



HAL
open science

État des lieux de la tuberculose maladie en Gironde de 2014 à 2016 d'après les données du centre de lutte anti-tuberculeuse de Bordeaux

Julie Leitao

► **To cite this version:**

Julie Leitao. État des lieux de la tuberculose maladie en Gironde de 2014 à 2016 d'après les données du centre de lutte anti-tuberculeuse de Bordeaux . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01615885

HAL Id: dumas-01615885

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01615885>

Submitted on 12 Oct 2017

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

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

UNIVERSITE DE BORDEAUX

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse n° 156

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

le 4 octobre 2017

par **LEITAO Julie**

Née le 11 janvier 1989 à Moulins

**Etat des lieux de la tuberculose maladie en Gironde de 2014 à 2016
d'après les données du centre de lutte anti-tuberculeuse de Bordeaux**

Directeur de thèse

Madame le Docteur RECEVEUR Marie-Catherine

Monsieur le Professeur MALVY Denis

Président du jury

Monsieur le Professeur NEAU Didier

Membre du jury

Monsieur le Professeur CAZANAVE Charles

Membre du jury

Monsieur le Maître de conférences associé MONTARIOL Yves

Membre du jury

Madame le Docteur ELIA Sandrine

Membre du jury

UNIVERSITE DE BORDEAUX

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse n° 156

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

le 4 octobre 2017

par **LEITAO Julie**

Née le 11 janvier 1989 à Moulins

**Etat des lieux de la tuberculose maladie en Gironde de 2014 à 2016
d'après les données du centre de lutte anti-tuberculeuse de Bordeaux**

Directeur de thèse

Madame le Docteur RECEVEUR Marie-Catherine

Monsieur le Professeur MALVY Denis

Président du jury

Monsieur le Professeur NEAU Didier

Membre du jury

Monsieur le Professeur CAZANAVE Charles

Membre du jury

Monsieur le Maître de conférences associé MONTARIOL Yves

Membre du jury

Madame le Docteur ELIA Sandrine

Membre du jury

Remerciements

A Monsieur le Professeur Denis MALVY,

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Maître de conférences associé Yves MONTARIOL,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur et juge de cette thèse. Je vous remercie pour vos remarques qui m'ont permis d'avancer dans mon travail.

A Monsieur le Professeur Didier NEAU,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail et ce, dans ce délai si court. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE,

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Je te remercie pour tes enseignements et ta disponibilité dans ton travail.

A Madame le Docteur Sandrine ELIA,

Je te remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Je te remercie pour ta bienveillance et ton aide ainsi que ton accueil au sein de la MDS.

A Madame le Docteur Marie-Catherine RECEVEUR,

Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail et de m'avoir accompagné au cours de ces longs mois. Je vous remercie de m'avoir fait partager votre envie et votre motivation dans votre travail. Et je vous suis reconnaissante de votre soutien pour la suite de mon projet professionnel.

A toute l'équipe du CLAT de Gironde,

Je vous remercie infiniment pour votre accueil souriant, votre aide, pour m'avoir toujours trouvé une place dans votre petit bureau. Et merci à Marie-Hélène qui fut la première à m'accueillir chaleureusement et qui m'a présenté à toute l'équipe.

A toutes les équipes qui m'ont accueillie au cours de mon internat, qui m'ont formée et ont conforté mon envie de faire ce métier.

A mes parents, vous m'avez toujours soutenue et vous m'avez toujours laissé le choix dans ma vie. Je vous remercie d'avoir toujours cru en moi.

Maman, je te remercie pour ta patience, ton soutien tout au long de ces années d'études et pour ta relecture bienveillante de ce travail.

A Céline, ma grande sœur, merci de m'avoir montré la voie des études. Merci de m'avoir encouragée et pour ton aide dans la finalisation de ce travail. Merci pour les fous rires. A Jeanne, à Martin.

A mes grands-parents, je vous remercie pour votre enthousiasme et pour avoir toujours cru en moi.

A mes amis de Moulins et de Clermont, merci d'être toujours là et pour tous ces bons moments.

A mes amis de la fac, merci pour ces belles années qui continuent encore.

A Ele, merci pour les années moulinoises et clermontoises, merci de m'avoir toujours épaulée.

A Charlotte, Pau, Amou, Dax, l'internat a pris une autre saveur grâce à toi.

A Adé, Caro et Laura, « les copines du volley », merci d'être toujours là dans les bons et mauvais moments depuis toutes ces années. Merci de partager tout ça avec moi.

A Vincent, merci pour tout ce que tu m'apportes, merci d'être à mes côtés, toujours enthousiaste. Merci de m'avoir toujours soutenue, de m'apaiser quand j'en ai besoin. J'espère que l'aventure continuera encore longtemps.

Table des matières

Liste des abréviations	8
Introduction.....	10
Première partie : présentation de la tuberculose	11
I-Histoire de la tuberculose	11
II-Tuberculose maladie	14
A-Physiopathologie	14
B-Signes cliniques	17
C-Examens complémentaires.....	18
a-Imagerie	18
b-Microbiologie	20
2-Techniques d'amplification	22
3-Culture.....	23
D-Traitement	25
a-Tuberculose sensible.....	25
b-Tuberculose MDR (Multi Drug Resistant)	27
c-Tuberculose XDR (Extensively Drug resistant)	28
III-Épidémiologie de la Tuberculose	29
A-Dans le monde	29
B-En France.....	31
III-Infection Tuberculeuse Latente (ITL)	32
A-Définition	32
B-Diagnostic.....	32
a-Intradermoréaction à la tuberculine.....	33
b-Test de libération de l'interféron gamma (IGRA), Quantiféron (QFT)	34
c- Test de libération de l'interféron gamma (IGRA), ELISpot	35
C-Traitement	36
IV-Enquête autour d'un cas (exemple du CLAT de Bordeaux)	37
A-Déroulement de l'enquête	37
B-Exemple d'un cas en Gironde	39
Deuxième partie : Epidémiologie de la Tuberculose en Gironde 2014-2016	41
I-Matériel et méthode.....	41
A-Objectifs principal et secondaires.....	41
B-Critères d'inclusion et méthode	41
II-Résultats.....	42
A-Caractères sociodémographiques	42

a-Sexe	42
b-Age	43
c-Pays de naissance	44
d-Lieu de résidence	45
e-Type de résidence	46
f-Profession	46
B-Caractères médicaux.....	47
a-Comorbidités	47
b-Traitement immunosuppresseur	49
c-Tabagisme.....	50
d-Ethylisme chronique	50
e-Antécédent de tuberculose maladie.....	51
C-Caractères liés à la tuberculose	51
a-Circonstances du diagnostic.....	51
b-Localisation de la tuberculose.....	53
c-Imagerie pulmonaire	54
d-Nature des prélèvements.....	54
e-Examen direct.....	55
f-Culture	56
g- Polymerase Chain Reaction (PCR)	57
h-Sensibilité aux anti-tuberculeux.....	58
D-Cas contacts.....	59
a-Nombre d'infection tuberculeuse latente et de tuberculose maladie par rapport aux cas explorés	59
b-Cadre du contact avec le cas index	59
III-Discussion.....	60
A- Les limites de la méthode	60
B-Evolution de la Tuberculose Maladie en Gironde par rapport aux années précédentes	60
La place de l'immigration	61
Les comorbidités	62
Le diagnostic microbiologique.....	63
C-Evolution du nombre de cas secondaires par rapport aux années précédentes	64
D-Comparaison des données Gironde et France	65
E-Co-infection Tuberculose Maladie et virus de l'immunodéficience humaine	65
F- Tuberculose résistante	66
Conclusion	68

Bibliographie	69
Tableaux et Figures	72
Annexes	74
Annexe 1 : Traitements anti-tuberculeux, posologies et effets indésirables.....	74
Annexe 2 : Fiche de déclaration d'un cas de tuberculose maladie.....	77
Serment médical	78

Liste des abréviations

AME : Aide Médicale d'Etat

ARS : Agence Régionale de Santé

BAAR : Bacille Acido-Alcool Résistant

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CLAT : Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse

CMU : Couverture Médicale Universelle

CMUc : Couverture Médicale Universelle complémentaire

CSHPPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France

CUB : Communauté Urbaine de Bordeaux

DGS : Direction Générale de la Santé

DOM-TOM : Département d'Outre-Mer, Territoire d'Outre-Mer

DOT : Directly Observed Therapy

ECBC : Examen Cyto-Bactériologique des Crachats

ECDC : European Center for Disease prevention and Control

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

IDR : Intra Dermo Réaction

IGRA : Interferon Gamma Release Assay

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISPED : Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement

ITL : Infection Tuberculeuse Latente

LBA : Liquide Bronchiolo-Alvéolaire

MDR : Multi Drug Resistance

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OFII : Office Français de l'Immigration et de l'Intégration

PCR : Polymerase Chain Reaction

SDF : Sans Domicile Fixe

SPLF : Société Pneumologique de Langue Française

TB : Tuberculose

TM : Tuberculose Maladie

TDR : Totally Drug Resistance

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

UE : Union Européenne

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

WHO : World Health Organization

XDR : Extensive Drug Resistance

Introduction

La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique. Avec plus de 10 millions de nouveaux cas par an dans le monde, et plus de 4000 en France elle reste mal connue de la population et des professionnels de santé. La fin de l'épidémie fait partie des objectifs de développement durable établis par les Nations Unis en 2015.

La tuberculose maladie est souvent peu connue des médecins généralistes, ce qui engendre un retard au diagnostic et favorise la transmission de cette maladie contagieuse. En effet, la tuberculose a une évolution insidieuse, le patient lui-même ne consulte souvent pas dès le début et s'en suit régulièrement des semaines d'errance diagnostic. Il est donc important de connaître les premiers symptômes, les facteurs favorisant, mais également les méthodes diagnostiques et les mesures de protection individuelle.

Tous les cas de tuberculose maladie doivent faire l'objet d'une déclaration obligatoire, ceci permet la surveillance mais aussi le déclenchement d'une enquête autour du cas par le centre de lutte anti-tuberculeuse (CLAT). Celle-ci est primordiale pour dépister les infections tuberculeuses latentes et éviter de nouveaux cas de tuberculose maladie. L'équipe du CLAT 33 est plutôt sous-dotée en moyens humains au regard du nombre de cas répertoriés. Depuis la disparition du RTG (réseau tuberculose Gironde, il y a quelques années), plus aucune analyse n'est effectuée à partir du travail de cette équipe. Dans ce contexte et devant les défis rappelés ci-dessus, il nous a semblé pertinent de dresser un état des lieux et de proposer des pistes pour renforcer la prise en charge et/ou le dépistage. L'émergence de souches résistantes est également un nouveau défi.

L'objectif de cette étude est alors de présenter la tuberculose dans sa forme clinique et microbiologique et de dresser un état des lieux de la tuberculose maladie en Gironde de 2014 à 2016 pour améliorer les connaissances et favoriser une détection plus précoce.

Première partie : présentation de la tuberculose

I-Histoire de la tuberculose

Connue depuis des millénaires, des traces incontestables ont été retrouvées aussi bien sur des momies égyptiennes que précolombiennes, cette affection connaît son apogée au début du 19^e siècle. Le nom de tuberculose n'apparaît qu'en 1834.

Nos ancêtres ont connu d'autres appellations telles que « peste blanche », « consommation », terme utilisé car les malades dépérissent lentement comme « consumés » par le mal, ou encore et le plus souvent « phtisie » du grec qui signifie « dépérissement ».

Hippocrate se penche tout particulièrement sur cette affection ; il en dresse les symptômes tels qu'amaigrissement progressif, langueur, toux et sang dans le crachat. Il décrira aussi les autres formes de tuberculose comme la forme osseuse et la forme ganglionnaire.

Si Galien en améliore encore la description, aucune évolution, dans les connaissances transmises de l'Antiquité, ne sera apportée avant le 16^e siècle où la phtisie rejoint momentanément le groupe des maladies infectieuses telles que la variole grâce à Jérôme Fracastor (1486-1553) qui met en évidence le caractère contagieux de la maladie par des micro-organismes.

Durant des siècles les médecins ont cru qu'il s'agissait d'une maladie héréditaire. Fracastor pense comme certains de ses prédécesseurs arabes que la contagion est soit directe soit par l'intermédiaire d'objets ou de linges ayant appartenu au patient atteint et ce même 2 ans après le contact. Révolution très mal perçue à l'époque, si bien qu'il faudra encore attendre 3 siècles pour que l'on admette que les germes responsables de la maladie se transmettent d'un être humain à l'autre par la respiration et le contact prolongé.

Cependant, le Moyen Age ne parle que très peu de la phtisie qui reste une maladie discrète et secondaire puisqu'elle tue de façon plus lente et plus « propre » ; pourtant la population paie un lourd tribut, 1 personne sur 7 décède de cette affection et nul n'est épargné, aussi bien le menu peuple que les nobles sont atteints. Une fois de plus la théorie de contagion est donc mise de côté et les médecins persistent à en ignorer le caractère infectieux et transmissible jusqu'au début du 19^e siècle.

La littérature de l'époque romantique met régulièrement en scène la tuberculose car l'affection touche le plus souvent les jeunes gens et les jeunes filles à l'âge des grands rêves et des grands amours ; la Dame aux camélias en est un exemple connu. Mais la réalité est là aussi, elle emporte Frédéric Chopin, les sœurs Brontë, Mozart, Schiller, Schubert, Tchekhov et bien d'autres.

La révolution industrielle et la surpopulation des villes en ce 19^e siècle va favoriser l'expansion de la maladie, les villes se peuplent à une vitesse vertigineuse, les banlieues regorgent de taudis insalubres, les familles vivent à près de 10 dans une seule pièce dans la misère, sans eau, l'air y est vicié, la promiscuité et la saleté y règnent en maître si bien qu'une personne sur 4 est atteinte de tuberculose pulmonaire.

Et pourtant la panique ne gagne pas la population comme cela s'est vu avec la peste, le choléra ou encore la variole. Le caractère moins brutal de la tuberculose a endormi aussi bien les patients que

les médecins et les administratifs si bien que, même si elle a fait plus de victimes au XIX^e siècle que le choléra, cette maladie n'a dû être déclarée de façon obligatoire qu'à partir de 1964, époque à laquelle il n'y avait plus grand intérêt à imposer cette précaution.

La nature infectieuse de la phtisie est mise en évidence par Laennec au début du 19^e siècle, il décrit la matière grise et semi-transparente qui devient jaune-opaque et ensuite purulente mais ignore toujours son caractère contagieux.

De santé fragile, le Dr Laennec meurt à l'âge de 45 ans. Ironie du sort, la tuberculose qu'il a si bien décrite l'emporte, tout comme elle avait déjà emporté sa mère alors qu'il n'avait que 5 ans.

Alors qu'en Italie et en Espagne, des mesures de protection sont appliquées dès le 17^e siècle pour éviter la contagion, ce n'est qu'en 1865 que la transmissibilité de la tuberculose est mise en évidence dans nos régions par le Dr Villemin (1827-1892). Cette affirmation, très controversée sur le moment va recevoir une confirmation incontournable lorsque, le 24 mars 1882, le chercheur allemand Robert Koch (1843-1910) démontre le rôle du bacille responsable de l'affection, bacille qui porte désormais son nom. A partir de ce moment, les termes phtisie et consommation sont définitivement abandonnés et des mesures d'hygiène sont prises afin de combattre les sources de l'infection telles que l'expectoration des phtisiques.

Les premiers traitements utilisés pour lutter contre la tuberculose sont le broyat de poumon animal, le lait de femme, la prière.

En 1890, Koch décrit une substance capable de guérir la tuberculose : la lymphé de Koch, appelée aussi tuberculine. Cette révélation provoque un mouvement d'injection de masse, on se fait inoculer partout jusqu'à ce que, après une année, l'inefficacité et le danger du nouveau procédé soient démontrés. La réputation du savant est à jamais salie même si, quelques 20 ans plus tard, sa fameuse tuberculine s'avère être un outil de diagnostic quasi incontournable (1,2).

En 1891 est fondée la ligue anti-tuberculeuse française par le Dr Armaingaud. A Bordeaux le premier sanatorium (sanatorium de Feuillas) fait son apparition en 1899. Arcachon, elle, obtient le statut de « station climatique » le 8 Juillet 1914, document signé à l'époque par Mr Poincaré. Puis, suite au rapport sur l'épidémie de la tuberculose du Pr Arnoz, est créée la fédération girondine de lutte contre les maladies respiratoires en 1917 (3).

Au début du XX^e siècle, la tuberculose c'est 150000 morts par an en France et 800 morts à Bordeaux.

La vaccination ayant fait son apparition, les chercheurs se mettent en quête du traitement immunologique de la tuberculose. Le Dr Albert Calmette s'associe au vétérinaire Camille Guérin pour mettre en évidence que la persistance de quelques bacilles vivants peu virulents est probablement la meilleure défense contre la phtisie pulmonaire.

La première injection du bacille de Calmette et Guérin (BCG) a lieu en 1921 ; cette méthode remporte un succès mérité puisqu'elle protège à plus de 80 % contre les formes graves (4).

En 1927 ont lieu les premières campagnes antituberculeuses via l'impression de timbres.



La vaccination est rendue obligatoire en 1950 et ce jusqu'en 2007. Est alors observé un recul considérable de la maladie ; recul sans aucun doute dû à cette vaccination mais également aux mesures sociales telles que l'amélioration du niveau de vie, de l'hygiène, des habitations, à l'isolement des patients atteints en sanatorium et des progrès de la thérapeutique (1,2).

En 1944, est obtenue la première guérison par antibiotique grâce à la Streptomycine aux Etats-Unis. Elle n'arrivera en France qu'en 1947. En 1948, paraît le premier essai randomisé montrant l'efficacité de la Streptomycine. La Rifampicine, elle, apparaît en 1957 aux Etats-Unis et en 1965 en France.

En 1970, c'est la fin des sanatoriums (3).

II-Tuberculose maladie

A-Physiopathologie

La tuberculose est une maladie infectieuse due à une mycobactérie du groupe *Mycobacterium Tuberculosis Complexe*. Le genre *Mycobacterium* est le seul de la famille *Mycobacteriaceae* (Fig1).

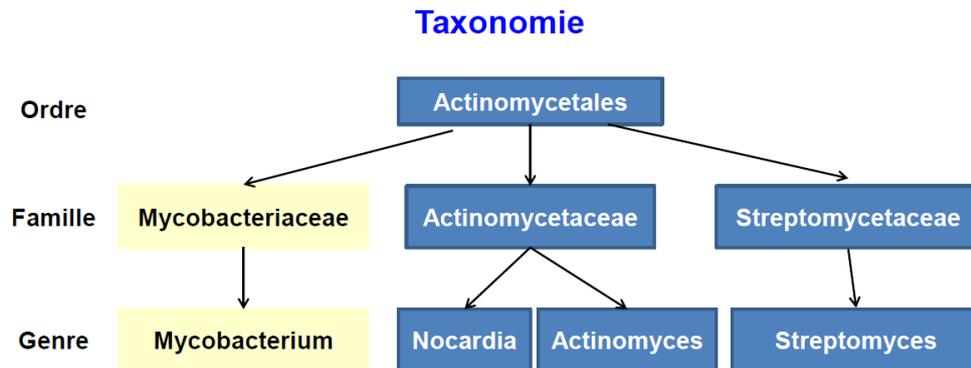


Figure 1 : Taxonomie

Les mycobactéries sont des bacilles aérobies ou microaérophiles immobiles, non ramifiés et ne produisant pas de spore. Elles ont une structure particulière composée d'acides mycoliques (acides gras à longues chaînes) qui par leur forte hydrophobicité sont à l'origine de l'acido-alcool résistance (Figure 2).

Il existe huit espèces dans le groupe *Mycobacterium Complexe Tuberculosis* dont *M.tuberculosis* (ou bacille de Koch, BK) est la plus fréquente (95%). Les autres sont : *M. bovis*, *M.africanum*, *M. bovis BCG*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*.

L'autre groupe est celui des mycobactéries non tuberculeuses ou atypiques qui sont présentes dans l'environnement et qui ne sont pas obligatoirement pathogènes.

La paroi de ces mycobactéries constitue un facteur de virulence majeur et contribue à la résistance intrinsèque aux antibiotiques.

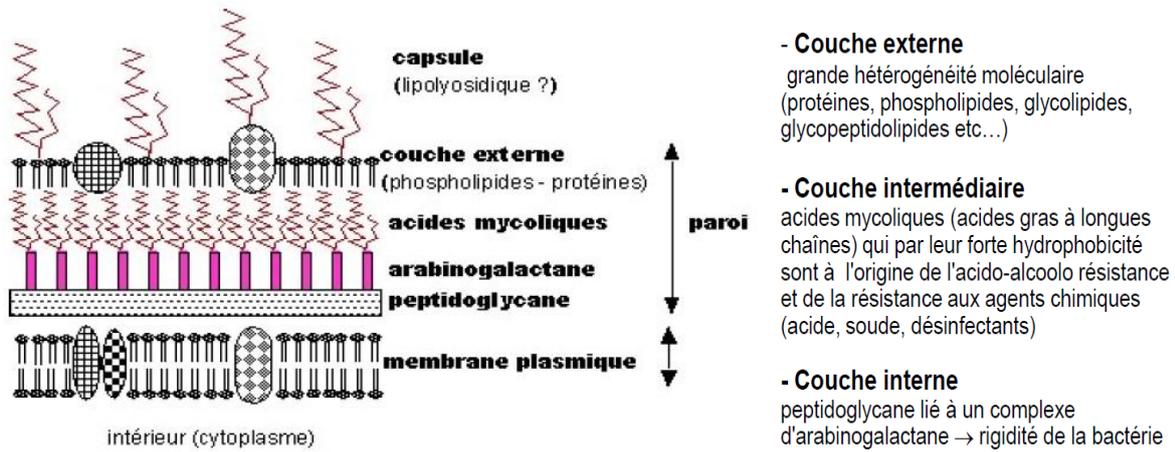


Figure 2 : les différentes couches de la paroi des mycobactéries

La tuberculose est une maladie à transmission aérienne qui se fait à partir d'une personne bacillifère (excrétant du BK) via des gouttelettes infectantes.

Après inhalation, le bacille de Koch infecte les macrophages pulmonaires. L'hôte forme un granulome qui est une réponse immunitaire tissulaire centrifuge qui évolue dans le temps. Au centre du jeune granulome, les macrophages infectés acquièrent des caractéristiques de cellules épithélioïdes et géantocellulaires car ils produisent en excès des lipides par action directe du BK sur la chaîne métabolique lipidique cellulaire. Ces lipides vont servir de nutriments aux mycobactéries. Cette accumulation de lipides va conduire à la formation du caséum par éclatement de ces cellules géantes. Ceci est spécifique des mycobactéries du Mycobacterium Tuberculosis Complexe. Dans un granulome mature, le caséum lipidique centre le granulome entouré de macrophages épithélioïdes et géantocellulaires. Ces derniers sont adossés à une couronne fibroblastique contre laquelle s'agrègent des lymphocytes T (Figure 3).

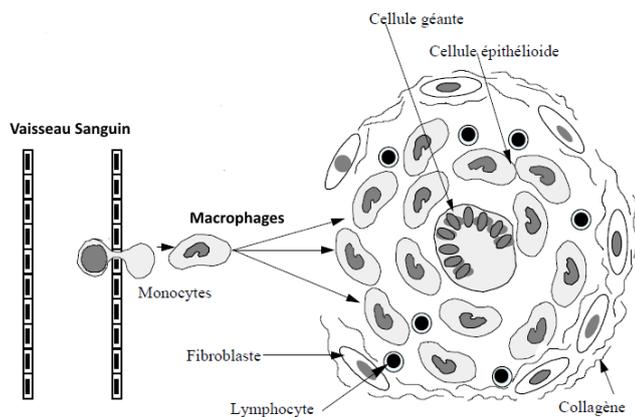


Figure 3 : Composition du granulome tuberculeux.

