

La tuberculose en France en l'an 2000



17 novembre 2000

Actes du Colloque

Organisé par
L'Association pour le développement de l'épidémiologie
en Aquitaine (ADEA)
et
l'Institut d'Épidémiologie,
de Santé Publique et de développement (ISPED)



CONSEIL GENERAL
Gironde



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

La tuberculose en France en l'an 2000



Universite Victor Segalen Bordeaux 2

17 novembre 2000

Actes du Colloque

Organisé par
L'Association pour le développement de l'épidémiologie
en Aquitaine (ADEA)
et
l'Institut d'Épidémiologie,
de Santé Publique et de développement (ISPED)



CONSEIL GENERAL
Gironde



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE



Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Présentation | 5 |
| R. Salamon – Directeur de l’ISPED (BORDEAUX) | 5 |
| J. Drucker – Directeur de l’InVS (SAINT MAURICE) | 6 |
| La tuberculose en France justifie-t-elle encore des journées scientifiques ? | 7 |
| G. Courty – Université Victor Segalen Bordeaux 2 | |
| JF.Tessier – INSERM U 330 ISPED (BORDEAUX) | |
| L’épidémiologie de la tuberculose en l’an 2000 | 9 |
| J. Porter – Departments of infectious and Tropical Diseases and Public Health and Policy – London School of Hygiene and Tropical Medicine (LONDRES) | |
| Les vrais défis de la lutte contre la tuberculose dans les vingt prochaines années | 21 |
| P. Chaulet – Consultant de l’OMS et de l’Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, Professeur associé à la faculté de médecine (ALGER) | |
| Surveillance épidémiologique de la tuberculose en France | 33 |
| B. Decludt – Institut de Veille Sanitaire (SAINT MAURICE) | |
| Épidémiologie et transmission de la tuberculose en Gironde 1995-1999 | 39 |
| S. Elia-Pasquet – L. Portel – Réseau Tuberculose Gironde – ISPED (BORDEAUX) | |
| La transmission de la tuberculose : nouvelle approche par la RFLP | 47 |
| J. Texier-Maugein – C. Bébéar – Laboratoire de Bactériologie – CHU de BORDEAUX | |
| Les outils diagnostiques de la tuberculose en l’an 2000 | 51 |
| J. Grosset – CHU Pitié-Salpêtrière (PARIS) | |

| | |
|---|-----------|
| Organisation de la lutte antituberculeuse en France | 57 |
| T. Comolet – Direction Générale de la Santé (PARIS) | |
| Organisation de la prévention en France : le cas de la Gironde | 61 |
| M. Salamon – F. Normandin – Conseil Général de la Gironde – Service des actions de Santé (BORDEAUX) | |
| La prise en charge des tuberculeux dans la ville de Paris | 67 |
| F. Antoun – Centre Medico-Social « Edison » (PARIS) | |
| Conclusions du colloque | 69 |
| F. Dabis – INSERM U 330 – ISPED (BORDEAUX) | |
| Annexe | 71 |



Présentation

R. Salamon – Directeur de l'ISPED (Bordeaux)

Le Directeur de l'Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) de l'Université Victor Segalen Bordeaux 2 est heureux d'introduire ce recueil des interventions prononcées au cours du Colloque « La tuberculose en l'An 2000 », recueil que le Directeur de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a bien voulu accueillir dans la série des Monographies de l'InVS. Le succès de ce Colloque, qui a réuni plus de 200 participants venus de toute la France, tient d'abord à la qualité des conférenciers dont certains sont connus comme les meilleurs spécialistes de la Tuberculose sur le plan international. Dans leurs interventions P. Chaulet et J. Porter ont su montrer les enjeux stratégiques du contrôle de la tuberculose à l'échelle mondiale et J. Grosset fort de sa longue fréquentation du BK sous le regard de son microscope a rappelé les exigences bactériologiques qui conditionnent le succès du dépistage et du traitement des patients tuberculeux.

Mais les intervenants venus de l'hexagone ont aussi su convaincre leur auditoire que la Tuberculose relevait encore dans notre pays des problèmes de Santé Publique. C'est la raison pour laquelle l'ISPED a souhaité conjointement avec le Conseil Général de la Gironde soutenir le Réseau Tuberculose Gironde qui s'est peu à peu structuré en son sein. Son efficacité repose dans la pluri-disciplinarité des compétences de ceux qui en sont les chevilles ouvrières : épidémiologistes, bactériologistes, cliniciens, médecins de Santé Publique des collectivités territoriales. Grâce à eux, il est possible, à partir d'une bonne connaissance de la situation épidémiologique, et notamment des groupes à risque, de mettre en place des stratégies efficaces de prévention s'appuyant sur les techniques les plus modernes de connaissance des modes de transmission de la maladie.

Nous espérons que cette journée nationale marquera une étape pour une meilleure prise-en-charge des groupes de populations (sujets venus récemment en France de pays à forte endémie, personnes âgées, patients infectés par le VIH), qui restent encore aujourd'hui, dans nos pays les plus exposés au risque de Tuberculose.

J. Drucker – Directeur Général de l'Institut de Veille Sanitaire (Saint Maurice)

Au début des années 1990, la recrudescence de la tuberculose avait retenu l'attention des professionnels de santé et des responsables de santé publique. L'incidence de cette maladie semble décroître de nouveau en France. Pour autant, la situation demeure préoccupante, particulièrement au vu des chiffres d'incidence élevés observés dans certains groupes et des difficultés à réduire la transmission du bacille dans ces populations.

Dans ce contexte, l'initiative de l'Association pour le Développement de l'Epidémiologie en Aquitaine (ADEA) et de l'Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) d'organiser des journées de réflexion et d'échanges sur la tuberculose en l'an 2000 a été soutenue avec intérêt par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Il est en effet essentiel que la tuberculose demeure au premier plan des préoccupations de santé publique. Des stratégies actives reposant sur l'épidémiologie locale de la maladie et prenant en compte les spécificités socio-démographiques, associées à des moyens ciblés doivent permettre un diagnostic précoce et un traitement rapide des malades et conduire ainsi à une diminution de la morbidité tuberculeuse en France.

Ces deux journées de réflexion qui ont réuni des professionnels concernés par le problème de la tuberculose ont permis de valoriser les connaissances des différents partenaires et de partager leurs expériences.

Nous remercions l'ADEA de cette initiative. L'InVS se félicite d'avoir soutenu ce travail qui devrait trouver un relais au niveau national et contribuer à faire évoluer la politique de prévention de la tuberculose.

La tuberculose en France justifie-t-elle encore des journées scientifiques ?

Il y a vingt ans, en France, nul n'aurait osé se poser pareille question. Il était « politiquement correct » de considérer que la tuberculose faisait partie des innombrables tares d'un Tiers-monde qui avait fait le choix de s'affranchir des « bienfaits » de la période coloniale. D'ailleurs, à cette époque, dans notre pays, toute l'organisation de la lutte anti-tuberculeuse avait été démantelée à l'échelon national, et peu de structures, en dehors du milieu hospitalier étaient en mesure de prendre en charge la question de la tuberculose.

L'émergence de l'infection à VIH avec la survenue fréquente chez les patients d'une tuberculose, la crise économique des années 80 dans les pays industrialisés entraînant une montée de la précarité a conduit nos sociétés à s'interroger sur un éventuel retour de la tuberculose, maladie de la pauvreté.

La publication dans la littérature scientifique d'un certain nombre de travaux rapportant la survenue dans des pays riches, notamment aux Etats-Unis, « d'épidémies » de tuberculose, le plus souvent résistantes aux traitements habituels, a été à l'origine de questions sur l'exhaustivité des données épidémiologiques sur la tuberculose dans ces pays. En effet dans la plupart d'entre eux, c'était le cas en France, les registres n'existaient plus et les médecins praticiens oubliaient le caractère systématique de la déclaration obligatoire des cas.

En Gironde, ces soupçons furent amplement confirmés par la thèse de Doctorat en médecine d'une interne de Pneumologie, A Sentilhes, soutenue en 1993 (Thèse Médecine N°3044 Bordeaux). La confrontation d'un recueil systématique des cas de tuberculose « à la source » (Laboratoires de bactériologie, Services hospitaliers, Pneumologues privés) mit en évidence la sous-déclaration : la moitié seulement des cas de tuberculose incidents étaient déclarés par les médecins traitants.

Cette situation, constatée également dans d'autres régions de France, conduisit à considérer avec un regard nouveau le problème de la tuberculose en France. Sur le plan national, une Conférence de Consensus fut organisée par la Société des Maladies Respiratoires et par la Société d'Infectiologie à l'intention des spécialistes et des médecins de Santé Publique concernés. Elle permit à partir des données épidémiologiques existantes de mieux cerner les caractéristiques actuelles de la tuberculose dans notre pays et élaborer des recommandations sur la prévention, le dépistage et le traitement qui furent largement diffusées dans la presse scientifique francophone. Parallèlement les Conseils Généraux, auxquels avait été dévolue la Lutte Antituberculeuse à la suite de la Loi de décentralisation de 1981, prirent les mesures nécessaires pour adapter leur dispositif aux réalités épidémiologiques de terrain.

En Gironde, le plan de réorganisation de la lutte antituberculeuse conduisit à mettre en place un dispositif de surveillance épidémiologique fiable destiné à permettre une lutte anti-tuberculeuse

* Université Victor Segalen Bordeaux 2 – INSERM U 330 ISPED (BORDEAUX)

efficace et adaptée à la réalité épidémiologique. C'est ainsi que fut créé à l'initiative du Comité Départemental Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (CDMRT), le Réseau Tuberculose Gironde (RTG). Cette cellule de surveillance épidémiologique est implantée à l'Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) de l'Université Bordeaux 2 dans l'Unité INSERM 330 dirigée par le Pr. R. Salamon. Cette structure originale associant tous les partenaires concernés permet à partir de 1995 une surveillance active de l'incidence de la maladie et mit à la disposition des responsables de la lutte anti-tuberculeuse (Service des Actions de Santé du Conseil Général de la Gironde), les informations qui lui étaient indispensables pour une bonne adaptation de son dispositif. De plus elle permit de tester l'utilité de nouveaux outils de surveillance notamment les techniques d'identification génomique du bacille tuberculeux, comme la RFLP. Cette démarche conduisant à une meilleure rationalité de la lutte antituberculeuse fut également mise en œuvre dans d'autres régions, notamment en Ile de France.

Créée en 1981, l'Association pour le Développement de l'Epidémiologie en Aquitaine (ADEA) a pour vocation, dans le cadre de ses journées scientifiques, diners-débats et colloques de rassembler des professionnels de Santé et des étudiants autour de questions de Santé Publique d'actualité. Il a semblé à ses responsables que la Tuberculose relevait de ces problèmes d'actualité importants méritant qu'on leur consacre une journée de réflexion en l'an 2000.

Cette conviction ne se discute pas pour peu qu'on accepte de porter son regard au delà de l'Hexagone. Aujourd'hui, en 2001 un tiers de la population mondiale est infectée par le bacille de la tuberculose, chaque année huit millions de personnes contractent la maladie et deux millions en meurent. La cartographie de la tuberculose se superpose à celle de la pauvreté et du sous-développement. C'est une réalité vis-à-vis de laquelle un Institut de Santé Publique qui revendique sa contribution au Développement, faute de trahir sa vocation ? n'a pas le droit de soustraire. C'est pourquoi les organisateurs ont souhaité que des spécialistes reconnus au plan international, les Pr. Pierre Chaulet, John Porter et Jacques Grosset viennent faire prendre conscience aux participants, de cette « mondialisation » de la tuberculose et en rappeler les stratégies de dépistage et de diagnostics efficaces.

A coté des taux observés dans les pays pauvres, l'incidence de la tuberculose en France pourrait prêter à sourire. En fait, c'est l'intérêt des études réalisées ces dernières années dans notre pays d'avoir montré que ces incidences « moyennes » recouvrent des réalités très contrastées et qu'il existe encore en France des groupes de population où l'incidence de la tuberculose est finalement très proche de celle observée dans les pays du Sud. En caricaturant un peu, on pourrait dire que le tiers-monde existe encore chez nous, même si on le réduit parfois à un quart-monde. C'est vers cette population à risque, qu'aujourd'hui doit se poursuivre en France la lutte anti-tuberculeuse. C'est pourquoi, cette journée a voulu aussi faire une large place à partir de quelques expériences aux stratégies de surveillance épidémiologique de la tuberculose en France, ainsi qu'aux réponses apportées par les services de lutte anti-tuberculeuse. Dans cette perspective, cette journée aura permis, à l'issue d'un atelier tenu la veille, de tirer un premier bilan de l'apport des nouvelles techniques de biologie moléculaire (notamment la technique RFLP) à l'étude de la transmission de la tuberculose. Les conclusions de cet atelier sont publiées ici en annexe.

Les organisateurs sont reconnaissants du soutien que l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) et le Conseil Général de la Gironde ont apporté à la réalisation de cette journée. Ce soutien prouve qu'aujourd'hui la Lutte anti-tuberculeuse n'est plus considérée comme un problème négligeable par les décideurs de Santé Publique en France.



J. Porter *

L'épidémiologie de la tuberculose en l'an 2000



L'histoire de la tuberculose est fascinante. C'est une maladie ancienne qui affecte tous les coins du monde et tous les niveaux de la société. Robert Koch a découvert l'agent causal, *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) en 1884. Ceci fut le début d'un changement de perception de la maladie, avec un organisme à voir, à combattre et à contrôler. Cette perception et le développement des méthodes scientifiques, ont permis de découvrir des antibiotiques contre la tuberculose en 1940 permettant ainsi d'envisager sa guérison. Malgré ces découvertes exceptionnelles, il est évident, en particulier à la lecture des travaux réalisés par Thomas Mkeown un spécialiste des sciences sociales en Angleterre en 1970, que la plupart de la baisse de la morbidité et de la mortalité dues à la tuberculose est survenue grâce à l'amélioration des conditions socio-économiques plutôt que grâce aux progrès scientifiques ou médicaux.

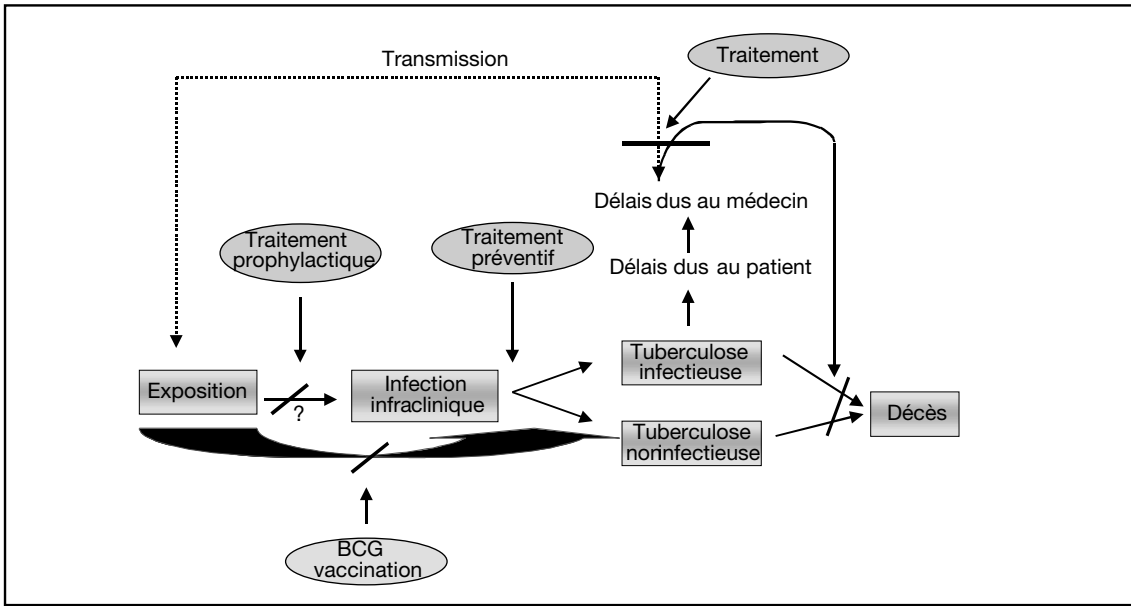
Pour contrôler la tuberculose nous devons travailler avec d'autres secteurs professionnels ayant des approches et des perspectives différentes. Si nous pouvons améliorer les conditions socio-économiques, nous pourrons réduire l'incidence et la prévalence de la tuberculose. L'épidémiologie, en tant que discipline essentielle au sein des métiers de la Santé Publique, joue un rôle important dans cette histoire.

L'infection tuberculeuse et les moyens de lutte

La figure 1 montre les étapes de l'infection et de la maladie tuberculeuse. L'exposition à la bactérie MTb peut produire ou bien une infection infra-clinique, ou bien la maladie tuberculeuse infectieuse ou non-infectieuse, ou conduire à la mort. A chacune des étapes, on dispose de plusieurs interventions possibles: le traitement préventif, le vaccin BCG, et l'antibiothérapie (recherche et traitement des cas). Du point de vue de la lutte contre la tuberculose, la recherche des cas est l'élément le plus important. Identifier les malades ayant un examen de crachat positif, (c'est à dire ceux qui peuvent transmettre la maladie), et les traiter, constituent les aspects les plus importants de la stratégie internationale de lutte contre la tuberculose.

* Departments of Infectious and Tropical Diseases and Public Health and Policy – London School of Hygiene and Tropical Medicine (LONDRES)

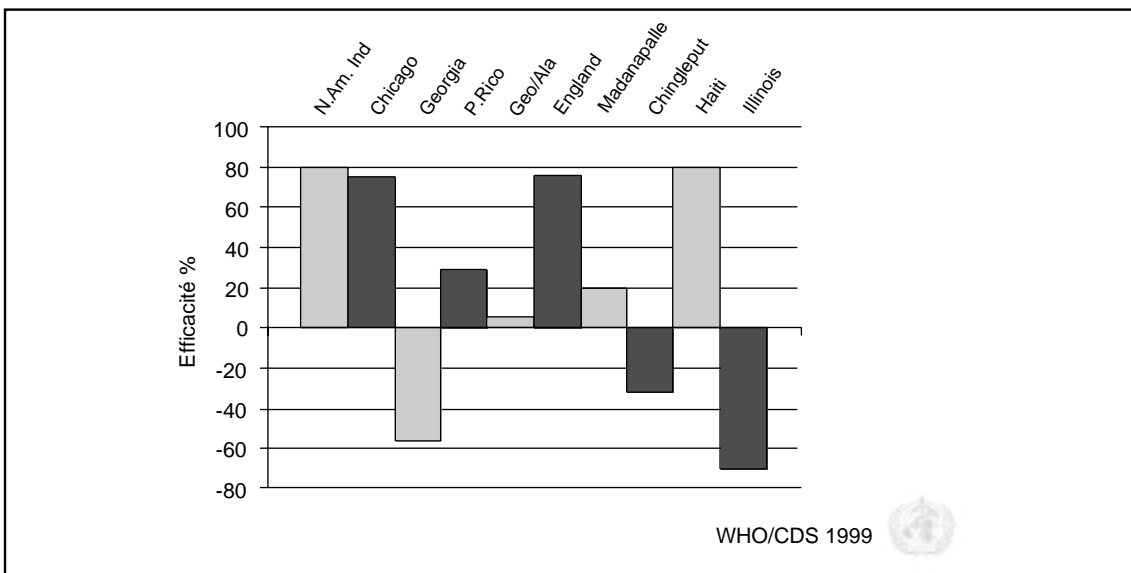
FIGURE 1 : Étapes de l'infection et de la maladie tuberculeuse



Les méthodes de contrôle disponibles à ce jour incluent: la recherche et le traitement des cas, l'antibiothérapie et la vaccination par le BCG. Nous devons aussi rappeler l'importance des conditions socio-économiques dans la persistance de l'épidémie de tuberculose.

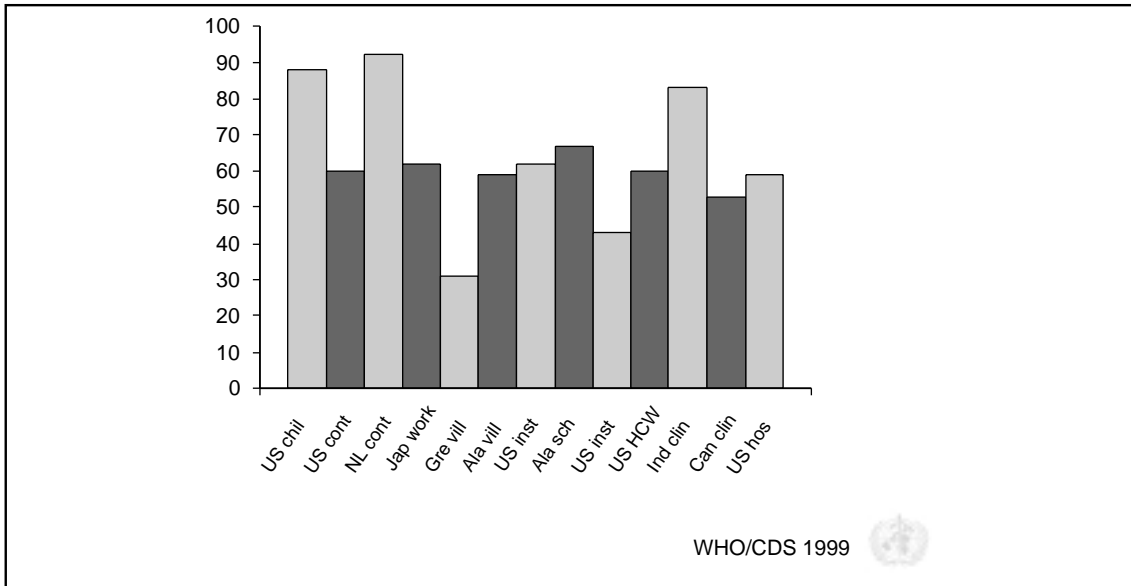
Le BCG est un vaccin fascinant. Il fut découvert en 1920. Parmi tous les vaccins destinés aux enfants, il est le vaccin le plus produit et le plus utilisé à travers le monde. Malgré cela, nous ne sommes pas certains de la façon dont il agit. La chose la plus importante est sans doute que nous savons que le vaccin BCG peut protéger contre les formes sévères de la maladie chez l'enfant. La figure 2 montre les résultats de l'efficacité vaccinale par le BCG à partir de 10 essais cliniques réalisés entre 1935 et 1970.

FIGURE 2 : Efficacité vaccinale du BCG au cours de 10 essais cliniques, 1935 - 1970s



La prophylaxie médicamenteuse constitue une autre méthode de contrôle. L'efficacité de la prophylaxie par l'INH a été confirmée par les essais cliniques. C'est une intervention importante dans le traitement prophylactique des sujets au contact des patients atteints de tuberculose. La figure 3 montre l'étendue des niveaux d'efficacité du traitement prophylactique à partir d'essais cliniques comportant au moins cinq années de suivi.

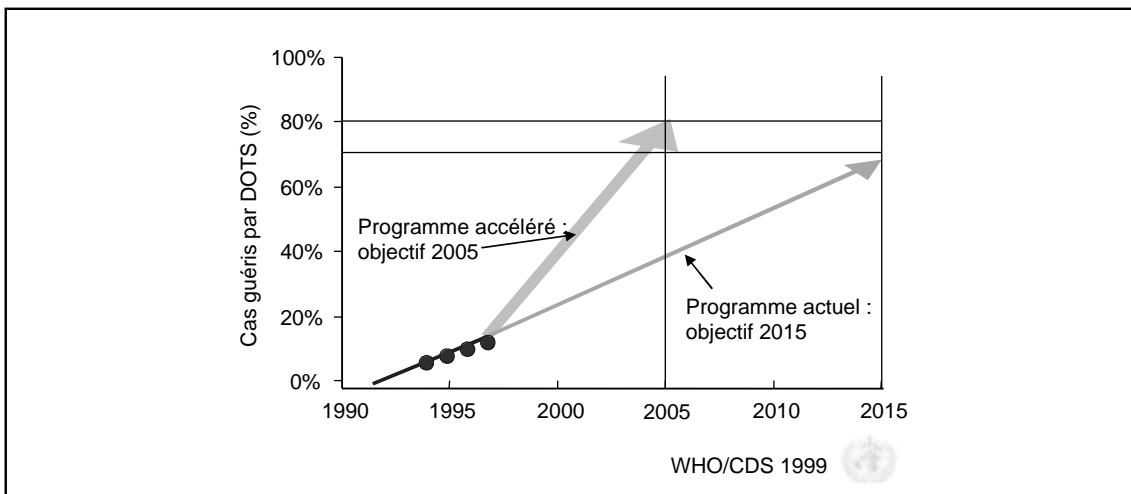
FIGURE 3 : Efficacité du traitement préventif par l'INH au cours d'essais cliniques (plus 5 années de suivis)



L'identification et le traitement des cas restent des étapes essentielles au contrôle. On utilise maintenant la stratégie DOTS : programme de traitement reposant sur l'observation directe de la prise médicamenteuse lors de traitements courts. La stratégie DOTS a été lancée en 1993 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). C'est un moyen de lutte tout autant qu'un outil pour promouvoir et améliorer la perception de la tuberculose dans la population. La stratégie DOTS est un moyen de gestion comportant cinq éléments : le soutien gouvernemental ; le diagnostic microscopique ; la prise d'antibiotiques directement observée, un approvisionnement régulier en médicaments, et un système efficace de collecte des données et de déclaration des cas.

L'épidémiologie a aidé à la création des objectifs OMS de lutte contre la tuberculose. Si ces objectifs sont atteints, ils devraient conduire à une baisse importante de la morbidité et de la mortalité. Les objectifs, à l'heure actuelle, sont d'identifier 70 % des cas et de guérir 85 % d'entre eux. La figure 4 montre l'impact de ces objectifs sur le taux de guérison de la tuberculose si on utilise la stratégie DOTS. L'effort développé à l'heure actuelle devrait conduire à un taux de 70 % de guérison en 2015. Mais avec un programme accéléré, on peut espérer atteindre ce même objectif en 2005.

