.
5. BENAMAR F., LOUPI E. Mésusage et/ou surdosage de vaccin BCG : suivi et bilan de 4 ans de notification spontanée.
Thérapie, 2001, **56(6)** : 739-742.
6. BONNAUD F., ZIGANI A. Tuberculose.
Rev Prat, 2002, **52(16)** : 1809-1820.
7. BREWER M.A., EDWARDS K.M., PALMER P.S., HINSON H.P. Bacille Calmette-Guérin Immunization in Normal Healthy Adults.
J Infect Dis, 1994, **170(2)** : 476-479.

8. BRICKS L.F. Percutaneous or intradermal BCG vaccine ?
J Pediatr (Rio J), 2004, **80(2)** : 93-98.
9. CASANOVA J.L., BLANCHE S., EMILE J.F., JOUANGUY E. Idiopathic Disseminated Bacillus Calmette-Guérin Infection : A French National Retrospective Study.
Pediatrics, 1996, **98** : 774-778.
10. CASTAÑÓN-ARREOLA M., LÓPEZ-VIDAL Y. A second-generation anti TB vaccine is long overdue.
Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2004, **3(1)** : 1-10.
11. CHE D., CAMPESE C., DECLUDT B. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2002.
Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 2004, **4** : 13-16.
12. COLDITZ G.A., BERKEY C.S., MOSTELLER F. *et al.* The Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination of Newborns and Infants in the Prevention of Tuberculosis : Meta-analysis of the Published Literature.
Pediatrics, 1995, **96(1)** : 29-35.
13. COLDITZ G.A., BREWER T.F., BERKEY C.S. *et al.* Efficacy of BCG Vaccine in the Prevention of Tuberculosis : Meta-analysis of the Published Literature.
JAMA, 1994, **271(9)** : 698-702.
14. COLLINS D.M. New tuberculosis vaccines based on attenuated strains of the *Mycobacterium tuberculosis* complex.
Immunol Cell Biol, 2000, **78(4)** : 342-348.
15. COLLINS H.L., KAUFMANN H.E. Prospects for better tuberculosis vaccines.
Lancet Infect Dis, 2001, **1(1)** : 21-28.

16. DAOUD W. Control of an outbreak of BCG complication in Gaza.
Respirology, 2003, **8(3)** : 376-378.
17. DESGRANDCHAMPS D., ZELLWEGER J.P., RIEDER H., ALTPETER E.,
HELBLING P. Nouvelles recommandations suisses en matière de vaccination par
BCG.
Questions au spécialiste, 2003, **14(2)** : 41-45.
18. DYE C., GARNETT, G.P., SLEEMAN K., WILLIAMS B.G. Prospects for worldwide
control under the WHO DOTS strategy.
Lancet, 1998, **352(9144)** : 1886-1890.
19. VON REYN C.F., VUOLA J.M. New vaccines for the Prevention of Tuberculosis.
Clin Infect Dis, 2002, **35(4)** : 465-474.
20. GROSSET J. Quelle(s) stratégie(s) pour l'éradication de la tuberculose.
Bull Acad Natl Med, 1999, 183(7) : 1317-1332.
21. GUERIN N., LEVY-BRUHL D., PICOLET H. Les tests tuberculiques cutanés par
voie intradermique : comparaison des tuberculines RT23 et Mérieux dans différentes
populations.
Med Mal Infect, 1995, **25** : 402-405.
22. HORWITZ M.A., HARTH G. A New Vaccine against Tuberculosis Affords Greater
Survival after Challenge than the Current Vaccine in the Guinea Pig Model of
Pulmonary Tuberculosis.
Infect Immun, 2003, **71(4)** : 1672-1679.
23. INFUSO A., ANTOINE D., BARBOZA P., FALZON D. Surveillance de la résistance
aux antituberculeux en Europe, 1999.
Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2002, **44** : 219-222.