A partir de là, plusieurs évolutions sont possibles :

- Les BK ne peuvent pas être externalisés du centre du granulome et meurent dans le caséum. Le granulome involue et se calcifie.

- Le granulome reste à l'état latent avec des BK « quiescents » en position intracellulaire ou au sein du caséum pendant une durée parfois longue (plusieurs décennies). Ce qui constitue l'infection tuberculeuse latente (90% des cas).

- Le granulome actif se rompt avec externalisation des BK qui peuvent disséminer par trois voies dépendant des structures tissulaires lésées : par voie bronchogène et/ou par voie hématogène, et/ou par voie lymphatique.

- Les lymphocytes T activés exercent une action cytotoxique qui déterge soit des granulomes entiers, soit des débris de granulome rompus, mais au prix de la création d'excavations ou cavernes parenchymateuses pulmonaires confluentes. Les parois de ces cavernes sont tapissées de débris cellulaires et de caséum constituant une biophase nutritive pour le BK. De plus, ces cavernes sont aérées par une ou des bronchioles créant un milieu aérobie également propice à une importante multiplication mycobactérienne permettant la transmission interhumaine par voie aérienne (5).

Il s'agit dans les deux derniers cas de la tuberculose maladie qui survient dans 10% des cas.

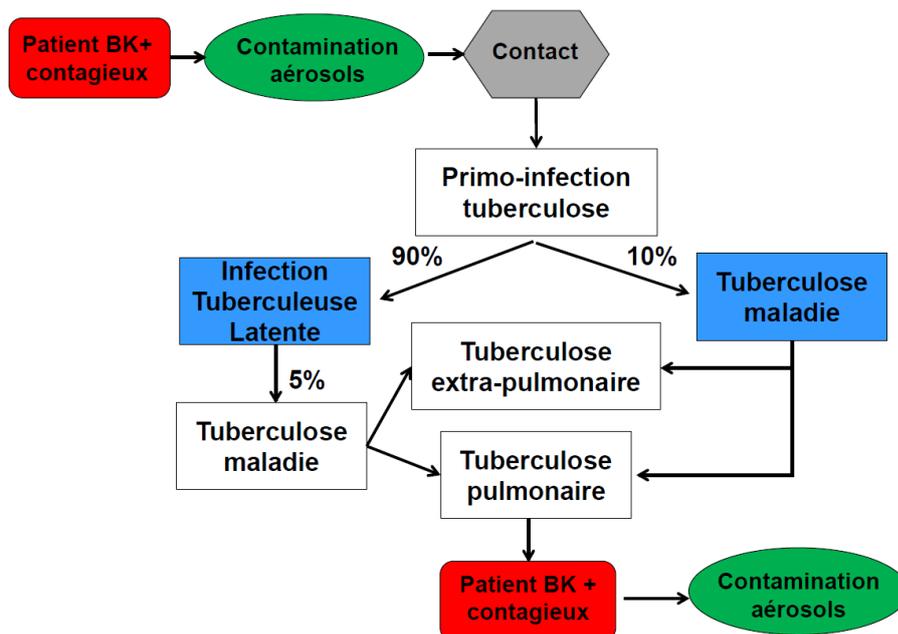


Figure 4 : Histoire naturelle de la tuberculose

B-Signes cliniques

La tuberculose maladie est définie comme suivant :

Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculosis prouvée par la culture.

Cas probable : signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

Il existe différentes formes de tuberculose maladie selon la voie par laquelle le BK a disséminé. La plus fréquente est la tuberculose pulmonaire dont les signes cliniques sont :

- une toux prolongée ;
- des expectorations mucopurulentes ou hémoptoïques ;
- des douleurs thoraciques (peu fréquentes) ;
- une dyspnée s'il s'agit d'une forme évoluée ou pleurale ;
- une perte d'appétit, un amaigrissement ;
- une asthénie ;
- une fièvre souvent vespérale ;
- des sueurs nocturnes (6).

Un ou plusieurs de ces signes peuvent être présents et/ou associés.

L'autre forme à localisation pulmonaire est la tuberculose miliaire. Le mécanisme est notamment la dissémination par voie hématogène vers différents organes (poumons, reins, foie, os, rate, méninges, péricarde) et formation de multiples granulomes de la taille d'un grain de mil. La clinique retrouve une fièvre prolongée, des sueurs nocturnes, et selon les cas, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, des signes neuroméningés, une péricardite.

Les autres formes sont extra-pulmonaires, on retrouve par ordre de fréquence :

-tuberculose ganglionnaire : adénites souvent volumineuses, localisées ou diffuses, pouvant fistuliser à la peau.

- tuberculose osseuse : spondylodiscite tuberculeuse ou mal de Pott.

-pleurésie tuberculeuse : forme le plus souvent insidieuse avec toux, douleur pleurale.

- péricardite tuberculeuse : fièvre, douleur thoracique, dyspnée, frottement péricardique dans 50% des cas et parfois tamponnade cardiaque.

- tuberculose neuroméningée : syndrome méningé, rhombencéphalite, déficits focaux.

- tuberculose des voies urinaires : le plus souvent asymptomatique, parfois dysurie, douleur des flancs.

- tuberculose génitale : prostatite et épидidymite chez l'homme, troubles menstruels et douleurs pelviennes chez la femme.

- tuberculose digestive : toutes les localisations sont possibles, entraînant des douleurs abdominales, une anorexie, des diarrhées, des occlusions, des hémorragies.

- tuberculose laryngée : cette dernière est rare et se manifeste par une ulcération douloureuse, une toux, une dysphagie et une odynophagie (5).

C-Examens complémentaires

a-Imagerie

La radiographie pulmonaire est l'examen complémentaire à réaliser en première intention en cas de suspicion de tuberculose. La tomodensitométrie est plus sensible et permet dans un deuxième temps de préciser l'atteinte du parenchyme pulmonaire ou la présence de cavernes ou d'adénopathies.

Le signe radiologique le plus précoce est l'apparition d'un infiltrat segmentaire à contours flous avec une localisation préférentielle au niveau apical ou segment postérieur des lobes supérieurs mais parfois au niveau du segment supérieur des lobes inférieurs. Dans la majorité des cas, au moins deux segments voire plus sont atteints avec possibilité d'atteinte bilatérale des lobes supérieurs.

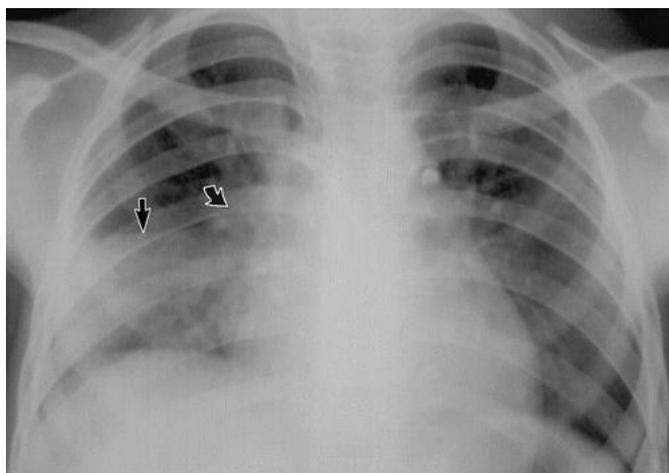


Image 1 : Infiltrat du lobe moyen droit et adénopathie du hile droit (7).

Les cavernes tuberculeuses apparaissent généralement sans qu'il n'y ait d'infiltrat. Elles sont le plus souvent multiples, à paroi épaisse et irrégulière.

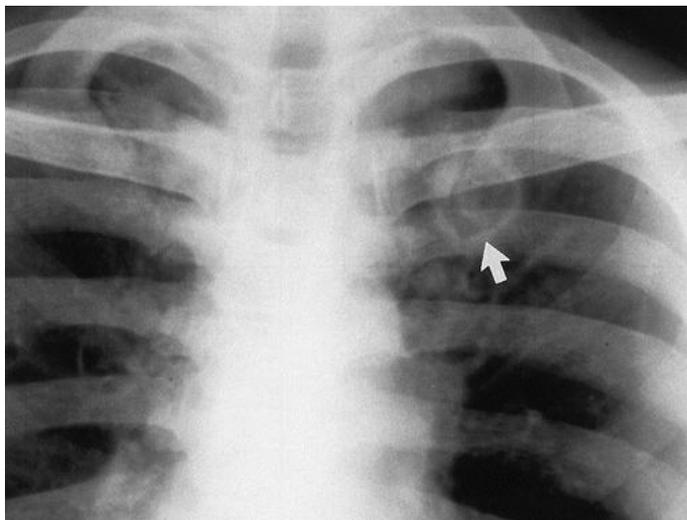


Image 2: Caverne du lobe supérieur gauche à paroi épaisse et un bord interne lisse (7).



Image 3: Scanner en fenêtre parenchymateuse. Cavernes au niveau du poumon gauche et envahissement endobronchique du lobe supérieur droit (7).

Sans traitement, les lésions évoluent jusqu'à opacification complète du lobe puis du poumon. Cependant dans la plupart des cas, les lésions initialement hétérogènes évoluent vers des opacités réticulo-nodulaires mieux définies. Il s'agit de lésions fibro-prolifératives. La guérison dans un second temps de ces lésions, entraînent une perte de volume du lobe avec atelectasie cicatricielle.

Pour la tuberculose miliaire, les images sont micronodulaires, disséminées de façon régulière et bilatérale.

b-Microbiologie

Il s'agit de mettre en évidence le bacille tuberculeux.

Si le patient a une toux productive, des expectorations seront réalisées le matin 3 jours de suite.

S'il ne tousse pas, des tubages gastriques seront réalisés le matin à jeun 3 jours de suite.

En cas de forte suspicion et/ou de lésion pulmonaire et si aucun des deux examens précédents n'est réalisable, une fibroscopie est réalisée permettant une aspiration bronchique et un lavage bronchoalvéolaire en regard de la zone concernée.

Il est parfois nécessaire d'aller jusqu'à la biopsie pulmonaire.

Les prélèvements sont ensuite pris en charge au laboratoire de mycobactériologie selon un protocole déterminé.

Exemple du laboratoire de mycobactériologie du CHU Haut-Lévêque de Bordeaux.

Les prélèvements sont réceptionnés dans un laboratoire de niveau de sécurité biologique 3.

La première étape consiste en la décontamination du prélèvement qui permet d'éliminer la flore commensale, principalement pour les échantillons plurimicrobiens (expectorations, tubages,...). Le prélèvement est également fluidifié et concentré afin d'en faciliter l'analyse.

Il est utilisé maximum 4mL de prélèvement et 500µL sont congelés pour une éventuelle utilisation ultérieure.

Le prélèvement subit ensuite une décontamination bactériologique grâce à une solution (Mycoprep). Le mélange subit vortex puis agitation pendant 45 minutes. La réaction est ensuite arrêtée avec une solution tampon et centrifugée pendant 20 minutes.

1-Examen direct

Pour réaliser l'examen direct, deux types de coloration peuvent être utilisées : Ziehl-Neelsen et auramine.

La technique de référence est la coloration de Ziehl-Neelsen à chaud :

- fuschine phéniquée
- décoloration par acide-alcool
- contre-coloration par du bleu de méthylène

La lame colorée est observée au microscope à l'objectif x 100 : les mycobactéries sont colorées en rouge sur fond bleu.

Il est nécessaire d'examiner le frottis au moins 15 minutes (300 champs) avant de rendre un résultat négatif.

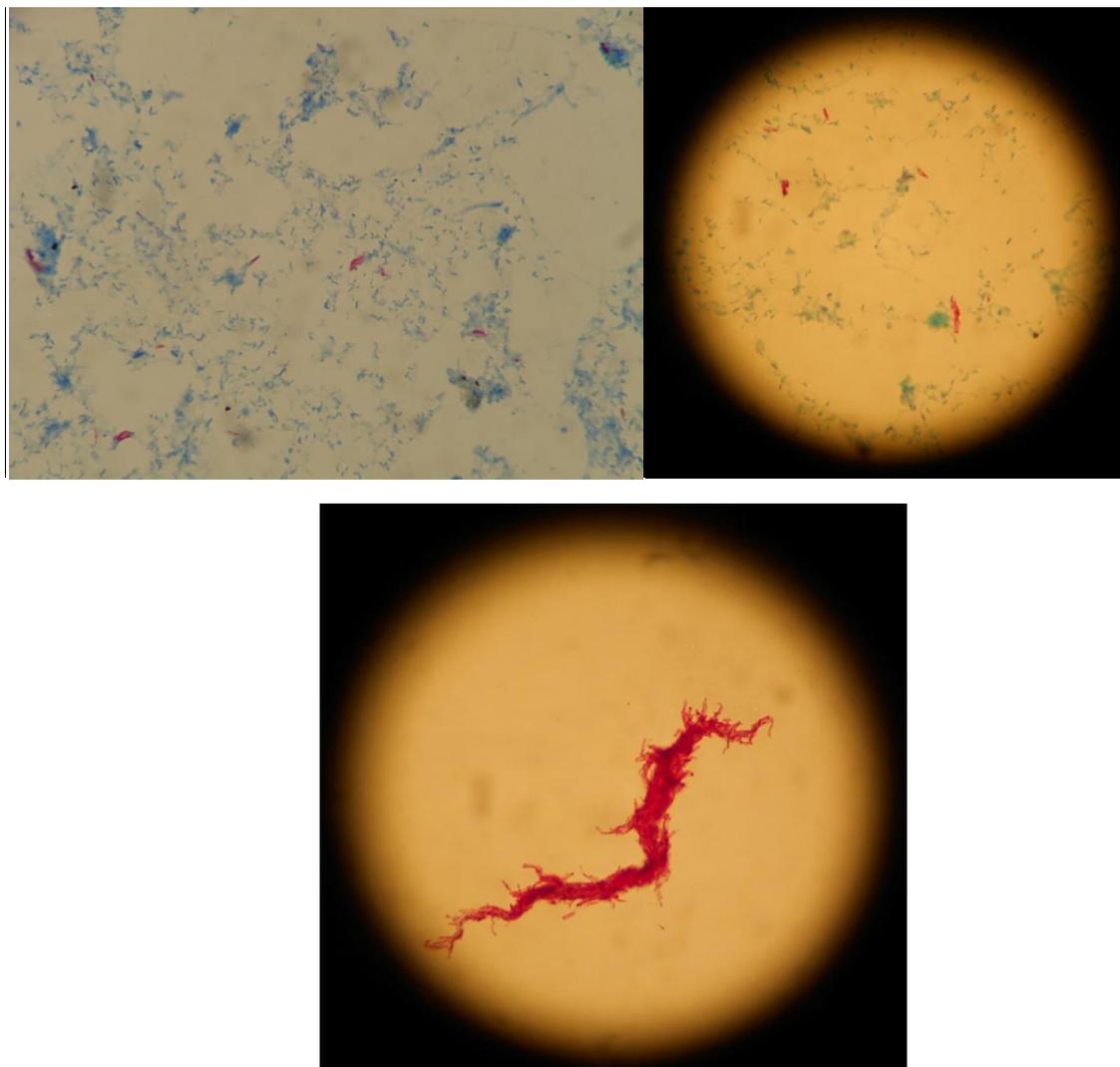


Image 4 : BAAR à l'examen direct avec coloration de Ziehl-Neelsen (photographies prises au laboratoire de bactériologie de Bordeaux).

La deuxième coloration se fait à base d'auramine phéniquée à froid, puis décoloration également par acide-alcool et une contre coloration par le rouge de thiazine.

L'observation se fait à l'objectif x 25 : les mycobactéries apparaissent en bacilles fluorescents jaune-vert sur fond rouge.

Le frottis doit être examiné au moins 5 minutes avant de rendre un résultat négatif. Cette technique permet de dépister rapidement les frottis négatifs, mais en cas de positivité une coloration par Ziehl-Neelsen sera réalisée pour confirmer.

Nombre de bacilles observés		Réponse
Auramine (× 250)	Ziehl-Neelsen (× 1 000)	
Aucun	Aucun	Absence de BAAR
1 à 10 par frottis	1 à 2 en 200 champs	Équivoque, à contrôler
1 à 10 en 10 champs	1 à 10 en 100 champs	Présence de BAAR (+)
1 à 10 par champ	1 à 10 en 10 champs	Présence de BAAR (++)
10 à 100 par champ	1 à 10 par champ	Présence de BAAR (+++)
> 100 par champ	> 10 par champ	Présence de BAAR (++++)

BAAR : bacille acido-alcool-résistant.

Figure 5 : Tableau d'interprétation selon le nombre de BAAR observés par champ.

La sensibilité est relativement faible : l'échantillon doit contenir 10^5 BAAR/mL pour que la probabilité de positivité de l'examen direct soit supérieure à 95%.

La spécificité est en revanche excellente.

L'examen direct est une étape incontournable du diagnostic. Pour les prélèvements respiratoires, cela indique si le patient est bacillifère et donc contagieux et permet ainsi l'isolement immédiat du patient.

2-Techniques d'amplification

Pour répondre à l'urgence d'un test de diagnostic simple et rapide dans les pays à haute prévalence de tuberculose, il a été développé un test : Xpert MTB/RIF qui teste la présence de *Mycobacterium tuberculosis* et la résistance à la rifampicine. Il s'agit d'une PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel qui amplifie une séquence spécifique de *Mycobacterium tuberculosis* du gène *rpoB*.

Le test se fait directement à partir de l'expectoration. La seule étape manuelle est l'ajout d'une solution tampon bactéricide au prélèvement avant de le transférer dans une cartouche en plastique qui sera insérée dans le dispositif GenXpert pour l'analyse. Cette méthode diffère d'autres par l'analyse directe de l'expectoration sans extraction d'ADN préalable.

En deux heures, ce test donne un résultat sur la présence de BK et la résistance à la rifampicine, ce qui permet de conclure sur la notion de tuberculose multi-résistante puisqu'une résistance isolée à la Rifampicine sans résistance à l'Isoniazide est rare.

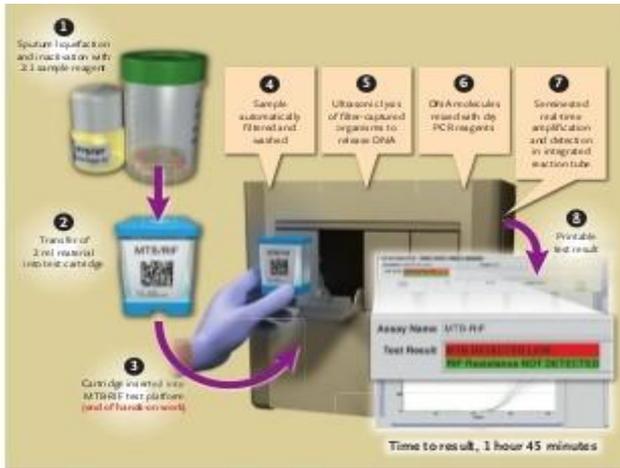


Image 5 : Procédure du MTB/RIF Test(8).

Selon une étude publiée dans le New England, ce test a une sensibilité globale de 97,6%. Soit 90,2% si l'examen direct est négatif et la culture positive et s'élève à 99,8% si l'examen direct et la culture sont tous les deux positifs. La spécificité pour un seul test est de 99,2%.

Quant à la détection de la résistance à la Rifampicine, on retrouve une sensibilité de 99,1% et une spécificité de 100% (8).

La place de ce test est à évaluer selon l'examen direct et la clinique :

- si l'examen direct retrouve la présence de BAAR, elle permet la distinction entre Mycobactérium Tuberculosis et les autres mycobactéries.
- si l'examen direct s'avère négatif, ce test est réalisé seulement s'il y a une forte suspicion clinico-radiologique de tuberculose maladie.

3-Culture

Ensemencement de deux milieux solides (Lowenstein et Coletsos) et d'un milieu liquide (MGIT= Mycobacteria Growth Indicator Tube) à 37°C.

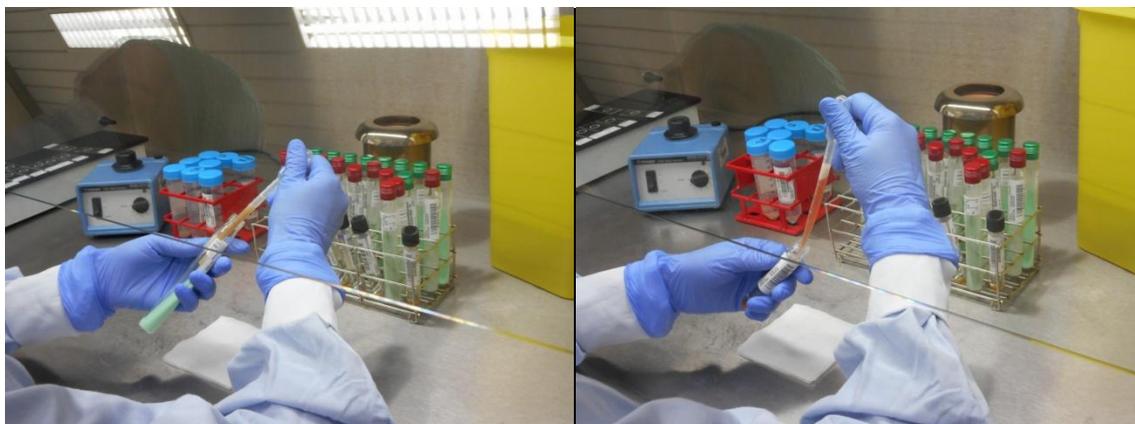


Image 6 : Ensemencement des milieux de culture par une technicienne du laboratoire (photographies prises au laboratoire de bactériologie de Bordeaux).

Si une recherche spécifique de mycobactérie atypique est nécessaire, ensemencement d'un milieu solide et liquide à 30°C.

Les milieux de culture solides sont regardés une fois par semaine. Le résultat définitif est rendu à trois mois pour ceux à 37°C et à deux mois pour ceux à 30°C. Sur ces milieux, les colonies apparaissent beiges rugueuses, elles sont dites « en chou-fleur ».



Image 7 : colonies de mycobactéries sur milieu de culture solide (photographies prises au laboratoire de bactériologie de Bordeaux).

Les milieux de culture liquide sont placés dans un automate. Celui-ci signalera une augmentation du pH, témoin d'une croissance bactérienne. Le résultat définitif est rendu à 42 jours.

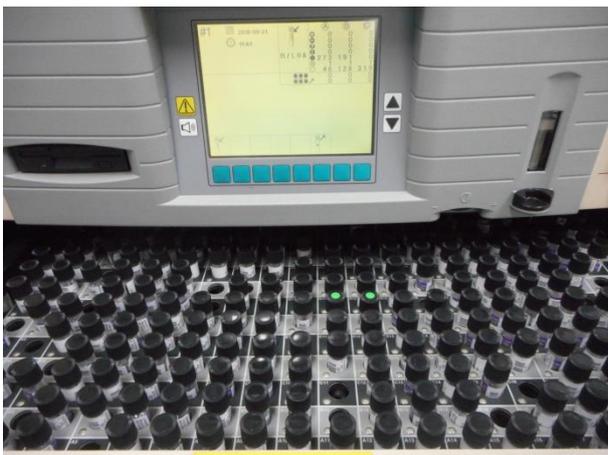


Image 8 : Automate pour milieux de culture liquides (photographies prises au laboratoire de bactériologie de Bordeaux).

D-Traitement

a-Tuberculose sensible

Un antibiogramme doit systématiquement être réalisé.

Quatre antituberculeux sont utilisés en première ligne : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol.

Le traitement repose sur un schéma thérapeutique de 6 mois débutant par une phase d'induction consistant en deux mois de quadrithérapie associant les quatre médicaments ci-dessus puis une phase de consolidation consistant en quatre mois de bithérapie associant isoniazide et rifampicine.

L'éthambutol est là en agent supplémentaire pour protéger d'une éventuelle résistance encore indéterminée. Dès la sensibilité à l'isoniazide, la rifampicine et la pyrazinamide confirmée, l'éthambutol peut être arrêté.