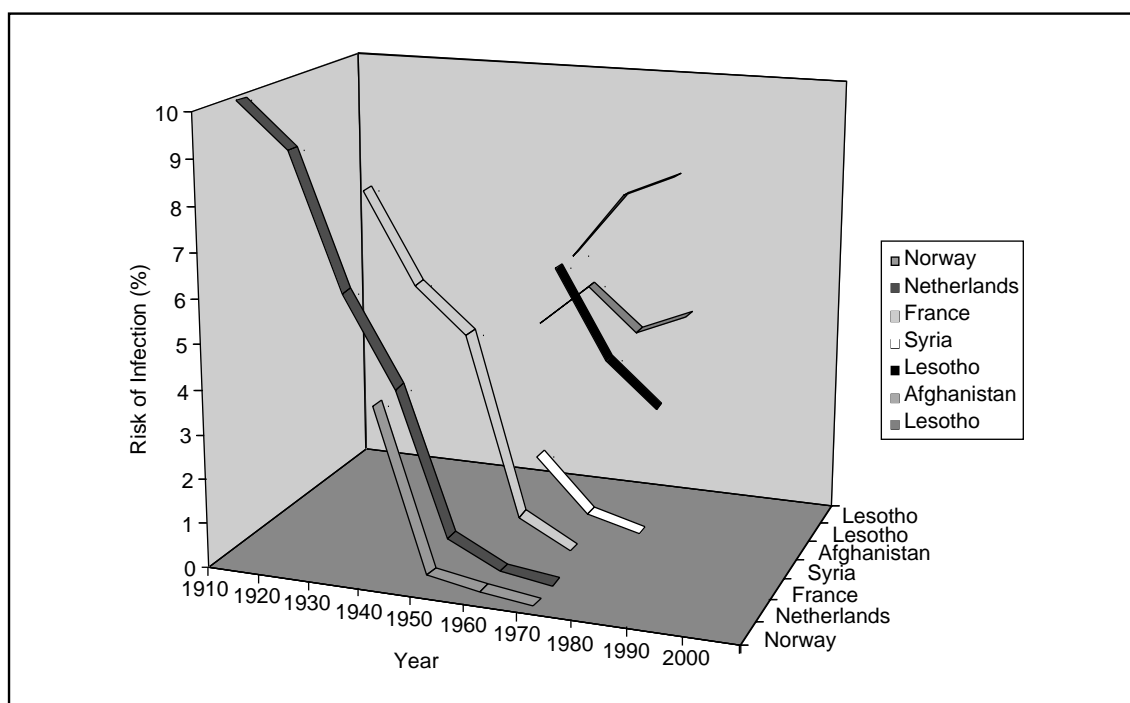
FIGURE 4 : Objectifs OMS pour la lutte contre la tuberculose (85 % de guérison parmi 70 % de cas détectés)



L'importance des conditions socio-économiques pour le succès de la lutte antituberculeuse

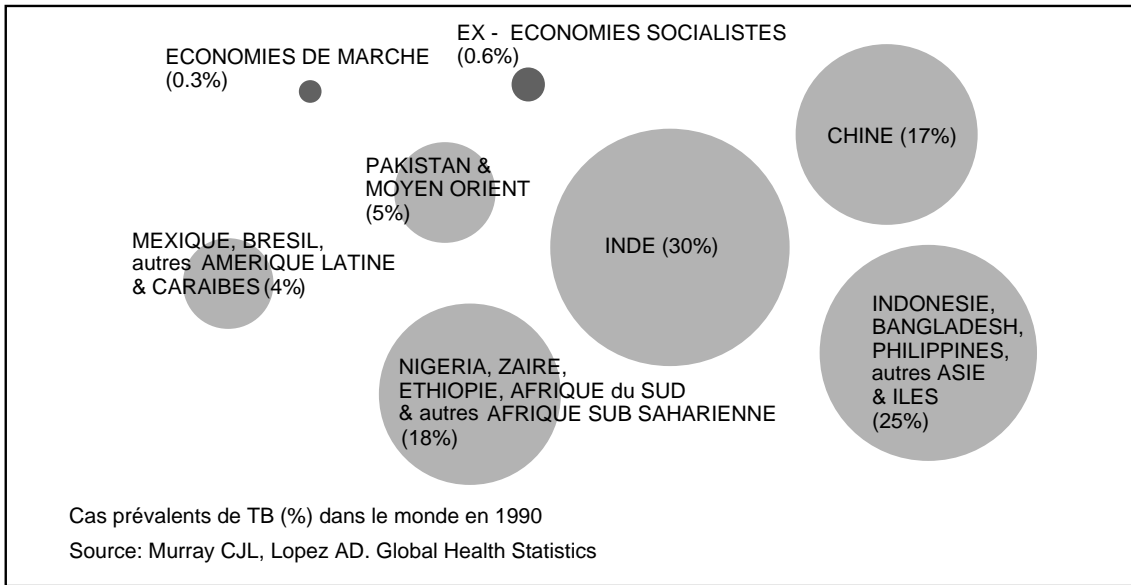
Le succès du contrôle de la tuberculose est lié pour une large part à l'amélioration des conditions socio-économiques. Si l'on considère les tendances du risque annuel d'infection entre 1910 et 1990, dans différents pays (figure 5), c'est dans les pays du nord, comme la Norvège et les Pays - Bas que l'on observe la baisse la plus rapide. A l'inverse, des pays en voie de développement comme le Lesotho et l'Afghanistan montrent une augmentation. C'est bien dans les pays en voie de développement que la tuberculose demeure un problème majeur.

FIGURE 5 : Tendence annuelle du risque d'infection entre 1910 et 1990 dans différents pays



Le rôle des facteurs économiques peut être aussi illustré par l'étude de la distribution géographique des cas de tuberculose (figure 6). A l'échelle mondiale les pays riches ayant une économie de marché représentent 0.3 % des cas, comparativement aux pays d'Afrique qui représentent 18 % des cas. La Chine et l'Inde représentent respectivement 17 % et 30 % des cas.

FIGURE 6 : Distribution géographique des cas de tuberculose selon l'économie du pays



L'incidence géographique de la tuberculose

La comparaison de l'incidence de la tuberculose en 1997 dans les différents continents montre la prédominance de la maladie en Afrique sub-Saharienne, en Amérique latine et en Asie. On peut voir que la situation est vraiment différente entre le nord et le sud (figure 7).

FIGURE 7 : Estimation des taux d'incidence de la tuberculose, 1997

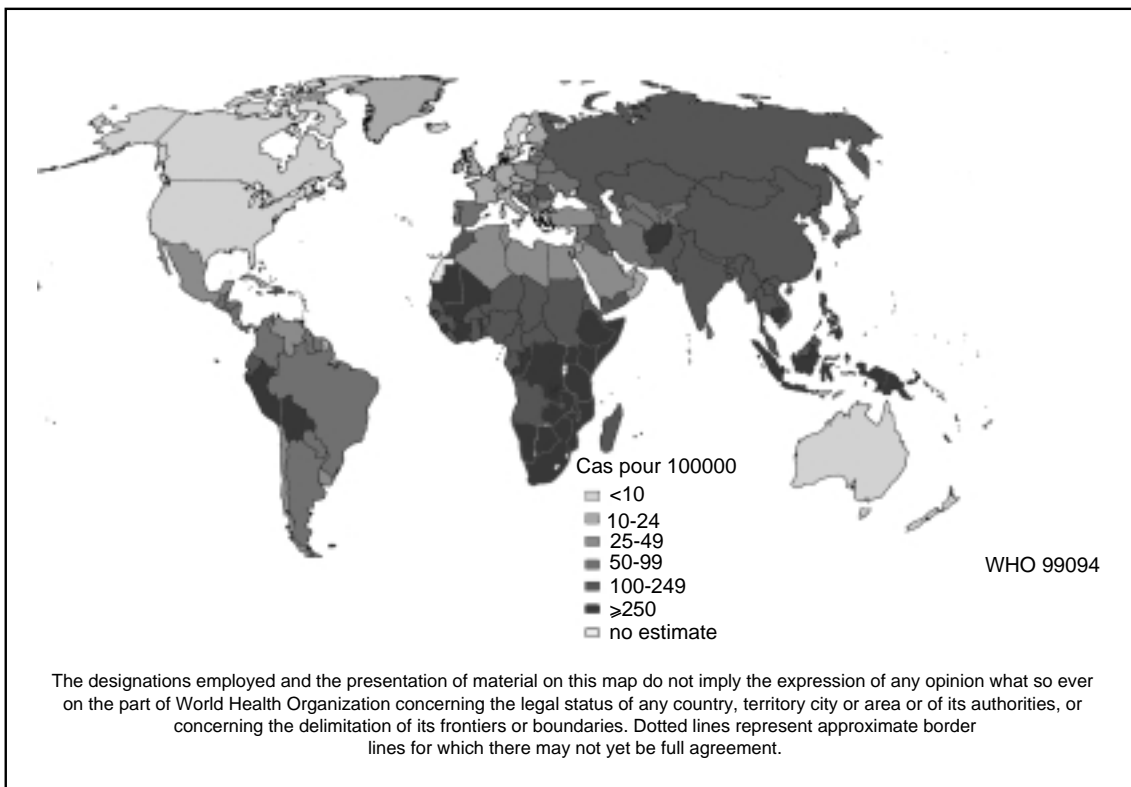
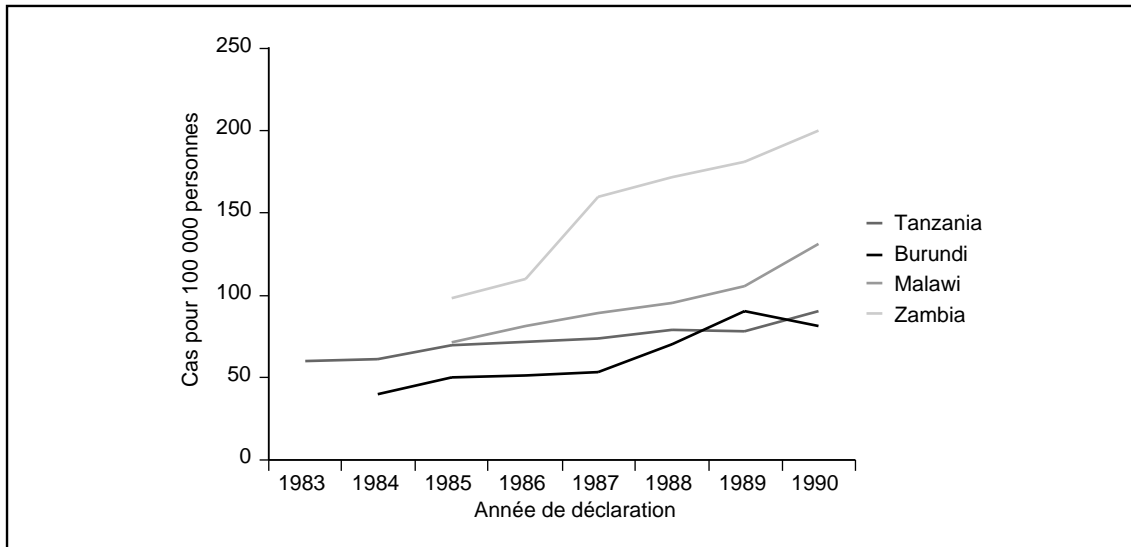


FIGURE 8 : Taux annuels de déclaration de la tuberculose dans certains pays africains (tous cas confondus) 1983-1990



Dans les années 70 et 80, l'impression était que la tuberculose était maîtrisée à l'échelon international. Cependant, ce constat a changé au milieu des années 80 comme l'illustre la figure 8. Dans les pays de l'Afrique sub-Saharienne on observait un accroissement modéré quand les taux se sont mis à augmenter rapidement au milieu des années 80. Ces augmentations ont persisté et en Zambie, par exemple, l'incidence a été multipliée par 4 pendant les dix dernières années (augmentation associée à la pandémie de VIH).

La situation en l'an 2000

L'épidémiologie de la tuberculose en 2000 montre qu'un tiers de l'humanité est infecté. Sept à neuf millions de cas surviennent chaque année, dont 95 % dans les pays en voie de développement ; il y a deux millions de morts chaque année et la tuberculose représente 4 % des maladies de cause connue.

Les facteurs entraînant une augmentation de l'incidence de la tuberculose

L'augmentation de la tuberculose au cours des années 80 et 90 reposait sur trois phénomènes : la migration des gens des pays à forte prévalence de la tuberculose vers des pays de basse prévalence, la pandémie de VIH et la baisse des ressources allouées aux programmes de santé publique pour contrôler la tuberculose.

Cette situation était particulièrement claire aux Etats-Unis. Les recherches effectuées en Inde ont suggéré que la tuberculose ne pouvait être contrôlée que si des ressources suffisantes permettaient de soutenir les infrastructures sanitaires. Il est important d'étudier chacun de ces phénomènes. On prendra pour exemple le cas du Royaume-Uni.

1. Le phénomène des migrations

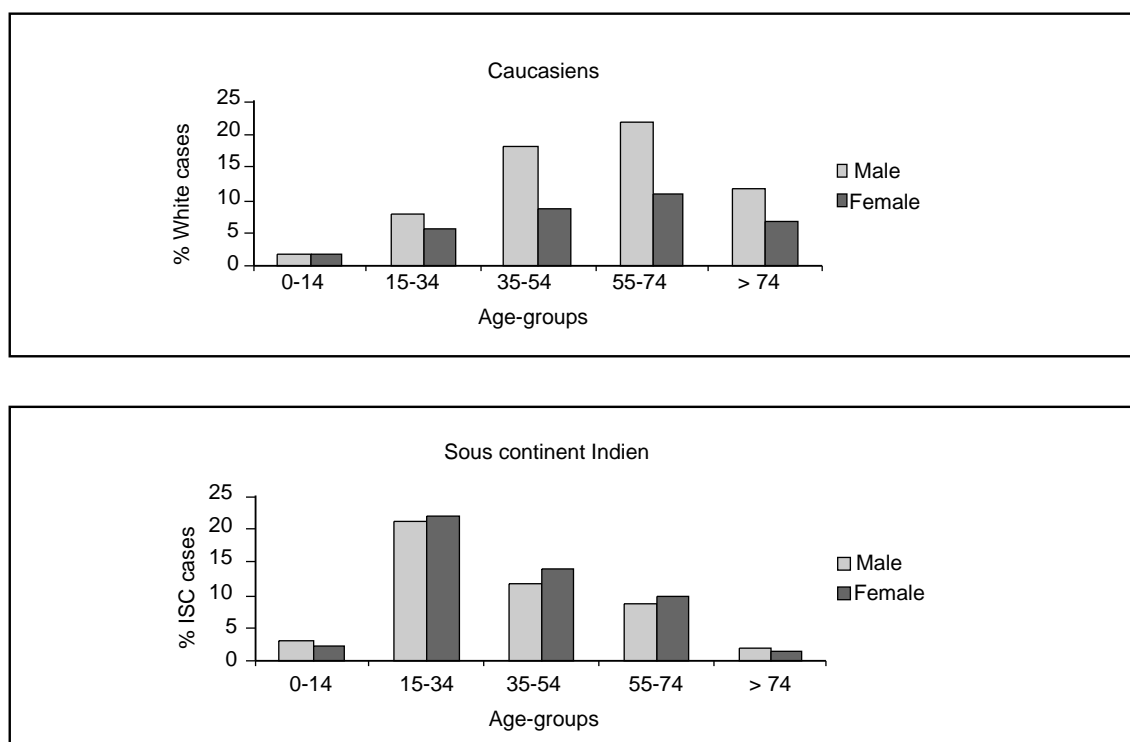
Il est illustré sur le tableau I montrant la tuberculose par groupe ethnique entre 1988 et 1998 en Angleterre et au Pays de Galles. Le taux monte le plus rapidement dans les populations originaires d'Afrique Sub-Saharienne, le taux baisse chez les populations originaires d'Asie et chez les blancs. Les accroissements les plus importants sont observés dans la communauté africaine de Londres, en particulier dans la communauté réfugiée de Somalie. L'augmentation du nombre de réfugiés d'origine africaine à Londres entraîne une augmentation des cas de tuberculose, en particulier à l'est de Londres.

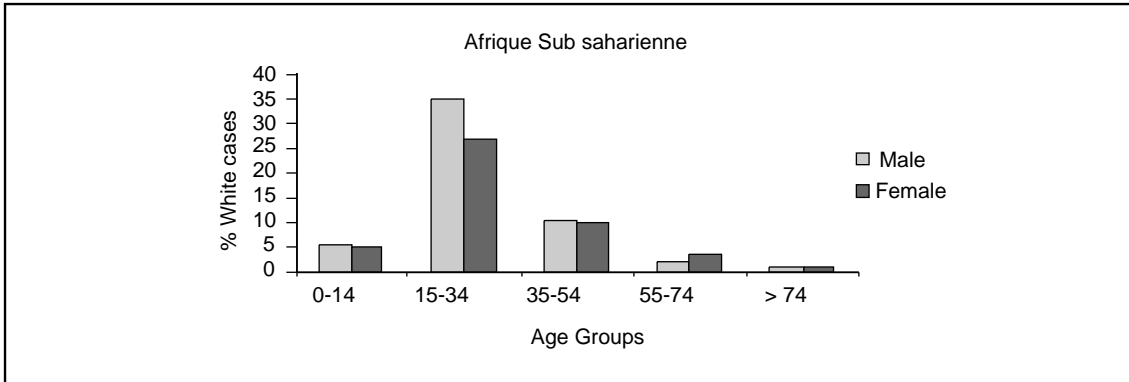
TABLEAU 1 : Taux d'incidence de la tuberculose maladie (pour 100 000), tous cas confondus, par groupe ethnique, Angleterre et Pays de Galles : 1988-1998 (PHLS)

| Groupe Ethnique | 1988 | 1993 | 1998 |
|------------------------|------|------|------|
| Afrique sub saharienne | 65 | 151 | 210 |
| Sous continent Indien | 132 | 128 | 121 |
| Antilles | 29 | 22 | 26 |
| Caucasiens | 5.4 | 4.8 | 4.4 |
| Autres | 21 | 34 | 46 |
| Total | 9.4 | 10.1 | 10.9 |

Cette comparaison peut être affinée si l'on étudie les différents groupes ethniques du Royaume-Uni par âge (figure 9). Elle montre les taux élevés de la maladie chez les jeunes gens d'Afrique et d'Asie (entre 15 et 24 ans).

FIGURE 9 : Distribution des cas de tuberculose par âge, sexe et groupe ethnique, Angleterre et Pays de Galles, 1998





Du point de vue géographique, les taux d'incidence de la tuberculose changent le plus rapidement à Londres. Le tableau II montre comment le taux d'incidence de la tuberculose est resté constant dans le pays entre 1988 et 1998, et comment il a augmenté à Londres de 10/100000 en 1988 à 32/100000 en 1998.

TABLEAU 2 : Taux d'incidence de la tuberculose pour 100 000 personnes, Angleterre (Londres exclue), Londres et Angleterre 1988-1998

| Localisation Géographique | 1988 | 1993 | 1998 |
|-----------------------------|------|------|------|
| Angleterre (Londres exclue) | 7.9 | 7.8 | 7.8 |
| Londres | 10.3 | 25.9 | 32.0 |
| Angleterre | 9.6 | 10.4 | 11.2 |

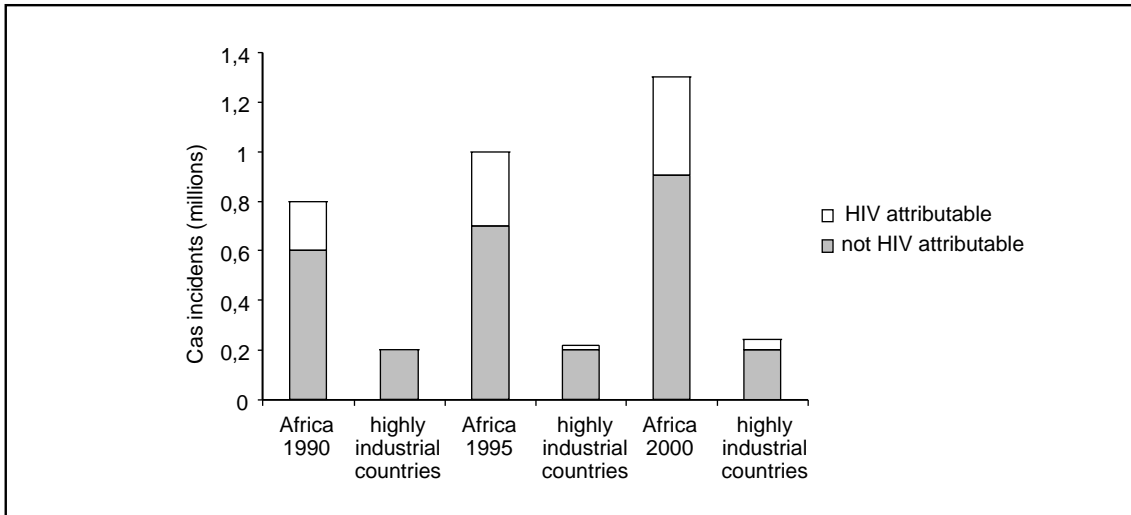
2. La pandémie d'infection à VIH

Son association avec la tuberculose a été appelée le duo mortel. Le VIH a un effet à la fois direct et indirect sur la tuberculose. Directement, il peut causer la réactivation de l'infection tuberculeuse acquise avant l'infection par le VIH, mais il peut entraîner aussi la progression de l'infection tuberculeuse après infection par le VIH. Indirectement, il peut y avoir transmission aux populations non infectées par le VIH. Toutes ces associations ont entraîné une augmentation importante dans les pays où la prévalence des deux maladies est élevée.

L'association a entraîné un changement dans l'aspect clinique de la tuberculose. Un travail réalisé en Zambie en 1988/89 a montré que les personnes infectées par le VIH et la tuberculose sont moins à même d'avoir une tuberculose cavitaire (radiographie), moins à même d'avoir une radio montrant une localisation aux lobes supérieurs et plus à même d'avoir une complication de l'antibiothérapie.

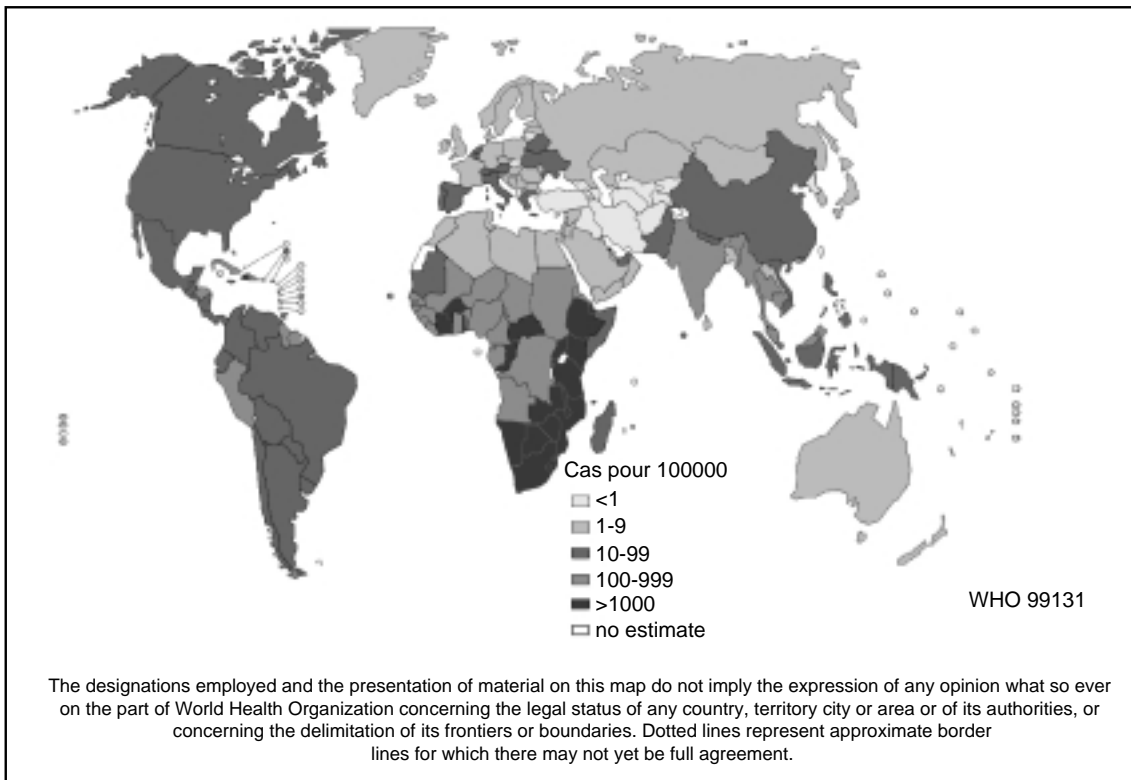
De nombreux travaux ont été réalisés dans le but de planifier les ressources nécessaires à la lutte contre la tuberculose et le VIH. La figure 10 montre les prévisions de l'OMS au début des années 90 concernant l'incidence de la tuberculose et le nombre de cas associés avec le VIH.

FIGURE 10 : Incidence de la tuberculose, prévisions OMS 1990-2000



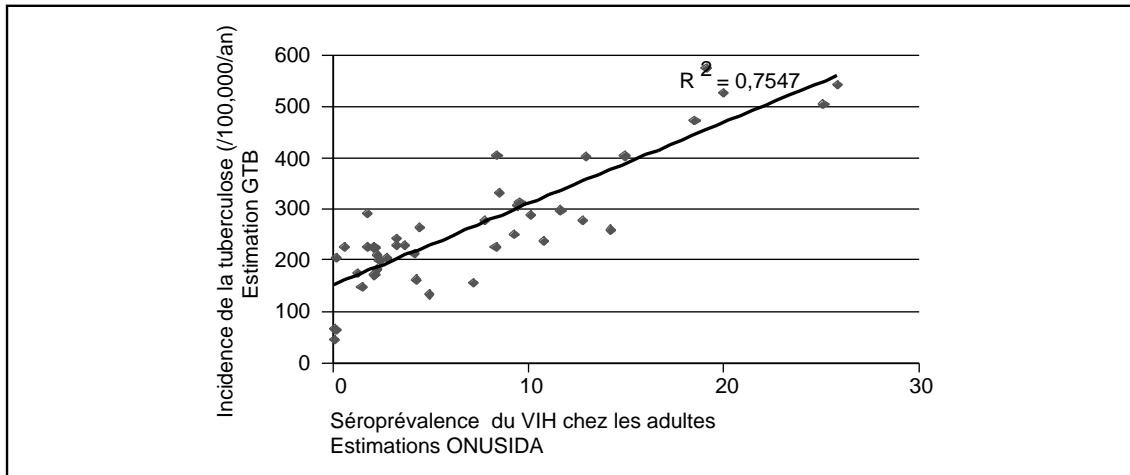
En 1997, on estimait qu'il y avait entre 4-5 millions de cas de tuberculose qui étaient associés avec le VIH (figure 11). La majorité des cas était originaire d'Afrique sub-saharienne mais les inquiétudes actuelles concernent la situation en Asie. En Thaïlande il y a une augmentation rapide des cas de tuberculose associés avec le VIH et il y a des signes suggérant que la situation se détériore également en Inde.