24. JEENA P.M., CHLAGAN M.K., TOPLEY J., COOVADIA H.M. Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull World Health Organ*, 2001, **79(4)** : 337-343.
25. KOUL A., HERGET T., KLEBL B., ULLRICH A. Interplay between mycobacteria and host signalling pathways. *Nat Rev Microbiol*, 2004, **2(3)** : 189-202.
26. LAGRANDERIE M.R., BALAZUC A.M., DERIAUD E., LECLERC C.D., GHEORGHIU M. Comparison of Immune Responses of Mice Immunized with Five Different *Mycobacterium Bovis* BCG Vaccine Strains. *Infect Immun*, 1996, **64(1)** : 1-9.
27. LEUNG C.C., TAM C.M., CHAN S.L., CHAN-YEUNG M., CHAN C.K., CHANG K.C. Efficacy of the BCG revaccination programme in a cohort given BCG vaccination at birth in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, **5(12)** : 1161-1162.
28. LEVY-BRUHL D., BARRAULT Y., DECLUDT B., SCHWOEBEL V. BCG et tests tuberculiques : évolutions de la politique vaccinale française. *Archives de pédiatrie*, 2003, **10** : 482-486.
29. LOTTE A., WASZ-HOCKERT O., POISSON N., DUMITRESCU N., VERRON M., COUVET E.. BCG complications. *Adv Tuberc Res*, 1984, **21** : 107-245.
30. NICOLET G., ROCHAT T., ZELLWEGER J.P. Traitement de la tuberculose. *Forum Med Suisse (Genève)*, 2003, **22** : 506-516
31. PORTEL L., SALAMON M., PASQUET S. Enquête sur les cas de primo-infection tuberculeuse dans le département de la Gironde. *Rev Mal Respir*, 1999, **16(5)** : 823-838.

32. RODRIGUES L.C., DIWAN V.K., WHEELER J.G. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and military tuberculosis : a meta-analysis.
Int J Epidemiol, 1993, **22(6)** : 1154-1158.
33. ROMANUS V., FASTH A., TORDAI P., WIHOLM B.E. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331 : implications for the vaccination policy in Sweden.
Acta Paediatr, 1993, **82(12)** : 1043-1052.
34. ROMANUS V., SVENSSON A., HALLANDER H.O. The impact of changing BCG Coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989.
Tuber Lung Dis, 1992, **73(3)** : 150-161.
35. SALIOU P., AJJAN N., GUERIN N. Efficacité et tolérance des vaccinations chez les prématurés.
Arch Pediatr, 2002, **9(6)** : 629-637.
36. STERNE J.A., RODRIGUES L.C., GUEDES I.N. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination ?
Int J Tuberc lung Dis, 1998, **2(3)** : 200-207.
37. STEWART G.R., ROBERTSON B.D., YOUNG D.B. Tuberculosis : a problem with persistence.
Nat Rev Microbiol, 2003, **1(2)** : 97-105.
38. TALA-HEIKKILÄ M.M., TUOMINEN J.E., TALA E.O. Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence.
Am J Respir Crit Care med, 1998, **157** : 1324-1327.

39. TRNKA L., DANKOVA D., SVANDOVA E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination.
- Tuber Lung Dis*, 1993, **74(3)** : 167-172.
40. TRNKA L., DANKOVA D., ZITOVA J. *et al.* Survey of BCG vaccination policy in Europe : 1994-96.
- Bull World Health Organ*, 1998, **76(1)** : 85-91.
41. VAN CREVEL R., OTTENHOFF T.H., VAN DER MEER J.W. Innate Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*.
- Clin Microbiol Rev*, 2002, **15(2)** : 294-309.
42. VITTORI F., GROSLAFEIGE C. Le lupus tuberculeux post-BCG. Une complication rare de la vaccination.
- Arch Pediatr*, 1996, **3(5)** : 457-459.
43. VOISIN C. Eradication de la tuberculose : perspective réaliste ou utopie ?
- Rev Prat*, 2000, **50(11)** : 1168-1170.
44. WANG L., TURNER M.O., ELWOOD R.K., SCHULZER M., FITZGERALD J.M. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements.
- Thorax*, 2002, **57(9)** : 804-809.
45. WILSON M.E., FINEBERG H.V., COLDITZ G.A. Geographic latitude and the Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin Vaccine.
- Clin Infect Dis*, 1995, **20(4)** : 982-991.
46. ZHANG L.X., TU D.H., HE G.X. Risk of Tuberculosis Infection and Tuberculous Meningitis after Discontinuation of Bacillus Calmette-Guerin in Beijing.
- Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **162** : 1314-1317.

▪ Anonymes:

47. 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 (CSHPPF).
Rev mal Respir, 2003, **20** : 7S13-7S106
48. Le BCG en France.
La Revue Prescrire, 2003, **239** : 352-370.
49. Tuberculose en France : la situation aujourd'hui.
Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2003, **10-11** : 53-68.
50. Numéro double consacré à la tuberculose.
Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2002, **16-17** : 65-75.
51. Supplementary information on vaccine safety, Part 2 : Background rates of adverse events following immunization. Department of vaccines and biologicals.
Wkly Epidemiol Rec, 2000.
52. Fifteen year follow up of trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Tuberculosis Research Centre (ICMR), Chennai.
Indian J Med Res, 1999, **110** : 56-69.
53. Traitement de la tuberculose. Un protocole bien standardisé.
La revue Prescrire, 1999, **203** : 123-124.
54. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Karonga Prevention Trial Group.
Lancet, 1996, **348(9019)** : 17-24.
55. Le hasard, l'observation et la pugnacité.
La Revue Prescrire, 1995, **15(154)** : 635-636.