Au niveau international, toutes les recommandations utilisent les mêmes molécules, mais il peut exister certaines variations sur la durée du traitement.

Le traitement de la tuberculose est particulièrement long comparé à toute autre infection bactérienne. Pour obtenir l'efficacité de cette thérapie, il s'agit de gérer les toxicités des médicaments et d'assurer l'observance du patient jusqu'au terme, alors que l'amélioration clinique sera en général beaucoup plus rapide, de l'ordre de quatre semaines.

Des études rétrospectives estiment que 3 à 13% des patients ont une hépatotoxicité. 15% de l'incidence d'effets indésirables conduit à l'arrêt temporaire ou définitif d'un ou plusieurs agents antituberculeux.

De plus, 16 à 49% des patients ne vont pas jusqu'au terme de leur thérapie. Les raisons sont variées, telles que la survenue d'effets indésirables, la stigmatisation, la « croyance » de la non nécessité de poursuivre le traitement dès la disparition des symptômes (9).

La mauvaise observance peut être définie comme :

- une interruption de traitement d'au moins 2 semaines consécutives ;
- une prise de moins de 80 % de la dose totale prescrite.

Les trois principaux facteurs de risque de mauvaise observance retrouvés fréquemment dans la littérature sont :

- l'absence de domicile fixe ;
- l'alcoolisme ;
- la toxicomanie (surtout par voie intraveineuse).

Mais d'autres facteurs interviennent également : les barrières culturelles et linguistiques, la maladie mentale, les difficultés de transport pour venir en consultation, les horaires de consultation non

adaptés ou d'autres conditions considérées par le patient comme des priorités pouvant entrer en compétition avec l'intérêt de prendre son traitement (10).

Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire, comprenant :

- un bilan biologique : créatininémie et clairance la créatinine, dosage des transaminases, uricémie, sérologies VIH, VHB, VHC, β HCG.

- un examen ophtalmologique : fond d'œil, champ visuel et vision des couleurs (ne doit pas retarder la mise sous traitement).

Il est systématiquement adjoint au traitement de la vitamine B6 pour prévenir de la neuropathie périphérique induite par l'isoniazide.

Le traitement antibiotique se prend en une seule prise par jour, le matin à jeun ou deux heures après un repas (si impossible le matin).

L'hospitalisation est recommandée pour tout malade suspect de tuberculose pulmonaire pour le contrôle de la contagiosité. Celle-ci doit se faire en chambre individuelle avec des « précautions complémentaires air » :

- porte fermée,
- chambre à pression négative ou à défaut aération suffisante de la chambre,
- déplacements du malade en dehors de la chambre limités au maximum,
- chaque personne entrant dans la chambre doit porter un masque de type FFP (Filtering Facepiece Particles),
- le malade doit, lui, porter un masque chirurgical lors des visites ou lors de la sortie de la chambre.

Ses précautions « air » pourront être levées à partir de J15, en cas de recherche de BK négative à l'examen direct des crachats. Si celui-ci s'avère positif, les prélèvements seront répétés régulièrement jusqu'à négativation (5).

La tolérance du traitement sera surveillée cliniquement et biologiquement par dosage de l'hémogramme et des transaminases à J7, J14, J30 puis tous les deux mois. Une radiographie sera réalisée au minimum à deux mois, six mois et dix-huit mois après l'initiation du traitement.

Le médecin en charge du patient doit s'assurer de l'observance du traitement jusqu'à la fin. C'est l'élément essentiel de la réussite du traitement.

b-Tuberculose MDR (Multi Drug Resistant)

Selon l'OMS, la tuberculose multi-résistante est définie par une tuberculose causée par une souche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (principalement *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) résistante à la rifampicine et à l'isoniazide (11).

Dès qu'il existe une suspicion de tuberculose multi-résistante, il est toujours préférable d'attendre les résultats des tests génotypiques de résistance à la rifampicine. Cela permet d'éviter de sélectionner des résistances supplémentaires en prescrivant un traitement de première ligne qui, en cas de multi-résistance, ne comprendrait qu'un ou deux antituberculeux actifs et permet également d'éviter la prescription de traitements inactifs mais potentiellement toxiques.

Le traitement initial devrait toujours, autant que possible, être adapté à l'antibiogramme. En l'absence de cette information un traitement empirique peut être utilisé mais il devra être ajusté dans un deuxième temps, dès réception de l'antibiogramme.

Selon l'OMS, il est recommandé que le traitement initial (phase d'induction) pour une tuberculose multi-résistante inclue quatre traitements antituberculeux dont la sensibilité a été prouvée, si possible une fluoroquinolone, un aminoside, l'éthionamide et l'éthambutol, plus la pyrazinamide, dont le résultat de la sensibilité n'est pas toujours fiable, pour une durée de six à huit mois (9,11). D'autres antibiotiques peuvent être utilisés en cas d'inefficacité de l'un des précédents (Figure7).

Plusieurs études observationnelles suggèrent que l'augmentation du nombre de traitements en phase d'induction améliore le taux de guérison. La nécessité d'une multi-thérapie montre bien une plus faible efficacité de ces traitements comparé aux antituberculeux classiques. Les deux classes les plus efficaces sur les souches multi-résistantes sont les fluoroquinolones et les aminosides.

L'OMS recommande un traitement de minimum vingt mois incluant la phase d'induction (9). Cependant la durée optimale de traitement reste matière à débattre. Des traitements plus courts de moins de douze mois composés de traitements de seconde ligne choisis sur l'antibiogramme ont été étudiés au Bangladesh et dans d'autres pays (principalement en Afrique) et montrent des résultats très prometteurs (12).

Pour les tuberculoses où la seule résistance est celle à l'isoniazide, il est recommandé un traitement associant rifampicine, éthambutol et pyrazinamide avec ou sans fluoroquinolone pour une durée de six à douze mois. La résistance isolée à la rifampicine est rare, mais dans ce cas là c'est l'association isoniazide, pyrazinamide et streptomycine qui est recommandée.

Les différentes molécules pouvant être utilisées dans le traitement de la Tuberculose en première ou deuxième intention sont listées dans le tableau situé en annexe.

Le suivi bactériologique et radiologique se fait de façon plus rapproché que pour une tuberculose sensible :

- une radiographie thoracique tous les mois et une tomodensitométrie au minimum en début et fin de traitement.

- un examen microscopique avec culture de trois prélèvements tous les mois, puis tous les trois mois si négativation de deux séries de culture.

c-Tuberculose XDR (Extensively Drug resistant)

Selon l'OMS, la tuberculose ultra résistante est définie comme une tuberculose multi-résistante à laquelle s'ajoute une résistance aux fluoroquinolones et à au moins un des trois antituberculeux injectables de deuxième ligne (amikacine, capréomycine, kanamycine) (11).

La stratégie thérapeutique est la même que pour une tuberculose multi-résistante, soit une association de cinq antituberculeux dont la sensibilité a été prouvée. Des traitements comme la bédaquiline ou la délamanide sont privilégiés.

La surveillance est la même que pour une tuberculose multi-résistante.

III-Épidémiologie de la Tuberculose

A-Dans le monde

Selon le dernier Global Tuberculosis Report, il a été estimé en 2015, 10,4 millions de nouveaux cas de tuberculose maladie dans le monde. Dont 5,9 millions d'hommes, 3,5 millions de femmes et 1 millions d'enfants. 6 pays sont responsables de 60% des nouveaux cas : l'Inde, l'Indonésie, la Chine, le Nigéria, le Pakistan et l'Afrique du Sud. A noter, que l'incidence a diminué de 1,5% entre 2014 et 2015.

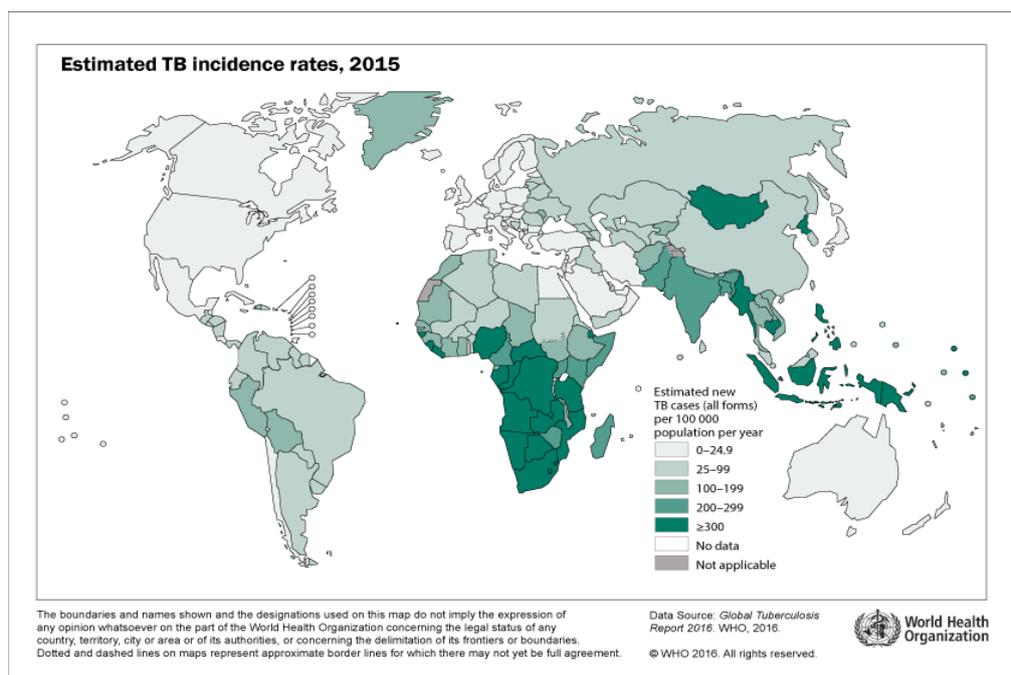


Figure 6 : Estimation de l'incidence de la tuberculose dans le monde en 2015 (13).

En 2015 il y a eu 480000 cas de tuberculose multi-résistante et 100000 résistantes à la Rifampicine. L'Inde, la Chine et la Russie sont responsables de 45% de ces 580000 cas. Et seulement 20% de ces cas résistants ont eu un traitement adapté.

La tuberculose a provoqué en 2015 1,4 millions de morts. Bien que l'on observe une diminution de 22% de la mortalité entre 2000 et 2015, la tuberculose reste la 10^{ème} cause de décès dans le monde.

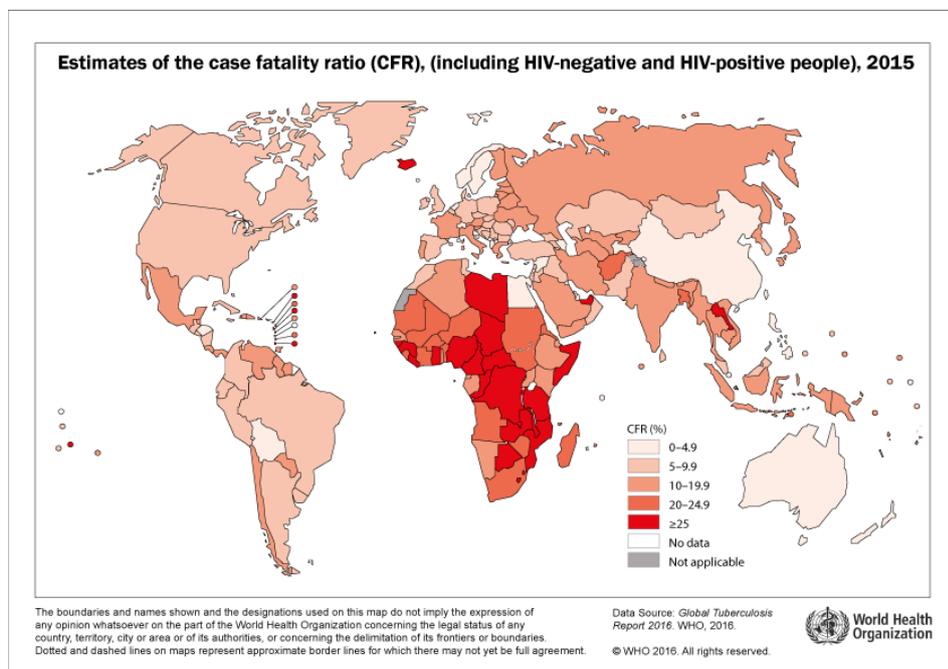


Figure 7 : Estimation du taux de mortalité de la tuberculose dans le monde en 2015 (13).

On note une augmentation du taux de déclaration des cas de tuberculose maladie entre 2013 et 2015, 6,1 millions de cas ont été notifiés à l’OMS en 2015. Ceci s’explique principalement par l’augmentation du taux de déclaration en Inde (+34%). Le gap entre le nombre de cas déclarés et estimés reflète un mélange de cas non reportés principalement dans le secteur privé et de cas non diagnostiqués dus aux barrières financières et géographiques d’accès aux soins.

Dans le monde le ratio hommes/femmes est de 1,7. Il va de 1 au Pakistan à 3,1 au Vietnam.

En 2015, les Nations-Unis ont adopté des objectifs de développement durable pour 2030. Le 3^{ème} objectif est d’assurer une vie en bonne santé et de promouvoir le bien-être pour tous et à tout âge. Dans ce cadre, il a été mis en place une stratégie pour mettre fin à l’épidémie de tuberculose d’ici 2030. Ces objectifs sont une diminution de 80% de l’incidence de la tuberculose et de 90 % de la mortalité due à la tuberculose en 2030 par rapport à 2015 (13).

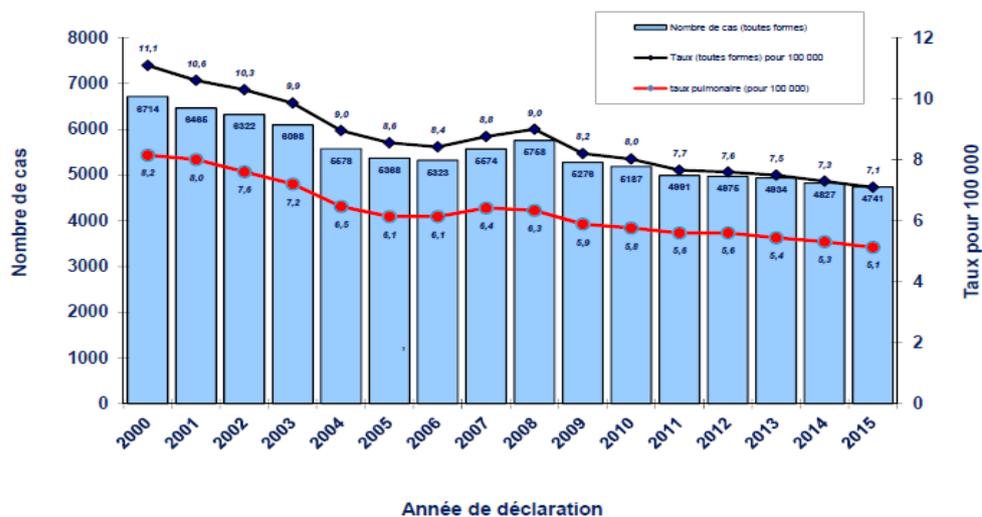
INDICATORS	MILESTONES		TARGETS	
	2020	2025	SDG 2030*	END TB 2035
Percentage reduction in the absolute number of TB deaths (compared with 2015 baseline)	35%	75%	90%	95%
Percentage reduction in the TB incidence rate (compared with 2015 baseline)	20%	50%	80%	90% (approximately 10 per 100 000 population)
Percentage of TB-affected households experiencing catastrophic costs due to TB (level in 2015 unknown)	0%	0%	0%	0%

Figure 8 : Stratégie pour la fin de la tuberculose (13).

B-En France

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire en France depuis 1964.

En 2015, 4741 cas de tuberculose maladie ont été déclarés, soit un taux de 7,1 pour 100000 habitants. On note une diminution du nombre de cas depuis 2000 avec un taux pour 100000 habitants qui est passé de 11,1 à 7,1.



Sources: Santé publique France (déclaration obligatoire)

Figure 9 : Cas déclarés de tuberculose maladie sur la France entière de 2000 à 2015 (14).

En France, la région qui compte le plus grand nombre de cas est l'Île de France avec 1758 cas en 2015. La Nouvelle Aquitaine, elle compte moins de 300 cas en 2015.

Cependant, rapporté au nombre d'habitants, c'est Mayotte qui est la plus touchée par la tuberculose avec un taux supérieur à 20 pour 100000 habitants.

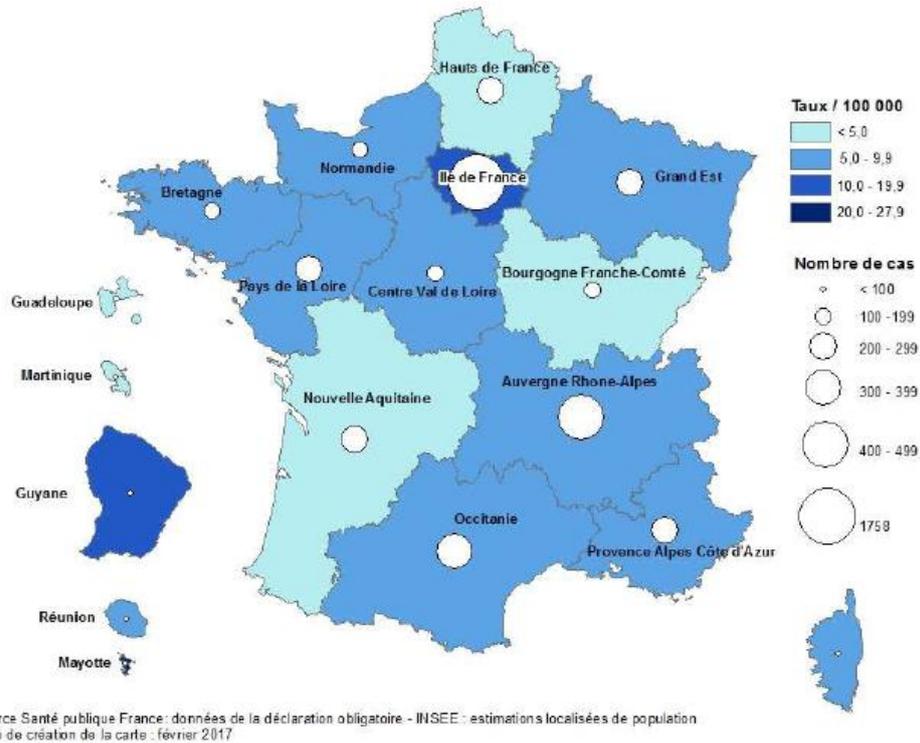


Figure 10 : Taux de déclaration de Tuberculose maladie par région sur la France entière en 2015 (14).

III-Infection Tuberculeuse Latente (ITL)

A-Définition

Lors de l'ITL le BK est quiescent au sein du caséum ou en intracellulaire. Comme dit précédemment, celle-ci peut évoluer dans 5% des cas vers une tuberculose maladie. Il existe schématiquement deux situations différentes :

- infection récente suite à un contage ;
- infection ancienne qui évolue rarement vers une tuberculose maladie.

B-Diagnostic

Pour dépister cette infection latente, il existe deux types de tests : l'intradermoréaction à la tuberculine et le test de libération de l'interféron gamma.

a-Intradermoréaction à la tuberculine

L'intradermoréaction à la tuberculine met en évidence une réaction d'hypersensibilité retardée dépendante des lymphocytes T, apparaissant 6 à 12 semaines après un contact avec l'antigène pléiotrope mycobactérien tuberculine (commun à *Mycobacterium tuberculosis*, BCG et certaines mycobactéries non tuberculeuses).

Cinq unités (0.1mL) sont injectées par voie intradermique stricte à la face avant de l'avant-bras. La lecture est effectuée 72heures plus tard par un médecin, il s'agit de mesurer la taille de l'induration en mm. Son interprétation dépendra du contexte épidémiologique et des caractéristiques du patient (vaccin par BCG, immunodépression,...).

Le virage tuberculitique correspond à l'augmentation du diamètre de l'induration d'au moins dix millimètres dans un intervalle supérieure à 2 mois. Celui-ci est en faveur d'une primo-infection récente (10).

Chez l'enfant de moins de 15 ans			
Dans le cadre d'une enquête autour d'un cas			
Induration IDR	BCG < 10 ans	BCG ≥ 10 ans	Absence de BCG
< 5 mm	IDR négative		
	Pas de traitement		
Entre 5 et 9 mm	IDR positive		
	En faveur d'une réaction due au BCG	En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose-infection	En faveur d'une tuberculose-infection
	Pas de traitement	Avis spécialisé	Traitement
Entre 10 et 14 mm	IDR positive		
	En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose-infection	En faveur d'une tuberculose-infection	
	Avis spécialisé	Traitement	
≥ 15 mm	IDR positive		
	En faveur d'une tuberculose-infection récente		
	Traitement		

CSHPP 2002-2003

Figure 11 : Aide à l'interprétation de l'IDR dans le cadre exclusif de la décision thérapeutique chez l'enfant de moins de 15 ans (10).

Chez une personne de 15 ans ou plus		
Induration IDR	Dans le cadre d'une enquête autour d'un cas	Profession exposée (embauche et surveillance)
< 5 mm	IDR négative	
	Tuberculose-infection ancienne ou récente peu probable	
	Pas de traitement	
	Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel*
Entre 5 et 9 mm	IDR positive	
	Réaction due au BCG ou tuberculose-infection, mais non en faveur d'une infection récente	
	Pas de traitement	
	Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel*
Entre 10 et 14 mm	IDR positive	
	Tuberculose-infection probable Le contexte aide à définir l'ancienneté	
	Si contexte en faveur d'une infection récente, Traitement Sinon	
	Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel*
≥ 15 mm	IDR positive	
	Tuberculose-infection probablement récente	
	Traitement	

CSHPF 2002-2003

Figure 12 : Aide à l'interprétation de l'IDR dans le cadre exclusif de la décision thérapeutique chez l'adulte (10).

b-Test de libération de l'interféron gamma (IGRA), Quantiféron (QFT)

Le test interféron gamma mesure à l'aide d'une prise de sang la production d'interféron gamma par les lymphocytes T en réponse à des antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*.

Le test Quantiféron est un test recherchant des réponses immunitaires à médiation cellulaire aux antigènes peptidiques qui stimulent les protéines mycobactériennes. Ces protéines sont ESAT-6, CFP-10 et TB7.7, elles sont absentes de toutes les souches BCG et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses à l'exception de *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum* (car les gènes codant ces protéines sont présents chez ces espèces). Les individus infectés par les organismes complexes *M. tuberculosis* présentent généralement des lymphocytes dans leur sang qui reconnaissent ceux-ci ainsi que d'autres antigènes mycobactériens. Ce processus de reconnaissance implique la génération et la sécrétion de la cytokine IFN- γ . La détection puis la quantification d'IFN- γ constituent la base de ce test.

Le test QFT est effectué en deux étapes. Dans un premier temps, le sang total est prélevé dans chacun des tubes de prélèvement sanguin QFT, comprenant un tube de valeur zéro, un tube antigène TB et un tube mitogène.

Les tubes doivent être incubés à 37 °C dès que possible et dans les 16 heures suivant le prélèvement. Après une période d'incubation de 16 à 24 heures, les tubes sont centrifugés, le plasma est retiré et la quantité d'IFN- γ (UI/ml) est mesurée par ELISA.

L'échantillon de valeur zéro corrige le fond, les effets d'anticorps hétérophiles ou l'IFN- γ non spécifique dans les échantillons sanguins. Le niveau IFN- γ du tube de valeur zéro est soustrait du niveau IFN- γ pour le tube antigène TB et le tube mitogène.

Un test est considéré positif en cas de réponse IFN- γ au tube antigène TB nettement supérieure à la valeur en UI/ml de la valeur zéro d'IFN- γ (15).