FIGURE 11 : Estimation des taux d'incidence de co-infection VIH-TB, 1997



La figure 12 montre le lien entre l'incidence de la tuberculose sur l'axe vertical et la séroprévalence du VIH chez les adultes sur l'axe horizontal. L'incidence de la tuberculose augmente avec la prévalence du VIH. On dit qu'il n'y a aucun pays ayant une épidémie sévère à VIH qui puisse contrôler la tuberculose.

FIGURE 12 : Relation entre l'incidence de la tuberculose et la séroprévalence du VIH chez les adultes



3. La baisse des ressources allouées aux programmes de santé publique pour contrôler la tuberculose

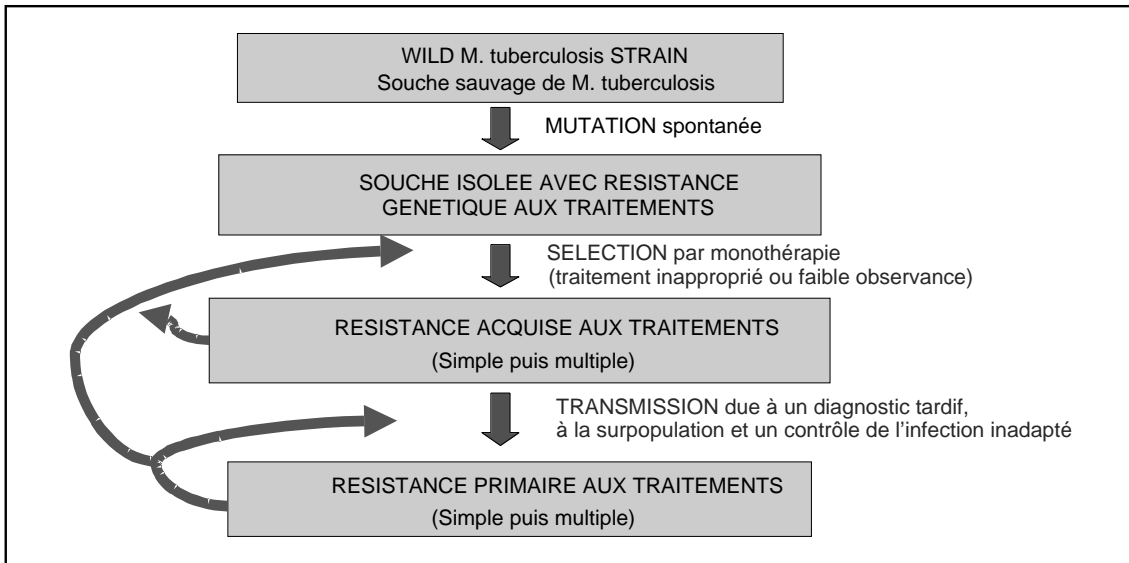
Il est important de comprendre que la stratégie de lutte contre la tuberculose a besoin du soutien d'une infrastructure forte. Dans certaines régions des Etats Unis, pendant les années 80, les fonds alloués à l'infrastructure sanitaire ont diminué. A New York, ce phénomène a entraîné une augmentation des cas en 1985 et des épidémies de cas de TB résistantes et multirésistantes au début des années 90 (Reichman LB. The U shaped curve of concern. Am Rev Resp Dis 144: 741-742, 1991). En Inde, le programme national de lutte contre la tuberculose mis en place en 1962 était centré sur les résultats de travaux de recherche montrant l'importance des services de santé dans le soutien des interventions de lutte contre la tuberculose fondés sur la recherche et le traitement des cas (Banerji D. A social science approach to strengthening India's National TB Programme. In J Tub 40: 61-82, 1993).

La résistance au traitement anti-tuberculeux

Le problème des résistances est présent depuis l'apparition de la streptomycine dans les années 40. Les associations de drogues sous la forme de protocole thérapeutique court doivent être données à doses correctes et aussi pour une durée suffisante. La stratégie d'observation directe 'DOTS' doit permettre d'assurer que le traitement est pris correctement.

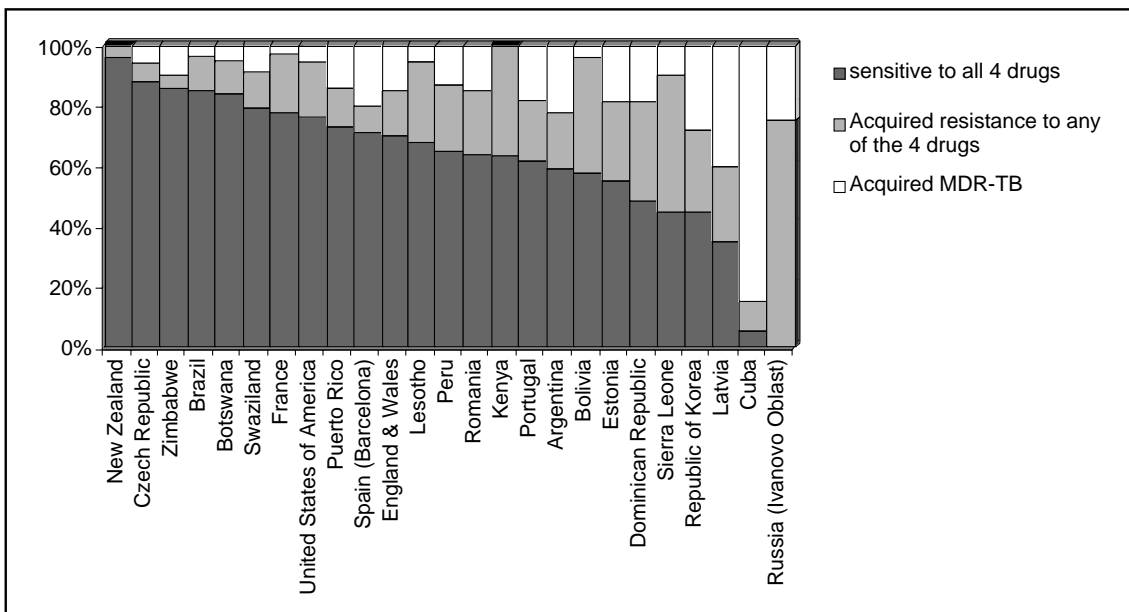
La figure 13 montre les étapes de la résistance. Les mutations spontanées entraînent le développement de souches résistantes isolées. Si celles-ci sont sélectionnées par monothérapie ou par faible observance cela entraîne une résistance acquise. La transmission de ces organismes entraîne alors une résistance primaire.

FIGURE 13 : Développement et diffusion des résistances et multi-résistances aux traitements antituberculeux



L'importance du problème des résistances acquises ou secondaires peut être illustrée par la figure 14 à partir d'une revue des résistances réalisée par l'OMS entre 1994 et 1997. Elle montre que la situation la plus sévère se situe dans les pays comme Cuba et dans les pays de l'ex URSS où il existe un taux très élevé de résistance multiple dans les prisons.

FIGURE 14 : Prévalence de la résistance acquise au traitement (mono ou multirésistance) 1994-1997



Au Royaume Uni, la multirésistance est un problème en particulier à cause d'épidémies hospitalières comme le montre le tableau III. Les données de surveillance du PHLS Communicable Disease Surveillance Centre (CDSC) sont cependant relativement rassurantes. Entre 1994 et 1998, la résistance à l'Isoniazide est restée constante autour de 6 % et la résistance multiple autour de 1,3 %.

TABLEAU 3 : Résistance à l'isoniazide et résistances multiples parmi des isolements initiaux de M. tuberculosis, UK, 1994-1998

| Annee | Resistance a l'isoniazide | Resistance multiple | Nombre total d'isolements |
|-------|---------------------------|---------------------|---------------------------|
| 1994 | 181 (5.6 %) | 43 (1.3 %) | 3253 |
| 1995 | 197 (6.1 %) | 49 (1.5 %) | 3235 |
| 1996 | 221 (6.1 %) | 60 (1.7 %) | 3632 |
| 1997 | 193 (5.4 %) | 45 (1.3 %) | 3578 |
| 1998 | 231 (6.1 %) | 51 (1.3 %) | 3778 |

Conclusion

Maintenant que la tuberculose représente à nouveau une part importante de l'agenda international et que des fonds importants sont prévus pour lutter contre la maladie, nous devons nous demander comment employer cet argent. Pour moi, comment nous travaillons, comment nous développons nos relations entre pays, coutumières et culturelles, sont les aspects clés pour décider du succès de nos interventions et de la lutte contre la tuberculose pendant les prochaines années. D'un certain point de vue, il est plus facile de collectionner les chiffres que de changer les perceptions et les perspectives pour faire face à un problème. De toute façon, l'épidémiologie continuera à jouer un rôle primordial pour aider à la prise de décisions dans le contrôle de la tuberculose. La tuberculose continue d'être une maladie fascinante à explorer et beaucoup d'aspects ne sont pas encore résolus.

En conclusion, je voudrais citer George Comstock de Johns Hopkins Hospital qui est un épidémiologiste éminent, et qui a fait de nombreuses études sur la tuberculose. Il dit : « l'art du raisonnement pour un épidémiologiste est de tirer des conclusions sensées à partir de données imparfaites... ».

Comment nous rassemblons ces données, ce qu'elles signifient, comment les interpréter, demeurent des aspects fondamentaux de l'épidémiologie de la tuberculose. Il y a encore beaucoup de questions : la différence par sexe, par groupes ethniques, l'association avec le VIH, mais nous avons les outils pour surveiller l'endémie et identifier où nous devons concentrer notre attention et nos efforts.



P. Chaulet *

Les vrais défis de la lutte contre la tuberculose dans les vingt prochaines années



Introduction

D'après les plus récentes estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), huit millions de nouveaux cas de tuberculose sont survenus en 1998 ; il y en aura neuf millions en 2005 et 10 millions en 2025 (1, 2).

S'agit-il d'une maladie ré-émergente, voire d'une nouvelle maladie incurable à bacilles résistants ? C'est à ces questions qu'il faut répondre pour identifier les vrais défis qui nous attendent dans la lutte contre la tuberculose durant les 20 premières années du troisième millénaire.

La pauvreté et l'inégalité d'accès aux soins sont les principaux responsables de la sous-détection des cas contagieux, et de la persistance de la maladie

Aujourd'hui, le tiers de l'humanité est infecté par le bacille de la tuberculose, soit environ deux milliards d'êtres humains. La prévalence de la maladie est de 16 millions de cas, et son incidence de huit millions de cas, dont près de la moitié sont des cas contagieux. La tuberculose a tué deux millions de personnes environ (Tableau I). Ces estimations mondiales, valables pour 1998, situent l'ampleur du problème. Depuis plus d'un siècle, le nombre absolu de tuberculeux augmente régulièrement, bien que les taux de morbidité rapportés à la population diminuent dans de nombreux pays (3, 4).

Comment expliquer cette persistance de la tuberculose dans le monde ?

La pauvreté, celle des familles comme celle des Etats, est le principal facteur de la persistance et de la transmission de la maladie.

Dans les pays riches, la crise économique dite mondiale a favorisé depuis 20 ans la précarisation sociale des plus pauvres et une augmentation - relativement légère - de la morbidité dans ces pays. Les groupes les plus vulnérables de la population des pays riches sont évidemment les plus touchés : personnes âgées sans ressources, sans abri, réfugiés ou migrants venant de pays où la tuberculose est plus fréquente, qui constituent des « minorités à haute prévalence dans des pays à faible prévalence ».

* Consultant de l'OMS et de l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, Professeur associé à la faculté de médecine (ALGER)

Dans le monde en développement, où vivent plus de 95 % des tuberculeux, l'appauvrissement des Etats et la réduction des budgets sociaux depuis la fin des années 1980 (sous l'effet de l'application insensée des programmes d'ajustement structurel imposés par les institutions financières internationales) ont abouti au démantèlement - ou au moins à la déstabilisation des programmes antituberculeux existants : ni les services gouvernementaux ni les familles ne peuvent supporter financièrement ni les services de santé qui seraient nécessaires, ni les médicaments antituberculeux indispensables.

A ce facteur de base, qui accroît les inégalités sociales dans tous les pays, se surajoutent d'autres facteurs d'aggravation, toujours plus marqués dans les pays les plus pauvres :

- **l'accroissement démographique** naturel et l'urbanisation souvent anarchique ;
- **les migrations humaines**, qui se font principalement entre pays à haute prévalence de tuberculose : réfugiés, personnes déplacées à l'intérieur d'un même pays pour des raisons de guerre ou de troubles intérieurs, de sécheresse ou d'inondations ; migrants et migrantes pour raisons économiques ;
- **la couverture insuffisante de la population par les services de santé**, surtout dans les zones rurales enclavées et dans la périphérie des grandes agglomérations ;
- **des politiques de santé obsolètes**, centrées sur les hôpitaux et les services spécialisés, ne donnant pas la priorité aux soins de santé de base, ni aux activités de lutte contre la tuberculose intégrées dans le paquet minimum de services cliniques essentiels à délivrer ;
- au niveau des districts enfin, dans de nombreux pays d'Afrique au sud du Sahara et de l'Asie du sud-est, l'extension de **l'épidémie de VIH-SIDA**.

Tous ces facteurs expliquent le principal échec de la lutte contre la tuberculose au niveau mondial, la sous détection des cas en général, et particulièrement des cas de tuberculose pulmonaire à examen bactériologique direct positif (microscopie positive), qui sont chez l'homme, les seuls cas contagieux (Tableau 2).

Cette sous détection frappe sans exception toutes les régions du monde « en développement » ce qui signifie que dans ces continents, 60 % des nouveaux cas de tuberculose contagieuse évoluent hors de tout contrôle sanitaire, transmettant autour d'eux infection et maladie (2). De ce fait, les cas qui vont survenir dans les 20 prochaines années sont déjà programmés.

Pourtant, entre 1964 et 1974, à la suite des 8^e et 9^e rapports des experts OMS de la tuberculose, des programmes nationaux antituberculeux ont été lancés, fondés sur la détection prioritaire des sources d'infection et la chimiothérapie ambulatoire des cas, dont l'efficacité et l'efficacité venaient d'être démontrées. Ces programmes ont été adoptés et appliqués avec une intensité variable dans les différents pays - leur application a été facilitée par l'introduction des régimes de chimiothérapie de courte durée au début des années 1980.

L'augmentation du nombre des cas de tuberculose rapportés dans la plupart des pays, particulièrement dans les pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique Latine est donc davantage liée à l'accroissement naturel de la population et à l'amélioration des performances des programmes nationaux antituberculeux, pour les populations qui sont couvertes par les services de santé, qu'à un accroissement subit de la pauvreté, à la co-infection par le VIH-SIDA ou à une prétendue épidémie de tuberculose à bacilles multirésistants.

La stratégie OMS et ses résultats

Tirant les leçons de l'expérience acquise dans certains programmes nationaux antituberculeux des pays du monde en développement, dont certains avaient été soutenus par l'Union

Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR) au cours des années 1970 puis plus tard par l'OMS et la Banque Mondiale, l'OMS a formulé en 1993 une nouvelle stratégie, connue sous le nom de stratégie « DOTS » (Directly Observed Treatment Short course).

En réalité, cette stratégie ne se résume pas à l'application « du traitement court directement supervisé », comme le laisserait croire son acronyme publicitaire (7). Elle s'appuie sur cinq éléments fondamentaux :

1. Engagement politique et financier du gouvernement pour intégrer les activités de lutte antituberculeuse dans les services de santé existants
2. Dépistage prioritaire des cas contagieux par l'examen en microscopie de l'expectoration des personnes ayant des symptômes suspects
3. Application à tous les cas reconnus des schémas de chimiothérapie de courte durée (6 ou 8 mois), standardisés et directement supervisés, au moins pendant la phase initiale du traitement
4. Approvisionnement régulier en médicaments antituberculeux essentiels et en réactifs de laboratoire
5. Mise en place d'un système standardisé d'information sanitaire (registres et rapports) pour la supervision des activités et l'évaluation du programme.

Bien que cette stratégie ait été adoptée dans plus de la moitié des pays du monde (119 sur les 212 pays membres de l'OMS), 48 % de la population mondiale seulement pouvaient en bénéficier en 1998.

Pour les malades couverts par la nouvelle stratégie, on constate, à partir des cas notifiés à l'OMS en 1998 un progrès évident dans la détection prioritaire des sources d'infection : 64,5 % des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire sont des cas à microscopie positive, alors que cette proportion n'est que de 33,7 % pour les malades non couverts par la nouvelle stratégie (Tableau III).

De même, en ce qui concerne les résultats du traitement comparés à partir des cohortes de nouveaux cas à microscopie positive mis en traitement en 1997, le taux de succès du traitement chez les malades couverts par la stratégie OMS est deux fois supérieur au taux observé chez les malades non couverts par cette stratégie (Tableau IV). Cette différence est due à l'efficacité de la chimiothérapie de courte durée et surtout à l'enregistrement systématique et standardisé des cas permettant leur évaluation. Le « retraitement » standardisé recommandé par l'OMS (8) pour les cas d'échec, de rechute ou de reprise évolutive après un premier traitement présente un taux de succès proche de 65 % (Tableau V).

Ces résultats ont été largement validés à l'occasion des enquêtes faites durant l'application du projet de surveillance de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis*. Dans six pays où des séries de malades jamais traités, et de malades déjà traités ont reçu les traitements courts standardisés recommandés par l'OMS (8), les résultats du traitement ont été analysés selon les résultats des tests de sensibilité faits soit avant le traitement pour les nouveaux cas, soit avant le début du « retraitement » pour les cas déjà traités (9).

Pour les nouveaux cas, la résistance bactérienne n'est pas le facteur d'échec majeur (sauf pour les malades porteurs de bacilles multirésistants, à l'isoniazide et à la rifampicine au moins). Les principaux facteurs de « non succès » sont des facteurs organisationnels : décès en raison d'un diagnostic trop tardif, interruption prématurée du traitement et transfert en raison d'une décentralisation insuffisante (Tableau VI).

Pour les cas admis en retraitement, les facteurs de « non succès » organisationnels sont retrouvés avec la même importance, aussi bien chez les malades porteurs de bacilles encore

sensibles que chez les malades porteurs de bacilles résistants. Mais dans le groupe des malades atteints de tuberculose à bacilles multirésistants, la résistance grave est un facteur d'échec majeur (Tableau VII).

Ces observations suggèrent que l'application de la chimiothérapie courte standardisée aux nouveaux cas ne nécessite pas la pratique des tests de sensibilité avant traitement pour conduire au succès. Mais elles démontrent que ces tests ont un intérêt certain, à titre individuel, pour les malades déjà traités, avant de leur prescrire le retraitement standardisé, afin de modifier ce retraitement standardisé en cas d'échec.

La stratégie OMS a donc largement prouvé son efficacité au cours des années 1990, aussi bien dans l'amélioration de la qualité du diagnostic de la tuberculose pulmonaire que dans les résultats du traitement.

Mais même dans les pays qui ont adopté cette stratégie (sans l'avoir toujours généralisée sur tout leur territoire) on constate que la détection des vraies sources d'infection n'est pas encore une véritable priorité (Tableau VIII).

En effet, si dans certain pays, 70 % ou plus des nouveaux cas de **tuberculose pulmonaire** sont des cas à microscopie positive, dans d'autres pays, la grande majorité des cas est « diagnostiquée » par les moyens radiologiques, sans examen microscopique ou avec des examens microscopiques négatifs. Ces résultats sont le reflet de mauvaises pratiques médicales, et constituent le second grand échec de la lutte contre la tuberculose : la formation insuffisante des personnels de santé (10), surtout les médecins, sur les priorités de la lutte antituberculeuse.

Autrement dit, en raison de la couverture sanitaire insuffisante de la population dans les pays dits en développement, on ne détecte pas assez les cas de tuberculose contagieuse dans le monde. De surcroît, même lorsque les services de santé existent, on ne détecte pas en priorité la tuberculose contagieuse dans les pays où plus de la moitié des cas détectés sont déclarés sans preuve bactériologique.

Ces constats permettent d'identifier les vrais défis de la lutte contre la tuberculose, à relever dans les 20 prochaines années.

Les leurres

Au cours des dernières années, un discours alarmiste a eu tendance à se propager, attribuant la prétendue recrudescence de la tuberculose à l'épidémie de VIH-SIDA, et à l'émergence d'une nouvelle épidémie de tuberculose à bacilles multirésistants.

- S'il est vrai que l'épidémie de VIH-SIDA a multiplié par deux, voire par trois, le nombre des cas notifiés dans des pays comme la Tanzanie, l'Ouganda, le Burundi, l'Afrique du Sud et que l'infection par le VIH est le plus important des facteurs de risque connus pour la tuberculose, il convient de ne pas en surestimer l'impact au niveau mondial ni d'en faire une explication universelle. Ainsi, alors que deux milliards d'êtres humains sont infectés par le *Mycobacterium tuberculosis*, l'infection par le VIH en touche 36 millions en fin 2000, dont 19 millions au maximum sont doublement infectés. Entre 2010 et 2020, l'OMS estime qu'au niveau mondial 10 % des cas de tuberculose et 20 % des décès dus à cette maladie concerneront des personnes porteuses du VIH (11) ce qui signifie que la grande majorité des cas de tuberculose et des décès dont elle sera responsable surviendra chez des personnes non infectées par le VIH.

Dans près de la moitié des pays d'Afrique au sud du Sahara, l'épidémie de VIH-SIDA pose néanmoins un problème de santé publique majeur, qui nécessite une concertation permanente entre les programmes nationaux de lutte contre le SIDA et contre la tuberculose, et impose dans tous les cas un renforcement considérable des services de santé de base et des programmes nationaux antituberculeux en attendant de disposer de vaccins et/ou de traitements efficaces, sûrs et financièrement accessibles dans la lutte contre le SIDA. Dans les pays à prévalence élevée d'infection par le VIH, on a longtemps considéré que la tuberculose pulmonaire à microscopie négative était fréquente, ce qui est vrai au stade tardif du SIDA. Cette croyance a servi à justifier des erreurs de diagnostics (un grand nombre de ces « cas négatifs » notifiés n'étaient pas des cas de tuberculose évolutive mais des atteintes respiratoires non tuberculeuses) ainsi qu'à renforcer, dans certains pays, les mauvaises pratiques médicales, et la sous-détection des sources d'infection tuberculeuse.

On a étudié systématiquement la séroprévalence au VIH dans trois pays africains à haute prévalence de tuberculose et de VIH (Djibouti, Côte d'Ivoire et Ouganda), parmi les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire dans les conditions d'application de programmes nationaux antituberculeux. On a pu constater que le taux de positivité des examens microscopiques n'était pas fondamentalement différent, chez les tuberculeux séropositifs au VIH et chez les tuberculeux séronégatifs au VIH (Tableau IX), lorsque les critères de diagnostic médical de la tuberculose étaient rigoureusement appliqués.

- De même, les prétendues épidémies de tuberculose à bacilles multirésistants signalées ça et là dans le monde depuis le début des années 1990 ne sont que les conséquences locales de l'absence de programmes nationaux antituberculeux modernes ou d'erreurs de prescription médicale répétées pendant de longues années, aussi bien à New York en 1990 que dans l'Etat de Gujarat en Inde, en République Dominicaine qu'en Lituanie, en Roumanie que dans les prisons de Russie (12).

La surveillance mondiale de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques, organisée conjointement par l'OMS et l'UICITMR depuis 1994, permet de situer l'ampleur du problème (13, 14).

La résistance bactérienne aux antibiotiques est une conséquence directe de l'application de la chimiothérapie. Sa prévalence est d'autant plus élevée que la chimiothérapie appliquée est incorrecte. Mais, en soi, mesurée sur un échantillon représentatif de l'ensemble des malades identifiés, elle n'a aucune signification épidémiologique si l'on ne connaît pas, dans chaque pays, la proportion respective des malades « jamais traités » et des malades « déjà traités ».

En effet, la prévalence de la résistance bactérienne (et surtout la prévalence de la multirésistance) est plus élevée chez les malades déjà traités que chez les malades jamais traités antérieurement. Mais la prévalence de la résistance, et de la multirésistance (à l'isoniazide et à la rifampicine au moins) chez les malades déjà traités, n'a pas la même signification en Guinée (où seulement 3,4 % des tuberculeux sont des cas déjà traités) et en Lituanie (où 20 % des tuberculeux sont des cas déjà traités) (Tableau X).

Par contre, la prévalence de la résistance bactérienne (et de la multirésistance) chez les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire, jamais traités antérieurement, est un excellent indicateur de la qualité de la chimiothérapie appliquée dans un programme national, car elle traduit l'existence dans la collectivité d'un nombre important de malades mal traités et donc porteurs de bacilles résistants. Dans les pays où des programmes de chimiothérapie standardisée et conforme aux recommandations OMS sont appliqués, la prévalence de la résistance bactérienne chez les nouveaux cas est inférieure à 10 %, et celle de la multirésistance inférieure à 3 % (Tableau XI).

Lorsque cette prévalence est plus élevée, elle est le reflet exact de la mauvaise qualité des programmes de chimiothérapie utilisés dans les années récentes, mal conçus et/ou mal appliqués.

La stratégie « DOTS - plus », qui consiste à utiliser des médicaments antituberculeux secondaires pour les malades atteints de tuberculose à bacilles multirésistants ou présumés tels n'est pas une panacée : elle ne peut que venir compléter un programme national ayant déjà démontré son efficacité par l'application intégrale et généralisée de la stratégie OMS (15) comme cela a été fait au Pérou et au Maroc.

Que faire ?

Il n'y a pas de solution miracle pour contenir puis réduire la tuberculose dans l'espèce humaine. Son « éradication » dans les 20 prochaines années est un rêve (16).

L'approche « verticale » de la lutte antituberculeuse doit être abandonnée, et la tuberculose doit être considérée comme un problème de santé parmi les autres, inégalement reparté (comme les autres) selon les pays et les couches sociales de chaque pays.

A court terme, on ne peut pas prévoir l'apparition d'un nouveau vaccin plus efficace que le BCG et applicable à large échelle, ni de nouveaux médicaments plus efficaces et moins coûteux que l'isoniazide et la rifampicine.

La lutte contre la tuberculose devrait donc s'insérer dans une vision plus large de la lutte contre la maladie dans le monde, et spécialement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire qui ne deviendront pas miraculeusement plus riches dans les 20 prochaines années et qui doivent choisir aujourd'hui des priorités dans l'affectation de leurs ressources.