56. Global tuberculosis programme and global programme on vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis.

Wkly Epidemiol Rec, 1995, **70(32)** : 229-231.

57. Criteria for discontinuation of vaccination programme using Bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.

Tuber Lung Dis, 1994, **75(3)** : 179-180.

✓ **Suppléments de périodiques :**

58. BREWER T.F. Preventing Tuberculosis with Bacillus Calmette-Guérin Vaccine : A Meta-Analysis of the Literature.

Clin Infect Dis, 2000, **31**, Suppl.III : S64-S67.

59. FINE P.E. The BCG Story : lessons from the past and implications for the future.

Rev. Infect. Dis, 1989, **11**, Suppl.II : S353-S359.

60. FITZGERALD J.M. Management of Adverse Reactions to Bacille Calmette-Guérin vaccine.

Clin Infect Dis, 2000, **31**, Suppl.XIII : S75-S76

61. OLIVIER C. L'intradermoréaction à la tuberculine.

Arch Pédiatr, 2000, **7**, Suppl III : S559-S564.

✓ **Ouvrages :**

62. BLOOM B.R. Tuberculosis : pathogenesis, protection, and control. *ASM Press*, Washington, 1994.

63. BOUVET E., REGNIER B., VILDE J.L., YENI P. Tuberculose : une maladie toujours d'actualité. *Editions Médicales et Scientifiques*, 2002.

64. BARRAULT Y.,DECLUDT B.,LEVY-BRUHL D.,SCHWOEBEL V. Impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France. Revue de la littérature et analyse des données disponibles. Institut de Veille Sanitaire. *Imprimé par Maulde et Renou*, Juillet 2001.

65. Anonymes. VIDAL Le Dictionnaire, *Editions du Vidal*, Paris, 2004.

66. Surveillance de la tuberculose. Interview du Pr Christian Perrone, Président du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF).
MDO infos : la lettre d'information, Institut de Veille Sanitaire, 3 juin 2003.

✓ **Thèses :**

67. BOUDRIE H. Les complications cutanées du BCG.
Thèse de Médecine. Université de Limoges, 2002.

68. CAMUS C. Le BCG : les différentes politiques vaccinales. Faut-il interrompre la vaccination par le BCG en France ?
Thèse de Médecine. Université d'Aix Marseille II, 2002.

69. GRAS C. Les complications pulmonaires du BCG.
Thèse de médecine. Université Claude Bernard. Lyon I, 2001.

✓ **Colloques, Actes de colloques :**

▪ Anonymes :

70. La tuberculose en France en l'an 2000. Institut de Veille Sanitaire, Conseil Général de Gironde.
Actes du colloque, 2000

71. Colloque du réseau tuberculose. Epidémiologie clinique, moléculaire et perspectives vaccinales. A l'initiative du Ministère de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie.

✓ **Sites internet :**

72. www.citoyendeurope.org/debat/vih/information.htm

73. <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/remicade/indremic.htm>

74. http://www.stoptb.org/world.tb.day/WTBD_2003/Final_FactSheets_French.pdf



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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.



BASTIDE Laure

La vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) en France, ou pourquoi ses limites pourraient la conduire à une modification de sa politique d'application vaccinale.

RESUME :

Bien que le BCG soit le vaccin le plus utilisé au monde, son efficacité sur la protection contre *Mycobacterium tuberculosis* est lourdement remise en question.

Après un rappel sur la tuberculose et sur ses moyens de prise en charge, voici une synthèse de la littérature tentant d'évaluer les intérêts d'une vaccination systématique par le BCG dans un pays où l'incidence de la tuberculose est faible et très orientée vers des populations à risques bien déterminés.

MOTS-CLES :

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| - Bacille de Calmette et Guérin | - Efficacité vaccinale |
| - Tuberculose | - Effets indésirables |
| - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | - Lutte antituberculeuse |

JURY :

Monsieur le Professeur E DROUET – Président du jury

Madame le Professeur R GRILLOT

Monsieur le Professeur C PISON

Monsieur le Professeur JP BRION

ADRESSE DE L'AUTEUR :

BASTIDE Laure

18 rue Lachmannn

38000 GRENOBLE