Valeur zéro (UI/ml)	Antigène TB moins valeur zéro (UI/ml)	Mitogène moins valeur zéro (UI/ml)*	Résultat QFT	Rapport/interprétation
≤ 8,0	< 0,35	≥ 0,5	Négatif	Infection à <i>M. tuberculosis</i> improbable
	≥ 0,35 et < 25 % de la valeur zéro	≥ 0,5	Négatif	Infection à <i>M. tuberculosis</i> improbable
	≥ 0,35 et ≥ 25 % de la valeur zéro	Tous	Positif†	Infection à <i>M. tuberculosis</i> probable
	< 0,35	< 0,5	Indéterminé‡	Les résultats de la réponse des antigènes TB sont indéterminés
	≥ 0,35 et < 25 % de la valeur zéro	< 0,5	Indéterminé‡	Les résultats de la réponse des antigènes TB sont indéterminés
> 8,0§	Tous	Tous	Indéterminé‡	Les résultats de la réponse des antigènes TB sont indéterminés

Figure 13 : Utilisation des tubes de valeur zéro, antigène TB et mitogène (15).

Le diagnostic ou l'exclusion de la tuberculose et l'évaluation de la probabilité d'ITL exige une combinaison de résultats épidémiologiques, historiques, médicaux et diagnostiques qui doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats du QFT.

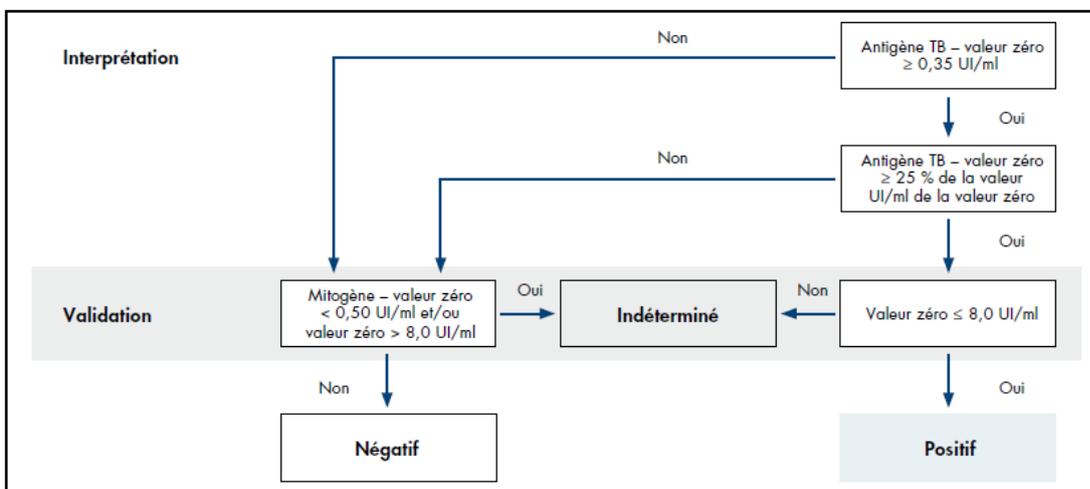


Figure 14 : Organigramme d'interprétation lorsque les tubes de valeur zéro, antigène TB et mitogène sont utilisés (15).

c- Test de libération de l'interféron gamma (IGRA), ELISpot

Le principe est le même que pour le test Quantiféron : les lymphocytes T sont stimulés in vitro par l'antigène tuberculeux puis la production d'interféron gamma est mesurée. A la différence du test Quantiféron qui est réalisé sur sang total, l'ELISpot est réalisé sur cellules mononuclées isolées. Le

nombre de cellules T spécifiques sécrétant d'IFN- γ est quantifié par une technique ELISpot et le résultat est exprimé en cellules formant des spots (SFC) par puits.

Ce test est indiqué chez les personnes immunodéprimées (VIH, traitement immunosuppresseur,...)(16).

C-Traitement

Les patients avec une infection tuberculose latente à *Mycobacterium Tuberculosis* sont à risque de développer une tuberculose maladie et nécessitent un traitement. On différencie les patients atteints par le VIH et les autres.

Trois schémas thérapeutiques sont efficaces pour la prévention de la tuberculose maladie chez les personnes infectées par le VIH :

- Isoniazide (300mg) pendant six à neuf mois ;
- Isoniazide (300mg) et rifampicine (600mg) pendant trois mois ;
- Isoniazide (900mg) et rifampicine (600mg) deux fois par semaine pendant trois mois (6).

Pour des patients infectés par le VIH et vivant dans une zone de haute prévalence de tuberculose, il est préférable d'utiliser la monothérapie d'isoniazide pendant neuf mois.

L'OMS recommande que des patients infectés par le VIH avec une IDR positive ou indéterminée, sans tuberculose active vivant dans un pays de haute prévalence de tuberculose et avec des ressources limitées, reçoivent une thérapie préventive par isoniazide pour au moins six mois.

Pour les patients non infectés par le VIH, il existe un autre schéma possible par isoniazide (900mg) et rifapentine (900mg) une fois par semaine pendant trois mois.

Un schéma est actuellement à l'étude associant isoniazide et rifapentine tous les jours pendant un mois (Essai ACTG 5279)(6).

En cas d'infection tuberculeuse latente dont le cas index a une tuberculose multi-résistante ou ultra-résistante, la décision d'instaurer un traitement se fera suite à un avis de l'équipe prenant en charge le cas index. Chez un sujet contact adulte et immunocompétent une surveillance stricte sera privilégiée. S'il s'agit d'un adulte immunodéprimé ou d'un enfant de moins de 5 ans, un traitement associant deux antituberculeux actifs sur la souche du cas index sera discuté pour une durée de 6 à 12 mois.

IV-Enquête autour d'un cas (exemple du CLAT de Bordeaux)

En 2006, en Gironde, délégation de la lutte antituberculeuse au conseil général, via le CLAT (Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse).

Les missions du CLAT :

- Informer le public et les professionnels sur la tuberculose
- Réaliser les enquêtes autour d'un cas de tuberculose
- Coordonner le dépistage des cas secondaires, en lien avec les différents intervenants : professionnels de santé, sociaux, institutionnels
- Garantir l'accès à la prévention et aux soins pour tous : gratuité des prestations pour les non assurés sociaux
- Développer des partenariats avec les acteurs du champ sanitaire et social : établissements de santé, structures d'hébergement, secteur associatif.
- Dépister les populations exposées : prisons, foyers d'hébergement
- Veille sanitaire : rapport d'activité annuel à l'état, épidémiologie de la tuberculose en Gironde (17).

A-Déroulement de l'enquête

Dans un premier temps, le CLAT est informé d'un nouveau cas de tuberculose par réception d'une déclaration obligatoire. Cette information peut également parvenir via une alerte du service de bactériologie ou par appel téléphonique des services hospitaliers ou des professionnels de santé. S'il existe des cas contacts en dehors du département, d'un patient atteint de tuberculose maladie en Gironde, c'est le CLAT de ce département qui peut prévenir le CLAT 33.

Une fois la déclaration obtenue, l'enquête est lancée et il faut rechercher des informations sur le patient atteint de tuberculose maladie, « le cas index » et son entourage, « les cas contacts ». Ces informations sont obtenues directement par visite à l'hôpital ou à domicile ou par appel téléphonique, soit visant directement le cas index, soit les médecins ou auprès des structures d'accueil.

Dans un deuxième temps, il faut déterminer la cohorte des cas contacts à dépister. Celle-ci est déterminée en fonction de la contagiosité du cas index (positivité de l'examen direct et/ou de la culture, lésions caverneuses à la radiographie pulmonaire) et du temps passé avec les cas contacts.

Selon les recommandations de 2013, il existe deux catégories de contacts entre le cas contact et le cas index :

- Contacts étroits (premier cercle) : les personnes vivant sous le même toit ainsi que les personnes proches (collègues, amis, soignants) mais qui ont passé un temps prolongé auprès du cas index, notamment en partageant un espace limité au quotidien (même bureau, chambre dans foyer ou hôpital,...).

- Contacts réguliers et/ou occasionnels : les personnes ayant fréquenté le cas index, mais moins longtemps et de manière moins rapprochée : amis, famille ne vivant pas sous le même toit, collègues, camarade de classe, de sport (17).

Si le cas index a un examen direct positif, la durée cumulée de contact à prendre en compte pour classer les sujets contact à risque est supérieure à 8 heures. Si le cas index a un examen direct et une culture qui sont négatifs, elle est supérieure à 40 heures.

Les contacts à risque élevé constituent la priorité :

- tous les contacts étroits (premier cercle) ;
- les contacts réguliers (deuxième cercle) avec un facteur de vulnérabilité à la tuberculose ;
- tous les contacts avec des symptômes évocateurs de tuberculose.

Les contacts à risque intermédiaire représentent le deuxième niveau de priorité. Leur dépistage sera envisagé en fonction des résultats du dépistage du premier cercle.

Le dépistage se fait en deux temps. Une première visite (V1) est réalisée dès que possible, elle comporte une consultation médicale et une radiographie pulmonaire. Son objectif est de rechercher la tuberculose maladie. La deuxième visite se fait à huit semaines du dernier contact avec le cas index (lorsqu'il était encore contagieux et en absence de protection). Celle-ci comporte un test intradermique (intradermoréaction à la tuberculine), qui sera interprété 72heures plus tard.

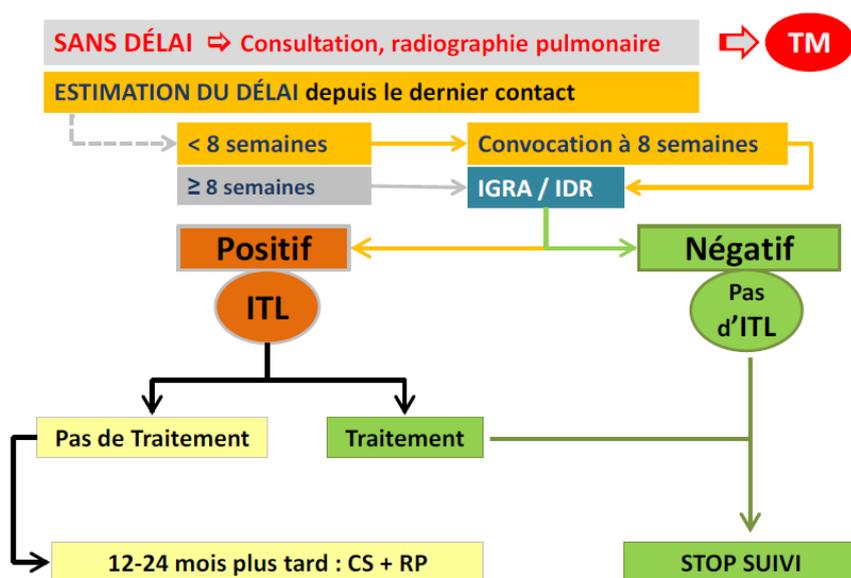


Figure 15 : Algorithme de dépistage des sujets contact (>5 ans) (17).

Si un cas contact a des signes cliniques ou des anomalies à la radiographie pulmonaire, il s'agit d'une tuberculose maladie et il sera traité comme tel.

Si lors de la première visite tout est normal, on attendra alors la seconde visite et l'interprétation de l'IDR, comme vu précédemment.

Si l'IDR est positive, un test sanguin Quantiféron est alors réalisé. Et c'est seulement si celui-ci revient positif que l'on parle d'infection tuberculose latente et que l'on débutera le traitement.

Si l'IDR est négative, sa VPN étant équivalente à celle du Quantiféron, l'enquête s'arrête là pour le sujet concerné.

Le CLAT s'occupe aussi du dépistage en nombre sur les lieux de travail ou résidence, participe à des cellules de crise (entreprises, EHPAD, université,...) et tient une permanence téléphonique avec un rôle d'écoute et d'information (17).

Les modalités d'enquête et notamment l'utilisation de l'IDR et/ou du Quantiféron peuvent être légèrement différentes d'un CLAT à l'autre selon les habitudes, le budget, l'organisation.

B-Exemple d'un cas en Gironde

Le cas index est un homme de 40 ans. Le CLAT de Bordeaux est informé de ce nouveau cas de tuberculose par l'unité de médecine légale du CHU. En effet, Mr F a été pris en charge par le SAMU à domicile pour une hémoptysie massive, à laquelle malheureusement il ne survivra pas.

Une autopsie est alors réalisée. Les prélèvements réalisés au cours de celle-ci reviennent positif à Mycobacterium du Complexe Tuberculosis à l'examen direct et en culture.

Dans un premier temps l'équipe s'enquière de savoir avec qui Mr F vit. C'est alors qu'elle apprend que Mr F vit avec sa femme enceinte de 8mois et demi, leurs deux enfants et sa belle-mère venue du Cameroun depuis quelques mois pour apporter son aide à la maison.

Suite au choc de la mort de son mari, Mme F accouche le lendemain du décès, l'accouchement se déroule sans encombre et le bébé va bien.

Mr F avait également de la famille qu'il voyait régulièrement.

Malgré sa maladie avancée, Mr F a continué de travailler. Il travaillait dans une petite PME.

Mr F n'avait pas de loisir régulier. Cependant il amenait pratiquement tous les matins sa fille à la crèche.

Récapitulatif de tous les cas contacts de Mr F :

- Famille
 - o Personnes vivant sous le même toit : 6 cas contacts
 - 2 TM (femme et belle-mère), 2ITL, 1 TT préventif en systématique
 - 1 dont un examen manque pour conclure
 - o Famille ou amis ne vivant pas sous le même toit : 6 cas contacts
 - 3 ITL
 - 3 dont un examen manque pour conclure
- Professionnels : 14 cas contacts
 - 2 ITL
 - 4 dont un examen manque pour conclure
 - 3 dont le dépistage n'a pu être fait

- Autre : crèche
 - Professionnels de la crèche : 23 cas contacts
 - 1 ITL
 - 4 dont le dépistage n'a pu être fait
 - Enfants de la crèche : 42 cas contacts
 - 2 ITL
 - 5 dont un examen manque pour conclure
- Professionnels de « santé » : pompiers : 9 cas contacts.

Deuxième partie : Epidémiologie de la Tuberculose en Gironde 2014-2016

I-Matériel et méthode

A-Objectifs principal et secondaires

L'objectif principal est la mise en évidence des caractères cliniques et microbiologiques des cas de tuberculose maladie en Gironde entre 2014 et 2016.

Les objectifs secondaires sont de donner l'évolution par rapport aux années précédentes, de décrire les cas de coinfection VIH-tuberculose, comparer les cas de tuberculose résistante afin de mettre en évidence d'éventuels facteurs favorisants, et déterminer quels éléments sont pourraient permettre une détection plus précoce.

B-Critères d'inclusion et méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive et transversale. L'étude est rétrospective sur les années 2014 à 2016 à partir de données extraites au centre de lutte anti-tuberculeuse de Gironde.

Les critères d'inclusion étaient :

- le diagnostic d'une tuberculose maladie, déclarée au CLAT selon les définitions proposées par l'Institut de Veille Sanitaire :
 - cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe *tuberculosis* prouvée par la culture ;
 - cas probable : signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard ;
- vivre en Gironde.

Les patients étaient inclus quelque soit leur âge ou leur sexe.

N'étaient pas inclus les cas d'infection tuberculeuse latente. Ont été exclus tous les patients qui vivaient dans un autre département, même si l'enquête avait été réalisée par le CLAT de Gironde en raison de la présence de cas contacts en Gironde.

La date de référence était celle du premier prélèvement bactériologique positif pour les cas confirmés, celle du début du traitement pour les cas probables.

La majeure partie des données administratives et cliniques ont été recueillies au sein du CLAT de Gironde, à partir des fichiers papiers sur lesquels sont répertoriés tous les cas déclarés au CLAT.

Ceux-ci comprennent les fiches de déclaration obligatoire mais également toute l'enquête réalisée autour du cas index. Concernant les données microbiologiques, elles ont parfois été complétées par des données recueillies au sein des laboratoires de mycobactériologie et virologie du CHU de Bordeaux.

Le recueil des données a été terminé en mars 2017. Celui-ci a été effectué par une seule personne sur un fichier Excel avec création d'un numéro d'anonymat pour chaque patient.

Les différentes caractéristiques décrites ont été choisies en s'appuyant sur les items du formulaire de déclaration obligatoire, mais également sur les éléments de diagnostic et surveillance des recommandations françaises.

Les résultats ont été donnés sous forme de pourcentage sur l'année donnée et/ou sous forme de moyenne sur les trois années.

Aucune déclaration spécifique à la CNIL n'a été effectuée pour ce travail puisque ce sont les données du CLAT qui ont été utilisées. Elles sont déjà anonymisées et systématiquement transmises via l'ARS au ministère de la Santé qui gère directement la déclaration de la base des données nationales à la CNIL.

II-Résultats

En Gironde, en 2014, ont été recensés 85 cas de tuberculose maladie. En 2015, 99 cas ont été recensés et 87 cas en 2016.

A-Caractères sociodémographiques

a-Sexe

En 2014, 37 des cas de tuberculose maladie étaient des femmes (43,5%) et 48 étaient des hommes (56,5%). Soit un sexe ratio hommes/femmes de 1,3.

En 2015, 34 des cas de tuberculose maladie étaient des femmes (34,3%) et 65 étaient des hommes (65,7%). Soit un sexe ratio hommes/femmes de 1,9.

En 2016, 31 des cas de tuberculose maladie étaient des femmes (35,6%) et 56 étaient des hommes (64,4%). Soit un sexe ratio hommes/femmes de 1,8.

Soit un ratio hommes/femmes de 1,7 pour la globalité de ces trois années (Figure 16).

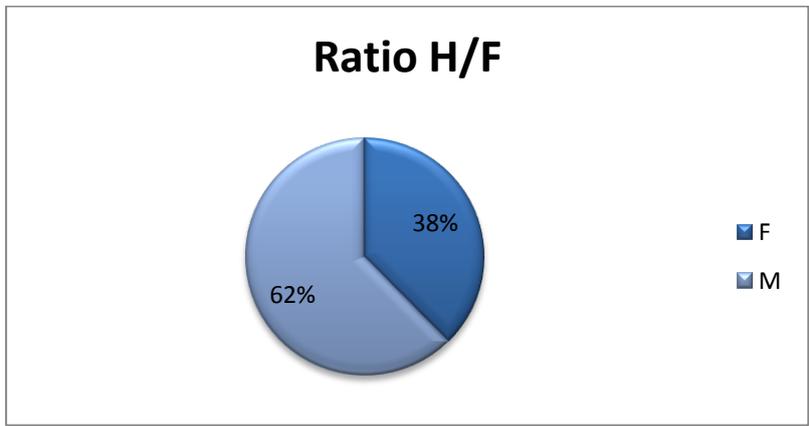


Figure 16 : Pourcentage des hommes et femme atteints de tuberculose maladie de 2014 à 2016.

b-Age

Pour les trois années consécutives, l'âge majoritaire des patients était compris entre 31 et 49 ans. Particulièrement en 2015 où cette tranche d'âge atteint pratiquement les 40% (39,4%) alors que la part des plus de 75 ans diminue à moins de 5%.

Sur les trois années on peut constater la faible part des moins de 15 ans, moins de 5% pour 2014 et 2016 et seulement 6,1% pour 2015 (Figure 17).

L'âge moyen de découverte de la tuberculose maladie était respectivement de 46, 38 et 43 ans pour 2014, 2015 et 2016.

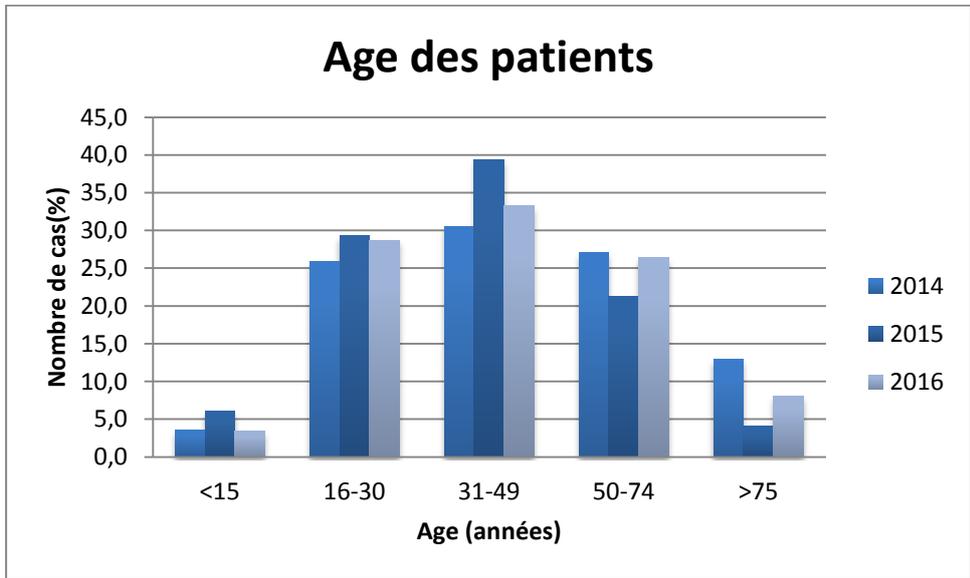


Figure 17 : Répartition par tranche d'âges des cas de tuberculose maladie de 2014 à 2016.

c-Pays de naissance

Concernant le pays de naissance de chaque patient, nous avons repris la répartition mondiale des pays selon l'OMS en six régions distinctes :

- Afrique
- Amériques
- Asie du Sud-Est
- Europe
- Méditerranée Orientale
- Pacifique Occidental.

Sur les 271 cas de tuberculose maladie, le pays de naissance était renseigné pour 254 patients. Entre 2014 et 2016, 55,5% (141/254) des patients atteints de tuberculose maladie étaient nés à l'étranger. Selon la répartition OMS, les patients étaient majoritairement originaires d'Europe (157 cas soit 61,8%) et 113 cas (44,5%) étaient originaires de France métropolitaine. En ne prenant en compte que les patients nés à l'étranger, la région majoritaire était l'Afrique (20,9%) et la deuxième l'Europe (hors France) avec 17,3% des cas (Tableau 1 et Figure 18).

Pays de naissance	2014	2015	2016	TOTAL	%
Afrique	17	16	20	53	20,9
Amériques	0	2	0	2	0,8
Asie du Sud-Est	0	4	2	6	2,4
Europe (dont France métropolitaine)	50 (40)	57 (39)	50 (35)	157 (113)	61,8 (44,5)
Méditerranée orientale	9	9	13	31	12,2
Pacifique Occidental	3	1	1	5	2
Total	79	89	86	254	

Tableau 1 : Pays de naissance répartis en région OMS des cas de TM de 2014 à 2016.

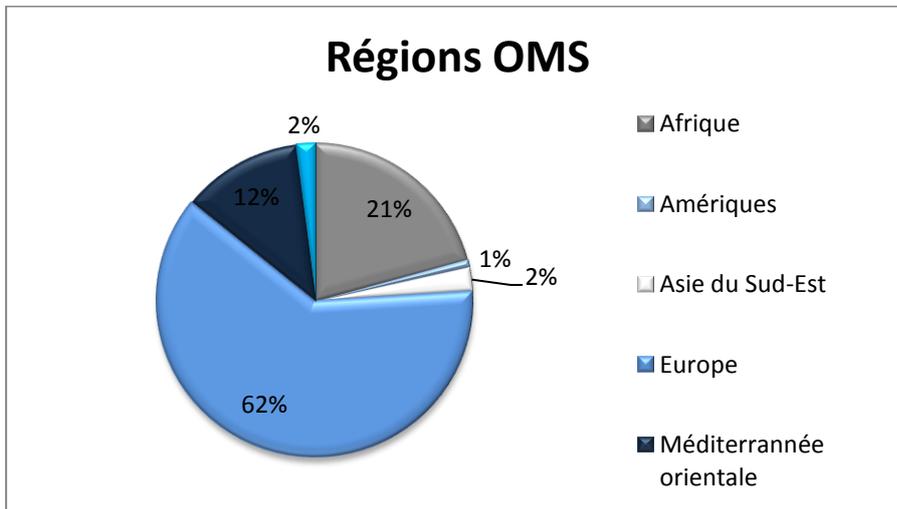


Figure 18 : Répartition par région OMS du pays de naissance des patients atteints de TM de 2014 à 2016.

d-Lieu de résidence

Le lieu de résidence était renseigné pour 266 patients.