C'est pourquoi, dans les pays où la prévalence de tuberculose est encore élevée ou modérée, les priorités les plus évidentes sont les suivantes :

- la densification du réseau des services de santé de base pour faciliter un accès aux soins plus équitable
- l'intégration des activités de lutte antituberculeuse (telles que définies dans la stratégie OMS) dans le paquet minimum d'activités sanitaires à réaliser au niveau des districts, pour permettre un diagnostic précis et un traitement supervisé régulièrement à la périphérie
- l'approche combinée de la tuberculose et des principales maladies respiratoires, à partir des symptômes ressentis et présentés par les malades pour améliorer la qualité du diagnostic
- l'emploi généralisé des régimes de courte durée, utilisant des associations de médicaments antituberculeux en proportions fixes, de qualité contrôlée (17)
- le développement de la surveillance épidémiologique de la tuberculose (y compris la surveillance permanente de la résistance bactérienne, sur des échantillons représentatifs de malades) et des performances du programme de lutte contre la tuberculose.

Les progrès de la lutte antituberculeuse dépendent d'un effort soutenu et prolongé dans l'amélioration des services de santé - ils sont un bon indicateur de la volonté politique des décideurs d'attaquer les maladies de la pauvreté et de réduire la charge de morbidité qui pèse sur les couches les plus vulnérables de la population.

La coopération internationale et son succédané moderne l'assistance humanitaire peuvent servir, temporairement et ponctuellement, à améliorer des situations locales dans la lutte contre la tuberculose. Mais lorsqu'elles ne sont pas inscrites dans un programme national de développement des services de santé de base dans les pays qui en sont les bénéficiaires, elles constituent un alibi pour les responsables nationaux de la politique sanitaire, quels que soient le dévouement individuel et les efforts des acteurs engagés sur le terrain.

Références

1. DYE C *et al.* Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence and mortality by country, JAMA, 1999, 282, 7 : 677-686 plus appendix.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control WHO report 2000, Geneva, Switzerland. WHO, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.275).
3. World Health Organization. Global tuberculosis control WHO report 1999, Geneva, Switzerland. WHO, 1999 (WHO/CDS/CPC/TB/99.259).
4. World Health Organization. Global tuberculosis control : WHO report 1998, Geneva, Switzerland. WHO, 1998 (WHO/TB/98.237).
5. World Health Organization. WHO expert committee on tuberculosis. Eight report Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser., 1964, 290.
6. World Health Organization. WHO expert committee on tuberculosis. Ninth report Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser., 1974, 552.
7. World Health Organization. Tuberculosis programme. Framework for effective tuberculosis control, Geneva, WHO, 1994 (WHO/TB/94.179).
8. World Health Organization. Global tuberculosis programme. Treatment of tuberculosis guidelines for national programmes, 2nd ed., Geneva, Switzerland, 1997 [WHO/TB/97.220].
9. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG *et al.* Standard short course chemotherapy for drug resistant tuberculosis treatment outcomes in 6 countries. JAMA, 2000, 283, 19 2537-2545.
10. CHAULET P, CAMPBELL I, BOELEN C. Les écoles de médecine et la lutte contre la tuberculose. Rapport d'un atelier de l'OMS. Geneve, OMS, 1998 [WHO/TB/98.236].
11. World Health Organization. Global tuberculosis programme. The year 2000 targets future impact of DOTS on global tuberculosis epidemic, Geneva, WHO 1997 [WHO/GTB/CARG.7/97.07].
12. Chaulet P, Raviglione M, Bustreo F. Epidemiology, control and treatment of multidrug resistant tuberculosis. Drugs, 1996, 52 (suppl. 2) : 103-108.
13. The WHO/IUATLD Global project on antituberculosis drug resistance surveillance. Antituberculosis drug resistance in the world. Geneva, WHO, 1997 [WHO/TB/97.229].
14. The WHO/IUATLD Global project on antituberculosis drug resistance surveillance. Antituberculosis drug resistance in the world. Geneva, WHO, 2000 [WHO/CDS/TB/2000.278].
15. BASTIAN I, RIGOUTS L, VAN DEUN A, PORTAELS F. Directly observed treatment, short course strategy and multidrug resistance tuberculosis : are any modifications required ? Bulletin World Health Organization, 2000, 78: 238-251.
16. GROSSET J. Quelle(s) stratégie(s) pour l'éradication de la tuberculose ? Bull. Acad. Nat. Méd., 1999, 183, 7 : 25-40.
17. BLOMBERG B, SPINACI S, FOURIE B, LAING R. The rationale for recommending fixed dose combination tablets for treatment of tuberculosis. Bulletin World Health Organization, 2001, 79: 61-68.

TABLEAU I : La tuberculose dans le monde en 1998 (en millions)

| | |
|--|------|
| Population mondiale | 6000 |
| Personnes infectées par le bacille de la tuberculose | 2000 |
| Prévalence estimée de la maladie : | |
| – tuberculose toutes formes | 16 |
| – tuberculose pulmonaire à microscopie positive | 7,2 |
| Incidence estimée de la maladie : | |
| – tuberculose toutes formes | 8 |
| – tuberculose pulmonaire à microscopie positive | 3,6 |
| Décès dus à la tuberculose | 2 |

(D'après: C. Dye et al. JAMA, 1999, 282, 7: 677 et : Global tuberculosis control, WHO report 2000)

TABLEAU II : La détection de la tuberculose dans le monde en 1998

| | Cas estimés (en millions) | Cas notifiés à l'OMS (en millions) | Taux de détection |
|--|------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Nouveaux cas de tuberculose toutes formes | 8,08 | 3,62 | 45 % |
| Nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive | 3,57 | 1,43 | 40 % |

(Global tuberculosis control, WHO report 2000)

TABLEAU III : La détection des sources d'infection tuberculeuse selon les stratégies appliquées, 1998

| | Stratégie OMS | Autres stratégies |
|--|---------------|-------------------|
| Nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive | 767 235 | 664 178 |
| Proportion des cas à microscopie positive par rapport à l'ensemble des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire notifiés | 64,5 % | 33,7 % |

(Global tuberculosis control, WHO report 2000)

TABLEAU IV : Les résultats du traitement des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive selon les stratégies appliquées (cohorte 1997)

| | Stratégie OMS | Autres stratégies |
|-------------------------|---------------|-------------------|
| Cas enregistrés | 615 803 | 533 267 |
| Résultats en % | | |
| – Guéris | 72 | 21,9 |
| – Traitement complet | 6,4 | 15,5 |
| Taux de succès | 78,4 | 37,5 |
| – Décédés | 3,8 | 1,8 |
| – Echecs | 1,4 | 1,0 |
| – Traitement interrompu | 6,3 | 5,3 |
| – Transférés | 3,0 | 1,6 |
| Cas non évalués | 7,1 | 52,8 |

(Global tuberculosis control, WHO report 2000)

TABLEAU V : Les résultats du « retraitement » standardisé des cas de tuberculose pulmonaire déjà traités (cohorte 1997)

| | Traitement catégorie II OMS |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Cas enregistrés | 36 380 |
| Résultats en % | |
| – Guéris | 53,2 |
| – Traitement complet | 11,5 |
| Taux de succès | 64,7 |
| – Décédés | 3,4 |
| – Echecs | 9,6 |
| – Traitement interrompu 6,1 | |
| – Transférés | 4,0 |
| Cas non évalués | 12 |

(Global tuberculosis control, WHO report 2000)

TABLEAU VI : Résultats du traitement* des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire selon la résistance bactérienne pré-traitement (6 pays, 1994-1996)

| | Cas analysés | Cas à bacilles sensibles | Cas à bacilles résistants | Dont cas à bacilles multirésistants |
|-------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Total | 5 526 | 4 378 | 1 148 | 184 |
| Résultats en % | | | | |
| – Succès | 83 | 85 | 77 | 52 |
| – Echecs | 3 | 2 | 6 | 21 |
| – Décès | 2 | 2 | 3 | 9 |
| – Traitement interrompu | 6 | 5 | 6 | 7 |
| – Transférés | 6 | 5 | 8 | 1 |

(Espinal MA and coll, JAMA, 2000, 283, 19: 2537-2545)

* Traitement par des régimes de chimiothérapie de courte durée de 6 mois standardisés (2 SRHZ / 4 RH ou 2 ERHZ / 4 RH)

TABLEAU VII : Résultats du retraitement standardisé* des cas de tuberculose pulmonaire déjà traités, selon la résistance bactérienne mesurée avant le « retraitement » (6 pays, 1994-1996)

| | Cas analysés | Cas à bacilles sensibles | Cas à bacilles résistants | Dont cas à bacilles multirésistants |
|-------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Total | 876 | 486 | 390 | 169 |
| Résultats en % | | | | |
| – Succès | 57 | 67 | 44 | 29 |
| – Echecs | 14 | 7 | 23 | 34 |
| – Décès | 6 | 3 | 8 | 11 |
| – Traitement interrompu | 13 | 15 | 11 | 9 |
| – Transférés | 10 | 8 | 14 | 17 |

(Espinal Maet al, JAMA, 2000, 283, 19 : 2537-2545)

* Retraitement standardisé d'une durée de 8 mois (2 SRHEZ / 1 RHEZ / 5 RHE)

TABLEAU VIII : La détection des sources d'infection n'est pas toujours une priorité dans les programmes nationaux antituberculeux

| Pays | Nombre de nouveaux cas de tuberculose pulmonaire | % des cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive |
|----------------|--|--|
| Côte d'Ivoire | 10 700 | 83 |
| Maroc | 18 631 | 76,6 |
| Pérou | 39 943 | 74,5 |
| Brésil | 60 353 | 74 |
| Vietnam | 66 608 | 73,4 |
| Afrique du sud | 61 132 | 61 |
| Tanzanie | 36 872 | 58 |
| Ethiopie | 40 347 | 39 |
| Chine | 444 175 | 38 |
| Philippines | 276 289 | 31 |
| Inde | 1 224 203 | 24 |

(D'après WHO. GTB notification, 1996)

TABLEAU IX : Le taux de positivité des examens microscopiques chez les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire peut être élevé même dans les pays à haute prévalence de VIH

| Pays (période) | Taux de séroprévalence au VIH chez les tuberculeux | Séropositifs VIH M+ | | Séronégatifs VIH M+ | | Total M+ | |
|----------------------------------|--|---------------------|----|---------------------|----|----------|----|
| | | N | % | N | % | N | % |
| Djibouti (1986-1990) (1) | 4 % - 15 % | 736 | 81 | 8 207 | 94 | 8 943 | 93 |
| Cote d'Ivoire (1990-1996) (2) | 42 % - 44 % | 11 077 | 89 | 13 487 | 93 | 24 564 | 91 |
| Ouganda (1990-1991) (3) | 58 % - 67 % | 212 | 93 | 111 | 98 | 323 | 95 |

M+ : Taux de positivité des examens microscopiques

1. Revue du programme national, WHO/TB/97.226

2. Revue du programme national, WHO/TB/98.244

3. Johnson JL et al, IJTL, 1998, 2 : 397-404

TABLEAU X : La prévalence de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* chez les malades déjà traités n'a pas de signification, si elle n'est pas mise en corrélation avec la proportion des cas « déjà traités » parmi l'ensemble des cas de tuberculose contagieuse

| Pays | Proportion des cas déjà traités | Prévalence de la résistance % (1) | Prévalence de la multirésistance % (2) |
|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--|
| Guinée (2000) | 3,4 | 50 | 28,4 |
| Cuba (1997) | 7 | 91,3 | 13 |
| Roumanie (1994) | 7 | 36,3 | 14,4 |
| Rep. Dominicaine (1997) | 16 | 52,1 | 19,7 |
| Estonie (2000) | 17 | 59,8 | 37,8 |
| Inde (2000) | 17,2 | 50 | 25 |
| Lituanie (2000) | 20 | 30,8 | 23,7 |

(WHO/IUATLD Global project, WHO/TB/97.229, WHO/TB/2000-278)

(1) à un médicament au moins

(2) à l'isoniazide et rifampicine au moins

TABLEAU XI : La prévalence de la résistance de Mycobacterium tuberculosis chez les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire, jamais traités, est le seul indicateur valable pour mesurer la qualité de la chimiothérapie appliquée dans la collectivité.

| Pays | Prévalence de la résistance % (1) | Prévalence de la multirésistance % (2) |
|------------------|-----------------------------------|--|
| Zimbabwe | 3,3 | 1,9 |
| Kenya | 6,3 | 0 |
| Cuba | 8,3 | 0,7 |
| Brésil | 8,6 | 0,9 |
| Cote d'Ivoire | 13,4 | 5,3 |
| Pérou | 15,4 | 2,5 |
| Vietnam | 32 | 2,3 |
| Estonie | 28,2 | 10,2 |
| Lituanie | 34 | 14,4 |
| Rep. Dominicaine | 40,6 | 6,6 |

(WHO/IUATLD Global project, WHO/TB/97.229)

(1) à un médicament au moins

(2) à l'isoniazide et à la rifampicine au moins



B. Decludt *

Surveillance épidémiologique de la tuberculose en France



Historique de la surveillance

La tuberculose est à déclaration obligatoire (DO) depuis 1964. Au niveau départemental, la collecte et la validation de ces déclarations étaient assurées par les dispensaires antituberculeux qui étaient tenus de gérer un fichier épidémiologique. La centralisation était assurée par l'Unité 179 de l'INSERM. Trois événements ont profondément bouleversé le système de surveillance de la tuberculose : en 1982, les lois de décentralisation ont confié aux Conseils Généraux les actions de lutte contre la tuberculose alors que la surveillance de cette maladie restait sous la responsabilité de l'Etat. La fermeture de l'Unité 179 de l'INSERM en 1985 a entraîné une interruption dans la centralisation des données de surveillance. Enfin, les dispensaires ont été moins impliqués dans la surveillance du fait de l'évolution des pratiques. En effet, la Direction Générale de la Santé (DGS) avait mis l'accent sur la responsabilisation du médecin traitant dans la prise en charge du malade, avec un recours facultatif aux structures de lutte antituberculeuse.

Cette réorganisation a laissé la France pendant quelques années sans centralisation exhaustive des données de surveillance de la tuberculose. De 1987 à 1995, la DGS centralisait les données et depuis 1996, l'Institut de Veille Sanitaire, ex Réseau National de Santé Publique, a repris le système de surveillance des maladies à DO.

En 1987 une fiche unique de déclaration plus adaptée à un objectif de surveillance a été diffusée et les virages tuberculiques ne devaient pas être déclarés. Pour faciliter l'enregistrement local des DO, un logiciel BK a été diffusé aux DDASS en 1990. Ce logiciel est destiné à identifier les doubles déclarations, analyser les informations à un niveau départemental et faciliter le transfert de données pour une analyse nationale.

En France, le critère de déclaration est la présence d'une tuberculose maladie avec mise sous traitement avec au moins trois antituberculeux. Au niveau européen, les cas sont classés en cas certain si une mycobactérie du complexe tuberculosis a été isolée et en autres cas si des signes cliniques et/ou radiologiques sont présents et/ou des symptômes compatibles avec la tuberculose et une décision du clinicien de traiter le patient avec un traitement antituberculeux complet (1).

* Institut de Veille Sanitaire (SAINT MAURICE)

Exhaustivité de la déclaration

L'exhaustivité de la DO a été estimée en 1992-93 dans 15 départements. Elle était de 50 %, variant de 27 à 68 % selon les départements (2). L'Île de France n'avait pas participé à cette enquête. Une autre information sur l'exhaustivité de la DO provient du Réseau Tuberculose Gironde qui a retrouvé une exhaustivité de 50 et 60 % en 1998 et 1999 dans le département (source RTG). Actuellement, il n'existe aucun registre de tuberculose qualifié par la commission des registres.

Une estimation de l'exhaustivité de la DO peut être faite à partir de la comparaison des données de la DO et de celles du CNR pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux. Le réseau du CNRST couvre plus de 80 % des lits du secteur public hospitalier et sa couverture est probablement en augmentation constante du fait de la concentration récente des activités spécialisées de laboratoire. La proportion de cas de tuberculose ayant une culture positive peut être estimée à 70 % d'après les données de la littérature : en 1997, cette proportion était de 71 % en médiane parmi les 12 pays européens dont le critère de confirmation bactériologique de la tuberculose était la culture (3). En divisant le nombre de cultures positives fournies par le CNR par ces deux facteurs correcteurs (0,80 x 0,70), on obtient un nombre total de cas supérieur à celui de la DO. En 1997, 6832 DO ont été reçues pour 5886 cultures positives au CNR soit une estimation de 10510 cas de tuberculose. Par cette méthode, l'exhaustivité de la DO serait comprise entre 65 % et 70 %.

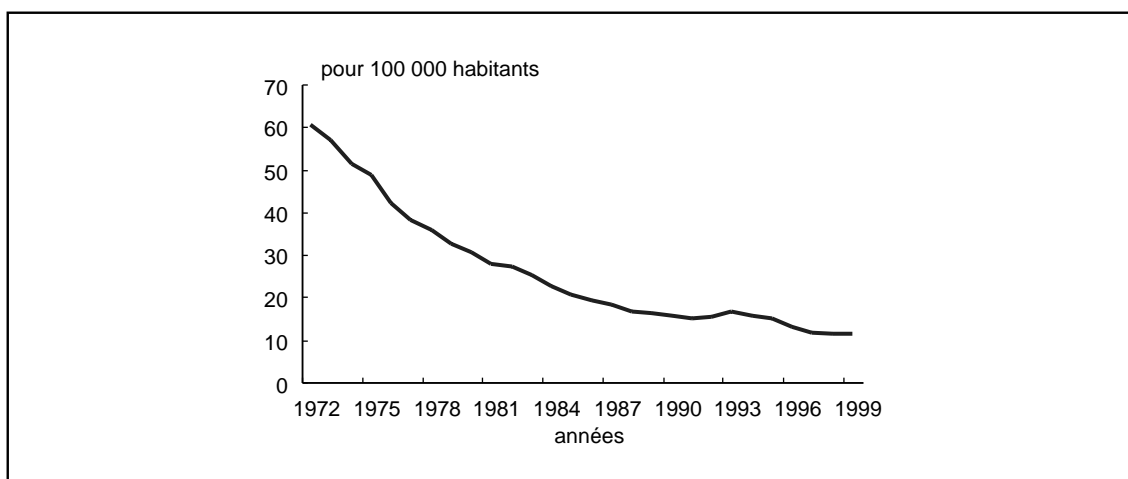
Tuberculose de l'enfant

La surveillance de la tuberculose de l'enfant est particulièrement importante dans la mesure où la tuberculose de l'enfant témoigne toujours d'une infection récente et est un bon indicateur de la circulation du BK dans la population. En 1992, il avait été constaté un excès de cas pédiatriques dans la DO par rapport au nombre attendu. Une enquête en 1993 avait montré que 55 % des cas déclarés chez des enfants ne respectaient pas le critère de déclaration. En 1997, nous avons réalisé une étude avec les pédiatres hospitaliers d'Île de France. Cette étude a recensé 73 cas de tuberculose maladie et 167 cas d'infection et a montré, entre autres que, à Paris pour les enfants de moins de 15 ans, la sensibilité de la DO, c'est à dire la probabilité d'être déclaré si malade, était de 76 % et sa valeur prédictive positive c'est à dire la probabilité d'être un cas si déclaré, était de 43 % (4). A la suite de cette étude, le comité de pilotage a préconisé la déclaration de la tuberculose infection chez les enfants.

Les cas de tuberculose déclarés en 1998-99

En 1998, 6475 cas de tuberculose ont été déclarés en France métropolitaine et 6508 en 1999, soit un taux d'incidence de 11 cas pour 100 000 habitants (5). Ce taux est stable depuis 1997, où l'incidence était de 11,4 cas pour 100 000 (figure 1)

FIGURE 1 : Taux d'incidence de la tuberculose déclarée, France métropolitaine, 1972-1999.



Par région, l'Île de France a un taux d'incidence plus de deux fois supérieur à la moyenne nationale soit 26 cas pour 100 000 habitants. Toutes les autres régions, sauf l'Alsace et la Bretagne ont des taux d'incidence inférieurs à 10 pour 100 000. Le taux est également faible dans les DOM mais diffère selon les départements. Dans les DOM, la Réunion présente le taux d'incidence le plus élevée avec 17 cas pour 100 000 en 1999. En Guyane, il était de 12 pour 100 000 mais seulement 19 cas ont été déclarés en 1999.

Les taux déclarés dans les départements de la région Île de France, restent très élevés, hormis dans les Yvelines et la Seine et Marne. En 1999, 984 personnes ont déclaré une tuberculose à Paris soit 46 cas pour 100 000 et 550 en Seine Saint Denis soit 39 cas pour 100 000.

Les taux d'incidence selon l'âge et la nationalité sont classiques avec chez les personnes de nationalité française un taux d'incidence qui augmente avec l'âge et chez les personnes de nationalité étrangère des taux d'incidence 6 fois supérieurs et atteignant 62 cas pour 100 000 chez les 25-39 ans (tableau I).

TABLEAU I : Taux d'incidence de la tuberculose selon l'âge* et la nationalité. France métropolitaine. 1998-1999

| Age | n | Nationalité française | | Nationalité étrangère | | n | Incidence/10 ⁵ | n | Incidence/10 ⁵ |
|--------------|-------------|-----------------------|------------|-----------------------|-------------|-------------|---------------------------|---|---------------------------|
| | | 1998 | 1999 | 1998 | 1999 | | | | |
| 0-14 ans | 165 | 1,6 | 1,4 | 75 | 9,9 | 73 | 9,6 | | |
| 15-24ans | 307 | 3,8 | 3,8 | 191 | 37,3 | 205 | 40,0 | | |
| 25-39ans | 767 | 6,4 | 6,0 | 596 | 62,1 | 595 | 62,0 | | |
| 40-59ans | 1057 | 8,6 | 8,5 | 475 | 49,6 | 520 | 54,3 | | |
| >=60 ans | 1641 | 15,1 | 15,5 | 252 | 61,7 | 253 | 61,9 | | |
| Total | 3937 | 7,4 | 7,3 | 1589 | 44,2 | 1646 | 45,8 | | |

Les formes pulmonaires isolées ou associées sont prédominantes (73 % des cas). En 1999, 105 méningites tuberculeuses ont été déclarées dont six chez des enfants de moins de 15 ans. La proportion de personnes atteintes d'une méningite tuberculeuse et coinfectés par le VIH est en baisse : 20 % en 1995 et 9 % en 1999.

Le résultat de l'examen microscopique dans les localisations pulmonaires, marqueur de la contagiosité de la maladie manquait dans 14 % des cas en 1998 et 13 % en 1999. Le résultat de l'examen microscopique était positif pour 63 % des cas renseignés. Parmi l'ensemble des cas, le résultat de la culture, disponible pour 34 % des cas en 1998 et 1999, était positif pour 73 % d'entre eux.

En France métropolitaine, une sérologie VIH a été prescrite chez 37 % des cas. La proportion de cas à sérologie positive est calculée sur l'ensemble des cas car on considère que les personnes qui n'ont pas de sérologie VIH sont à priori négatives, personnes âgées, enfants. Cette proportion était de 4 % en 1999, elle était de 12 % en 1995. Dans les départements d'Outre Mer, le statut sérologique est connu dans 52 % des cas et 13 % de l'ensemble des cas étaient infectés par le VIH soit trois fois plus qu'en métropole.

Résistance aux antituberculeux

Les Centres Nationaux de Référence (CNR) pour la tuberculose sont également une source d'information sur l'épidémiologie de la tuberculose en France. Le CNR des mycobactéries est basé à l'Institut Pasteur et réalise l'expertise et le typage de souches et participe à la surveillance épidémiologique. Le Centre National de Référence pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux de l'Hôpital Pitié Salpêtrière coordonne la surveillance de la tuberculose multirésistante depuis 1992 et la surveillance de la résistance à travers le groupe Azay Mycobactéries depuis 1995. Il mène également des enquêtes ponctuelles.

La tuberculose à bacilles multirésistants (MDR) est surveillée par le CNR des infections à mycobactéries à travers 350 laboratoires ayant une activité en mycobactériologie. En 1997, la prévalence était de 0,5 %, stable depuis 1992 (6). On constate également une diminution du nombre de souches déclarées par les laboratoires. Cependant, plusieurs malades MDR sont signalés à plusieurs reprises au CNR. Par exemple, sur les 26 cas notifiés en 1997, neuf étaient déjà connus les années précédentes. Ceci est préoccupant car ces malades sont une source persistante de dissémination de bacilles multirésistants. La prise en charge thérapeutique de ces malades semble être mal adaptée et doit être améliorée.

Pour la résistance aux antituberculeux, la surveillance est assurée par un réseau sentinelle, le groupe AZAY Mycobactéries, regroupant 19 laboratoires de CHU. En 1998, des informations pour 1115 malades à culture positive ont été recueillies. Pour l'INH, la résistance primaire, c'est-à-dire chez un patient jamais traité auparavant, était de 5 % et la résistance secondaire, c'est-à-dire chez un patient déjà traité, de 17 %. La résistance primaire la RMP était de 0,7 % et secondaire de 9 %. Ces proportions sont stables depuis 1995, date du début de cette surveillance sentinelle.

Conclusion

En conclusion, l'incidence de la tuberculose est stable en France depuis 1997 et les caractéristiques épidémiologiques des cas, semblables.

Une amélioration de la qualité de la DO est nécessaire. Une nouvelle fiche de DO sera diffusée afin d'améliorer le système. La déclaration de l'infection chez l'enfant permettra d'avoir une

image plus précise de l'épidémiologie de la tuberculose de l'enfant et la connaissance des cas d'infection par les services en charge de la lutte antituberculeuse permettra de mettre en œuvre précocement les actions nécessaires à la recherche du contaminateur et d'autres cas secondaires.

L'incidence de la tuberculose est très hétérogène selon les caractéristiques socio-démographiques des populations, tout particulièrement en Ile-de-France où le taux d'incidence est toujours plus du double de la moyenne nationale. Les taux d'incidence très élevés de la tuberculose observés chez les personnes de nationalité étrangère sont préoccupants. Les populations en grande précarité pour lesquelles les taux d'incidence de la tuberculose ne peuvent être calculés à partir de la DO doivent aussi faire l'objet d'une attention particulière. Aux Etats Unis et au Royaume Uni, le même type de situation est observé (7,8).

La connaissance par les autorités sanitaires des résultats de traitement et l'évaluation du réseau de surveillance de la résistance permettraient de disposer d'indicateurs de la qualité du programme de contrôle de la maladie conformément aux recommandations européennes et d'adapter la prise en charge des malades tuberculeux (9). Sur la base de ce constat, seule une stratégie active basée sur l'épidémiologie locale de la maladie, prenant en compte les spécificités socio-démographiques, associée à des moyens ciblés permettra dorénavant de faire diminuer la morbidité tuberculeuse en France.

Références

1. RIEDER HL, WATSON JM, RAVIGLIONE MC, *et al.* Surveillance of tuberculosis in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 1097-1104.
2. DECLUDT B, VAILLANT V, HUBERT B, *et al.* Évaluation de la qualité de la déclaration obligatoire de la tuberculose dans 16 départements français. *BEH*, 1995 ; (12) : 51-3.
3. EuroTB (CESES/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1997. Saint-Maurice : CESES, 1999
4. Institut de Veille Sanitaire. Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Ile de France en 1997. Rapport 2000, 39 p.
5. DECLUDT B, CAMPESE C. Les cas de tuberculose déclarés en France en 1998 et 1999. *BEH* 2001 ; n° 10 : 41-3.
6. ROBERT J, TRYSTRAM D, TRUFFOT-PERNOT C, *et al.* Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1996 et 1997. *BEH* 2000 ; (40) : 175-7.
7. CDC. Progress toward the elimination of tuberculosis - United States, 1998. *MMWR* 1999 ; 48 : 732-6.
8. TOCQUE K, DOHERTY MJ, BELLIS MA, SPENCE DP, WILLIAMS CS, DAVIES PD. Tuberculosis notifications in England: the relative effects of deprivation and immigration. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998 ; 2 : 213-8.

9. VEEN J, RAVIGLIONE M, RIEDER HL, *et al.* Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir* 1998 ; 12: 505-10.



S. Elia-Pasquet - L. Portel *

Épidémiologie et transmission de la tuberculose en Gironde 1995-1999



Un dispositif de surveillance active de la tuberculose a été mis en place dans le département de la Gironde depuis 1994, le Réseau Tuberculose Gironde (RTG).

Ses objectifs sont :

- Estimer l'incidence annuelle de la tuberculose en Gironde, de suivre son évolution dans le temps et de la comparer à celle observée dans d'autres départements français
- Evaluer l'exhaustivité de la Déclaration Obligatoire (DO) sur le département
- Surveiller l'évolution des résistances aux médicaments antituberculeux
- Favoriser le développement d'une meilleure politique départementale de lutte antituberculeuse, grâce à la collaboration instituée avec les responsables de celle-ci, notamment la Direction Solidarité Gironde (DSG) du Conseil Général.

Méthode

Pour répondre à ces objectifs, un réseau s'est constitué impliquant les différentes structures susceptibles d'avoir connaissance des cas de tuberculose-maladie :

- Laboratoires de Bactériologie (CHU, CHG, secteur privé),
- Services hospitaliers (Pneumologie, Médecine Interne...) et pneumologues privés,
- Services départementaux d'épidémiologie (DDASS) et de prévention (DSG).

L'équipe du RTG est composée de chercheurs épidémiologistes, bactériologistes et cliniciens ainsi que des médecins chargés de la Lutte Antituberculeuse sur le Département. La coordination est assurée à l'INSERM U 330.

Chaque année un retour d'information (rapport d'activité annuel) est effectué auprès des différents correspondants du Réseau.

Les stratégies du RTG sont :

- Un recueil semi-actif des signalements auprès des différentes sources possibles de diagnostic,
- L'inclusion des cas (tuberculose-maladie dépistée dans l'année, sujet domicilié en Gironde),
- La confirmation du diagnostic et la validation des cas (certain, probable, possible) en fonction du résultat de la bactériologie et de l'anatomopathologie,
- La mise en place d'un suivi des patients deux mois après la date théorique de fin de traitement.

* Réseau Tuberculose Gironde – ISPED (BORDEAUX)

I. Épidémiologie de la tuberculose en Gironde

La Gironde est un département de 1 287 334 habitants selon le dernier recensement INSEE 1999. En 1999, 155 cas de tuberculose-maladie ont été recensés par le RTG soit une incidence observée de 12 cas pour 100 000 habitants. Elle semble un peu plus élevée que les années précédentes (9,4 et 9,0 pour 100 000 habitants en 1998 et 1997, respectivement) (tableau I).

Elle est peu près superposable à l'incidence nationale calculée en fonction de la seule DO pour la même période, mais reste faible par rapport à certains départements comme le Val de Marne (27 pour 100 000 habitants en 1999).

Le département de la Gironde comprend une zone urbaine centrée sur la ville de Bordeaux (Communauté Urbaine de Bordeaux, 659 998 habitants, INSEE 1999) et une zone rurale (627 336 habitants, INSEE 1999). La tuberculose-maladie se rencontre plus fréquemment chez les personnes domiciliées à Bordeaux ville (incidence 1999, 15,8 pour 100 000 habitants) que dans les autres parties du département.

TABLEAU I : Nombre de cas observés et incidence annuelle pour 100 000 habitants

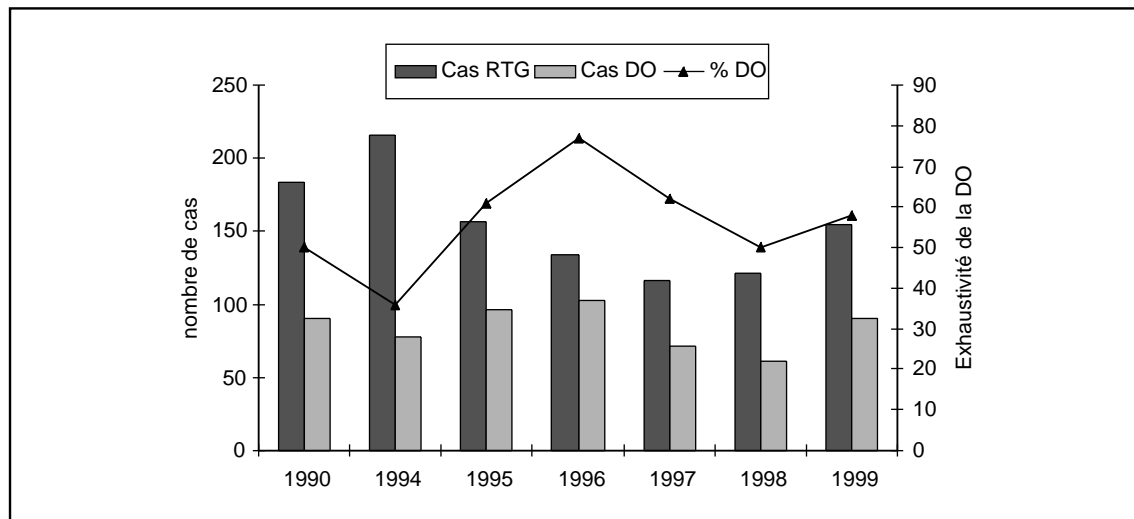
| | 1990 * | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Cas RTG | 184 | 216 | 158 | 137 | 115 | 121 | 155 |
| Incidence Gironde | 15,2 | 17,0 | 12,9 | 11,5 | 9,0 | 9,4 | 12,0 |
| Cas France** | 9 030 | 9 850 | 8 723 | 7 656 | 6 832 | 6500 | 6750 |
| Incidence Nationale | 16,1 | 16,6 | 14,7 | 12,8 | 11,4 | 11,1 | 11,1 |

* enquête active effectué avant l'existence du RTG (Source Thèse Med. A. Sentilhes)

** selon les données de la DO

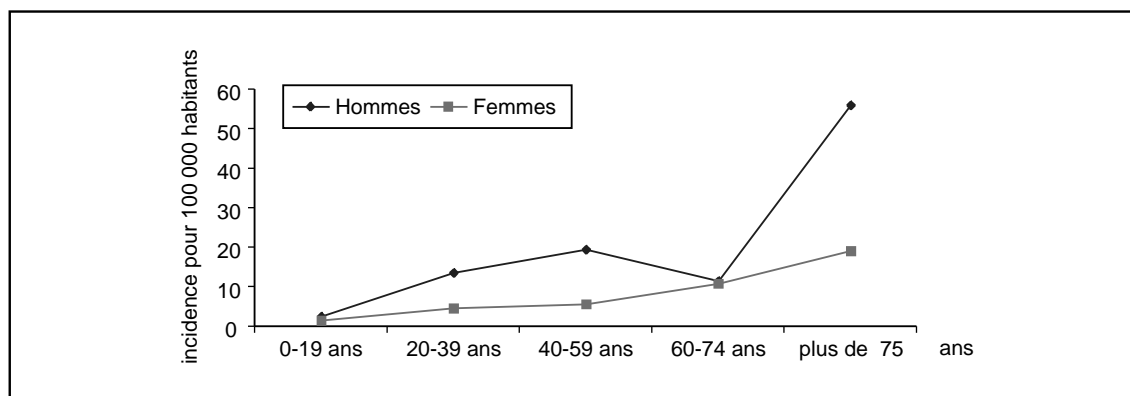
Le nombre de cas ayant fait l'objet d'une DO reste faible en Gironde : un peu plus de la moitié (58 %) des cas de tuberculose survenus en 1999 et répertoriés comme tels par le RTG ont été déclarés à la DDASS. La figure 1 montre la variation de l'exhaustivité de la DO au cours du temps fluctuant entre 50 et 60 % chaque année.

FIGURE 1 : Exhaustivité de la Déclaration de la tuberculose en Gironde



L'incidence chez les hommes est de 14 pour 100 000 habitants et chez les femmes de 6,1 pour 100 000 habitants. On observe une incidence très élevée chez sujets de sexe masculin de plus de 75 ans (figure 2).

FIGURE 2 : Incidence par âge et par sexe (RTG, 1999) (données INSEE 1999)



D'une année sur l'autre, la distribution des manifestations cliniques de la tuberculose-maladie ne varie pas. Pour la majorité des 128 cas inclus en 1999, le diagnostic de tuberculose a été porté sur des signes cliniques évocateurs (72 %) ; 13 sujets (10 %) avaient des antécédents de tuberculose.

La localisation pulmonaire isolée de la tuberculose a été observée dans presque les trois quarts des cas (72 %). Parmi les formes extra-pulmonaires, les localisations ganglionnaires extra-thoraciques (50 %) et pleurales (22 %) étaient le plus souvent retrouvées. Parmi les formes associées, on observe deux localisations ganglionnaires hilaires et pulmonaire, quatre formes pleuro-pulmonaires et une forme pulmonaire et méningée (tableau II). Plus des trois quart des patients ont reçu une régimes thérapeutique court (6 HREZ ou 6 HRZ).

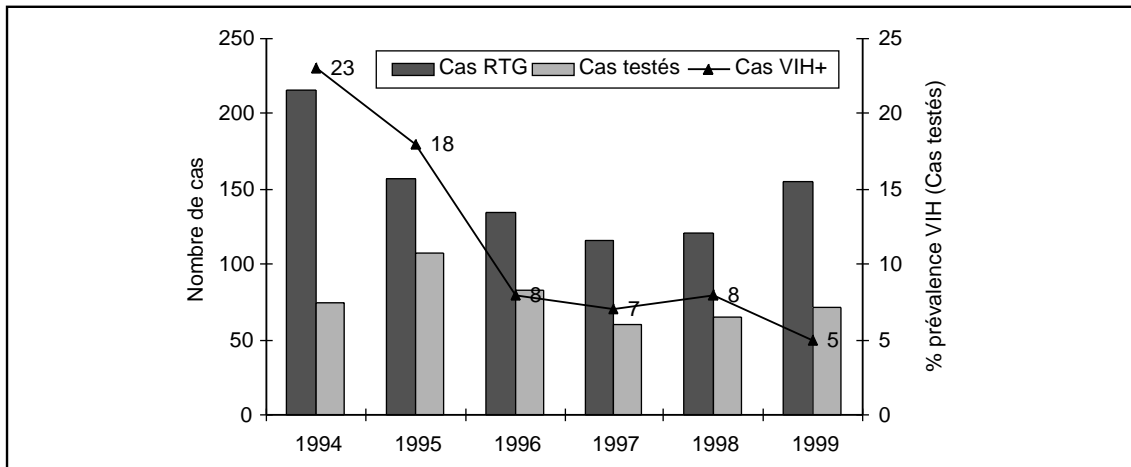
TABLEAU II : Répartition des cas en fonction de la localisation (RTG, 1999)

| Localisation | Nombre de cas (%) | | dont VIH+ | |
|--------------------------|-------------------|------------|-----------|-----|
| | n | % | n | %* |
| Pulmonaire isolée | 92 | 72 | 4 | 4 % |
| Extra-Pulmonaire | 23 | 18 | 1 | 4 % |
| Forme associée | 13 | 10 | - | - |
| Forme disséminée | 0 | - | 0 | - |
| Total | 128 | 100 | 5 | |

*rapport nb de cas VIH+/ nb total de cas par localisation

La résistance antibiotique reste faible dans le département. Depuis 1995, deux cas de multirésistance à l'Isoniazide et la Rifampicine ont été observés. En 1999, un cas de multirésistance (Isoniazide, Rifampicine, Streptomycine) a été observé chez une patiente arrivée en France depuis quelques mois en provenance d'Algérie qui présentait une rechute d'une tuberculose pulmonaire mal traitée.

Enfin, la prévalence du VIH chez les patients tuberculeux tend à diminuer depuis 1995 (figure 3), la proportion des cas testés restant stable d'une année sur l'autre, entre 60 et 70 %.

FIGURE 3 : Evolution du nombre de cas RTG et du nombre de séropositifs pour le VIH

Le suivi des cas

C'est l'un des objectifs importants de notre réseau de surveillance. Un tel suivi des patients inclus permet d'apprécier l'évolution de la maladie sous traitement anti-tuberculeux et la qualité de l'observance de ce traitement.

L'analyse qui suit porte sur 504 cas enregistrés en quatre ans. Au moment de l'inclusion, les patients se répartissent de la façon suivante :

- vivants : 457 (91 %)
- décédés : 42 (8 %)
- perdus de vue : 5 (1 %)

Des informations sur le suivi ont pu être recueillies pour 420 des 457 patients vivants à l'inclusion (92 %). Les résultats sont les suivants :

- fin de traitement avec guérison : 327 (78,0 %)
- perdus de vue : 50 (12,0 %)
- suivi hors du département : 8 (2,0 %)
- décès 26 : (6,0 %)
- rechute ou récurrence : 2 (0,5 %)
- échec thérapeutique ou autres : 7 (1,5 %)

Dans notre série, 68 patients sont donc décédés : 42 au moment du diagnostic et 26 au cours du suivi : ce qui représente un taux de létalité de 12 %.

Les principales causes de décès sont représentées dans le tableau suivant (tableau III) :

Tableau III : Causes de décès

| Causes de décès | % |
|------------------------------|--------------|
| Tumeur ou hémopathie maligne | 33,0 |
| Pathologie cardiaque | 16,5 |
| Tuberculose | 10,0 |
| SIDA | 10,0 |
| Insuffisance respiratoire | 6,5 |
| Autres | 24,0 |
| TOTAL | 100,0 |

Les patients décédés sont significativement plus âgés que le groupe de patients guéris (69,4 ans vs 48,9 ans), et sont plus souvent porteurs d'une infection à VIH (32 % vs 12 %, $p < 10^{-3}$) (tableau 14).

La proportion de **perdus de vue** reste élevée (12 %) : 50 patients ont échappé à la surveillance du clinicien qui a fait le diagnostic ou à leur médecin généraliste en plus des cinq perdus de vue entre le signalement et l'inclusion. De plus huit patients ont quitté la Gironde et il n'a pas été possible de réaliser un suivi. Plus des 2/3 des ces perdus de vue sont de nationalité française et 15 patients (43 %) sont nés à l'étranger. Presque la moitié (46 %) sont demandeurs d'emploi. Pour six d'entre eux, il existait un antécédent de tuberculose. Ces patients étaient le plus souvent porteurs d'une tuberculose pulmonaire (88 % des cas), bacillifère dans 69 % des cas. Deux patients présentaient une monorésistance aux antituberculeux. Six patients étaient séropositifs pour le VIH. Ces patients perdus de vue sont plus souvent domiciliés à Bordeaux ville que les guéris, 62 % vs 34,9 %, $p = 0,02$ (tableau IV).

TABLEAU IV : Caractéristiques des patients tuberculeux enregistrés entre 1995 et 1998 selon leur statut à la fin du suivi (RTG, 1995-1998)

| | Fin de traitement | Echec, rechute ou récidive | Perdus de vue | Décès |
|------------------------------------|-------------------|----------------------------|---------------|---------------|
| Effectifs | 327 (%) | 7 (%) | 50 (%) | 68 (%) |
| Age moyen (ET) années | 48,9 (19,9) | 49,1 (14,1) | 50,2 (22,3) | 69,4 (19,8) |
| Age en classes | | | | |
| 0-19 ans | 13 (4,0) | 0 (0,0) | 3 (0,9) | 1 (0,5) |
| 20-39 ans | 113 (34,5) | 2 (28,6) | 19 (38,8) | 8 (11,7) |
| 40-59 ans | 99 (30,3) | 4 (57,1) | 8 (20,5) | 10 (14,7) |
| ≥ 60 ans | 102 (31,2) | 1 (14,3) | 19 (38,8) | 49 (72,1) |
| Nationalité | | | | |
| Française | 262 (81,4) | 7 (100,0) | 35 (70,0) | 68 (100,0) |
| Lieu de résidence | | | | |
| Bordeaux ville | 114 (34,9) | 2 (28,6) | 31 (62,0) | 22 (32,3) |
| hors Bordeaux ville | 110 (33,6) | 3 (42,8) | 10 (20,0) | 22 (32,3) |
| hors CUB | 103 (31,5) | 2 (28,6) | 9 (18,0) | 24 (35,4) |
| ATCD de Tuberculose | 43 (13,1) | 5 (71,4) | 6 (12,0) | 8 (11,8) |
| Forme clinique | | | | |
| pulmonaire isolée | 221 (67,6) | 6 (85,7) | 35 (70,0) | 45 (66,2) |
| extra-pulmonaire ou forme associée | 106 (32,4) | 1 (14,3) | 15 (30,0) | 23 (33,8) |
| Traitement | | | | |
| Court (6 HREZ /HRZ) | 262 (80,6) | 4 (66,7) | 36 (81,8) | 39 (79,6) |
| Long (9 HRE) | 53 (16,3) | 1 (16,7) | 7 (15,9) | 9 (18,4) |
| Autre | 10 (3,1) | 1 (16,6) | 1 (2,3) | 1 (2,1) |
| Statut VIH | | | | |
| Positif | 25 (11,7) | 0 (0,0) | 6 (18,7) | 9 (32,1) |
| Négatif | 188 (88,3) | 5 (100,0) | 26 (81,3) | 19 (67,9) |

ET : Ecart Type

CUB : Communauté urbaine de Bordeaux

II. Transmission de la tuberculose en Gironde (RTG, 1997-1998)

En s'appuyant sur les données du RTG, ce travail avait pour but d'approfondir les connaissances sur l'épidémiologie de la tuberculose dans le département, en étudiant les modalités de sa transmission.

Les objectifs étaient :

- d'estimer la proportion de cas de tuberculose groupés,
- de rechercher les facteurs associés à l'appartenance à ces groupes,
- d'identifier les filières de contamination au sein de groupes à risque pour la transmission de la tuberculose.

Une des retombées attendues de cette étude est de renforcer le système de lutte antituberculeuse dans le département.

Pour répondre à ces objectifs, nous disposions de deux outils :

- **une enquête épidémiologique réalisée auprès de chaque patient porteur de tuberculose-maladie, domicilié en Gironde et dont le diagnostic était posé entre 1997 et 1998.**

L'interrogatoire approfondi portait, plus spécifiquement, sur les conditions d'habitat, l'activité professionnelle, les revenus et la couverture sociale ; les habitudes de vie (tabagisme, alcoolisme, toxicomanie), les facteurs environnementaux (emprisonnement, hospitalisation) ou individuels (antécédents médicaux) et enfin la notion de contact avec un tuberculeux.

A partir de l'enquête épidémiologique, on pouvait définir **un lien épidémiologique entre deux ou plusieurs cas soit certain** (le patient déclarait fréquenter un ou plusieurs sujets porteurs de Tuberculose-maladie), **soit probable** (fréquentation de lieux communs...).

- **L'étude génomique des souches de *M. tuberculosis* par la technique de RFLP.**

Celle-ci permet de mettre en évidence une séquence répétitive (IS6110) qui se trouve pour chaque souche en nombre et surtout à des endroits différents sur le génome.

L'ADN des souches était extrait à partir d'une subculture réalisée sur milieu de Lowenstein-Jensen, puis digéré grâce à une enzyme de restriction (PvuII). Les fragments étaient ensuite séparés par électrophorèse sur gel d'agarose, puis les séquences d'insertions étaient ensuite visualisées par hybridation à l'aide d'une sonde (complémentaire de la séquence IS6110) marquée à la peroxydase. Les profils génomiques ont été étudiés à l'aide du logiciel Gel Compar3, qui permettait de regrouper les souches identiques en cluster ou grappe et donc de définir des liens bactériologiques.

Les résultats

Notre population d'étude était de 207 patients porteurs de tuberculose-maladie pour lesquels les données épidémiologiques et bactériologiques étaient disponibles.

Presque les trois quarts des patients (73 %) ont été interrogés, le plus souvent à l'hôpital (62 %). Plusieurs facteurs de risque de transmission ont été recueillis :

- niveau socio-économique bas (RMI, AAH) : 23 %
- alcoolisme : 11 %

- toxicomanie : 3 %
- emprisonnement : 8 %
- antécédent d'hospitalisation : 36 %
- pour contact avec un sujet porteur d'une tuberculose :
 - contact récent (< 5 ans) : 40 %
 - contacts familiaux : 58 %

Des liens épidémiologiques ont été établis pour 33 patients (16 %) répartis en sept groupes de deux à 18 sujets : pour 12 cas, il s'agissait de liens certains et pour les autres des liens probables :

- mode de vie commun (sans domicile fixe fréquentant un foyer de ville ...) : 15
- contact professionnel (éducateur, personnel soignant) : 6
- fréquentation de bars : 6
- contact familial : 4
- contact de voisinage : 2

Des liens bactériologiques ont été établis pour 52 patients (25 %) répartis en 17 clusters de 2 à 14 sujets :

- un de 14 sujets
- un de quatre sujets
- quatre de trois sujets
- 11 de deux sujets.

Les autres patients (144) présentaient des souches à profil unique et aucun lien épidémiologique n'était retrouvé.

Il existe une corrélation entre les liens épidémiologiques et bactériologiques pour 24 patients (46 %) ; parmi les neuf autres patients pour lesquels il existait un lien épidémiologique certain ou probable (mère et fils, sœur et frère, voisins), la RFLP a mis en évidence des souches de profil différent. Pour les 18 autres patients appartenant à un « cluster », aucun lien épidémiologique n'a pu être mis en évidence.

Enfin, il faut souligner que dans un même foyer d'hébergement de nuit de sans domicile fixe, on observait cinq souches différentes dont une seule était responsable du plus gros cluster de 14 patients.

Les facteurs associés à ces groupes de patients présentant des liens, qu'ils soient bactériologiques ou épidémiologiques sont : l'âge jeune, être domicilié à Bordeaux-ville, vivre en collectivité et avoir une forme pulmonaire contagieuse (analyse univariée).

Cette étude a permis de mieux comprendre les modalités de transmission de la tuberculose au sein de notre département. Elle a mis en évidence une faible proportion de liens épidémiologiques (16 %) en raison de l'hétérogénéité de la population.

La proportion de « clusters » identifiés par la RFLP (25 %) est superposable aux résultats des études européennes, entre 20 et 30 %.

Enfin, la collaboration du RTG avec le service de lutte antituberculeuse départemental a permis de renforcer les mesures de prévention au sein de lieux à risque pour la transmission de la tuberculose, en particulier un foyer d'hébergement de nuit de « sans domicile fixe ».

Principales publications du RTG

SENTILHES A, TESSIER JF, SALAMON M, TEXIER-MAUGEIN J, COURTY G. La déclaration de la tuberculose dans un département français. *Tubercle Lung Dis* 1994 ; 75, Supp 1, 87.

SENTILHES A, TESSIER JF, TEXIER-MAUGEIN J, SALAMON M, SALAMON R, COURTY G. Setting of a tuberculosis register in a french department. *Eur Resp J* 1994 ; 7, Supp 18, 255s.

PASQUET S, DABIS F, TESSIER J.F, COURTY G, TEXIER-MAUGEIN J, DUPON M, SALAMON M, MEYNARD J, CHARRON M. Épidémiologie de la Tuberculose en Gironde : Résultats d'une surveillance active, 1995. *BEH*, 1997 ; (27) : 125-6

DAUCOURT V, PETIT S, PORTEL L, COURTY G, DUPON M, TEXIER-MAUGEIN J, MEYNARD J, SALAMON M, DABIS F, TESSIER JF. Comparaison des cas de tuberculose pulmonaire isolée aux cas de tuberculose d'autre localisation dans un système de surveillance active (Gironde-1995/1996) *Rev Méd Interne* 1998 ; 19 : 792-8

PORTEL L, SALAMON M, PASQUET S, TESSIER JF, DAUCOURT V, DABIS F, COURTY G. Enquête sur les cas de primo-infection tuberculeuse dans le département de la Gironde. *Rev Mal respir* 1999 ; 823-28

DAUCOURT V, ELIA-PASQUET S, PORTEL L, PETIT-CARRIÉ S, COURTY G, DUPON M, TEXIER-MAUGEIN J, MEYNARD J, SALAMON M, DABIS F, TESSIER JF. Devenir des patients atteints de tuberculose et relation avec l'infection à VIH dans un département français, 1995-1996. *Méd Mal Infect* 2000 ; 30 : 152-61

ELIA-PASQUET S, DABIS F, TEXIER-MAUGEIN J, DESSUS-BABUS S, MEYNARD J, BOUIGES M, PORTEL L, SALAMON M, TESSIER JF, COURTY G, DUPON M, BEBEAR C. Transmission de la tuberculose en Gironde, approche épidémiologique par l'analyse génomique du *mycobacterium tuberculosis*. *Rev Epidem Santé Publ* 2000 ; 48 : 127-136

ELIA-PASQUET S, DABIS F, DECLUDT B, TEXIER-MAUGEIN J, TESSIER JF. Transmission de la tuberculose en France : Compte-rendu d'un atelier d'experts, Bordeaux, 16 novembre 2000. In press

La transmission de la tuberculose : nouvelle approche par la RFLP



Les enquêtes épidémiologiques et typage des souches de *M. tuberculosis* par des techniques de biologie moléculaire sont deux outils performants qui permettent actuellement d'étudier la transmission de la tuberculose.

Jusqu'à ces dernières années, le typage des souches reposait sur les caractères phénotypiques, la sensibilité aux antibiotiques, le biotype et la sensibilité aux bactériophages. Actuellement, les techniques de typage moléculaire permettent de réaliser les empreintes génomiques et mettent en évidence un polymorphisme génétique élevé.