En 2014, 22 des cas de tuberculose maladie vivaient à Bordeaux (26,2 %), 28 vivaient dans la communauté urbaine de Bordeaux (33,3 %) et 34 vivaient en Gironde en dehors de la communauté urbaine de Bordeaux (40,5 %). L'information était manquante pour un cas.

En 2015, 39 des cas de tuberculose maladie vivaient à Bordeaux (40,2 %), 36 vivaient dans la communauté urbaine de Bordeaux (37,1 %) et 22 vivaient en Gironde en dehors de la communauté urbaine de Bordeaux (22,7 %). L'information était manquante pour deux cas.

En 2016, 29 des cas de tuberculose maladie vivaient à Bordeaux (34,1 %), 33 vivaient dans la communauté urbaine de Bordeaux (38,8 %) et 23 vivaient en Gironde en dehors de la communauté urbaine de Bordeaux (27,1 %). L'information était manquante pour deux cas.

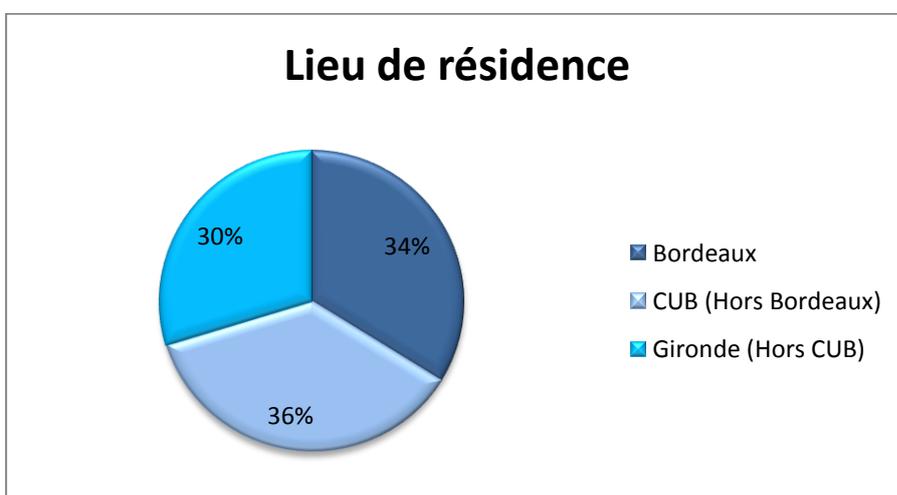


Figure 19 : Lieu de résidence des cas de TM de 2014 à 2016.

e-Type de résidence

En 2014, 65 des cas de tuberculose maladie vivaient en résidence individuelle, 2 cas vivaient en foyer social et 3 cas étaient SDF.

En 2015, 65 des cas de tuberculose maladie vivaient en résidence individuelle, 12 cas vivaient en foyer social et 6 cas étaient SDF.

En 2016, 64 des cas de tuberculose maladie vivaient en résidence individuelle, 6 cas vivaient en foyer social et 3 cas étaient SDF.

L'information était manquante pour 31 cas sur les trois années.

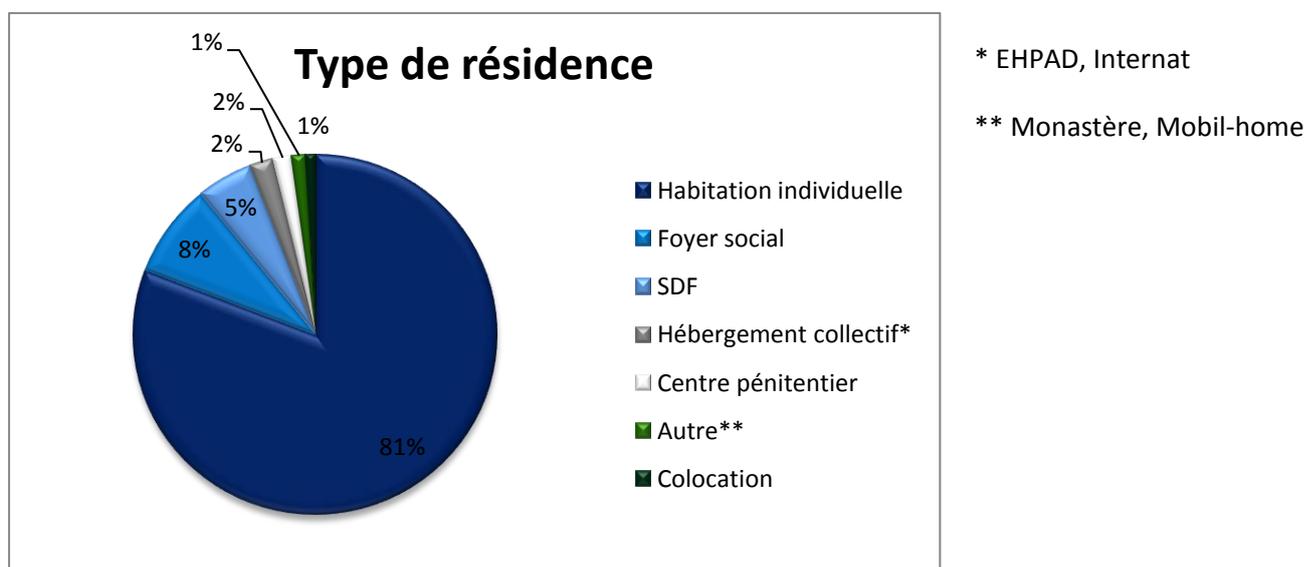


Figure 20 : Type de résidence des cas de TM de 2014 à 2016.

f-Profession

La profession des patients était renseignée pour 199 des 271 cas de tuberculose maladie.

De 2014 à 2016, les patients atteints de tuberculose maladie avaient pour la majorité une activité professionnelle avec 37,7% en 2014 (23/61), 29,4% en 2015 (20/68), et 42,9% en 2016 (30/70).

Les activités professionnelles les plus fréquentes sont de domaines variés et n'appartiennent ni au domaine médical, ni au domaine de la scolarité.

Les patients sans activité professionnelle arrivent en deuxième position, 32,8% en 2014, 36,8% en 2015 et 24,3% en 2016. A noter qu'en 2015 ce sont ces patients sans activité qui étaient majoritaires.

Les retraités gardent une place importante avec respectivement 18%, 11,8% et 20% en 2014, 2015 et 2016. A noter qu'en 2015, les étudiants sont plus nombreux que les retraités avec 13,2% des cas (Tableau 2 et Figure 21).

PROFESSION	2014		2015		2016		Total	
ENFANT < 15ans	3	(4,9%)	6	(8,8%)	3	(4,3%)	12	(6,0%)
ETUDIANT	4	(6,6%)	9	(13,2%)	6	(8,6%)	19	(9,5%)
SANS ACTIVITE	20	(32,8%)	25	(36,8%)	17	(24,3%)	62	(31,2%)
MILIEU MEDICAL/PARAMEDICAL	2	(3,3%)	4	(5,9%)	5	(7,1%)	11	(5,5%)
MILIEU SCOLAIRE	3	(4,9%)	0		1	(1,4%)	4	(2,0%)
BTP	2	(3,3%)	3	(4,4%)	7	(10,0%)	12	(6,0%)
AUTRE	16	(26,2%)	13	(19,1%)	17	(24,3%)	46	(23,1%)
RETRAITE	11	(18,0%)	8	(11,8%)	14	(20,0%)	33	(16,6%)
TOTAL	61		68		70		199	

Tableau 2 : Profession des cas de TM par année de 2014 à 2016

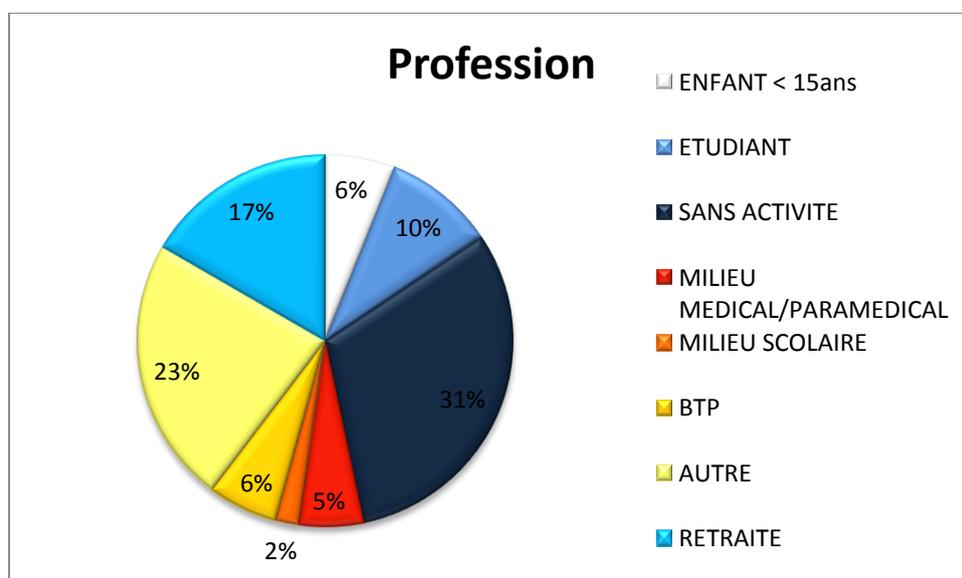


Figure 21 : Profession des cas de TM de 2014 à 2016.

B-Caractères médicaux

a-Comorbidités

Des renseignements sur les comorbidités des patients ont été retrouvés pour 207 d'entre eux.

Les principales comorbidités retrouvées chez les patients sont d'ordre cardiovasculaire, 13% sur les trois années (27/207). En deuxième position arrivent les pathologies pulmonaires chez 12,1% des

patients (25/207) avec principalement une bronchopneumopathie chronique obstructive (10 cas sur 25).

L'hépatite C arrive en troisième position avec 8,2% des patients atteints (17/207).

On observe une diminution de la part des cancers, qui arrivaient en deuxième position parmi les comorbidités en 2014 avec 9 cas (10,6%) et qui sont depuis 2015 en sixième position avec 3 cas en 2015 (3%) et seulement 2 cas en 2016 (2,3%).

La toxicomanie a une part non négligeable avec 5,3% des patients (11/207).

A noter que dans environ 1/3 des cas, les patients n'avaient aucune comorbidité (Tableau 3 et Figure 22).

COMORBIDITES	2014		2015		2016		TOTAL	
CARDIOVASCULAIRE	10	15,2%	5	7,6%	12	16,0%	27	13,0%
PULMONAIRE	5	7,6%	7	10,6%	13	17,3%	25	12,1%
HEPATITE C	4	6,1%	10	15,2%	3	4,0%	17	8,2%
VIH	3	4,5%	5	7,6%	8	10,7%	16	7,7%
CANCER	9	13,6%	3	4,5%	2	2,7%	14	6,8%
TOXICOMANIE	4	6,1%	4	6,1%	3	4,0%	11	5,3%
MALADIE INFLAMMATOIRE SYSTEMIQUE	5		2		2		9	
AUTRE		7,6%		3,0%		2,7%		4,3%
PAS DE COMORBIDITE	11	16,7%	13	19,7%	12	16,0%	36	17,4%
TOTAL	66	47,0%	66	48,5%	75	46,7%	207	47,3%

Tableau 3 : Principales comorbidités chez les patients atteints de tuberculose maladie de 2014 à 2016.

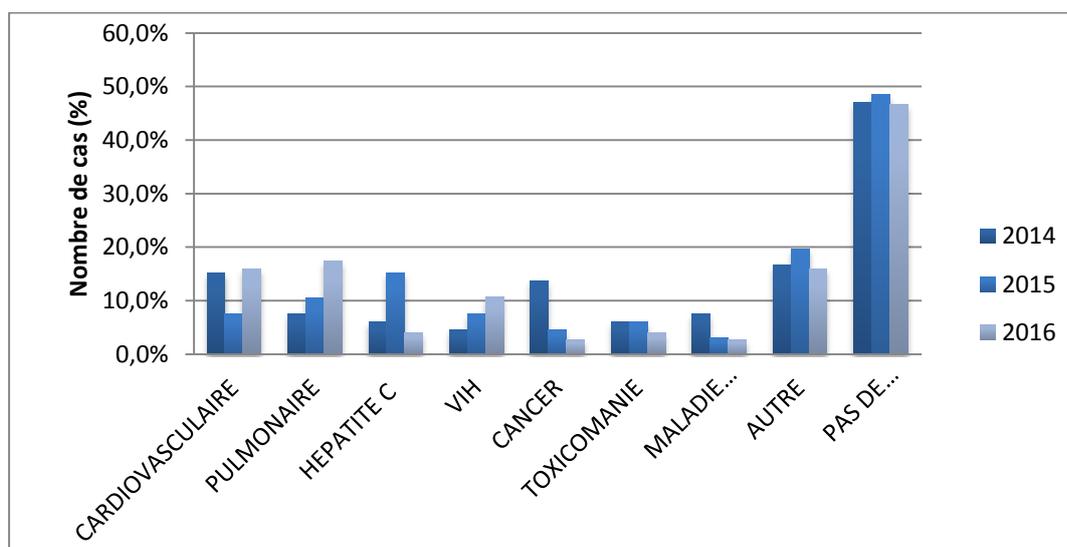


Figure 22 : Evolution des différentes comorbidités retrouvées chez les patients de 2014 à 2016.

Concernant le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH),

En 2014, 3 patients avaient une sérologie VIH positive (4,5 %). Parmi eux, 1 patient était co-infecté VIH-VHC. La sérologie était manquante pour 18 cas.

En 2015, 5 patients avaient une sérologie VIH positive (7,4%). Parmi eux, 2 patients étaient co-infectés VIH-VHC. La sérologie était manquante pour 31 cas.

En 2016, 8 patients avaient une sérologie VIH positive (13,8%). Parmi eux, aucun n'était co-infecté VIH-VHC. La sérologie était manquante pour 29 cas.

Soit au total, 16 sérologies VIH positives chez les cas de tuberculose maladie sur les trois dernières années (8,3%) (Figure 23).

A noter également, cette sérologie était manquante pour 78 cas de 2014 à 2016 (28,8%).

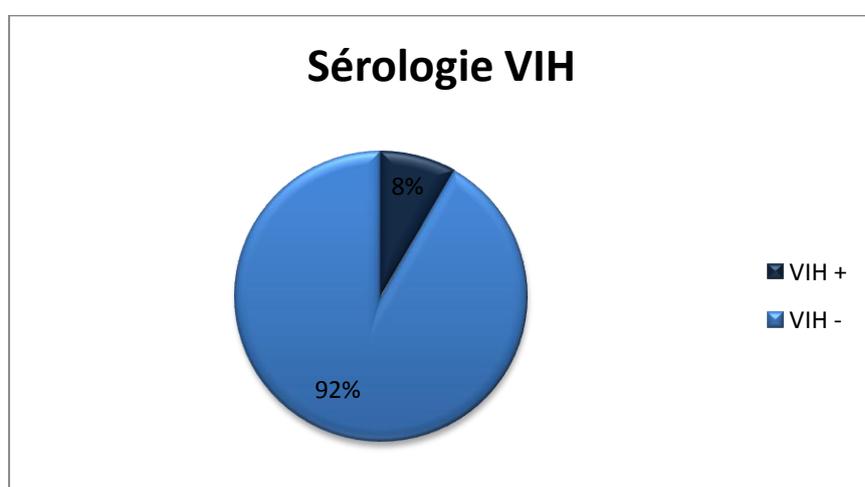


Figure 23 : sérologie VIH des cas de tuberculose maladie de 2014 à 2016.

b-Traitement immunosuppresseur

La majorité des patients atteints de tuberculose maladie entre 2014 et 2016 n'avaient pas de traitement immunosuppresseur.

En 2014, 70 des patients n'avaient pas de traitement immunosuppresseur (87,5%), 5 avaient un traitement anti-TnF pour une maladie systémique (6,25%), 4 avaient une chimiothérapie en cours (5%) et 1 avait eu plusieurs cures de corticoïdes (1,25%). L'information était manquante pour 5 patients.

En 2015, 89 des cas de tuberculose maladie n'avaient pas de traitement immunosuppresseur (94,7%), 2 avaient un traitement anti-TnF (2,1%), 1 avait une chimiothérapie (1,1%), 2 avaient un traitement immunosuppresseur dans le cadre d'une greffe rénale (2,1%). L'information était manquante pour 5 patients.

En 2016, 80 des cas de tuberculose maladie n'avaient pas de traitement immunosuppresseur (97,6%), 1 avait un traitement anti-TnF (1,2%) et 1 avait une chimiothérapie (1,2%). L'information était également manquante pour 5 des patients.

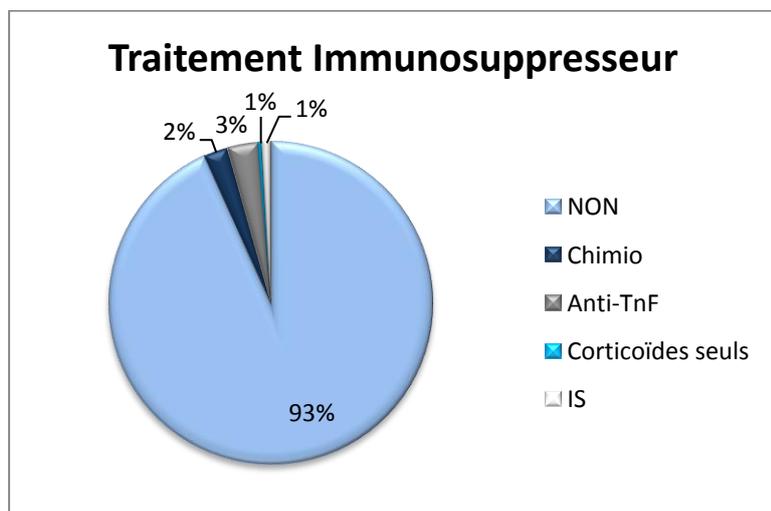


Figure 24 : Présence ou non d'un traitement immunosuppresseur chez les patients atteints de TM de 2014 à 2016.

c-Tabagisme

L'information concernant le tabagisme était connue pour 186 patients.

Un tabagisme actif était retrouvé chez 28 patients (32,9%) atteints de tuberculose maladie en 2014, 24(24,2%) en 2015 et 31(35,6%) en 2016 (Tableau 4).

	2014	2015	2016	TOTAL
TABAGISME ACTIF	28 (49,1%)	24 (42,1%)	31 (43%)	83 (44,6%)
>20PA	8 (28,6% des fumeurs)	2 (8,3% des fumeurs)	16 (51,6% des fumeurs)	26 (31,3% des fumeurs)
CANNABIS ASSOCIE		6 (25% des fumeurs)		6 (7,2% des fumeurs)
TABAGISME SEVRE	4	10	1	15
PAS DE TABAGISME	25 (43,9%)	23 (40,4%)	40 (55,6%)	88 (47,3%)
STATUT CONNU	57	57	72	186

Tableau 4 : Tabagisme chez les cas de tuberculose maladie de 2014 à 2016.

d-Ethylisme chronique

L'information concernant l'éthylisme chronique était connue pour 185 patients.

Parmi ces 185 patients, un éthylysme chronique était retrouvé chez 11 des patients (19%) en 2014, 8 (13,8%) en 2015 et 14 (20,3%) en 2016 (Tableau 5).

	2014	2015	2016	TOTAL
ETHYLISME CHRONIQUE	11 (19%)	8 (13,8%)	14 (20,3%)	33 (17,8%)
ETHYLISME SEVRE	1	4	0	5
PAS D'ETHYLISME	46 (79,3%)	46 (79,3%)	55 (79,7%)	147 (79,5%)
STATUT CONNU	58	58	69	185

Tableau 5 : Ethylisme chronique chez les cas de tuberculose maladie de 2014 à 2016.

e-Antécédent de tuberculose maladie

L'information était connue pour 226 des 271 patients.

Il s'agissait pour la majorité des patients de leur premier épisode de tuberculose maladie.

Sur les trois années, 24 patients avaient déjà eu une tuberculose auparavant (10,6%), dont une infection tuberculose latente.

C-Caractères liés à la tuberculose

a-Circonstances du diagnostic

Sur les 271 cas de tuberculose maladie, les circonstances du diagnostic étaient connues pour 250 patients.

Les symptômes principaux, comme vu précédemment (II-B) sont rarement tous présents. De 2014 à 2016, aucun des cas de tuberculose maladie ne présentait l'association exhaustive d'une toux prolongée, d'une fièvre, d'une asthénie, d'une perte de poids et d'une douleur thoracique. La majorité des cas ne présentait qu'un ou deux de ces symptômes : 108 cas sur les trois années soit 43,2% des patients.

Une hémoptysie était exceptionnellement présente, seulement chez 9 cas (3,6%) sur les trois années.

En dehors de ces symptômes, le diagnostic se faisait le plus souvent lors de l'exploration d'une ou plusieurs adénopathies, pour 8,4% des patients (21 cas).

Les enquêtes autour d'un cas de tuberculose maladie permettaient également de dépister outre des infections tuberculeuses latentes, des cas de tuberculose maladie, 16 cas sur les trois années, soit 6,4%.

En 2016, 3 cas (3,7%) ont été diagnostiqués au cours de l'autopsie (Tableau 6 et Figure 25).

CIRCONSTANCES DIAGNOSTIC	2014	%	2015	%	2016	%	TOTAL	%
ENQUÊTE AUTOUR D'UN CAS	4	5,2	8	8,8	4	4,9	16	6,4
RX SYSTEMATIQUE DEMANDEE PAR L'OFII	4	5,2	5	5,5	2	2,4	11	4,4
RX SYSTEMATIQUE A L'ENTREE EN CENTRE PENITENTIER	2	2,6	1	1,1			3	1,2
DECOUVERTE FORTUITE*	5	6,5	6	6,6	5	6,1	16	6,4
AU MOINS 4 SYMPTÔMES PARMIS TOUX, SUEURS NOCTURNES ET/OU FIEVRE, ASTHENIE, PERTE DE POIDS, DOULEUR THORACIQUE	5	6,5	6	6,6	1	1,2	12	4,8
AU MOINS 3 DES SYMPTÔMES PRECEDENTS	14	18,2	13	14,3	16	19,5	43	17,2
<= 2 DES SYMPTÔMES PRECEDENTS	32	41,6	37	40,7	39	47,6	108	43,2
EXPLORATION D'ADENOPATHIES	6	7,8	7	7,7	8	9,8	21	8,4
DEGRADATION D'UNE IMAGE PULMONAIRE EXISTANTE	2	2,6	2	2,2			4	1,6
DIAGNOSTIC POST-MORTEM					3	3,7	3	1,2
AUTRE**	3	3,9	6	6,6	4	4,9	13	5,2

Tableau 6 : circonstances diagnostic des différents cas de tuberculose maladie de 2014 à 2016.

* : imagerie réalisée pour toute autre raison : bilan d'extension d'un cancer (2), scanner pour une douleur abdominale (3), pour une douleur de l'épaule, radiographie pré-opératoire (2), radiographie pour bilan annuel d'une pathologie chronique (3), bilan d'infertilité, imagerie lors d'un bilan d'AIT, scanner pour bilan d'épilepsie, consultation médecine du travail.

** : bilan d'une uvéite postérieure, choc septique, confusion, arthralgies fébriles, rachialgies aiguës, paresthésies et vertiges (2), symptômes d'une gastroentérite, bilan de SAM, abcès du pied, phlegmon du 5ème doigt, reprise d'un traitement introduit à l'étranger (2).