Ces techniques de typage moléculaire nécessitent l'utilisation de marqueurs qui sont pour *M. tuberculosis*, soit des séquences d'insertions dont les plus utilisées sont l'IS6110 et l'IS1081, soit des éléments répétitifs du génome tels que le DR (Direct Repeat), PGRS (Polymorphic GC Rich Sequences), MPTR (Major Polymorphic Tandem Repeats) et MIRU (Mycobacterial Interspersed Repetitive Units). Les différentes méthodes d'investigation de ces marqueurs sont essentiellement la RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism), la PCR (Polymerisation Chain Reaction), la LM-PCR (Ligation Mediated PCR) et le spoligotyping.

La technique de Van Embden, technique RFLP utilisant la séquence d'insertion IS6110 (séquence présente en nombre et en place différente sur le génome) comme marqueur, a été retenue pour l'étude génomique des souches isolées en 1997 et 1998 dans le cadre d'une étude sur la transmission de la tuberculose en Gironde. Cette technique est considérée comme la technique de référence car la plus discriminative, elle présente cependant l'inconvénient d'être fastidieuse et de ne pas pouvoir typer toutes les souches.

Technique de Van Embden

Cette technique nécessite plusieurs étapes :

- La première est l'**extraction de l'ADN**. Celle-ci se fait à partir d'une suspension riche de bactéries en tampon TE réalisée à partir d'une subculture. Cette suspension est chauffée 30 minutes à 100°C de façon à inactiver les bactéries, puis la paroi des bactéries est lysée pour libérer les acides nucléiques par l'action combinée du lysozyme et de la protéinase K. L'extraction de l'ADN s'effectue ensuite par l'action du mélange chloroforme-alcool isoamylique en milieu hyper salé et en présence de CTAB. L'ADN est ensuite précipité par l'isopropanol, purifié puis quantifié sur gel d'agarose.

* Laboratoire de Bactériologie – CHU de BORDEAUX

- La deuxième étape est la **digestion de l'ADN** qui consiste à couper l'ADN en petits fragments, ceci grâce à l'action d'une enzyme de restriction (*PvuII*) pendant 24 heures à 37°C. Cette digestion est contrôlée sur gel d'agarose ce qui permet en plus de quantifier l'ADN, il est en effet indispensable de travailler avec des quantités équivalentes d'ADN pour toutes les souches lors d'une manipulation.
- La troisième étape correspond à l'**électrophorèse sur gel d'agarose**. Il s'agit de faire migrer pendant 24 heures le produit de digestion afin de séparer les fragments d'ADN.
- La quatrième étape correspond **au transfert** des fragments d'ADN du gel sur une membrane de nylon. Ce transfert peut se faire de façon passive mais nécessite 24 heures.
- La cinquième étape correspond à l'**hybridation**. Il s'agit de repérer sur la membrane les fragments d'ADN correspondant aux séquences d'insertion IS6110. Pour cela une sonde correspondant à l'extrémité 3' de l'IS6110 est marquée à la peroxydase et mise en contact avec la membrane pendant 24 heures.
- La sixième étape correspond à la **révélation** sur film des séquences d'IS6110 marquée à la peroxydase. Chaque séquence d'insertion correspond à une bande noire sur la photo.
- La dernière étape consiste à **interpréter les résultats** grâce à un logiciel GelCompar. Les souches sont comparées entre elles grâce à une souche de référence commune à tous les laboratoires qui utilisent cette technique, et qui est obligatoirement testée à chaque manipulation. Le logiciel permet d'établir un dendrogramme qui met en évidence les souches identiques et proches. Dans notre étude deux souches ont été considérées comme identiques lorsque le profil présentait exactement le même nombre de bandes et à la même place.

Résultats de l'étude de la transmission de la tuberculose en Gironde

Résultats bactériologiques

Cette étude a été réalisée en 1997 et 1998. Durant cette période, 236 patients domiciliés en Gironde ont été déclarés porteurs d'une tuberculose maladie, 225 étaient bactériologiquement documentées. Parmi les 225 souches de *M. tuberculosis* isolées, 221 seulement ont été étudiées en RFLP, en effet, trois n'ont pas été transmises au laboratoire et nous n'avons pas pu obtenir de subculture pour la quatrième.

A partir des 221 souches étudiées nous avons obtenu 186 profils différents, 169 profils correspondaient à une seule souche et 17 profils correspondaient à 52 souches. Un profil était identique pour 14 souches, un pour quatre souches. Dans quatre cas le profil était identique pour trois souches et dans 11 cas le profil correspondait à deux souches seulement.

Théoriquement, les souches présentant moins de cinq bandes sur le profil sont non interprétables, or parmi les 221 souches, cinq étaient dans ce cas et nous avons dû utiliser une autre technique pour les différencier.

De façon à valider notre méthode et à la comparer à d'autres techniques, nous avons envoyé un échantillon de 20 souches à l'Institut Pasteur. Parmi les souches envoyées, 5 souches avaient un profil unique, 12 souches appartenaient à des cas groupés et trois souches qui ne

présentaient qu'une bande de différence avec des souches appartenant aux cas groupés. Les profils obtenus par RFLP étaient totalement concordants. Toutes les souches identiques en RFLP étaient identiques en LM-PCR mais avec une fusion de deux groupes qui étaient distincts en RFLP. Pour les trois souches où il n'y avait qu'une bande de différence, nous avons comparé la LM-PCR et la RFLP utilisant le DR comme marqueur, dans un cas seulement les deux techniques ont confirmé l'identité des souches, dans les deux autres cas, soit la LM-PCR soit le DR confirmait la différence retrouvée en RFLP.

Corrélation entre RFLP et interrogatoire

Si l'on considère qu'il existe une relation certaine lorsque le patient déclarait fréquenter un ou plusieurs sujets porteurs de tuberculose maladie et une relation probable si deux patients déclaraient fréquenter un lieu commun, étaient domiciliés dans une même localité ou avaient la même profession, des liens épidémiologiques ont été établis pour 33 patients (16 %) répartis en huit groupes de deux à 18 sujets. Pour 12 cas il s'agissait de liens certains, pour les autres de liens probables.

La RFLP a montré des liens pour 52 patients (23,5 %), la corrélation entre RFLP et interrogatoire a permis de montrer que 24 des 52 (soit 46 %) des liens suggérés par le typage moléculaire ont été confirmés par l'investigation épidémiologique. Parmi les 9 autres patients reliés épidémiologiquement on aurait pu, penser que les souches seraient identiques puisqu'il s'agissait du frère et de la sœur, de la mère et du fils, de deux voisins, de patients fréquentant le même foyer d'accueil, or la RFLP a montré que les souches étaient très différentes. Pour les 28 autres patients reliés par la RFLP, l'interrogatoire n'a pas permis de trouver un lien épidémiologique.

Cette étude nous a permis de montrer que parmi les patients fréquentant le même foyer d'accueil cinq souches différentes avaient été isolées mais une seule parmi les cinq était responsable d'un cas groupé de 14 personnes incluant du personnel hospitalier et un éducateur.

En conclusion, l'étude génomique des souches de *M. tuberculosis* isolées en Gironde en 1997 et 1998 nous a permis de montrer que 23,5 % des patients appartenaient à des cas groupés et présentaient donc sûrement une tuberculose d'acquisition récente, ce qui correspond à la plupart des études européennes. Cette étude pose d'autre part, le problème de souches identiques en RFLP mais isolées chez des sujets pour lesquels il n'existe aucun lien épidémiologique. La technique de biologie moléculaire utilisée dans cette étude paraît la plus discriminative, mais nécessite une définition des souches identiques.



J. Grosset *

Les outils diagnostiques de la tuberculose en l'an 2000



Les dernières années ont vu des avancées dans les différentes techniques ou outils à la disposition des hommes de laboratoire pour répondre à l'attente des cliniciens pour diagnostiquer la tuberculose. Beaucoup d'entre eux méritent d'être intégrés dans le travail quotidien du laboratoire car ils viennent utilement compléter la panoplie des outils indispensables au diagnostic de la tuberculose. Aucun, toutefois, ne peut encore remplacer les outils classiques.

1. Recherche de l'agent responsable

La base du diagnostic d'une maladie infectieuse repose sur la recherche à l'examen microscopique et en culture de son agent étiologique, en l'occurrence *Mycobacterium tuberculosis*, et éventuellement des réactions spécifiques que la multiplication de cet agent induit dans l'organisme humain.

Il ne faut pas oublier que la qualité des résultats fournis par l'examen bactériologique dépend en grande partie des conditions de recueil et de transport des prélèvements, de leur répétition et quelquefois de leur conservation. Les prélèvements issus de cavités fermées, non souillés par des germes exogènes, doivent être placés dans des flacons stériles et les prélèvements qui ne peuvent être examinés rapidement doivent être conservés au réfrigérateur à +4°C.

1.1. Examen microscopique

L'examen microscopique est basé sur la mise en évidence dans les frottis des prélèvements du caractère acido-alcoolo-résistant des mycobactéries. Deux techniques de coloration sont couramment utilisées, celle à la fuchsine phéniquée de Ziehl-Neelsen et celle fluorescente à l'auramine, la deuxième exigeant un appareillage plus élaboré et plus coûteux mais permettant une lecture plus rapide et plus sensible. L'avantage essentiel et irremplaçable de l'examen microscopique est de détecter en quelques minutes les tuberculeux les plus contagieux. En contrepartie, il n'est ni spécifique car toutes les mycobactéries sont acido-alcoolo-résistantes, ni sensible car il est positif seulement lorsque le prélèvement contient $\geq 10^4$ bacilles par ml.

1.2. Culture

Les milieux classiques de culture sont les milieux solides, dans la majorité des pays européens le milieu de Löwenstein-Jensen, outre-atlantique les milieux gélosés semi-synthétiques 7H9,

* CHU Pitié-Salpêtrière (PARIS)

7H10, et 7H11 de Difco. Sur le milieu de Löwenstein-Jensen à l'œuf, les colonies de *M. tuberculosis* se développent en 3-4 semaines à 37°C et ont un aspect classique en chou-fleur. Sur les milieux gélosés qui sont transparents, les colonies, d'aspect moins typique, sont décelées un peu plus rapidement, en deux à trois semaines, à condition que la culture soit faite dans un environnement enrichi en CO₂. La sensibilité des milieux de culture à l'œuf ou gélosés est équivalente.

Pour détecter plus rapidement la croissance de *M. tuberculosis*, la respirométrie radiométrique Bactec, qui est une méthode semi-automatique (appareil Bactec 460 TB), utilise un milieu de culture liquide, le milieu 7H12, dont la seule source de carbone est l'acide palmitique marqué par le C₁₄. La multiplication de *M. tuberculosis* entraîne la libération de CO₂ marqué, dont de faibles quantités peuvent être détectées par un radiomètre. Il en résulte que le délai de détection de la croissance est en moyenne de 11,8 jours lorsque le frottis est positif et de 17,8 jours lorsqu'il est négatif. En raison du gain de temps qu'elle permet et de sa bonne sensibilité, la respirométrie radiométrique est utilisée dans de nombreux laboratoires. Toutefois son coût, plus du double de celui de la culture standard, la nécessité d'ensemencer les flacons à la seringue, d'où risque accru de blessure du manipulateur, et les problèmes liés à l'utilisation et l'élimination de produits radioactifs ont conduit à la recherche de milieux de culture ayant les avantages de rapidité de croissance des milieux de culture liquides sans les inconvénients des produits radioactifs : (i) le dispositif MB Check, (ii) la méthode MGIT, (iii) la méthode MB/Bact T, (iv) le milieu de culture MB Redox.

- Le dispositif MB Check est constitué d'un système di-phasique liquide et solide dont l'atmosphère est enrichie de CO₂. Sa sensibilité est équivalente à celle de la respirométrie radiométrique mais le délai de détection de la croissance est en moyenne de 19 jours lorsque le frottis est positif et de 27 jours lorsqu'il est négatif.
- La méthode MGIT repose sur l'utilisation d'un milieu de culture liquide, 7H9 Difco, placé dans un tube hermétiquement fermé dont le fond est garni d'un support en silicone dans lequel est inclus un sel de ruthénium. Cette substance a la propriété d'émettre une fluorescence d'autant plus intense que la pression d'oxygène est plus faible. La multiplication de *M. tuberculosis* entraînant la consommation d'oxygène, l'augmentation de la fluorescence permet la détection de la croissance. Encore à l'étude, la méthode MGIT semble performante et automatisable, notamment par l'utilisation du Bactec 9240.
- La méthode MB/Bact T diffère de la précédente par l'emploi d'un indicateur coloré pour détecter l'acidification progressive du milieu de culture résultant de la croissance.
- Le milieu de culture MB Redox est un milieu liquide contenant un sel de tétrazolium incolore en milieu oxygéné et coloré en rouge en milieu réduit. Bien que de bonne sensibilité, le milieu MB Redox est de lecture parfois délicate.

Quelle que soit la méthode de culture « rapide » que le laboratoire a adoptée, adopte ou va adopter, il importe de retenir qu'aucun milieu de culture « rapide » ne peut totalement remplacer le milieu solide. Il faut ensemencer en parallèle milieu solide et milieu liquide car toutes les souches de *M. tuberculosis* n'ont pas les mêmes « préférences » (Nolte *et al.*, 1995).

1.3. Détection directe de *M. tuberculosis* par amplification nucléique

En raison de la longueur du temps de division de *M. tuberculosis*, en moyenne 20 heures, on a tenté d'appliquer l'amplification nucléique à la détection rapide de *M. tuberculosis* dans les divers

prélèvements (Nolte *et al.*, 1995). Parmi les différentes techniques proposées, basées ou non sur la PCR, trois sont commercialement disponibles : le test Gen-Probe ou MTD (Gen-Probe Incorporated, San Diego, CA), le test Amplicor (Roche Diagnostic Systems, Inc., Branchburg, NJ) et le test LCX Probe (Abbott Laboratories, Diagnostic division, Chicago, IL). La sensibilité de ces tests est de 95 à 96 % pour les prélèvements à frottis positifs et de 48 à 53 % pour les prélèvements à frottis négatifs ; la spécificité est, respectivement, de 100 % et 96 à 99 % et la valeur prédictive positive, respectivement, de 100 % et de 24 à 58 % (Grosset *et al.*, 2000).

Ces données sont en faveur de l'utilisation de l'amplification nucléique pour les prélèvements à frottis positifs (Grosset, 1995 ; Doern, 1996). Pour ces prélèvements, en effet, l'amplification nucléique peut rapidement confirmer le diagnostic de tuberculose ou au contraire identifier la présence d'une mycobactérie atypique, information de valeur surtout chez les sujets séropositifs pour le VIH. En revanche, elles ne sont pas en faveur de l'utilisation de l'amplification nucléique pour les prélèvements à frottis négatifs. Pour ceux-ci, en raison de sa spécificité insuffisante, l'amplification nucléique ajouterait un faible nombre de cas de tuberculose véritable mais surtout un grand nombre de faux positifs étant donné la faible prévalence de *M. tuberculosis* dans les prélèvements à frottis négatifs.

C'est pour ces raisons que la Food and Drug Administration des Etats-Unis a indiqué en 1996 que la seule indication de l'amplification nucléique dans le diagnostic de la tuberculose était « les prélèvements respiratoires à frottis positifs issus de patients qui n'avaient pas été traités pour tuberculose pendant 7 jours ou plus ; ou qui n'avaient pas été traités pour tuberculose dans les 12 mois précédents » (Cantanzano *et al.*, 1997). A fortiori, ce qui est vrai pour les prélèvements respiratoires est vrai pour les prélèvements extra-respiratoires en raison de l'encore plus faible prévalence de *M. tuberculosis* dans les prélèvements extra-respiratoires que dans les prélèvements respiratoires.

2. Identification de la mycobactérie isolée

Beaucoup de mycobactéries autres que celles appartenant au complexe tuberculosis (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, et *M. africanum*) étant fréquemment isolées des prélèvements cliniques, l'appartenance au complexe tuberculosis de la mycobactérie isolée doit être confirmée. Parfois, au sein du complexe tuberculosis, il sera nécessaire d'identifier l'espèce mycobactérienne en cause. Enfin l'identification épidémiologique de *M. tuberculosis*, c'est à dire la prise de son empreinte digitale génétique, pourra aussi être faite.

2.1. Identification du complexe tuberculosis

L'observation minutieuse de la morphologie des colonies de mycobactéries en culture sur milieu solide oriente souvent l'identification mais la preuve formelle est apportée par les tests biochimiques (catalase thermostable, niacine, croissance sur PAS) et surtout l'emploi de sondes nucléiques d'identification, les sondes AccuProbe (Gen-Probe, San Diego, CA) qui sont commercialement disponibles. Celles-ci permettent d'identifier en 2 heures, à peu de frais (à condition de disposer d'un luminomètre), avec une excellente sensibilité et spécificité les mycobactéries appartenant au complexe tuberculosis, au complexe avium et ses deux principaux composants, *M. avium* et *M. intracellulare*, *M. kansasii* et la mycobactérie atypique de l'environnement la plus répandue, *M. gordonae* (Grosset *et al.*, 2000).

2.2. Identification des espèces mycobactériennes du complexe tuberculosis

A l'intérieur du complexe *tuberculosis*, les sondes disponibles ne permettent pas de différencier *M. tuberculosis*, de *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. africanum* et de *M. microti*, l'agent de la tuberculose du campagnol qui n'est jamais rencontré dans le laboratoire médical. En pratique, encore maintenant, l'identification des espèces mycobactériennes appartenant au complexe *tuberculosis* repose sur la morphologie des colonies, la vitesse de croissance, la production de niacine, la réduction des nitrates ainsi que la croissance en présence de 2mg/ml d'hydrazide de l'acide thyophène carboxylique (TCH), et éventuellement la résistance à la cyclosérine (*M. bovis* BCG) et l'absence de pouvoir pathogène pour le cobaye (*M. bovis* BCG).

2.3. Identification épidémiologique de *M. tuberculosis*

On peut maintenant suivre la transmission de *M. tuberculosis* dans la population, décider si une rechute de tuberculose est due à une réactivation endogène ou à une réinfection exogène, ou démontrer la contamination de prélèvements ou même de techniciens au laboratoire. Pour cela, une méthode basée sur l'étude du polymorphisme de l'ADN résultant de l'insertion d'une séquence spécifique, l'IS6110 est maintenant disponible (Thierry *et al.*, 1990). Connue sous le nom de polymorphisme de longueur des fragments d'ADN libérés par une endonucléase ou RFLP, elle permet véritablement de prendre l'empreinte digitale génomique (DNA fingerprinting) de la souche de *M. tuberculosis* étudiée. Comme la distribution des IS6110 est différente d'une souche à l'autre en nombre de copies et en emplacement des sites d'intégration, chaque souche a son propre profil de d'IS6110.

La méthode RFLP est standardisée, et l'analyse et la comparaison du nombre et des profils de distribution des IS6110 peuvent être informatisées. On peut donc comparer les souches isolées dans le monde entier. Malheureusement la méthode est suffisamment délicate pour ne pouvoir être appliquée en routine par des laboratoires non spécialisés. Une nouvelle méthode, le spoligotyping, plus aisée et plus rapide à mettre en œuvre, mais ne permettant pas les comparaisons internationales est en cours d'évaluation.

3. Mesure de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme)

En bactériologie de la tuberculose comme dans le champ de la bactériologie des autres infections, l'antibiogramme est un point fort du diagnostic. On dispose pour cela de techniques bien standardisées, sur milieu solide (la méthode des proportions) et en milieu liquide (la méthode radiométrique BACTEC). Exécutées avec rigueur, toutes deux donnent des résultats fiables mais qui sont tributaires de la lenteur de croissance de *M. tuberculosis*. Pour pallier cette lenteur, on a fait appel aux techniques de génétique moléculaire, d'autant plus que les mutations associées à la résistance sont maintenant connues pour la plupart des antibiotiques. Détecter ces mutations par séquençage des nucléotides correspondants est relativement aisé mais exige un matériel et du personnel spécialisés.

En pratique, la seule méthode commercialement disponible est la Line Probe Assay ou LIPA (De Beenhouwer *et al.*, 1995). Elle ne s'applique qu'à la détection de la résistance à la rifampicine et est relativement peu exigeante : après amplification par PCR du fragment de gène qui code pour

la cible d'action de la rifampicine, l'amplicon est dénaturé et disposé sur des bandes sur lesquelles sont immobilisées neuf sondes nucléiques, cinq correspondant à des séquences sauvages (sensibles) et quatre à des séquences mutées (résistantes). Les amplicons qui n'hybrident pas avec une séquence sauvage hybrident avec une séquence mutée, fournissant ainsi un contrôle positif et négatif de chaque résultat. La méthode est très intéressante mais n'est malheureusement pas capable de détecter toutes les mutations conférant la résistance.

4. Diagnostic indirect de la tuberculose

4.1. Immunodiagnostic

L'épreuve tuberculique est une technique immunologique bien établie pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse. Malheureusement, elle ne permet de distinguer ni entre la maladie et la simple infection latente, ni formellement entre la primo-infection spontanée et la réponse immunitaire consécutive à une vaccination par le BCG, ni même entre infection par *M. tuberculosis* et une infection par une mycobactérie atypique.

Il en est de même pour le sérodiagnostic de la tuberculose. Malgré de très nombreuses tentatives sa spécificité ne dépasse pas 96 % et sa sensibilité 70 %.

4.2. Détection chimique des constituants de *M. tuberculosis*

On ne peut actuellement détecter chimiquement des constituants spécifiques de *M. tuberculosis*. On peut toutefois rechercher, par exemple dans le liquide céphalorachidien de malades suspects de méningite tuberculeuse, un constituant commun à toutes les mycobactéries, l'acide tuberculostéarique. Présent en quantité dans le LCR, il suggère fortement une maladie tuberculeuse. Malheureusement la technique étant longue, coûteuse et très élaborée, elle ne peut être appliquée en routine.

Références

CANTANZARO A, DAVIDSON BL, FUJIWARA PI, GOLBERGER MJ, GORDIN F, SALFINGER M, SBARBARO J, SCHLUGER NW, SIERRA MF, WOODS GL. Proceedings of the American Thoracic Society Workshop. Rapid diagnostic tests for tuberculosis. What is the appropriate use? Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1804 – 1814

DE BEENHOVER H, LHIANG Z, JANNES G, MIJS W, MACHTELINCKX L, ROSSAU R, TRAORE H, PORTAELS F. Rapid detection of rifampicin resistance in sputum and biology specimens from tuberculosis patients by PCR and line probe assay. Tubercle Lung Dis 1995; 76: 425-430.

DOERN GV. Diagnostic mycobacteriology: where are we today? J Clin Microbiol 1996; 34: 1873-1876.

GROSSET J. Place des examens microbiologiques et anatomopathologiques dans la décision diagnostique et thérapeutique. Med Mal Infect 1995 ; 25 : 327-333.

GROSSET J, TRUFFOT-PERNOT C, CAMBAU E. Bacteriology of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, ed. Tuberculosis, a comprehensive international approach. Marcel Dekker, Inc. New York 2000: 157-185.

NOLTE FS, METCHOCK B. Mycobacterium. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, ed. Manual of Clinical Microbiology 1995: 400-437.

THIERRY D, BRISSON-NOËL A, VINCENT-LEVY-FREBAULT V, NGUYEN S, GUESTON JL, GICQUEL B. Characterisation of a Mycobacterium tuberculosis insertion sequence IS6110 and its application in diagnosis. J Clin Microbiol 1990; 28: 2668-2673.



T. Comolet *

Organisation de la lutte antituberculeuse en France



Un cadre d'action décentralisé

Le cadre législatif proprement dit de la lutte antituberculeuse (LAT) dans la troisième partie du Code de la Santé Publique (CSP) est orienté principalement vers la prophylaxie. Les lois de décentralisation (Loi n°83-663 du 22 juillet 1983 complétées par la loi 83-8 du 7 janvier 1983) ont réparti les compétences de l'action sanitaire entre les services de l'Etat et les Conseils Généraux (Articles L 3112-1 à L 3112-5 du CSP).

L'Etat est chargé de la définition de la politique de lutte contre la tuberculose : définition des modalités du dépistage, de la prophylaxie et de la vaccination (Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France, CSHPF), de la surveillance épidémiologique (DDASS, InVS), de l'analyse des activités des services de lutte anti-tuberculeuse (SLAT).

Les Départements sont chargés de la mise en œuvre de la lutte : « prophylaxie individuelle, familiale et collective ». Les services de la lutte antituberculeuse (SLAT) et les services de vaccination antituberculeuse relèvent de la compétence des départements qui en assurent l'organisation. La circulaire 41 du 4 mai 1995 a précisé cette répartition dans laquelle toute la prophylaxie incombe au service départemental LAT : chaque département, quelle que soit l'incidence de la TB, doit pouvoir « offrir gratuitement dépistage, vaccination, suivi médical et délivrance des médicaments »

Conformément à l'article 35 de la Loi sur les exclusions 98-657 du 29 juillet 1998 un bilan a récemment été réalisé par l'IGAS sur les pratiques des départements en matière de lutte antituberculeuse

L'organisation de la lutte antituberculeuse en France

Elle est précisée dans la circulaire N°41 du 4 mai 1995.

La surveillance, responsabilité de l'Etat, a vu son dispositif remanié en 1999, avec l'introduction d'un découplage de la Déclaration Obligatoire (DO) et du signalement nominatif urgent. L'InVS est l'organisme chargé de centraliser les données de DO provenant des DDASS (transmission hebdomadaire par minitel et récapitulatif annuel validée) et publie régulièrement des synthèses de leur exploitation dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire ou dans le **bulletin épidémiologique annuel**. Le formulaire de déclaration est en cours de révision.

* Direction Générale de la Santé (PARIS)

La surveillance des résistances aux antibiotiques est assurée par les Centres Nationaux de référence (CNR). Une enquête annuelle effectuée par questionnaire par le CNR des mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux de l'hôpital de la Pitié permet un suivi presque exhaustif des sensibilités des souches de BK isolées par 350 laboratoires répartis sur le territoire national.

Le dépistage ciblé des populations à risque

Comme toute la prévention, il relève des Services Départementaux de Lutte anti-tuberculeuse (SLAT). Il est explicitement organisé en milieu carcéral. Il est suggéré pour les établissements pour personnes âgées, immunodéprimés et de toxicomanes et « toute structure prenant en charge des personnes à risque ». Si ces structures bénéficient d'une surveillance médicale régulière, ce dépistage peut n'être mis en route qu'à l'occasion de la survenue d'un cas patent

Le dépistage autour des cas

Il est confirmé comme outil majeur de la lutte, selon un protocole détaillé du CSHPF avec la coordination d'un véritable réseau local autour du SLAT (il n'y a plus de sectorisation de la LAT au terme de la loi du 18 janvier 1994). La circulaire du 4/05/95 recommande la réorientation des services départementaux vers cette priorité ainsi que l'accompagnement à domicile- (plutôt que de pratiquer exclusivement des campagnes de dépistage en milieu scolaire, des vaccinations, IDR, et des radiographies systématiques.