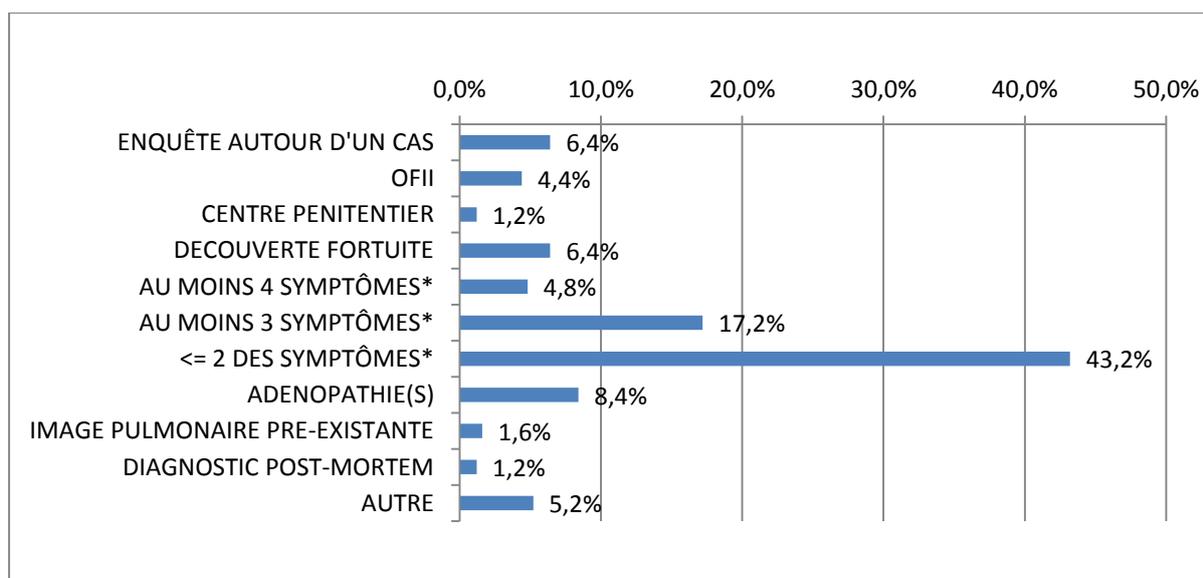


Figure 25 : circonstances diagnostic des différents cas de tuberculose maladie sur les trois dernières années.

* : toux, sueurs nocturnes et/ou fièvre, asthénie, perte de poids, douleur thoracique.

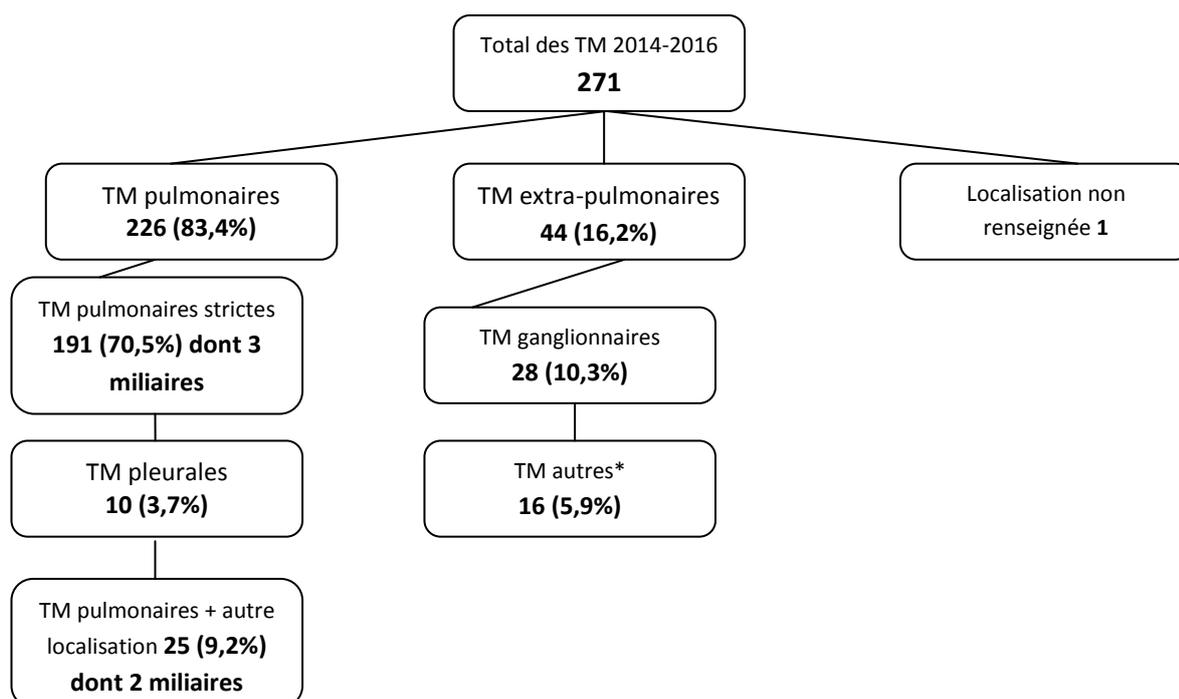
b-Localisation de la tuberculose

La localisation de la tuberculose est principalement pulmonaire, comme vu précédemment, mais d'autres localisations sont possibles.

En 2014, 61 des cas de tuberculose maladie avaient une atteinte du parenchyme pulmonaire stricte, 2 avaient une atteinte pleurale, 9 avaient une atteinte pulmonaire associée à une autre localisation et 13 avaient une localisation extra-thoracique. Il y a eu 2 cas de miliaire tuberculeuse.

En 2015, 67 des cas de tuberculose maladie avaient une atteinte du parenchyme pulmonaire stricte, 5 avaient une atteinte pleurale, 11 avaient une atteinte pulmonaire associée à une autre localisation et 15 avaient une localisation extra-thoracique. 1 avait une atteinte de localisation indéterminée. Il y a eu 2 cas de miliaire tuberculeuse.

En 2016, 63 des cas de tuberculose maladie avaient une atteinte du parenchyme pulmonaire stricte, dont une miliaire tuberculeuse, 3 avaient une atteinte pleurale, 5 avaient une atteinte pulmonaire associée à une autre localisation et 16 avaient une localisation extra-thoracique (Figure 26).



* ostéoarticulaire (3), neuroméningée (4), génitale (endomètre), urinaire, péritonéale(4), iliaque, cutanée(2).

Figure 26 : Localisation des TM de 2014 à 2016.

c-Imagerie pulmonaire

L'imagerie pulmonaire la plus souvent réalisée est la radiographie thoracique. Sur les 271 cas de tuberculose maladie entre 2014 et 2016, une radiographie thoracique a été réalisée pour 164 cas (60,5%).

Nous n'avons pas de renseignement sur l'imagerie réalisée pour 23 cas (8,5%) et il n'y a pas eu d'imagerie pour 4 cas (3 diagnostics post-mortem à l'autopsie et 1 cas de tuberculose maladie au niveau cutané).

Dans les autres cas (80), c'est un scanner qui a été réalisé (29,5%).

Les anomalies à l'imagerie sont majoritairement des images de cavernes pour 60 cas (24,6%), puis des opacités simples dans 57 des cas (23,4%) (Tableau 7).

IMAGERIE	2014	2015	2016	TOTAL	
CAVERNE(S)	17	24	19	60	24,6%
OPACITE(S)	17	22	18	57	23,4%
NODULE(S)	10	14	10	34	13,9%
EPANCHEMENT PLEURAL	4	11	10	25	10,2%
NORMALE	11	8	6	25	10,2%
NON RENSEIGNE	9	11	3	23	9,4%
ADENOPATHIES	7	7	7	21	8,6%
INFILTRAT	4	2	13	19	7,0%
MILIAIRE	2	2	1	5	2%
ANORMAL SANS PRECISION	5			5	2%
SD INTERSTITIEL	1		4	5	2%
ELARGISSEMENT HILE	1	1	2	4	1,6%
ABSENCE D'IMAGERIE			4	4	1,6%
SEQUELLES TM			1	1	0,4%

Tableau7 : Images pulmonaires au diagnostic de TM de 2014 à 2016.

d-Nature des prélèvements

Nous avons obtenu la nature des prélèvements réalisés pour 266 patients.

Le prélèvement le plus réalisé est celui de première intention : l'expectoration (53,8%) des cas. Le deuxième est l'aspiration bronchique et le liquide bronchioalvéolaire prélevés au cours d'une fibroscopie (32,7%).

Dans les prélèvements non respiratoires, c'est l'exploration d'une ou plusieurs adénopathies que l'on retrouve le plus souvent (11,7%) (Tableau 8 et Figure 27).

NATURE DU PRELEVEMENT	2014	%	2015	%	2016	%	TOTAL	
ECBC	34	40,5	64	66	45	52,9	143	53,8%
TUBAGE GASTRIQUE	28	33,3	28	28,9	31	36,5	87	32,7%
LBA + ASPI	33	39,3	39	40,2	33	38,8	105	39,5%
ADENOPATHIE(S)	9	10,7	13	13,4	9	10,6	31	11,7%
LIQUIDE PLEURAL	3	3,6	10	10,3	7	8,2	20	7,5%
BIOPSIE PULMONAIRE			9	9,3	3	3,5	12	4,5%
LCR	2	2,4	3	3,1	5	5,9	10	3,8%
URINE	1	1,2	12	12,4	7	8,2	20	7,5%
BIOPSIE ET/OU LIQUIDE PERITONEAL	2	2,4			2	2,4	4	1,5%
ABCES					4	4,7	4	1,5%
MOELLE	1	1,2	4	4,1			5	1,9%
AUTRE	1	1,2	3	3,1	6	7,1	10	3,8%

Tableau 8 : Nature des prélèvements effectués pour le diagnostic de TM de 2014 à 2016.

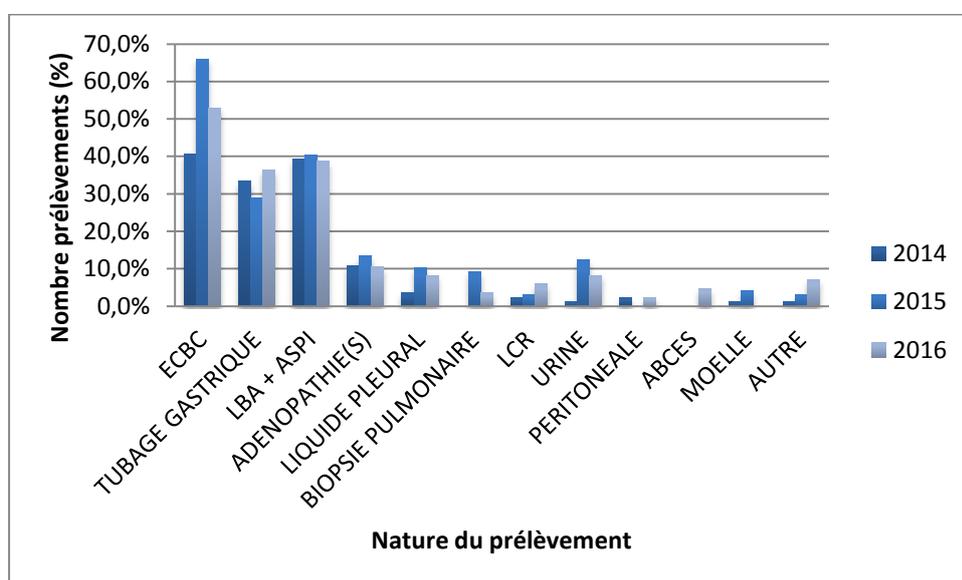


Figure 27 : Pourcentage de chaque prélèvement effectué pour le diagnostic de TM de 2014 à 2016.

e-Examen direct

Le résultat de l'examen direct était connu pour 265 des cas de tuberculose maladie.

Plus de la moitié des cas de tuberculose maladie avait un examen direct négatif.

En 2014, 42 cas avaient un examen direct positif (49,4%), 41 cas (41,4%) en 2015 et 36 cas (41,4%) en 2016.

Lorsqu'il s'agissait d'une analyse faite en anatomopathologie pour un diagnostic post-mortem, il n'y avait pas d'examen direct de fait (Tableau 9).

EXAMEN DIRECT	2014		2015		2016		TOTAL	
POSITIF	42	49,4%	41	42,7%	36	42,9%	119	44,9%
NEGATIF	42	49,4%	55	57,3%	46	54,8%	143	54,0%
NON FAIT	1	1,2%			2	2,4%	3	1,1%
TOTAL	85		96		84		265	

Tableau 9 : Résultats des examens directs de 2014 à 2016.

f-Culture

Le résultat de la culture était connu pour 249 des cas de tuberculose maladie.

La culture était positive dans plus de 2/3 des cas (84,7%).

En 2014, 71 cas avaient une culture positive (85,5%), 75 cas (83,3%) en 2015 et 65 cas (85,5%) en 2016 (Tableau 10).

CULTURE	2014		2015		2016		TOTAL	
POSITIVE	71	85,5%	75	83,3%	65	85,5%	211	84,7%
NEGATIVE	10	12,0%	15	16,7%	11	14,5%	36	14,5%
NON FAITE	2	2,4%		0,0%		0,0%	2	0,8%
TOTAL	83		90		76		249	

Tableau 10 : Résultats des cultures de 2014 à 2016.

La culture s'est révélée positive principalement sur les expectorations, pour 28 cas en 2014, 40 cas en 2015 et 30 cas en 2016, soit 39,4% des cas sur les trois années.

Sur 143 ECBC réalisés chez des cas de tuberculose maladie, 98 se sont révélés positifs (68,5%).

Sur 87 tubages gastriques réalisés chez des cas de tuberculose maladie, 48 se sont révélés positifs (55,2%).

Sur 105 LBA prélevés chez des cas de tuberculose maladie, 32 se sont révélés positifs (30,5%).

Sur 31 explorations d'adénopathies chez des cas de tuberculose maladie, 20 étaient positives (64,5%).

Sur 20 analyse de liquide pleural chez des cas de tuberculose maladie, 10 étaient positives (50%) (Figure28).

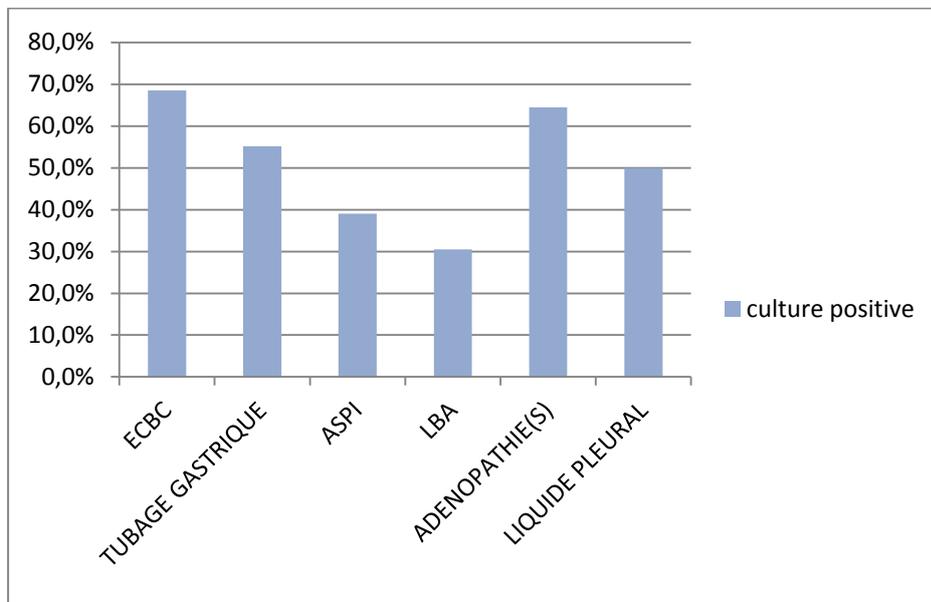


Figure 28 : Pourcentage de la positivité de la culture par rapport au nombre de prélèvements chez les cas de TM sur les trois dernières années.

g- Polymerase Chain Reaction (PCR)

L'information sur la réalisation d'une PCR était disponible pour 234 patients.

Une PCR n'est pas réalisée pour chaque cas de tuberculose maladie. Sur les trois dernières années, pour les cas dont l'information était connue, elle a été réalisée dans 56,8% des cas.

Quand elle est faite, elle est majoritairement positive. En 2014, sur 38 PCR réalisées, 35 étaient positives (92,1%). En 2015, sur 55 PCR réalisées, 48 étaient positives (87,3%). En 2016, sur 40 PCR réalisées, 32 étaient positives (80%).

En 2014, sur 35 PCR positives, 9 cas avaient un examen direct négatif et seulement 2 cas avaient une culture négative.

En 2015 sur 48 PCR positives, 22 cas avaient un examen direct négatif, mais tous avaient une culture positive.

En 2016, sur 32 PCR positives, 8 cas avaient un examen direct négatif, seulement 1 cas avait une culture négative, mais le résultat de 2 cultures n'était pas renseigné (Tableau 11).

	2014	2015	2016	TOTAL				
PCR Positive	35	48	32	115				
ED Positif	26	74,3%	26	54,2%	24	75,0%	76	66,1%
Culture positive	33	94,3%	48	100,0%	29	90,6%	110	95,7%

Tableau 11 : Résultats des PCR de 2014 à 2016

h-Sensibilité aux anti-tuberculeux

La sensibilité aux anti-tuberculeux n'était connue que pour 195 des 271 cas de tuberculose maladie.

En 2014, 3 des cas de tuberculose maladie (4,7%) étaient des cas MDR, c'est-à-dire résistant à l'isoniazide et à la rifampicine comme défini précédemment et 1 cas avait une résistance isolée à l'isoniazide.

En 2015, 5 des cas de tuberculose maladie (7,1%) étaient MDR et 1 cas (1,4%) était XDR. 7 des cas (10%) avaient une résistance isolée à l'isoniazide.

En 2016, 3 des cas (4,9%) avaient une résistance isolée à l'isoniazide. Il n'a pas été mis en évidence de cas MDR ou XDR (Tableau 12).

	2014		2015		2016		TOTAL	
SENSIBLE	60	93,8%	56	81,4%	58	95,1%	174	89,7%
RESISTANCE ISOLE A L'ISONIAZIDE	1	1,6%	7	10,0%	3	4,9%	11	5,6%
MDR	3	4,7%	5	7,1%	0		8	4,1%
XDR	0		1	1,4%	0		1	0,5%

Tableau 12: Sensibilité aux anti-tuberculeux de 2014 à 2016.

D-Cas contacts

a-Nombre d'infection tuberculeuse latente et de tuberculose maladie par rapport aux cas explorés

Nous avons fait le choix de notifier les infections tuberculeuses latentes des moins de 15 ans puisque celles-ci font l'objet d'une déclaration obligatoire auprès de l'ARS.

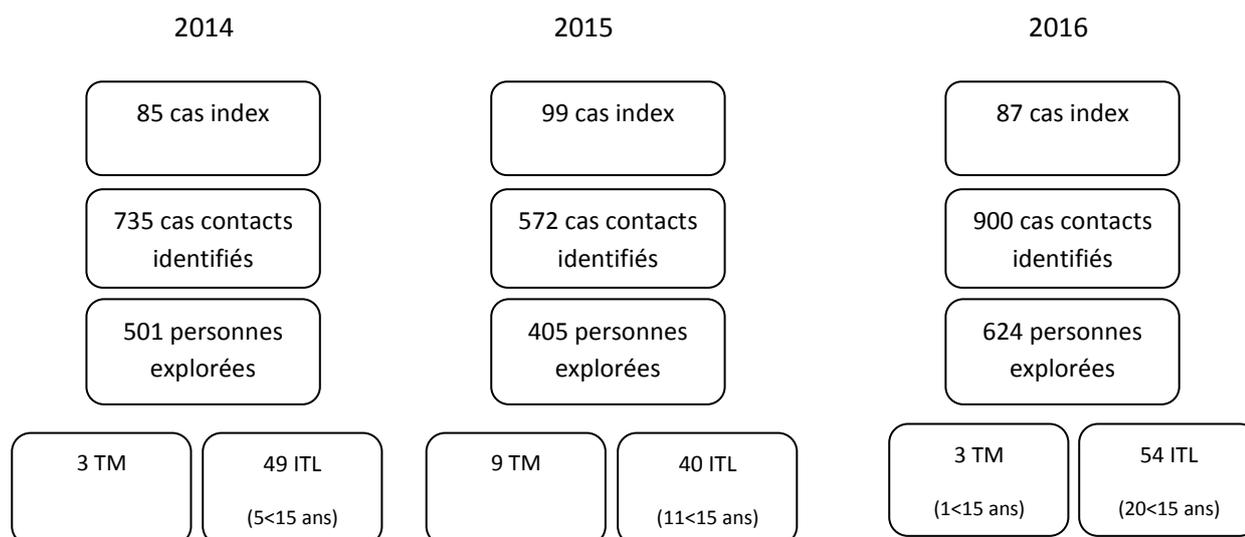


Figure 29 : Nombre de cas secondaires de tuberculose de 2014 à 2016.

b-Cadre du contact avec le cas index

En 2015, parmi les 9 cas de tuberculose maladie secondaires à un contage tuberculeux, 1 personne vivait sous le même toit que le cas index, 4 étaient de la famille ou des amis proches, 1 était un collègue, 1 avait un lien autre avec le cas index et 2 dont nous ne connaissons pas le lien avec le cas index.

En 2016, les 3 cas de tuberculose maladie secondaires à un contage tuberculeux vivaient sous le même toit que le cas index. Parmi les 54 cas d'ITL, 16 vivaient sous le même toit que le cas index, 31 étaient de la famille ou des amis proches, 6 étaient des collègues, 2 des camarades d'école et 2 étaient du personnel de santé qui s'étaient occupés du cas index.

En 2014, les liens des cas secondaires de tuberculose avec le cas index n'étaient pas répertoriés.

III-Discussion

A- Les limites de la méthode

Les limites de la méthode que nous avons choisie peuvent être notées ici avant que nous revenions plus en détail sur nos résultats.

Premièrement, les seuls chiffres recueillis sont ceux qui parviennent au CLAT et à l'ARS, ces deux structures partageant leurs données sur la tuberculose de façon systématique. Mais il est certain qu'une partie des structures, privées notamment, (laboratoires, cabinets de pneumologie de ville ou cliniques) ne déclarent pas leurs cas. Quoiqu'il en soit, au vu de travaux antérieurs, cette lacune reste marginale, et les dossiers auxquels nous avons eu accès montrent que, très souvent le relai fonctionne plutôt bien entre les différents intervenants. Le travail notamment des infirmières du CLAT pour les enquêtes est petit à petit bien reconnu par les médecins, généralistes ou pneumologues, du secteur public ou privé.

Deuxièmement, certaines données manquent clairement. En effet, que ce soit des données sociodémographiques ou médicales, comme nous avons pu le voir précédemment, nous ne disposons pas de tous les chiffres. Certaines données comme le tabagisme ou l'éthylisme chronique ne sont probablement pas précisées dans le dossier si le patient ne fume, ni ne boit d'alcool, mais nous ne pouvons l'affirmer de façon certaine. De plus, dans certaines situations, la barrière de la langue ne permet pas d'avoir un interrogatoire exhaustif concernant les caractères sociodémographiques. Cependant d'autres données, n'ont, elles, pas été recherchées chez certains patients, comme la sérologie VIH manquante chez 78 cas de tuberculose maladie. Le fait que le recueil de cette information ne figure plus sur la déclaration obligatoire de tuberculose génère ici une perte d'information.

B-Evolution de la Tuberculose Maladie en Gironde par rapport aux années précédentes

Nous allons maintenant donner nos principaux résultats et les comparer à celles parues sur la Gironde pour les années 2009 et 2010 pour évaluer l'évolution locale de la tuberculose. Dans un deuxième temps, nous pourrions comparer nos données à celles publiées pour la France par Santé Publique France (18).

Selon les données de Santé Publique France, on observe une certaine stabilité du nombre de cas de tuberculose maladie en Gironde qui oscille entre 80 et 100 depuis les années 2000 (Figure 30). Les données disponibles localement auprès du centre de lutte antituberculeuse plus exhaustives confirment cette tendance. Les écarts s'expliquent principalement par le fait que des fiches de déclaration obligatoire peuvent parvenir localement après que le fichier annuel ait été envoyé à Santé Publique France.

Les stratégies mises en place sont donc efficaces, mais sont encore loin de permettre une éradication de la maladie. Les professionnels de santé ne doivent donc pas l'oublier.

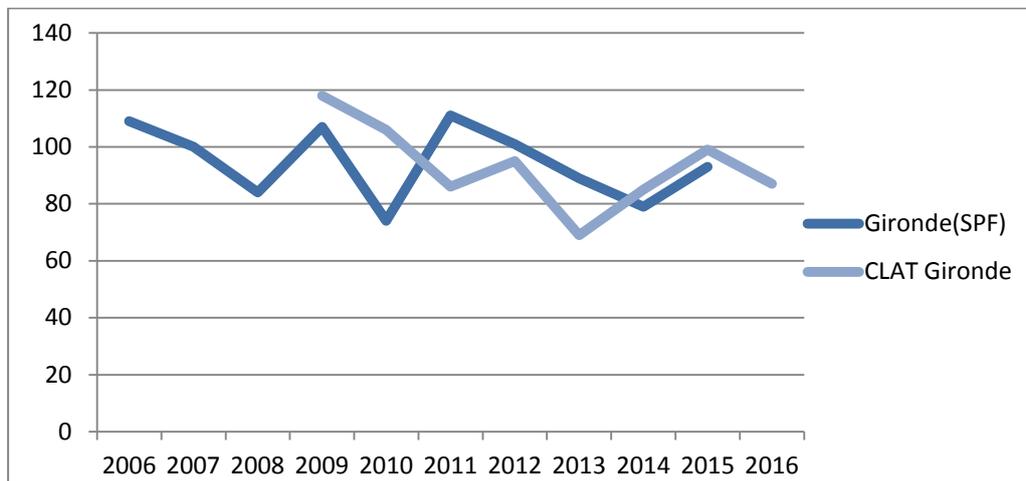


Figure 30 : Evolution du nombre de cas de tuberculose maladie en Gironde (données INVS et CLAT).

Le sexe ratio est stable entre 2010 et 2016 avec toujours une part plus importante d'hommes parmi les cas de tuberculose maladie. L'âge moyen de découverte de la maladie ne connaît pas de franche évolution. La tranche d'âge majoritaire reste celle entre 31 et 49 ans. Les hommes d'environ 40 ans sont donc toujours la cible principale de la tuberculose maladie.

Nous observons une diminution du nombre de cas chez les plus de 75 ans. Quant aux moins de 15 ans, le nombre de cas reste stable. Ceci est un élément à souligner car les cas chez les moins de 15 ans sont un bon marqueur de l'évolution de l'épidémiologie de la tuberculose : ces sujets étant généralement récepteurs du germe et non transmetteurs. Ce chiffre confirme par lui-même la stabilité de l'épidémiologie de la tuberculose en Gironde.

La place de l'immigration

La part des patients nés à l'étranger est en nette augmentation depuis 2009-2010, avec 49,1% des cas en 2009 puis 42,5% en 2010, alors qu'en 2016 ce taux atteint 59,3%. La moyenne sur les trois dernières années étant de 55,5%. Ce sont les patients originaires d'Europe hors France métropolitaine qui sont à l'origine de cette augmentation. En effet, le nombre de patients originaires d'Afrique ou de Méditerranée orientale qui sont les autres régions majoritaires, est stable depuis 2010. Selon les dernières données de l'INSEE publiées en juin 2017, il a été recensé en Gironde une augmentation du nombre d'immigrés en 2014 (plus de 100000), pour la majorité des hommes et femmes entre 25 et 54 ans et originaires à 40% de l'Union Européenne (19). Nous observons donc également sur les dernières années une augmentation du nombre de migrants originaires de l'Union Européenne porteurs de tuberculose maladie.

La réalisation d'une radiographie thoracique demandée de façon systématique par l'Office Français de l'Immigration et de l'Intégration (l'OFII) permet un dépistage précoce des cas de tuberculose maladie parmi les patients immigrés. Ces examens relèvent de la mission des CLAT. Mais ce dépistage est en voie d'allègement, au moins en partie, puisque l'OFII le transfère pour les étudiants à la médecine universitaire qui ne dispose pas de possibilité de radiographie pulmonaire de dépistage systématique. Pour les autres migrants, ce dépistage précoce limite considérablement le

risque de transmission une fois dans le pays d'accueil. Cependant, il persiste toujours un risque de réactivation pour la personne migrante porteuse d'ITL (20).

Quelle est alors la meilleure stratégie à adopter vis-à-vis de cette population tout en tenant compte de la difficulté d'accès aux soins d'une partie de ces patients ? Une revue de littérature sur l'efficacité des programmes de dépistage de la tuberculose parmi les migrants nous montre que ce sont les programmes de dépistage avant l'entrée dans le pays et ceux obligatoires qui sont les plus suivis. Mais ce n'est pas toujours ceux où le plus de cas de tuberculose est identifié. Il est souligné que pour être efficace, le plus important est de s'assurer que suite au dépistage positif, le patient soit accompagné vers la prise d'un traitement (21). En effet, les stratégies de dépistage avant l'entrée dans le pays semblent avantageuses si elles sont en lien avec un programme national de lutte contre la tuberculose pour une mise sous traitement rapide et/ou un suivi. Par ailleurs, la mauvaise compréhension, les idées erronées concernant cette maladie, la stigmatisation des malades sont encore des obstacles importants à la bonne observance du traitement parmi les populations migrantes. Une fois sur le territoire national, l'éducation thérapeutique et un renforcement de l'accompagnement au traitement devraient être systématiques pour ces populations fragiles.

Le type d'habitat reste le même entre les deux périodes étudiées. Depuis 2010, l'habitation individuelle reste majoritaire, pour au moins 70% des cas de tuberculose maladie, 73,7% en 2009, 69,8% en 2010 et 76,5% en 2014, 65,7% en 2015, 73,6% en 2016. Ce sont toujours les foyers sociaux qui arrivent en deuxième position, 5,1% en 2009, 3,8% en 2010 et 6,9% en 2016. A noter que ce taux atteint 12% en 2015. Si on compare le nombre de personnes atteintes de tuberculose maladie vivant en foyer collectif, à ceux vivant en maison individuelle, on retrouve un taux de 12,9%, ce qui tend à montrer qu'il faut continuer les campagnes de dépistage dans ces lieux de vie collective.

Nous observons une différence au niveau professionnel depuis 2010 où les retraités étaient majoritaires parmi les cas de tuberculose maladie (26,4%). En effet, en 2016 ce sont les personnes avec une activité professionnelle qui sont les plus représentées (42,9%). Cela coïncide bien avec la tranche d'âge majoritaire entre 31 et 49 ans. Cependant, la part des personnes sans activité a nettement augmenté, elle était de moins de 15% en 2009 et 2010 et elle atteint les 30% ces trois dernières années. Ce qui montre une plus grande précarité chez les patients atteints de tuberculose maladie. La part des professionnels de santé, elle, reste stable. En effet, ceux-ci sont toujours exposés et sont au premier plan lorsque les mesures de protection individuelle ne sont pas respectées. Celles-ci conservent donc toute leur importance dès la moindre suspicion de tuberculose.

Les comorbidités

La majorité des cas de tuberculose maladie était préalablement en bonne santé, ne présentait aucune comorbidité, n'avait jamais eu la tuberculose auparavant et le diagnostic ne se faisait que sur la survenue d'un ou deux symptômes. Déjà en 2010, il s'agissait de tuberculose inaugurale. Le diagnostic de tuberculose maladie s'établit donc souvent radiologiquement chez un sujet pauci voire asymptomatique. Devant cet état de fait, c'est chaque professionnel de santé qui doit conserver à l'esprit cette hypothèse diagnostique, en particulier le médecin généraliste qui est le plus souvent en première ligne. L'apparition d'un des symptômes cités précédemment (IIB) doit alerter et conduire rapidement selon le contexte à réaliser des examens complémentaires. Les enquêtes autour d'un cas

permettent de façon stable de dépister environ dix cas par an, d'où l'intérêt de conduire de manière exhaustive ces enquêtes.

Nous observons également une légère augmentation du nombre de traitements immunosuppresseurs sur les trois dernières années avec 7% des patients traités par immunosuppresseurs contre seulement 2,5% en 2009 et 0,9% en 2010. Un effort de formation, de sensibilisation, de dépistage, doit donc être effectué par tous les prescripteurs de traitement immunosuppresseur. Il est recommandé de dépister une éventuelle infection tuberculeuse latente et de la traiter avant tout traitement par anti-TnF ou traitement immunosuppresseur pour une greffe d'organe (12). Mais l'émergence de souches MDR pourrait rendre cette stratégie moins efficace que par le passé ou pour le moins nécessitera une vigilance accrue autour des cas diagnostiqués.

Le nombre de fumeurs parmi les cas de tuberculose maladie a nettement augmenté depuis 2010 où 19,8% des patients étaient fumeurs, alors qu'on atteint 43% en 2016 avec la moitié des fumeurs qui avaient un tabagisme actif à plus de 20 paquets-année. Ceci permet de rappeler qu'il existe une susceptibilité plus importante des patients fumeurs à la tuberculose due à une déficience au niveau des macrophages alvéolaires induite par le tabac (22). La lutte contre le tabac reste donc importante et contribue en partie la lutte contre la tuberculose.

Le taux d'éthylisme chronique lui est stable depuis 2009 avec pour chaque année une moyenne d'environ un tiers des cas pour lesquels l'information est manquante. Il reste un facteur de non ou de mauvaise observance du traitement, et donc un facteur de risque d'émergence de souche MDR. Il est recommandé de mettre en place des actions de dépistage dans les structures prenant en charge les usagers de drogue et/ou des personnes en difficulté avec l'alcool (29).

Le diagnostic microbiologique

Concernant le diagnostic microbiologique, l'analyse des expectorations reste le prélèvement de référence et c'est toujours celui le plus réalisé depuis 2009 avec l'analyse du liquide bronchioloalvéolaire. On note une augmentation de la réalisation de tubage gastrique avec une moyenne de 11% en 2009-2010 contre 33% sur les trois dernières années. A noter également, l'augmentation de l'analyse anatomopathologique des adénopathies.

L'ECBC reste intéressant, il garde une bonne sensibilité pour la culture sur les trois dernières années (68,5%). De plus il est non invasif, et évite chez les patients symptomatiques le recours au tubage gastrique ou à la fibroscopie.

Le taux de cas de tuberculose maladie avec un examen direct positif a augmenté depuis 2009 avec 38,1% d'examen direct positif en 2009 et 36,8% en 2010 contre une moyenne de 44,9% sur les trois dernières années. Ce qui est un facteur important de contagiosité et accroît le risque de transmission. Ce qui tendrait à montrer aussi que le diagnostic est fait un peu plus tardivement. La culture elle, était positive dans 89% des cas en 2009 et 84,8% des cas en 2010 contre une moyenne de 84,7% des cas sur les trois dernières années.

La PCR a permis, sur les trois dernières années, de rattraper certains diagnostics de tuberculose maladie. En effet, en 2014 sur les 35 PCR réalisées, 5,7% des cas avaient une culture négative et sur les 32 réalisées en 2016, 9,4% avaient une culture négative. Néanmoins, face à un examen direct négatif et une PCR positive, il est recommandé de privilégier l'examen clinique et d'évaluer la nécessité de renouveler le test. La PCR a notamment toute sa place dans les formes extra-pulmonaire de TB. A l'inverse, la PCR a habituellement une mauvaise sensibilité (50-80%), sa négativité ne permet donc pas, s'il existe une forte suspicion clinique, d'exclure une tuberculose maladie même en l'absence d'examen direct positif (23).

C-Evolution du nombre de cas secondaires par rapport aux années précédentes

Le nombre de tuberculose maladie secondaire reste stable sur les six dernières années.

Le taux d'ITL recensé par le CLAT oscille aux alentours de 50 cas par an. A noter un pic en 2012 à 69 cas et une diminution à 40 cas en 2015 équilibré par un nombre de tuberculose maladie secondaire plus haut (Figure 31).

Ceci tend à confirmer le choix qui a été fait au niveau national : un dépistage précoce permet de limiter le nombre de cas, mais comme vu précédemment, il semble difficile d'obtenir une éradication complète de la maladie. Cela confirme aussi le fait que l'abandon en 2007 du BCG obligatoire chez les enfants n'a pas entraîné de recrudescence du nombre de cas de tuberculose maladie.

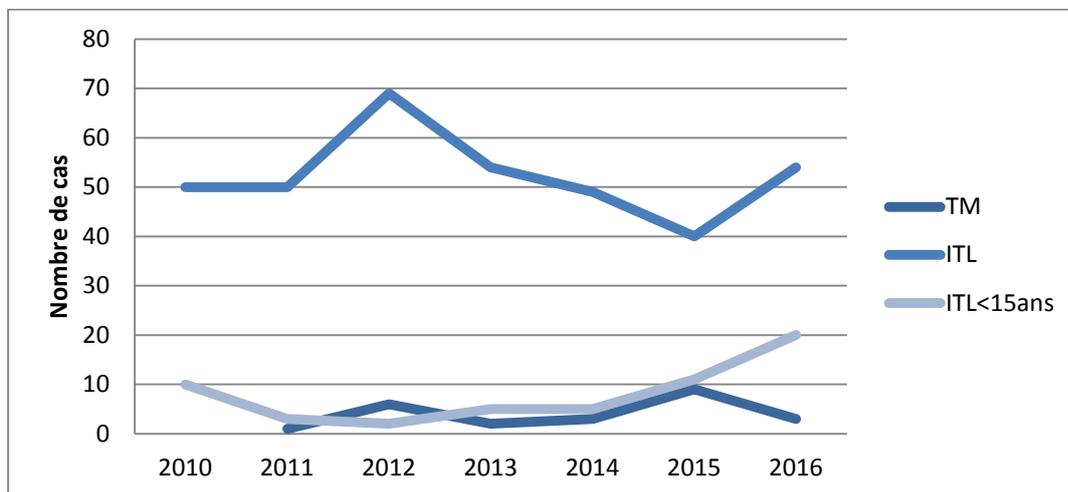


Figure 31 : Evolution du nombre de cas secondaires de tuberculose en Gironde, dépistés par les enquêtes.

D-Comparaison des données Gironde et France

En France, selon les dernières données de Santé Publique France mises à jour en mars 2017, le nombre de cas de tuberculose maladie déclarés est en décroissance depuis 2008 où il atteignait 6768 cas et un taux de 9 pour 100000 habitants pour atteindre en 2015, 7,1 cas pour 100000 habitants avec 4741 cas déclarés.

Nous allons comparer ces dernières données concernant les cas de tuberculose maladie sur la France entière à celles sur la Gironde sur l'année 2015.

En 2015, le ratio hommes/femmes était un peu plus faible au niveau national (1,55) par rapport à la Gironde (1,9).

La tranche d'âge 31-49 ans était majoritaire en 2015 au niveau national comme en Gironde. La part des cas de tuberculose maladie de moins de 15 ans était équivalent en Gironde (6,1%) et au niveau national (5,2%).

Nous notons une plus faible part des patients nés à l'étranger en Gironde (52%) par rapport au niveau national (59%). Au niveau national, comme en Gironde les cas de tuberculose maladie nés à l'étranger étaient majoritairement originaires d'Afrique Sub-saharienne. Mais en deuxième position, arrivent les patients originaires d'Afrique du Nord au niveau national alors qu'ils ne sont qu'en troisième position en Gironde derrière les pays d'Europe (hors France).

Le type de résidence était le même au niveau national et en Gironde.

Au niveau national le diagnostic se faisait le plus souvent suite à un recours spontané aux soins (77%) contre seulement 63,6% en Gironde. Les enquêtes autour d'un cas ont permis de faire le diagnostic dans 8% des cas en Gironde contre 6% au niveau national (24).

En comparant le nombre de cas déclarés de tuberculose maladie par département, la Gironde arrive en 12^{ème} position sur la France métropolitaine. Nous observons le même profil pour les cas rencontrés en Gironde et au niveau national.

E-Co-infection Tuberculose Maladie et virus de l'immunodéficience humaine

Le nombre de cas de co-infection avec le VIH a augmenté depuis 2010. Il y avait 8 cas en 2009-2010 et 16 cas sur les trois dernières années, soit 8,3% pour seulement 3,5% en 2009-2010. Diagnostiquer l'infection VIH lorsque l'on est face à un cas de tuberculose doit donc être systématique, même si cet item ne figure plus sur la déclaration obligatoire.

En 2014, 21 pays des 31 pays membres de l'UE/EEE rapportaient avoir réalisé une sérologie VIH pour 64,6% des cas de tuberculose maladie (21243 cas). Parmi ces tests réalisés, 4,9% des cas de tuberculose avaient une sérologie VIH positive (25). En Gironde la même année, 4,5% des cas de tuberculose maladie avaient une sérologie VIH positive, mais ce taux s'élève à 13,8% en 2016.

Au niveau de l'UE/EEE, en 2014, les cas de tuberculose maladie co-infectés VIH étaient majoritairement des hommes entre 25 et 44 ans (25). En Gironde la même année les 3 cas co-infectés tuberculose maladie-VIH étaient des hommes dont deux sur trois étaient originaires d'Afrique.

Les cas de tuberculose maladie originaire d'Afrique avaient la plus forte probabilité d'être co-infectés par le VIH (25). Au niveau de l'UE/EEE, 17,7% des cas de tuberculose maladie originaires d'Afrique avaient une sérologie VIH positive contre 11,8% en Gironde.

Au niveau de l'UE/EEE, seulement 59,3% (401) des patients co-infectés tuberculose-VIH avaient bénéficié d'un antibiogramme pour leur tuberculose. Parmi ces 401 cas, 12,5% avaient une tuberculose multi-résistante et 3 avaient une tuberculose ultra-résistante(25). En Gironde, ils avaient tous une tuberculose sensible.

En 2015 et 2016, en Gironde, parmi les 186 cas de tuberculose maladie, 126 avaient bénéficié d'une sérologie VIH et 13 d'entre eux avaient une sérologie VIH positive. Il s'agissait autant d'hommes que de femmes, 38,5% étaient originaires d'Afrique. Parmi les 13 patients co-infectés tuberculose-VIH seulement un avait une tuberculose multi-résistante. 13,8% des cas de tuberculose maladie originaires d'Afrique avaient une sérologie VIH positive.

Dans notre étude ou celle présentée ci-dessus, aucun facteur ne semble associé à cette co-infection. Cela souligne l'importance du dépistage du VIH chez tout patient porteur d'une tuberculose maladie, en particulier ceux originaires d'Afrique. Compte tenu de la fréquence de cette co-infection, la sérologie VIH est d'ailleurs recommandée pour tous par le CSHPF dans le bilan de la tuberculose (10). De plus la survenue d'une tuberculose maladie chez un patient non diagnostiqué VIH, donc non traité, est à haut risque de mortalité à court terme, car la tuberculose conduit à une augmentation de la réplication du VIH et de la progression de l'infection (6). Il est à noter également que les recommandations nationales d'effectuer un dépistage systématique de l'ITL au besoin complété par le traitement de celle-ci chez le patient séropositif ne sont pas toujours appliquées.

F- Tuberculose résistante

Concernant la sensibilité aux antituberculeux, en 2009-2010, un seul cas de tuberculose multi-résistante a été recensé alors que l'on en note 3 en 2014 et 6 en 2015 dont un cas de tuberculose ultra-résistante. Ce qui reste étonnant, c'est l'absence de cas de résistance en 2016. Cependant, plusieurs cas ont déjà été signalés en 2017.

On observe sur les trois dernières années, que les cas de tuberculose maladie résistante (multi ou ultra) sont toujours pulmonaires. 77,8 % des patients étaient nés à l'étranger, principalement originaires d'Europe de l'Est à 55,5%. Il s'agissait principalement d'hommes dans plus de ¾ des cas. Seulement 22,2 % avaient déjà eu un épisode de tuberculose maladie. Et donc 77,8% avaient été contaminés par une souche d'emblée résistante, ce qui est un chiffre préoccupant. On parle ici de résistance « primaire » qui est liée à la transmission interhumaine de souches résistantes. Celle-ci donne ici une indication sur l'ampleur de la transmission de la tuberculose résistante dans la communauté.

Le diagnostic se faisait toujours à la culture mais l'examen direct était positif seulement dans 33,3 % des cas. Ce qui retarde la mise en place de mesures de protection individuelle décrites précédemment (II-D-a) et favorise la transmission.

Un seul d'entre eux était sous traitement immunosuppresseur. Les facteurs connus favorisant l'émergence de résistance chez un individu sont notamment l'utilisation de drogues intra-veineuses et l'alcoolisme, à l'origine d'une mauvaise observance.

Le seul cas de tuberculose maladie ultra-résistante avait déjà eu un épisode de tuberculose maladie dans l'année mais elle avait interrompu son traitement lors de sa venue en France. Il s'agit ici d'une résistance dite « secondaire », liée à la sélection de mutants résistants lors du traitement antérieur mal suivi. Celle-ci reflète la qualité de la gestion des cas de tuberculose sensible présents et passés. Nous pouvons noter l'absence de résistance « secondaire » suite à un traitement suivi en Gironde. L'observance reste donc un point primordial. C'est pourquoi, tout programme de lutte antituberculeuse doit comporter un volet d'éducation thérapeutique et il est nécessaire d'apporter aux patients une information adaptée à leur langue et à leur contexte socioculturel. Enfin, il faut prendre en compte les problèmes sociaux, les addictions et les éventuelles pathologies psychiatriques. De plus, les tuberculoses résistantes sont beaucoup plus difficiles à soigner, la durée prolongée du traitement et la tolérance médiocre des antituberculeux de deuxième ligne rendent d'autant plus difficile l'observance. Il est parfois nécessaire de mettre en place une supervision par « Directly Observed Therapy » (DOT), même si l'efficacité est discutée (26).

Le médecin généraliste joue alors un rôle majeur et doit pouvoir être un relai pour le CLAT (Centre de Lutte AntiTuberculeuse) afin de garantir un meilleur accompagnement des patients et de leur famille, particulièrement concernant l'éducation thérapeutique et l'observance du traitement.

Conclusion

De 2014 à 2016, avec une moyenne de 90 cas par an, on observe une stabilité du nombre de cas de tuberculose maladie en Gironde par rapport aux années précédentes. Nous notons une augmentation de la part des patients nés à l'étranger (55,5%) liée à une immigration originaire de l'Union Européenne plus importante. Celle-ci est aussi en partie responsable d'un accroissement des cas de résistance dit «primaire», plus difficiles à prendre en charge. La question de filières d'immigration pour soins dans le contexte de la tuberculose est un sujet qui a déjà été évoqué par les autorités de santé. La facilité des allées et venues par voie terrestre depuis l'Europe de l'Est est aussi un facteur qui gêne la bonne observance, ce qui n'est pas le cas pour les patients originaires d'Afrique par exemple.

Le tabagisme chez les patients atteints de tuberculose maladie, est en nette hausse (43% en 2016). En effet, le tabac entraîne une susceptibilité pulmonaire plus importante à la tuberculose due à une déficience au niveau des macrophages alvéolaires. La part croissante de co-infection avec le VIH (13,8% en 2016), alors que la sérologie n'est pas toujours réalisée, est préoccupante. Cette recherche doit être systématique, d'autant plus que la tuberculose aggrave l'infection par le VIH.