La mise en pratique de ces actions de prévention paraît cependant inégale selon les départements.

L'organisation locale des moyens de lutte

Elle est une prérogative des Conseils Généraux : les actions des dispensaires, actuellement de plus en plus souvent polyvalents, sont complétées par des conventions passées avec des services hospitaliers ou, moins fréquemment, avec des associations. La réussite du dispositif dépend de la bonne coordination locale entre les acteurs (DDASS et services des Conseil Généraux, équipes hospitalières, médecins de santé scolaire, I médecins du travail et les équipes intervenant en milieu carcéral)

Tuberculose : normes de traitement et de prévention

Le bilan des recommandations actuelles en matière de prise en charge, de vaccination, de prévention en milieu de soins, d'investigation autour d'un cas a été publié par la DGS (BEH

spécial de janvier 1997). Cette synthèse de travaux menés par les groupes d'experts du CSHPF constitue une importante étape dans l'harmonisation et la standardisation des pratiques. C'est en outre un outil de référence de qualité pour la pratique de terrain et un atout majeur de la lutte contre la tuberculose en France. Il reste à en évaluer l'impact et la dissémination, et peut être à réévaluer certaines recommandations.

Déclaration et signalement

Les dispositions du décret 99-362 du 6 mai 1999 qui ont été maintenues ont mis en place un dispositif découplé. La déclaration (DO), rendus anonymes par le Médecin Inspecteur de la Santé Publique à la DDASS constitue l'outil de la surveillance épidémiologique avant tout. Ce circuit est en théorie bien séparé de celui du signalement, nominatif, qui doit permettre au MISF de « déclencher des investigations pour identifier l'origine de la contamination » et « de permettre la mise en place d'urgence de mesures de préventions individuelles et collective ». Il est explicitement prévu par le décret que le médecin destinataire du signalement peut demander le nom et l'adresse du patient, données qui ne devront être « conservées que le temps nécessaire à l'investigation et à l'intervention ». Ces informations pourront naturellement être transmises à d'autres « professionnels lorsque leur intervention est nécessaire pour la mise en œuvre des mesures de prévention ». Il est clair qu'outre les aspects liés à la confidentialité, une coordination étroite avec les services du Conseil Général, les services hospitaliers et les équipes de travailleurs sociaux constituera un élément indispensable au succès de ce dispositif.

La vaccination par le BCG

La vaccination par le BCG est obligatoire dans un certain nombre de situations listées dans le décret 96-775 du 5 septembre 1996. Outre le personnel de la plupart des institutions et établissements scolaires et de soins, elle concerne surtout les enfants entrant en collectivité donc à l'école, c'est à dire en pratique tous les enfants en crèche ou chez des Assistantes Maternelles. Les contre-indications à cette vaccination sont également précisées par un arrêté du 5 septembre 1996.

Les bénéfices de la poursuite de la vaccination par le BCG en termes de diminution des formes graves chez l'enfant, bien mises en évidence par une méta-analyse internationale (Colditz 1995), constituent la justification majeure de l'obligation vaccinale, qui concerne en pratique essentiellement les enfants admis en collectivité ou à l'école, et de la revaccination.

La diminution de l'incidence de la tuberculose dans la population générale (sauf entre 1991 et 1993) amène le Conseil Technique des Vaccinations à réétudier actuellement la pertinence de l'obligation vaccinale généralisée en fonction des caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose dans notre pays (incidence plus élevée en région parisienne -41 % des DO-, chez les adultes nés à l'étranger (1/3), augmentation de l'incidence avec l'âge etc.) et en fonction des critères proposés par l'UICMTR (concernant les performances des programmes nationaux de lutte et les données d'incidence). Le rapport coûts/avantages de la vaccination par le BCG est également en cours d'évaluation en France.

Organisation de la prévention en France le cas de la Gironde



Place des Conseils Généraux dans le dispositif de lutte contre la tuberculose

La loi du 22 juillet 1983 relative à la répartition des compétences entre les communes, les départements, les régions et l'Etat a confié aux départements l'organisation de la lutte contre la tuberculose. Les missions des conseils généraux sont précisées par le code de la santé publique (articles L.215 à L.220) : ceux-ci sont chargés de la **prophylaxie individuelle, familiale et collective** de la tuberculose. Des textes consécutifs ont permis par la suite de simplifier le dispositif de lutte antituberculeuse en l'adaptant aux conditions épidémiologiques actuelles.

La loi du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale autorise les dispensaires antituberculeux à assurer le suivi médical et à délivrer gratuitement des médicaments antituberculeux dans des conditions qui sont définies par le décret du 10 janvier 1995.

La circulaire du 4 mai 1995 présente les recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) et précise les missions des services de lutte contre la tuberculose en rappelant les orientations actuelles de la politique de dépistage et de prévention :

- **dépistage ciblé,**
- **enquête autour d'un cas**
- **vaccination par le BCG.**

Le contexte épidémiologique

Quelques chiffres pour situer ce problème de santé publique, classé en France dans le code de la santé publique dans les « fléaux sociaux » :

Dans le monde, 100 millions d'individus sont infectés à ce jour. La tuberculose tue encore environ trois millions de personnes par an soit 8000 personnes par jour.

En Europe, près de 350 000 cas de tuberculose sont déclarés chaque année à l'OMS dont plus de la moitié des cas dans les pays de l'ex-URSS (la lutte contre la tuberculose a été déclarée « urgence mondiale » par l'OMS en 1993).

* Conseil Général de la Gironde – Service des Actions de Santé (BORDEAUX)

En France, les dernières données épidémiologiques datant de l'année 1997 font état de 7000 cas déclarés en France métropolitaine (la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire), correspondant à une incidence de 11 cas pour 100 000 habitants ; avec une sous-déclaration des cas vraisemblablement autour de 50 % et une très grande disparité régionale et départementale. Toujours est-il que depuis quatre ou cinq ans consécutifs le nombre de cas de tuberculose déclarés a baissé régulièrement en France.

En Gironde, nous avons la chance depuis 1994 de bénéficier **d'un système de surveillance actif** de la tuberculose, le Réseau Tuberculose Gironde (RTG) créé par le Comité Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires. Il est localisé à l'Unité INSERM 330 à l'Institut de Santé Publique (ISPED) de l'Université Victor Segalen Bordeaux 2. Le travail est réalisé par une équipe **multidisciplinaire** associant épidémiologistes, cliniciens et bactériologistes du CHU ainsi que les médecins de Santé Publique du Conseil Général de la Gironde, Direction Solidarité Gironde (DSG).

Les informations recueillies donnent lieu à un rapport annuel adressé à tous ceux qui ont signalé des cas et permettent au **service des actions de santé** départemental en charge de la prévention de la Tuberculose de mieux cibler ses actions de prévention, notamment par une meilleure connaissance de la transmission de la maladie.

Un médecin spécialiste en santé publique de ce service, en charge de la prévention de la tuberculose, participe régulièrement aux réunions du réseau (une tous les deux mois environ) et dispose d'une information de qualité pour suivre très précisément et au trimestre près l'évolution de la maladie et bénéficier de la richesse du travail en partenariat. Ce médecin coordonne au niveau départemental la lutte antituberculeuse, notamment les enquêtes épidémiologiques et le dépistage des sujets contacts autour d'un cas de tuberculose surtout en collectivité (milieu du travail, logements sociaux, collègues, écoles...), à la demande du médecin qui fait la déclaration.

En 1998, le nombre de nouveaux cas de tuberculose diagnostiqués en Gironde s'est élevé à 121.

Depuis 1994, année de la création du RTG, le taux d'incidence de la tuberculose (nombre de nouveaux cas rapportés à la population du département) a baissé. Il est passé de 17/100 000 en 1994 à 9,4/100 000 en 1998. Ces chiffres sont très voisins de ceux de l'incidence nationale qui sur la même période est passée de 16,6 à 11/100 000, à la différence importante qu'au niveau national il y a une sous-déclaration d'environ 50 %.

La majeure partie des cas est survenue dans la communauté urbaine de Bordeaux (CB), l'incidence la plus élevée se situant dans la ville de Bordeaux (18/100 000 contre 10/100 000 dans les communes de la périphérie); 77 % des cas sont survenus chez des personnes de plus de 40 ans. Seulement 27 % des patients avaient une activité professionnelle, tous les autres étant sans emploi ou retraités.

Les données actuellement en notre possession montrent peu de modifications en 1999 par rapport à la situation de l'année 1998.

Les populations cibles des Interventions

Sur la base des informations épidémiologiques de routine et de la récente enquête sur la transmission de la tuberculose, le Service de la lutte anti-tuberculeuse est en mesure de mieux cibler et privilégier dans le département une population à risque nécessitant une surveillance

particulière et une priorité dans les interventions. Ces sujets « à risque » ont les caractéristiques suivantes :

- Elles sont âgées de 60 ans, et plus précisément de plus de 75 ans, domiciliées dans la CUB et plus précisément à Bordeaux,
- Elles vivent en collectivité et surtout en foyer d'hébergement, dans des conditions de grande promiscuité,
- Elles ont des conditions économiques précaires et le plus souvent en situation d'exclusion.

Les actions du Service des actions de santé du Conseil Général

Les données épidémiologiques girondines font état d'un contexte local plutôt privilégié sur le plan quantitatif. Le fait que les cas soient géographiquement regroupés et les résultats des enquêtes sur la transmission de la maladie permettent au service départemental de lutte antituberculeuse de mieux cibler ses actions de prévention.

Le médecin responsable de la lutte antituberculeuse exerce une mission de « veille » au quotidien puisqu'il reçoit au jour le jour les déclarations de tuberculose du médecin de la DDASS et coordonne les actions de dépistage autour des cas.

La prévention s'exerce de manière systématique dans certaines collectivités (foyers d'hébergement notamment les foyers Leydet et Nansouty, la maison d'arrêt de Gradignan) et le service participe régulièrement au dépistage dans les maisons de retraite et les établissements qui accueillent des enfants de moins de six ans et des adolescents.

Le médecin responsable départemental des vaccinations est très fortement lié à la prévention pour ce qui est de la politique départementale en matière de vaccination par le BCG et son contrôle.

Enfin, le dispositif est complété par les missions d'information et d'éducation pour la santé en direction du public, de formation et d'information des professionnels de santé.

Le cas des populations à risque

Plus spécifiquement dans le cas des populations à risque définies plus haut, ces grandes orientations sont concrétisées de la manière suivante :

- En milieu carcéral (Maison d'arrêt de Gradignan) : convention Unité de consultation et de soins ambulatoires (UCSA) permettant une radio pulmonaire à tous les entrants et mise à disposition d'un pneumologue vacataire une fois par semaine.
- Dans les foyers d'hébergement et Centres Hospitaliers Régionaux Spécialisés (CHRS), le Service met à la disposition des personnes hébergées une information sur la tuberculose, sa prévention et son traitement.
- Des Interventions sont faites auprès des Médecins du Travail et des Médecins de Commission Locale d'Insertion : Radiographie tous les deux ans et IDR tous les deux ans si résultat négatif, tous les cinq ans si résultat positif.

- Une information sur les possibilités du Service est communiquée aux médecins des Maisons de Retraite.
- Une action plus spécifique est réalisée auprès du « **Foyer d'hébergement de nuit de la ville de Bordeaux** » accueillant le plus de personnes à risque en collaboration avec toute l'équipe éducative et les médecins.
- Un rapprochement est également fait avec le SAMU Social.

La vaccination par le BCG et son contrôle

Les outils départementaux sont :

- La couverture vaccinale des enfants selon leur domiciliation à partir des Certificats de Santé du 24^e mois,
- Les textes réglementaires régissant la vaccination BCG et son contrôle,
- Le rapprochement des données épidémiologiques et des données vaccinales par le médecin référent pour les vaccinations à l'échelon du département. Ces résultats sont très précis et de qualité au niveau infra-départemental.

Une enquête sur la couverture vaccinale dans les quartiers de Bordeaux où l'incidence de la tuberculose est la plus élevée est actuellement en préparation par une équipe associant les médecins départementaux, le Réseau Tuberculose Gironde, le Service de promotion de la Santé en faveur des élèves et le Service Médical d'Hygiène de la Ville de Bordeaux.

Fonctionnement général du Service

La plupart des actions ont été menées jusqu'ici à partir du dispensaire antituberculeux, situé 2 rue des Treuils à Bordeaux, dont Mr le Professeur Courty, un des fondateurs du RTG, est le conseiller technique. En 1999, le dispensaire a ainsi reçu 1984 consultants et neuf personnes y ont été traitées et suivies pour leur tuberculose par les médecins pneumologues affectés au dispensaire. Le reste du département fonctionne par convention avec les hôpitaux de Blaye, de Libourne, de La Teste et de Langon, et la polyclinique de Lesparre

Ces actions sont bien évidemment menées en collaboration et en partenariat avec les médecins hospitaliers, les médecins privés, le médecin inspecteur de la DDASS, les centres de soins, le service de promotion de la santé en faveur des élèves, la médecine du travail, Médecins du Monde, le Centre d'Albret, les médecins des foyers d'hébergement et des maisons de retraite, les médecins de PMI, etc...

La prévention de la maladie (dépistage et vaccination), pourra s'exercer et être développée avec beaucoup plus d'efficacité en 2001, **à partir de la Maison Départementale de la Santé** qui ouvrira au premier trimestre de l'année. Cela nous permettra de mettre en place des actions plus spécifiques en direction des populations à risque qui sont actuellement les cibles prioritaires de la lutte antituberculeuse et auxquelles nous portons une très grande attention, en particulier **des personnes et des familles** :

- **économiquement défavorisées, désocialisées, précarisées, sans domicile fixe (le lien entre la pauvreté et la tuberculose est très fort),**
- **dénutries, éthyliques,**

- infectées par le VIH,
- n'ayant pas accès aux structures de soin traditionnelles,
- en provenance d'un pays de haute incidence tuberculeuse,
- vivant en grande promiscuité, dans des locaux peu aérés.

En effet, le regroupement du dispensaire antituberculeux, du dispensaire antivénérien, ainsi que la prévision de consultations de vaccinations, de planification, de consultations prénatales, ainsi que de consultations de « précarité », nous permettront de toucher les personnes les plus en difficulté, de favoriser leur accès à la « santé » de manière beaucoup plus globale et cohérente, et de répondre ainsi encore mieux à nos missions de promotion de la santé.

Nous remercions l'ADEA d'avoir organisé ces deux journées de réflexion qui permettront de mettre en place des actions plus efficaces et de manière concertée entre les différents acteurs, en complémentarité. Ces journées auront permis de valoriser les connaissances des différents partenaires, de partager leurs expériences, et auront constitué une aide pour la politique de prévention de la tuberculose.



F. Antoun *

La prise en charge des tuberculeux dans la ville de Paris



Le Service de Lutte Antituberculeuse (SLAT) de Paris dépend de la Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé (DASES). La ville de Paris a plus d'une particularité : c'est en même temps sur le plan administratif une commune et un département et les conseillers généraux y siègent à ce double titre.

C'est également une capitale de 2.200.000 habitants où l'incidence de la tuberculose est quatre fois plus importante que l'incidence nationale : les chiffres en 1999 donnent une incidence nationale à 11,1/100.000 pour une incidence parisienne à 46,3/100.000. Compte tenu du nombre d'habitants, on retrouve annuellement 900 à 1.000 tuberculoses déclarées à PARIS, ce qui représente globalement une tuberculose française sur sept.

Les missions du SLAT de Paris s'inspirent comme pour l'ensemble des SLAT de la Circulaire Ministérielle de Mai 1995. Il se dégage deux axes communs :

Le dépistage de la tuberculose autour d'un cas

Ce dépistage est familial et professionnel. Le groupe de contact étroit représente un groupe où l'incidence de la tuberculose est 60 fois supérieure à l'incidence nationale d'après différentes études anglo-saxonnes. Sur Paris, ces renseignements sont centralisés au Centre Médico-Social « EDISON » 44, rue Charles Moureu XIIIème arrondissement, où arrivent annuellement 1.000 déclarations obligatoires (D.O.). Environ 30 % d'entre elles font l'objet d'une demande d'enquête qui implique donc une levée d'anonymat et une démarche dans le milieu professionnel et familial pour préciser le groupe de contact et faire le dépistage des primo-infections, voire des tuberculoses patentées.

Le traitement des tuberculoses avérées

Il est réalisé dans les cinq Centres Médico-Sociaux (CMS.) qui dépendent du SLAT de Paris. En 1999, 137 tuberculoses ont été traitées, soit venant du dépistage systématique dans les populations à risque, soit adressées par les hôpitaux ou par les organismes caritatifs. Une étude

* Centre Medico-Social « Edison » (PARIS)

en 1994 permet de préciser le type de population : il s'agit d'une population jeune avec une moyenne d'âge de 40 ans dont les deux tiers n'ont aucune couverture sociale et 90 % sont des personnes de nationalité étrangère. Le traitement est correctement suivi pour 85 % de la population en 1994 et pour 95 % de la population en l'an 2000, compte tenu de l'informatisation des consultations de tuberculose dans le cadre d'un réseau multicentrique et la possibilité de retrouver rapidement grâce à cet outil les personnes « perdues de vue », c'est-à-dire ne venant pas à la date de la consultation. Les médicaments sont directement donnés au CMS « EDISON » pour ceux qui ne peuvent pas se les procurer et les bilans radiologiques, biologiques et bactériologiques sont effectués sur place.

D'autres missions plus spécifiques sont confiées au SLAT de Paris, à savoir :

- **L'existence d'un dépistage radiologique itinérant** avec deux cabines démontables qui permettent de réaliser des radiophotographies dans les lieux à hauts risques de tuberculose, sur site et en soirées. Cette mission s'inspire également de la Circulaire Ministérielle qui suggère aux SLAT. d'avoir une action ciblée sur les populations à risque (précarité, migrants, prisons...). 130 séances de dépistage sont proposées annuellement dont la moitié s'effectue dans les foyers de travailleurs migrants et l'autre moitié dans les foyers d'hébergement sociaux. Entre 9.000 et 10.000 radiophotographies pulmonaires sont ainsi effectuées. Elles ont permis de pouvoir préciser l'incidence de la tuberculose dans ces populations : elle est autour de 150/100.000 dans les foyers de travailleurs migrants et autour de 250/100.000 dans les populations en grande précarité. Elle a également permis de faire baisser l'incidence de la tuberculose dans ces populations puisqu'on est passé pour le même nombre de personnes dépistées, de 40 tuberculoses en 1994 dans les foyers de migrants à 8 tuberculoses en l'an 2000.

- **La création d'une consultation de tuberculose pour l'enfant.**

Elle s'est faite en collaboration avec le Service des Vaccinations qui effectue annuellement 30.000 intradermo-réactions (IDR) de dépistage dans le milieu scolaire. Celles-ci donnent lieu à 500 I.D.R. jugées anormales. Afin d'assurer un suivi plus homogène et plus régulier de ces IDR, une consultation effectuée par un Pneumo-Pédiatre permet de pouvoir faire un dépistage rapide et homogène avec la réalisation de tubages gastriques et d'I.D.R. au CMS. « EDISON ».



F. Dabis *

Conclusions du colloque



Le Colloque organisé par l'ADEA, qui s'est tenu le 17 novembre 2000 à Bordeaux, avec le soutien de l'InVS et de l'ISPED a permis à un certain nombre de professionnels français concernés de réfléchir collectivement au problème de Santé Publique que constitue toujours la tuberculose en France.

Notre pays figure parmi les zones géographiques où cette maladie infectieuse transmissible, à la contagiosité toujours problématique sévit désormais à des niveaux bas tant en termes d'incidence que de prévalence. Les tendances épidémiologiques sont encourageantes car généralement à la baisse, une fois l'épidémiologie de VIH/SIDA maîtrisée dans les années 90. Néanmoins les conditions de sa transmission, de son diagnostic précoce, de sa prise en charge, notamment thérapeutique, mais aussi sociale et plus généralement sa prévention, sont autant de problèmes vis à vis desquels nos moyens, souvent anciens, restent complexes à mettre en œuvre et sont souvent considérés, à tort, comme discrets et insuffisamment performants.

Ce colloque aura permis d'aborder successivement chacun de ces aspects de l'épidémiologie de la tuberculose et de la lutte contre cette maladie, et d'actualiser nos connaissances.

Il a par ailleurs permis, et c'est peut-être là un de ses principaux succès, des échanges fructueux entre spécialistes de diverses disciplines et professionnels de terrain. La départementalisation de la lutte anti-tuberculeuse a, à la fois rapproché celle-ci des populations à risque et fragmenté les savoirs et les expériences. Au delà des échanges, tous les participants à ce colloque ont exprimé le souhait d'une réelle coordination au sein du réseau national des professionnels de la lutte antituberculeuse. Nous avons suscité cette manifestation avec cet objectif. Il a été largement atteint.

L'ADEA et l'ISPED entendent continuer à œuvrer dans leur champ de compétences pour que perdure ce travail de réseau entre départements. La lutte antituberculeuse doit pouvoir dans les années à venir se fixer des objectifs de succès ambitieux afin que ce fléau du passé devenu un problème de santé publique évitable soit parfaitement contrôlé en France.

* INSERM U 330 – ISPED (BORDEAUX)

Atelier du 16 novembre 2000

La transmission de la tuberculose en France

Conclusions et recommandations



I. Introduction

Les études épidémiologiques de la tuberculose sont devenues de plus en plus performantes grâce aux techniques de biologie moléculaire capable d'identifier les empreintes génomiques des souches de bacille tuberculeux (BK). Une de ces techniques, la RFLP (Restriction of Fragment Length Polymorphism) a été appliquée depuis plusieurs années pour étudier plus précisément les modes de transmission de l'infection tuberculeuse (1). L'identification d'un groupe d'individus porteurs d'une même souche à un moment donné est le reflet de micro-épidémies et donc de contamination récente. La proportion de ces regroupements peut varier en fonction de la prévalence de l'infection tuberculeuse et du type de population. Ainsi dans des villes comme New York ou San Francisco, on a observé des proportions de 30 à 40% de cas groupés (2, 3) avec des regroupements de cas (grappes ou "clusters") pouvant aller jusqu'à 30 sujets porteurs d'un profil de souche commune.

Comme dans les autres pays européens (4-6), l'apport des techniques de biologie moléculaire est venu renforcer la surveillance épidémiologique de la tuberculose en France.

De nombreuses études ont ainsi été menées afin d'approfondir ce phénomène de transmission que ce soit dans une région (Ile de France) (7), un département (Gironde, Nord, Guadeloupe) (8, 9, 10), une communauté urbaine (Brest) (11) ou encore un milieu à risque (hôpital, foyers de sans domicile fixe et migrants ou prison) (12, 13).

Un atelier a été organisé le 16 novembre 2000 à Bordeaux par l'Association pour le Développement de l'Epidémiologie en Aquitaine (ADEA) et l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Université Victor Segalen. Il a réuni 20 experts, biologistes, cliniciens, épidémiologistes et responsables de la lutte anti-tuberculeuse (annexe).

L'objectif était de réaliser la synthèse de toutes les informations obtenues à partir de ces différentes études menées en France, afin d'une part, de guider les stratégies en terme de lutte anti-tuberculeuse et d'autre part, d'orienter les futures recherches dans ce domaine.

ORGANISATEURS

Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Université Victor Segalen Bordeaux 2
Association pour le Développement de l'Epidémiologie en Aquitaine (ADEA)

PROMOTEUR

Institut de Veille Sanitaire (InVS)
En collaboration avec le laboratoire Roche Diagnostic

II. Méthode

Le tableau 1 résume les principales informations sur les études de transmission de la tuberculose en France.

Les objectifs des huit études qui ont été décrites et discutées étaient identiques, à savoir détecter d'éventuels phénomènes de micro-épidémies de tuberculose à l'échelle d'un département, d'une ville ou d'un milieu à risque et de comprendre les modalités de transmission dans ce contexte.

Le repérage des cas a été prospectif et actif dans six enquêtes sur huit et centré généralement sur les laboratoires de bactériologie ; le signalement s'est effectué pour plus de la moitié des cas à la lecture du prélèvement à l'examen direct (soit 24 à 48 heures après la prise en charge du patient). Ce repérage actif et rapide a permis, pour certaines études, d'organiser l'enquête épidémiologique auprès des patients dans des délais brefs et les informations ont ainsi été recueillies avant la réalisation de l'analyse bactériologique par la RFLP. L'exhaustivité des cas identifiés et bactériologiquement confirmés n'était pas recherchée dans la plupart des études, sauf pour l'étude girondine où cette enquête s'est faite à partir d'un réseau de surveillance active, type registre. Pour quatre études, l'enquête épidémiologique, dans le but de rechercher des filières de contamination, a été réalisée à partir d'entretiens directs avec les patients. L'organisation pratique de l'enquête n'a pas posé de difficultés majeures aux investigateurs dans l'organisation des entretiens à l'hôpital ou à domicile. Peu de refus ont été observés de la part des cliniciens ou des patients. La réalisation de ces entretiens s'est faite en général sans tenir compte des résultats de la RFLP. La protection des enquêteurs vis-à-vis de la transmission du BK des patients contagieux interrogés au moment de leur hospitalisation dépendait des mesures de prévention appliquées dans les services hospitaliers ou cliniques privés concernés. La structure du questionnaire de l'enquête épidémiologique (études Bordelaise et Val de Marne) avait pour objectif de rechercher des facteurs associés. Des questions ouvertes ont souvent été nécessaires pour obtenir des informations sur les liens épidémiologiques. Les déclarations des patients étaient souvent subjectives et l'identification nominative des contacts était difficile.

Excepté pour une étude réalisée en Guadeloupe et basée sur une autre technique de biologie moléculaire dite du spolypotyping (14), toutes les autres études ont utilisé la RFLP décrite par Van Embden (1). La même définition d'identification de grappes a été utilisée par toutes les équipes, à savoir l'identification d'un lien biologique (même profil génomique avec bandes strictement identiques à la RFLP) entre deux patients ou plus. Cette technique a été appliquée de façon prospective (au fur et à mesure des nouvelles souches identifiées sur une période donnée) ou rétrospective (ensemble des souches collectées à un moment donné).

Pour certaines études, un lien épidémiologique a été défini comme l'existence d'un contact plus ou moins proche (déclaration des sujets ou mode de vie commun) entre deux ou plusieurs patients.