La lutte antituberculeuse en Gironde semble efficace, ce que nous confirment les chiffres, en particulier le taux constant de tuberculose maladie chez les moins de 15 ans. De plus, le taux d'infections tuberculeuses latentes reste stable également depuis 2000 et inférieure à la moyenne nationale. Cependant, certains facteurs doivent nous alerter et la vigilance doit rester de mise. Certains événements risquent d'influencer péjorativement l'évolution, tel que l'abandon de la réalisation systématique de la radiographie pulmonaire par l'OFII pour les étudiants étrangers.

Le dépistage précoce, les enquêtes autour d'un cas, l'éducation thérapeutique et l'observance restent des axes primordiaux de la lutte contre la tuberculose.

La tuberculose est encore présente de façon non négligeable en Gironde et il est nécessaire que chaque professionnel de santé soit vigilant et déterminé pour lutter contre cette maladie et atteindre les objectifs fixés par les Nations Unis.

Bibliographie

1. Bourgeois P. La phtisie romantique. Société Fr Hist Médecine. mai 1987.
2. Boisvert H. La découverte du bacille de la tuberculose par Robert Koch. Société Fr Hist Médecine. avril 1982.
3. Colle M, Gallon P. Histoire de la lutte contre la tuberculose et les maladies respiratoires. juin 201 ;Bordeaux.
4. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. juill 1995;96(1):29-35.
5. Rapp C, Pulcini C, Tattevin P. Tuberculose de l'adulte et de l'enfant. In: *EPilly Maladies infectieuses et tropicales*. 25ème. Paris: Alinéa Plus, 2016;356-60.
6. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 21 févr 2013;368(8):745-55.
7. Harisinghani MG, McCloud TC, Shepard J-AO, Ko JP, Shroff MM, Mueller PR. Tuberculosis from Head to Toe. *RadioGraphics*. 1 mars 2000;20(2):449-70.
8. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance. *N Engl J Med*. 9 sept 2010;363(11):1005-15.
9. Horsburgh CRJ, Barry CEI, Lange C. Treatment of Tuberculosis. *N Engl J Med*. 26 nov 2015;373(22):2149-60.
10. Abiteboul D, Antoun F, Bessa Z, Billy C, Dautzenberg B, Decludt B, et al. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. *Rev Mal Respir*. 2003;20:7S3-7S4.
11. Abiteboul D, Bernard L, Antoun F, Antoine D, Cambau E, Couderc L-J, et al. Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge. *Haut Conseil de la Santé Publique*; décembre 2014.
12. Sulis G, Centis R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Pontali E, Spanevello A, et al. Recent developments in the diagnosis and management of tuberculosis. *Npj Prim Care Respir Med*. 3 nov 2016;26:16078.
13. World health Organisation. *Global tuberculosis report: 2016*. Genève: Word Health Organization; 2016.
14. InVS. Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses [Internet]. Santé publique france [cité 22 janv 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale>.

15. Qiagen Company. Notice QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) ELISA [Internet]. 2013 [cité 4 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.quantiferon.com/irm/content/PI/QFT/PLUS/2PK-Elisa/FR.pdf>.
16. Abiteboul D, Antoine D, Antoun F, Blanc-Jouvan F, Bouvet E, Carcelain G, et al. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; juillet 2011.
17. Abiteboul D, Andrejak C, Antoine D, Antoun F, Blanchard H, Bouvet E, et al. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Haut Conseil de la Santé Publique; octobre 2013.
18. Bouche J. Etat des lieux de la tuberculose en Gironde en 2009 et 2010. Thèse de médecine, Université de Bordeaux: 2013.
19. INSEE. Population immigrée selon les principaux pays de naissance en 2014 [Internet]. 2017 [cité 12 juill 2017]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012727#tableau-TCRD_012_tab1_departements
20. Aldridge RW, Zenner D, White PJ, Williamson EJ, Muzyamba MC, Dhavan P, et al. Tuberculosis in migrants moving from high-incidence to low-incidence countries: a population-based cohort study of 519 955 migrants screened before entry to England, Wales, and Northern Ireland. *Lancet Lond Engl.* 19 2016;388(10059):2510-8.
21. Zenner D, Hafezi H, Potter J, Capone S, Matteelli A. Effectiveness and cost-effectiveness of screening migrants for active tuberculosis and latent tuberculous infection. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1 sept 2017;21(9):965-76.
22. O'Leary SM, Coleman MM, Chew WM, Morrow C, McLaughlin AM, Gleeson LE, et al. Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2014;190(12):1430-6.
23. Center for Disease control and Prevention. Updated Guidelines for the Use of Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 16 janv 2009;58(1):7-10.
24. InVS. Maladies infectieuses /Maladies à déclaration obligatoire / Tuberculose /Données épidémiologiques [Internet]. Santé publique france. 2017 [cité 27 avr 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/./Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques>.
25. Van der Werf MJ, Ködmön C, Zucs P, Hollo V, Amato-Gauci AJ, Pharris A. Tuberculosis and HIV coinfection in Europe: looking at one reality from two angles. *AIDS Lond Engl.* 28 nov 2016;30(18):2845-53.
26. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 mai 2015;(5):CD003343.
27. Tritar F, Daghfous H, Ben Saad S, Slim-Saidi L. [Management of multidrug-resistant tuberculosis.]. *Rev Pneumol Clin.* 18 août 2014;
28. Abouda M, Yangui F, Triki M, Kammoun H, Khouani H, Charfi MR. Tuberculosis prevention. *Rev Pneumol Clin.* 1 oct 2014;

29. Société de Pneumologie. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France: Conférence d'experts–texte court. *Rev Mal Respir.* 2004;21(2):414–420.
30. Tonnel A., Bégué P, Carbonnelle B, Cartier F, Chrétien J, Delaval P, et al. La tuberculose en France : comment arrêter l'épidémie actuelle ? *Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française.* décembre 1994;449- 53.
31. Receveur M-C, Laville I, Texier-Maugein J, Normandin F, Manetti A, Salmi L-R. La surveillance épidémiologique de la tuberculose en Gironde(France), 1995-2008 : de l'intérêt du travail en réseau. *BEH.* Décembre 2010;(49-50):507-10.
32. Kunst H, Burman M, Arnesen TM, Fiebig L, Hergens M-P, Kalkouni O, et al. Tuberculosis and latent tuberculous infection screening of migrants in Europe: comparative analysis of policies, surveillance systems and results. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1 août 2017;21(8):840-51.
33. INSEE. Population immigrée selon le sexe et l'âge en 2014 [Internet]. 2017 [cité 12 juill 2017]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012700#tableau-TCRD_013_tab1_departements.

Tableaux et Figures

<i>Figure 1 : Taxonomie</i>	<i>p14</i>
<i>Figure 2 : les différentes couches de la paroi des mycobactéries</i>	<i>p15</i>
<i>Figure 3 : Composition du granulome tuberculeux</i>	<i>p15</i>
<i>Figure 4 : Histoire naturelle de la tuberculose</i>	<i>p16</i>
<i>Figure 5 : Tableau d'interprétation selon le nombre de BAAR observés par champ</i>	<i>p22</i>
<i>Figure 6 : Estimation de l'incidence de la tuberculose dans le monde en 2015 (13)</i>	<i>p29</i>
<i>Figure 7 : Estimation du taux de mortalité de la tuberculose dans le monde en 2015 (13)</i>	<i>p30</i>
<i>Figure 8 : Stratégie pour la fin de la tuberculose (13)</i>	<i>p30</i>
<i>Figure 9 : Cas déclarés de tuberculose maladie sur la France entière de 2000 à 2015(14)</i>	<i>p31</i>
<i>Figure 10 : Taux de déclaration de Tuberculose maladie par région sur la France entière en 2015 (14)</i>	<i>p32</i>
<i>Figure 11 : Aide à l'interprétation de l'IDR dans le cadre exclusif de la décision thérapeutique chez l'enfant de moins de 15 ans (10)</i>	<i>p33</i>
<i>Figure 12 : Aide à l'interprétation de l'IDR dans le cadre exclusif de la décision thérapeutique chez l'adulte(10)</i>	<i>p34</i>
<i>Figure 13 : Utilisation des tubes de valeur zéro, antigène TB et mitogène(15)</i>	<i>p35</i>
<i>Figure 14 : Organigramme d'interprétation lorsque les tubes de valeur zéro, antigène TB et mitogène sont utilisés(15)</i>	<i>p35</i>
<i>Figure 15 : Algorithme de dépistage des sujets contact (>5 ans) (17)</i>	<i>p38</i>
<i>Figure 16 : Pourcentage des hommes et femme atteints de tuberculose maladie de 2014 à 2016</i>	<i>p43</i>
<i>Figure 17 : Répartition par tranche d'âges des cas de tuberculose maladie de 2014 à 2016</i>	<i>p43</i>
<i>Figure 18 : Répartition par région OMS du pays de naissance des patients atteints de TM de 2014 à 2016</i>	<i>p45</i>
<i>Figure 19 : Lieu de résidence des cas de TM de 2014 à 2016</i>	<i>p45</i>
<i>Figure 20 : Type de résidence des cas de TM de 2014 à 2016</i>	<i>p46</i>
<i>Figure 21 : Profession des cas de TM de 2014 à 2016</i>	<i>p47</i>
<i>Figure 22 : Evolution des différentes comorbidités retrouvées chez les patients de 2014 à 2016</i>	<i>p48</i>
<i>Figure 23 : sérologie VIH des cas de tuberculose maladie de 2014 à 2016</i>	<i>p49</i>
<i>Figure 24 : Présence ou non d'un traitement immunosuppresseur chez les patients atteints de TM de 2014 à 2016.</i>	<i>p50</i>
<i>Figure 25 : circonstances diagnostic des différents cas de tuberculose maladie sur les trois dernières années</i>	<i>p52</i>
<i>Figure 26 : Localisation des TM de 2014 à 2016</i>	<i>p53</i>

<i>Figure 27 : Pourcentage de chaque prélèvement effectué pour le diagnostic de TM de 2014 à 2016</i>	<i>p55</i>
<i>Figure 28 : Pourcentage de la positivité de la culture par rapport au nombre de prélèvements chez les cas de TM sur les trois dernières années</i>	<i>p57</i>
<i>Figure 29 : Nombre de cas secondaires de tuberculose de 2014 à 2016</i>	<i>p59</i>
<i>Figure 30 : Evolution du nombre de cas de tuberculose maladie en Gironde (données INVS et CLAT)</i>	<i>p61</i>
<i>Figure 31 : Evolution du nombre de cas secondaires de tuberculose en Gironde, dépistés par les enquêtes</i>	<i>p64</i>
<i>Image 1 : Infiltrat du lobe moyen droit et adénopathie du hile droit (7)</i>	<i>p18</i>
<i>Image 2: Caverne du lobe supérieur gauche à paroi épaisse et un bord interne lisse (7)</i>	<i>p19</i>
<i>Image 3: Scanner en fenêtre parenchymateuse. Cavernes au niveau du poumon gauche et envahissement endobronchique du lobe supérieur droit (7)</i>	<i>p19</i>
<i>Image 4 : BAAR à l'examen direct avec coloration de Ziehl-Neelsen</i>	<i>p21</i>
<i>Image 5 : Procédure du MTB/RIF Test (8)</i>	<i>p23</i>
<i>Image 6 : Ensemencement des milieux de culture par une technicienne du laboratoire</i>	<i>p23</i>
<i>Image 7 : colonies de mycobactéries sur milieu de culture solide</i>	<i>p24</i>
<i>Image 8 : Automate pour milieux de culture liquides</i>	<i>p24</i>
<i>Tableau 1 : Pays de naissance répartis en région OMS des cas de TM de 2014 à 2016</i>	<i>p44</i>
<i>Tableau 2 : Profession des cas de TM par année de 2014 à 2016</i>	<i>p47</i>
<i>Tableau 3 : Principales comorbidités chez les patients atteints de tuberculose maladie de 2014 à 2016</i>	<i>p48</i>
<i>Tableau 4 : Tabagisme chez les cas de tuberculose maladie de 2014 à 2016</i>	<i>p50</i>
<i>Tableau 5 : Ethylisme chronique chez les cas de tuberculose maladie de 2014 à 2016</i>	<i>p51</i>
<i>Tableau 6 : circonstances diagnostic des différents cas de tuberculose maladie de 2014 à 2016</i>	<i>p52</i>
<i>Tableau7 : Images pulmonaires au diagnostic de TM de 2014 à 2016</i>	<i>p54</i>
<i>Tableau 8 : Nature des prélèvements effectués pour le diagnostic de TM de 2014 à 2016</i>	<i>p55</i>
<i>Tableau 9 : Résultats des examens directs de 2014 à 2016</i>	<i>p56</i>
<i>Tableau 10 : Résultats des cultures de 2014 à 2016</i>	<i>p56</i>
<i>Tableau 11 : Résultats des PCR de 2014 à 2016</i>	<i>p57</i>
<i>Tableau 12: Sensibilité aux anti-tuberculeux de 2014 à 2016</i>	<i>p58</i>

Annexes

Annexe 1 : Traitements anti-tuberculeux, posologies et effets indésirables.

Table 1. Tuberculosis Drugs, Recommended Dosages, and Common Adverse Events.*			
Drug	Route	Dose in Adults	Comments
Rifamycins			
Rifampin	Oral, IV	10 mg/kg daily (higher doses may be more effective)	A higher dose (13 mg/kg IV in the first 2 wk) improves treatment outcome in TB meningitis (low CSF penetration); monitor for hepatotoxicity; dose adjustments may be necessary in patients receiving interacting drugs (e.g., ART)
Alternative rifamycins			
Rifabutin	Oral	5 mg/kg daily (doses up to 450 mg daily sometimes used)	Less likely than rifampin to interact with antiretroviral agents and may be useful in patients with HIV infection; monitor for hepatotoxicity; dose adjustments may be necessary in patients receiving interacting drugs (e.g., ART)
Rifapentine	Oral	Not recommended in the U.S. for induction phase; consolidation phase: 600–1200 mg once weekly	Has a very long half-life and can be administered weekly in the consolidation phase; monitor for hepatotoxicity; dose adjustments may be necessary in patients receiving interacting drugs (e.g., ART)
Isoniazid and later-generation fluoroquinolones			
Isoniazid	Oral, IV	5 mg/kg daily (higher dose recommended for MDR-TB)	MDR-TB: in the absence of a <i>katG</i> S315T mutation, <i>inhA</i> promoter mutations (8A/C, 15T, 16G) confer low-level isoniazid resistance (MIC, <1 mg/liter), and a dose of 16–20 mg/kg should be considered; monitor for hepatotoxicity; give with pyridoxine
Levofloxacin	Oral, IV	10–15 mg/kg daily	May potentiate QTc-interval prolongation when given with other drugs; close monitoring recommended when used with other drugs that prolong the QTc interval
Moxifloxacin	Oral, IV	400 mg daily	May potentiate QTc-interval prolongation when given with other drugs; close monitoring recommended when used with other drugs that prolong the QTc interval; concurrent use with bedaquiline or delamanid not recommended
New drugs with documented efficacy			
Bedaquiline	Oral	400 mg daily for 2 wk, followed by 200 mg 3 times/wk for 22 wk (take with food)	Approved by the FDA and EMA as part of an appropriate combination regimen for MDR-TB when an effective treatment regimen is unavailable because of resistance to or unacceptable adverse effects of other medications; may potentiate QTc-interval prolongation when used with other drugs; close monitoring recommended when used with other drugs that prolong the QTc interval; concurrent use with delamanid or moxifloxacin not recommended
Delamanid	Oral	100 mg twice a day for 24 wk	Approved by the EMA for use as part of an appropriate combination regimen for MDR-TB when an effective treatment regimen is unavailable because of resistance to or unacceptable adverse effects of other medications; may potentiate QTc-interval prolongation when used with other drugs; close monitoring recommended when used with other drugs that prolong the QTc interval; concurrent use with bedaquiline or moxifloxacin not recommended
Injectable agents with sufficient efficacy data			
Amikacin	IM, IV	15 mg/kg daily 5–7 days/wk; a dose of 15 mg/kg 3 days/wk can be used after culture conversion (maximum daily dose, 1 g)	Recommended duration of therapy for MDR-TB is 8 mo; IV administration recommended if possible, since IM injections can be painful; monitor renal function, electrolytes, and hearing; hearing loss can be substantial before becoming clinically apparent

Table 1. (Continued.)

Drug	Route	Dose in Adults	Comments
Capreomycin	IM, IV	15 mg/kg daily 5–7 days/wk; a dose of 15 mg/kg 3 days/wk can be used after culture conversion (maximum daily dose, 1 g)	Recommended duration of therapy for MDR-TB is 8 mo; IV administration recommended if possible, since IM injections can be painful; electrolyte abnormalities can be severe and life-threatening and should be monitored carefully; also monitor electrolytes and hearing; hearing loss can be substantial before becoming clinically apparent
Kanamycin	IM, IV	15 mg/kg daily 5–7 days/wk; a dose of 15 mg/kg 3 days/wk can be used after culture conversion (maximum daily dose, 1 g)	Recommended duration of therapy for MDR-TB is 8 mo; IV administration recommended if possible, since IM injections can be painful; monitor renal function, electrolytes, and hearing; hearing loss can be substantial before becoming clinically apparent
Streptomycin	IM, IV	15 mg/kg daily 5–7 days/wk; a dose of 15 mg/kg 3 days/wk can be used after culture conversion (maximum daily dose, 1 g)	IV administration recommended if possible, since IM injections can be painful; monitor renal function, electrolytes, and hearing; hearing loss can be substantial before becoming clinically apparent; many MDR-TB strains are resistant to streptomycin
Oral drugs with sufficient efficacy data[†]			
Ethambutol	Oral, IV	15–25 mg/kg daily	Companion drug in the WHO first-line regimen but with less sterilizing activity than rifampin and isoniazid; may induce visual disturbance that can be rapid in onset and can begin with loss of red–green discrimination; monitor visual acuity
Linezolid	Oral, IV	600 mg daily	Severe adverse events are common with long-term therapy; close monitoring of blood count and awareness of peripheral neuropathy is mandatory; give with pyridoxine
Aminosalicilic acid	Oral, IV	Oral: 4 g 3 times/day; intravenous: 12 g daily	Often not tolerated in combination with protonamide or ethionamide; IV dosing (available in Europe) by central venous catheter only
Protonamide or ethionamide	Oral	15–20 mg/kg (usually 750 mg as a single daily dose or in 2–3 divided doses)	Often not tolerated in combination with aminosalicilic acid; monitor liver and thyroid function; give with pyridoxine
Terizidone or cycloserine	Oral	10–15 mg/kg (usually 750 mg as a single daily dose or in 2–3 divided doses)	Terizidone, the fusion product of two molecules of cycloserine and one molecule of terphthalaldehyde, is less toxic than cycloserine; monitor mental status; give with pyridoxine
Pyrazinamide	Oral	Daily dosing (preferred): 25–35 mg/kg daily (maximum dose, 2000 mg); intermittent dosing: up to 50 mg/kg daily 3 days/wk	Companion drug in induction phase of the WHO first-line regimen; if hepatotoxicity develops, reexposure is not suggested if reexposure to isoniazid and rifampin is tolerated; if not part of a standard regimen in the induction phase, treatment should be prolonged; monitor for hepatotoxicity
Companion drugs with limited efficacy data			
Amoxicillin–clavulanate	Oral, IV	Amoxicillin component: 40 mg/kg 2 or 3 times/day (maximum dose, 3000 mg/day)	Administer with meropenem if clavulanic acid is not available as a single drug

Clarithromycin	Oral	500 mg twice a day	Monitor QTc interval
Clofazimine	Oral	100–200 mg daily	In cases of severe skin discoloration, reduce dose to 5 times/wk; monitor QTc interval
Imipenem–cilastatin	IV	Imipenem component: 1000 mg 2 or 3 times/day	Long-term IV access recommended; administer with clavulanic acid (available as amoxicillin–clavulanate) at a dose of 125 mg 2 or 3 times/day; very limited data on use for MDR-TB
Meropenem	IV	1000 mg 2 or 3 times/day	Long-term IV access recommended; administer 1000–2000 mg 2 or 3 times/day with clavulanic acid (available as amoxicillin–clavulanate)
Amithiozone	Oral	150 mg daily	Cross-resistance with prothionamide, ethionamide, and isoniazid; contraindicated in patients with HIV infection; give with pyridoxine

* An expanded table that includes doses in children and adverse events is in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org. ART denotes antiretroviral therapy, CSF cerebrospinal fluid, EMA European Medicines Agency, FDA Food and Drug Administration, HIV human immunodeficiency virus, IM intramuscular, IV intravenous, MDR-TB multidrug-resistant tuberculosis, MIC minimal inhibitory concentration, QTc corrected QT, and WHO World Health Organization.

† Some drugs in the oral drugs category may have injectable formulations but are almost always given orally for tuberculosis treatment.

(9)

Serment médical

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME :

La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique. Avec plus de 10 millions de nouveaux cas par an dans le monde, et plus de 4000 en France elle reste mal connue de la population et des professionnels de santé. L'équipe du CLAT 33 est plutôt sous-dotée en moyens humains au regard du nombre de cas répertorié, il nous a alors semblé pertinent de proposer des pistes pour renforcer la prise en charge et/ou le dépistage.

L'objectif de cette étude est de dresser un état des lieux de la tuberculose maladie en Gironde de 2014 à 2016 pour améliorer les connaissances et favoriser une détection plus précoce.

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive, rétrospective d'après les données du CLAT 33 et des laboratoires de microbiologie du CHU Pellegrin.

En 2014, 2015 et 2016, il y a eu respectivement 85, 99 et 87 cas de tuberculose maladie en Gironde. Sur les trois dernières années, 55,5% des patients atteints de tuberculose maladie sont nés à l'étranger, majoritairement originaires d'Afrique. Au moment du diagnostic, dans la majorité des cas (43,2%), seulement un ou deux symptômes étaient présents. Un tabagisme actif était présent chez 44,6% des patients dont 31,3% supérieur à 20 paquets-année. Et il existe une susceptibilité plus importante des patients fumeurs à la tuberculose. 8,3% avaient une sérologie VIH positive, d'où l'intérêt d'un dépistage systématique au moment du diagnostic.

Il existe une certaine stabilité du nombre de cas de tuberculose maladie en Gironde. Les médecins doivent donc rester vigilants au moindre symptôme et le dépistage des personnes arrivant de zone d'endémie doit être renforcé.

ABSTRACT:

Tuberculosis disease in Gironde from 2014 to 2016 based on data from CLAT 33

Tuberculosis remains a major public health problem. With more than 10 million new cases per year in the world, and more than 4,000 in France, it remains poorly known to the population and healthcare professionals. The CLAT 33 team is rather under-resourced in terms of the number of cases listed, so it seemed appropriate to propose ways to strengthen the management and / or screening. The objective is to draw up an inventory of tuberculosis disease in Gironde from 2014 to 2016 to improve knowledge and promote earlier detection.

This is a descriptive, retrospective observational study based on data from CLAT 33 and the microbiology laboratories of Pellegrin University Hospital

In 2014, 2015 and 2016, there were respectively 85, 99 and 87 cases of tuberculosis disease in Gironde. Over the last three years, 55.5% of patients with tuberculosis disease were born abroad, mostly from Africa. At diagnosis, in the majority of cases (43.2%), only one or two symptoms were present. Active smoking was present in 44.6% of patients, 31.3% more than 20 pack-years. And there is a higher susceptibility of smoking patients to tuberculosis. 8.3% had positive HIV serology, hence the value of systematic screening at the time of diagnosis.

There is stability in number of cases of tuberculosis disease in Gironde. Healthcare professionals should remain vigilant at the slightest symptom and screening of people coming from endemic areas should be strengthened.

DISCIPLINE : Médecine Générale

MOTS-CLES : Tuberculose, épidémiologie, centre de lutte anti-tuberculeuse, Gironde.