III. Résultats

Les analyses ont porté sur des nombres variables de patients, de 39 à 450 selon les études. La proportion de grappes retrouvée par les techniques d'identification génomique variait de 20 à 50% de l'ensemble des cas recensées dans les études avec des groupes de patients pouvant aller jusqu'à 45 dans une étude ciblée sur des foyers de sans domicile fixe et de migrants de la ville de Paris. Les facteurs associés à ces cas groupés étaient généralement les mêmes d'une étude à l'autre, à savoir, l'âge jeune, le sexe masculin, la précarité de l'habitat et la forme pulmonaire de la tuberculose-maladie (tab. 1bis). D'autres facteurs ont été retrouvés spécifiquement dans certaines études tels que l'alcoolisme. Par contre, la toxicomanie, l'infection à VIH ou la multirésistance des souches de BK, facteurs retrouvés dans des études américaines n'apparaissaient pas liés aux groupes de tuberculeux étudiés en France.

TABEAU 1 : Caractéristiques des différentes études sur la transmission de la tuberculose en France présentées à l'atelier du 16 novembre 2000 à Bordeaux.

| Lieu de l'étude (Référence) | Type de zone géographique | Période de l'étude | Type et modalités de l'enquête épidémiologique | RFLP (technique utilisée) | Souches RFLP techniques | Clusters identifiés par la RFLP |
|-----------------------------|---|--------------------|--|--|-------------------------|--|
| | | | | | (% des patients) | (nombre de patients groupés) (min-max) |
| Gironde (8) | Département | 1997-1998 (2 ans) | Prospective et active Enquête par entretiens : hôpitaux, cabinets médicaux et domicile | RFLP (marqueur IS6110) | 221 (94%) | 17 (52) (2-14) |
| Val de Marne | Département | 1997-1999 (2 ans) | Prospective et active Enquête par entretiens : hôpital | RFLP (marqueur IS6110) | 358 (87%) | 34 (78) (2-5) |
| Paris (12) | CHU | 1993-1996 (3 ans) | Prospective et active Enquête par entretiens : hôpital | RFLP (marqueur IS6110) | 161 (90%) | 12 (40) - |
| Paris | Foyers de sans domicile fixe et de travailleurs migrants (Ville de Paris) | 1993-1998 (5 ans) | Rétrospective puis prospective et active Pas d'entretiens | RFLP (marqueur IS6110) | 448 (100%) | 47 (201) (2-45) |
| Paris (7) | Région parisienne | 1995 (1 an) | Rétrospective (laboratoires de bactériologie) Pas d'entretiens | RFLP (marqueur IS6110) | 272 (96%) | 26 (95) (4-12) |
| Brest (11) | Communauté Urbaine | 1995-1996 (2 ans) | Rétrospective (Déclarations Obligatoires (DO)) Questionnaires adressés aux médecins libéraux | RFLP (marqueur S6110) | 39 (100%) | 2 (8) (3-5) |
| Département du Nord (9) | Département | 1995 (1 an) | Rétrospective (laboratoires de bactériologies) Pas d'entretiens | RFLP (marqueur IS6110) | 154 (97%) | 14 (28) (2) |
| Guadeloupe (10) | Département | 1994-1996 (2 ans) | Rétrospective (DO) Pas d'entretiens | Spoligotyping Marqueur DRE-PCR Confirmation par RFLP | 100 (93%) | 13 (spoligotypes) 14 (IS6110) (53) - |
| Guadeloupe | Département | 1999-2000 (2 ans) | Rétrospective puis prospective et active Enquêtes par entretien : hôpital et service de lutte | Spoligotyping Marqueur DRE-PCR Confirmation par RFLP | 37 | 9 (19) (4-2) |

TABLEAU 1 bis : Caractéristiques des différentes études sur la transmission de la tuberculose en France – atelier transmission 16/11/2000

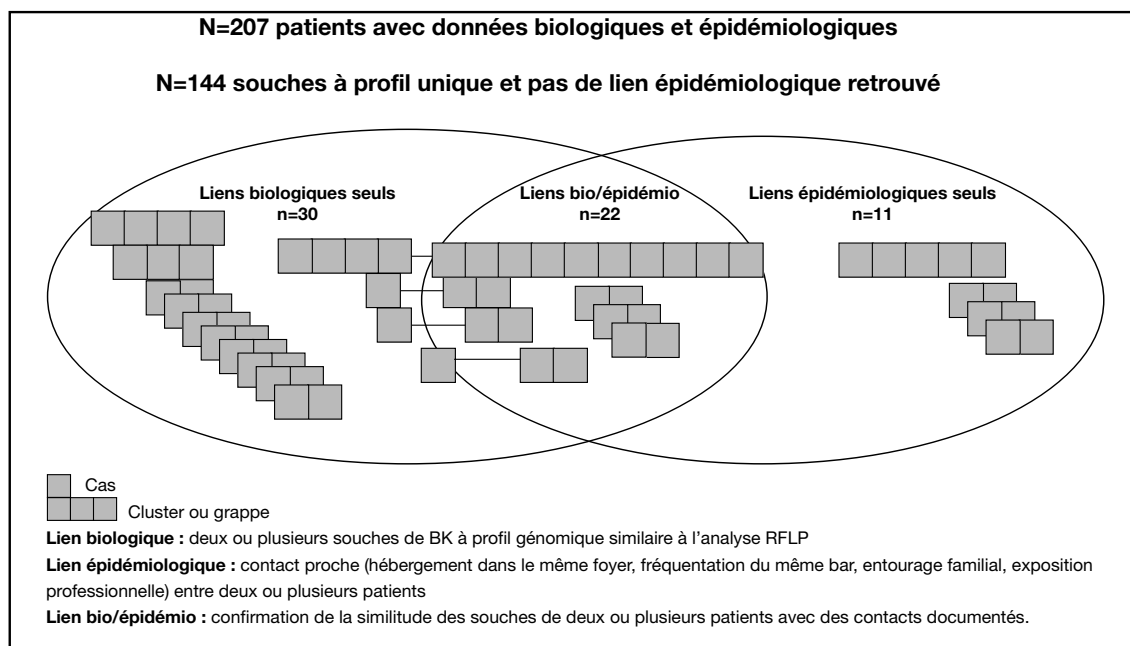
| Lieu de l'étude | Nombre de souches RFLP (% total des souches) | Clusters identifiés par la RFLP | Total des patients groupés par la RFLP (% souches RFLP) | Min-Max patients groupés | Facteurs de risque associés aux clusters identifiés en RFLP Analyse univariée (confirmés en analyse multivariée) | Liens épidémiologiques (% total des clusters) Filières de contamination |
|-----------------------|---|-------------------------------------|--|--------------------------|---|---|
| Gironde (8) | 221 (94%) | 17 | 52 (23%) | 2-14 | Age jeune, résider en ville Avoir un habitat précaire et une forme pulmonaire contagieuse (habitat précaire, TB contagieuse) | 24 cas (8 clusters) (46%) Fréquentation du même foyer d'hébergement ou du même bar Contact professionnel (infirmières...) |
| Val de Marne | 358 (87%) | 34 | 78 (22%) | 2-5 | Age jeune, sexe masculin, actif avec un emploi, BCG antérieur, contact avec un malade tuberculeux (confirmés en multivariée) | 6 cas (3 clusters) (8%) Café- foyer- |
| Paris (12) | 161 (90%) | 12 | 40 (25%) | 2-? | Sans domicile fixe ou migrants | 28 (70%) Fréquentation de foyers d'hébergement (sans domicile fixe - migrants) |
| Paris | 448 | 47 | 201 (40%) | 2-45 | Sans domicile fixe et migrants | 118 (40%) foyers d'hébergement de SDF |
| Paris (7) | 272 (96%) | 26 | 95 (35%) | 4-12 | Sexe masculin, Sans domicile fixe Alcoolisme et forme pulmonaire (sexe masculin, sans domicile fixe) | - |
| Brest (11) | 39 (100%) | 2 | 8 (20%) | 3-5 | Sexe masculin Sans domicile fixe Alcoolisme | 7 cas (2 clusters) (87%) Fréquentation du même foyer d'hébergement ou du même bar |
| Nord de la France (9) | 154 (97%) | 14 | 28 (18%) | 2 | Aucun facteur associé | Aucun lien retrouvé par l'investigation complémentaire |
| Guadeloupe (10) | 100 (93%) | 13 (spoligotypes) 14 (IS6110) | 53 (53%) | ? | Forme pleuro-pulmonaire | - |

La recherche des filières de contamination par le biais des entretiens approfondis avec les patients a permis d'identifier des milieux à risque pour la transmission de la tuberculose : hébergement dans un même foyer (dans l'étude girondine, sur les 33 patients présentant des liens épidémiologiques, presque la moitié (45%) étaient des sans domicile fixe, fréquentant le même foyer d'hébergement de nuit de la ville de Bordeaux ; cinq souches ont été isolées dans ce même foyer dont une a été responsable du plus gros cluster de 14 patients), fréquentation du même bar, exposition professionnelle (éducateur de foyer, infirmières....).

La proportion de liens biologiques retrouvés par la RFLP variait de 20 à 40%. Le croisement des données épidémiologiques et des données biologiques est loin d'être toujours concluant, en particulier pour les études portant sur une large population : la figure 1 résume les données obtenues dans le département de la Gironde. Ainsi parmi les 207 patients, pour lesquels on dispose à la fois des données épidémiologiques par interrogatoire et d'une empreinte génomique de la souche par la RFLP, ces deux approches ne se rejoignent que partiellement :

52 souches de BK présentant des similitudes génomiques ont été regroupées en 17 clusters de deux à 14 patients. Dans seulement sept de ces regroupements biologiques (29 patients), des contacts proches ont été établis pour 22 patients ; c'est plus précisément dans le cluster de 14 patients que le plus grand nombre de contacts épidémiologiques (10) ont été prouvés. Inversement, pour quatre autres groupes cumulant 11 patients ayant eu des contacts proches, aucune preuve de similitude des souches n'a été identifiée par la RFLP. Au total, pour seulement 11% de l'ensemble des patients (22/207), il existe un faisceau de preuves de contamination récente (liens épidémiologiques prouvés et données communes en RFLP).

FIGURE 1 : Croisement des données épidémiologiques et biologiques (RFLP). Enquête sur le département de la Gironde, 1997-1998



Que ce soit pour l'étude girondine ou les autres études françaises, on note que les clusters biologiques observés sont souvent de petite taille, et que les patients sont socialement et géographiquement très distincts. Ceci montre bien l'intérêt limité de ce type d'approche pluridisciplinaire complexe pour analyser la transmission du BK sur des périodes trop courtes et sur des populations pas assez ciblées.

Enfin ces études françaises ont eu un apport limité sur la connaissance des facteurs de risque et des circonstances individuelles ou environnementales de transmission retrouvées dans d'autres pays (infection à VIH, multirésistance, fréquentation répétée de services hospitaliers). Ainsi les facteurs de risque les plus préoccupants qui étaient documentés dans la littérature, notamment aux USA, sont peu ou pas retrouvés en France. Les études françaises ont cependant bien mis en évidence le risque majeur de faire partie d'un même groupe biologique ou épidémiologique pour les patients vivant dans des conditions précaires, plus particulièrement les occupants d'un même foyer d'hébergement.

IV. Recommandations

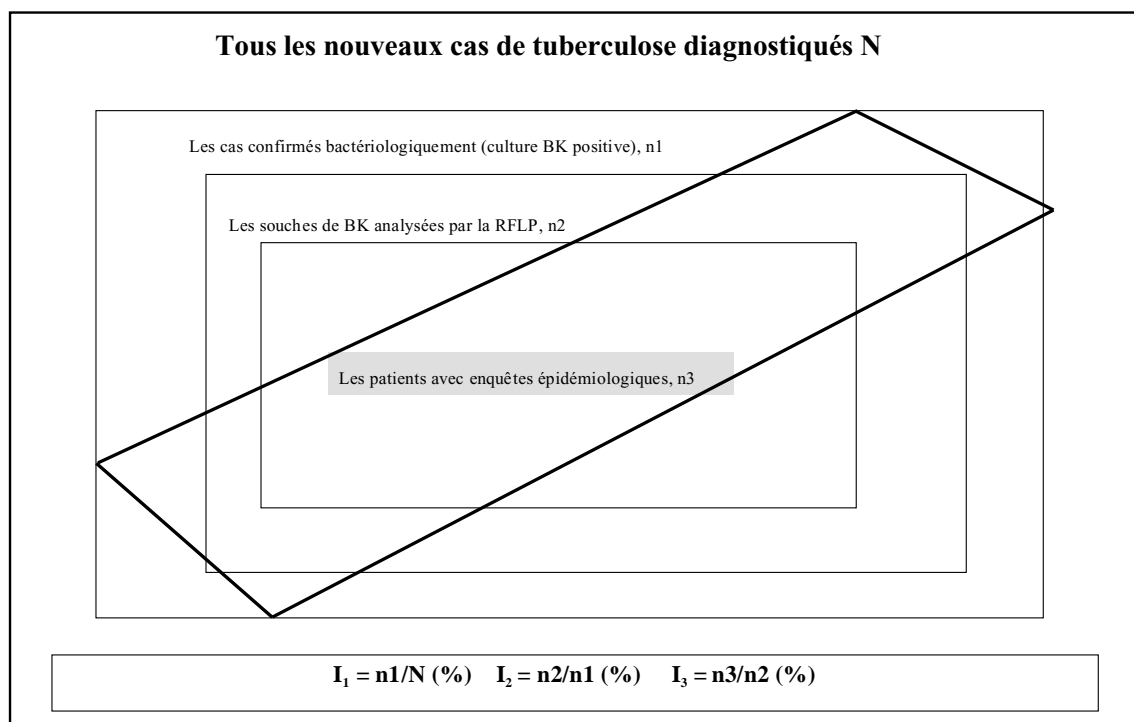
A partir de la revue critique des méthodes, des résultats obtenus, et des difficultés rencontrées au cours de l'enquête épidémiologique ou de la réalisation de la technique RFLP, le groupe d'experts a formulé six recommandations principales tenant à la fois compte des données disponibles et de l'expérience acquise.

1. Il est important que ce type d'étude portant sur la transmission de la tuberculose soit basé sur un réseau bien construit entre épidémiologistes, bactériologistes, cliniciens et responsables de la lutte antituberculeuse.

2. Concernant la faisabilité de l'enquête épidémiologique, la protection des enquêteurs vis-à-vis de la transmission du BK est une priorité bien qu'elle puisse rendre difficile le contact avec le patient. Il apparaît également prioritaire de considérer la protection des enquêtés (la déclaration nominative des contacts ne peut être envisagée en France et l'enquête ne doit pas apparaître de nature policière).

3. L'échantillon de patients pour lesquels on dispose de toutes les données biologiques et épidémiologiques est le plus souvent réduit. Il est donc important d'avoir un nombre suffisant de cas bactériologiquement confirmés au départ de l'étude pour obtenir des résultats significatifs. Pour comprendre et interpréter ces difficultés, il est important de pouvoir définir des indicateurs de performance I dans les enquêtes de ce type : la figure 2 propose un schéma conceptuel permettant d'estimer trois de ces indicateurs d'une étude de transmission de la tuberculose dans une communauté pendant une période de temps donnée.

FIGURE 2 : Schéma conceptuel permettant d'estimer trois indicateurs de performance I d'une étude de transmission de la tuberculose dans une communauté pendant une période de temps donnée



4. Les enquêtes RFLP sans données épidémiologiques ou à l'inverse les enquêtes épidémiologiques sans analyse RFLP ne peuvent pas servir à détecter des phénomènes de micro-épidémies avec une réactivité adéquate pour la lutte contre la tuberculose. L'enquête de dépistage réalisée autour d'un cas contagieux et surtout le suivi des sujets contacts préconisé par la lutte antituberculeuse en France (15) reste fondamentale et son efficacité, bien que relative, n'est pas remise en cause par les résultats de ce type d'étude sur la transmission.

5. La concordance entre les grappes RFLP et les grappes épidémiologiques est variable et généralement modérée. La durée de l'étude et la zone géographique étudiée sont des facteurs conditionnant l'interprétation des analyses génomiques des souches de BK et la performance de l'enquête épidémiologique. Ainsi pour une enquête courte et géographiquement limitée, les deux souches doivent être strictement identiques pour être considérées comme groupées. Pour

une enquête plus large et plus longue, une bande de différence entre deux souches avec des liens épidémiologiques est acceptable. Dans ce même contexte, étant donné la lourdeur de la technique RFLP, l'utilisation d'autres techniques d'identification génomique, presque aussi discriminative que la RFLP tel le spoligotyping ou la LM-PCR (Ligation Mediated-Polymerase Chain Reaction) serait utilisable en première intention, et la RFLP ne serait réalisée ensuite que sur les souches trouvées identiques par ces méthodes ou en cas de souches ayant des profils différents chez des patients avec des liens épidémiologiques identifiés.

6. L'utilisation combinée de la RFLP et de l'enquête épidémiologique peut être utilisée pour prouver l'identité de deux ou plusieurs souches dans des circonstances ciblées : risque professionnel ou nosocomial (filières de soins), contamination de laboratoire, affaires médico-légales. Ceci implique la conservation prolongée des souches de BK au laboratoire.

V. Conclusions

Les études combinant les techniques de biologie moléculaire et les enquêtes de nature épidémiologique contribuent à caractériser objectivement les circonstances les plus fréquentes de transmission du BK. Malgré un manque de concordance entre ces deux approches (faible proportion de liens épidémiologiques retrouvés au sein de clusters biologiques qui sont souvent de petite taille avec des patients socialement et géographiquement différents), elles peuvent être un apport supplémentaire à la prévention de la transmission de la tuberculose organisée par les services départementaux de la lutte. Pour satisfaire cet objectif et en tenant compte des facteurs conditionnant l'interprétation des analyses génomiques et la performance de l'enquête épidémiologique, on pourrait envisager de réaliser des enquêtes répétées de ce type, par exemple tous les cinq ans sur des populations d'intérêt épidémiologique évident, avec une démarche de laboratoire qui pourrait être plus économique que la RFLP. Ces enquêtes combinées et ciblées contribueraient de plus à comprendre la capacité relative de propagation des souches au sein des populations à risque, et permettraient d'étudier avec plus de précision la diversité génomique des souches circulantes de BK et leur virulence.

Enfin, dans le but de conserver sur une longue période les souches de BK afin de rechercher des chaînes de transmission, il serait important d'étudier la faisabilité de la constitution d'une banque de données génomiques à représentativité nationale voir européenne.

VI. Bibliographie

VAN EMBDEN JD, CAVE MD, CRAWFORD JT, DALE JW, EISENACH KD, GICQUEL B, *et al.* Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommandations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993;31:406-9.

ALLAND D, KALHUT GE, MOSS AR, McADAM AR, HAHN JA, BOSWORTH W, *et al.* Transmission of tuberculosis in New York City - An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Eng J Med* 1994;330:1710-6.

SMALL PM, HOPEWELL PC, SINGH SP, PAZ A, PARSONNET J, RUSTON C, *et al.* The epidemiology of tuberculosis in San Francisco - A population-based study using conventional and molecular methods. *N Eng J Med* 1994;330:1703-9.

PFYFFER GE, STRASSLE A, ROSE N, WIRTH R, BRANDLI O, SHANG H. Transmission of tuberculosis in the metropolitan area of Zurich: a 3 year survey based on DNA fingerprinting. *Eur Respir J* 1998;11:804-8.

SAMPER S, IGLESIAS MJ, RABANAQUE MJ, LEZCANO MA, VICTORIA LA, RUBIO MC, *et al.* The molecular epidemiology of tuberculosis in Zaragoza, Spain: a retrospective epidemiological study in 1993. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:281-7.

KUMAR D, SAUNDERS NA, WASTON JM, RIDLEY AM, NICHOLAS S, BARKER KF, *et al.* Clusters of new tuberculosis cases in North-west London : a survey from three hospitals based on IS6110 RFLP typing. *Journal of Infection* 2000 ;40 :132-7.

GUTIERREZ MC, VINCENT V, AUBERT D , BIZET J, GAILLOT O, LEBRUN L, *et al.* Facteurs de risque associés à la transmission de la tuberculose en 1995 en région parisienne. *Bull Epidemiol Hebd* 1997;(40):181-3.

ELIA-PASQUET S, DABIS F, TEXIER-MAUGEIN J, DESSUS-BABUS S, MEYNARD J, BOUIGES M, PORTEL L, SALAMON S, TESSIER JF, COURTY G, DUPON M, BÉBÉAR C. Transmission de la tuberculose en Gironde : approche épidémiologique par l'analyse génomique du *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Epidemiol Santé Publ* 2000 ;48 :127-36.

VACHÉE A, VINCENT P, SAVAGE C, CAILLAUX M, PITHOUD L, CHANGEON C, *et al.* Epidémiologie moléculaire de la tuberculose dans le département du Nord en 1995. *Bull Epidemiol Hebd* 1997;(30):137-9.

SOLA C, LEGRAND E, MAISETTI J, HORGEN L, DEVALLOIS A, GOH KS, RASTOGI N. Epidémiologie de la tuberculose dans le département de la Guadeloupe de 1994 à 1996. *Bull Epidemiol Hebd* 1999 ;(2) :130-7.

NARBONNE V, LE BRIS P, GUTIÉRREZ MC, SAINT-MARTIN L, ABALIN ML, GOURIOU S, SALAUN M, VINCENT V, PICARD B. Epidémiologie moléculaire de la tuberculose au sein de la Communauté Urbaine de Brest. *Bull Epidemiol Hebd* 2000 ;(31) :131-3.

LEMAITRE N, SOUGAKOFF W, TRUFFOT-PERNOT C, CAMBAU E, DERENNE JP, BRICAIRE F, *et al.* Use of DNA fingerprinting for primary surveillance of nosocomial tuberculosis in a large urban hospital: detection of outbreaks in homeless people and migrant workers. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:390-6.

HANNAU-BERÇOT B, GRÉMY I, RASKINE L, BIZET J, GUITTEREZ MC, BOYER-MARIOTTE S, BRÉGEAULT A, LAGRANGE PH, SANSON LE PORS MJ. A one year prospective study (1994-1995) for a first evaluation of tuberculosis transmission in French prisons. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000 4:853-59.

SOLA C, HORGEN L, MAISETTI J, DEVALLOIS A, GOH KS, RASTOGI N. Spoligotyping followed by double-repetitive-element PCR as rapid alternative IS6110 fingerprinting for epidemiological studies of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1998 ;36 :1122-24.

SCHWOEBEL V, HUBERT B, DESENCLOS JC. Investigation à conduire autour d'un cas de tuberculose ou de primo-infection tuberculeuse récente. *Bull Epidemiol Hebd* 1994 (9):51-4.



Liste des Participants à l'atelier du 16 novembre 2000 à Bordeaux



(par ordre alphabétique et par spécialité)

Bactériologistes :

ML. Abalin (Brest)
C. Bébéar (Bordeaux)
I. Filliol (Pointe-à-Pitre)
N. Lemaitre (Paris)
J. Texier-Maugein (Bordeaux)
A. Vachée (Lille)

Epidémiologistes :

P. Chaud (Fort de France)
F. Dabis (Bordeaux)
B. Decludt (Paris)
S. Elia (Bordeaux)
M. Levy (Pointe-à-Pitre)
J. Porter (Londres)
AM. Rogues (Bordeaux)
JF. Tessier (Bordeaux)

Médecins chargés des actions de santé (DDASS, Conseil Général) :

A. Antou (Paris)
E. Feuhr (Créteil)
M. Salamon (Bordeaux)

Cliniciens :

E. Bouvet (Paris)
G. Courty (Bordeaux)
M. Dupon (Bordeaux)

Secrétariat scientifique

Cathy Delest
Dorothee Stoven

Observateurs (par ordre alphabétique) :

A. Bateau (Epidémiologiste, Fort-de-France)
N. Broutet (Epidémiologiste, Bordeaux)
A. Capbern (Bactériologiste, Libourne)
B. Duthil (Bactériologiste, Bordeaux)
V. Servas (Epidémiologiste, Orléans)

Notes

Si en 2001, un tiers de l'humanité est encore infecté par le bacille tuberculeux, 95 % des cas surviennent dans les pays les plus pauvres de notre planète. Pourtant, depuis la Conférence de Consensus organisée en 1994, il n'est plus « politiquement incorrect » de reparler de tuberculose en France.

C'est en effet, l'émergence de l'infection à VIH, puis la montée de la précarité dans les pays industrialisés dans les années 80 qui ont conduit notre pays à s'interroger sur un éventuel retour de la tuberculose, maladie de la pauvreté, et sur l'adaptation des structures de prise en charge encore existantes.

Cinq ans après les recommandations de la Conférence de 1994, des spécialistes et des praticiens de terrain de l'Epidémiologie et de la Santé Publique, des cliniciens et des bactériologistes ont voulu à nouveau, avec l'aide d'experts internationaux, faire le point sur « la tuberculose de l'an 2000 », à l'occasion d'une journée organisée à l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement de Bordeaux.

Les interventions rassemblées dans ce volume permettront au lecteur de mieux saisir le nouveau visage de la tuberculose avec l'apport récent de la biologie moléculaire. Elles illustrent aussi par quelques exemples comment les collectivités territoriales et locales ont su adapter les vieilles structures de lutte anti-tuberculeuse aux besoins actuels.

Although a third of the world population was still infected with tuberculosis in 2001, 95 % of the cases occurred in the poorest countries. However, since the Consensus Conference organised in 1994, it is no longer « politically incorrect » to talk about the re-emergence of tuberculosis in France.

Indeed, since the emergence of HIV infection and the increase in social deprivation in industrialised countries in the 1980s, there has been much discussion in France about the possible reappearance of tuberculosis – disease of poverty – and have raised the issue of the adaptation of health structures for TB treatment and prevention.

Five years after the recommendations of the 1994 Conference, epidemiologists, public health professionals, clinicians and bacteriologists gathered at a seminar organised by the Institute of Public Health, Epidemiology and Development of Bordeaux in order to review the tuberculosis situation in the year 2000.

The proceedings of the seminar published here provide the reader with an up-to-date picture of tuberculosis including the recent advances in molecular biology. They also provide a few examples of how regional and local health authorities have adapted former tuberculosis control structures to the current requirements.



ISBN : 2-11-092746-1
Tirage : 1300 exemplaires
Prix : **6,86 €** - 45 F
Imprimé par Maulde & Renou - Paris
Dépôt légal : Janvier 2002



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Département Maladies Infectieuses

12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice cedex
Tél. : 33 (0) 1 41 79 67 00 - Fax : 33 (0) 1 41 79 67 67
<http://www.invs.sante.fr>