

11 mars 2008 / n° 10-11

p.69 **Les cas de tuberculose maladie déclarés en France en 2006** / *Cases of tuberculosis diseases notified in France in 2006*p.72 **Les nouveaux antituberculeux** / *The new anti-tuberculosis drugs*p.74 **Une enquête autour d'un cas de tuberculose contagieuse en milieu scolaire, France**
*Investigation about a case of contagious tuberculosis in a school, France*24 MARS - JOURNÉE MONDIALE DE LA TUBERCULOSE - www.stoptb.org/events/world_tb_day/2008/

Les cas de tuberculose maladie déclarés en France en 2006

Delphine Antoine (d.antoine@invs.sante.fr), Didier Che

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

Les résultats présentés concernent les cas de tuberculose maladie déclarés au cours de l'année 2006 en France dans le cadre de la déclaration obligatoire. En 2006, le nombre de cas de tuberculose maladie déclarés en France était de 5 336, soit 8,5 cas pour 100 000 habitants. La situation épidémiologique est comparable à celle des années précédentes et place la France comme un pays à faible incidence de tuberculose. Le risque de tuberculose maladie est cependant plus élevé en Ile-de-France et en Guyane, ainsi que pour les personnes originaires d'Afrique subsaharienne et les personnes sans domicile fixe. Les départements où l'incidence est la plus élevée sont ceux qui regroupent une part importante de populations socio-économiquement vulnérables. Le programme national de lutte contre la tuberculose élaboré en 2007 vise à consolider la diminution de l'incidence de la tuberculose et à réduire les disparités en assurant une identification et une mise sous traitement rapide des cas. La surveillance épidémiologique contribue à identifier les disparités et les populations les plus exposées. La sensibilisation à l'intérêt de la déclaration obligatoire doit donc se poursuivre, ainsi que l'amélioration d'une rétro-information garantissant la diffusion des informations auprès des partenaires de la lutte antituberculeuse.

Cases of tuberculosis diseases notified in France in 2006

Results presented are on cases of tuberculosis diseases notified in France in 2006 within mandatory notification. In 2006, a total of 5336 cases were notified in France, which represents a rate of 8.5 cases per 100 000. The epidemiological situation in 2006 is similar to that of previous years, and classifies France as a country with low tuberculosis incidence. However, the risk of tuberculosis is higher in the Ile-de-France Region and French Guiana, as well as in persons originating from sub-Saharan Africa, and in the homeless population. The incidence rate is the highest in districts with a high proportion of socioeconomically vulnerable populations. The national tuberculosis control programme, established in 2007, aims to consolidate the decrease of tuberculosis incidence, and to reduce the disparities through rapid identification and early treatment of cases. The epidemiological surveillance contributes to identify disparities and populations most exposed. Raising awareness of the importance of mandatory notification should be continued and feed back of information to the stakeholders of tuberculosis control should be improved.

Mots clés / Key words

Tuberculose, épidémiologie, surveillance, France / *Tuberculosis, epidemiology, surveillance, France*

Introduction

En France, l'épidémiologie de la tuberculose est marquée depuis plusieurs décennies par une décroissance régulière de l'incidence globale (nombre de nouveaux cas rapportés à la population générale sur une période de temps donnée) [1]. On observe dans le même temps que les cas sont regroupés dans les zones géographiques, notamment les grandes villes, rassemblant les populations les plus à risque de tuberculose (personnes originaires de pays où l'endémie tuberculeuse est importante, person-

nes en situation de précarité économique et sociale), et que l'incidence n'est pas maîtrisée au sein de ces populations [1-3]. Ainsi, l'Ile-de-France continue d'être la région où l'incidence est la plus élevée [3]. Ce constat épidémiologique a amené les pouvoirs publics à remobiliser les acteurs de la lutte antituberculeuse (LAT) dans un objectif de réduction de l'incidence et des disparités qui continuent d'exister. La loi de santé publique d'août 2004 fixant comme objectif le renforcement de la stratégie de lutte envers les groupes et zones à risque [4], la loi de

recentralisation des activités de lutte antituberculeuse visant à réduire les inégalités territoriales de la lutte antituberculeuse [5], le programme national de lutte contre la tuberculose [6], les récentes adaptations de la déclaration obligatoire initiale et la mise en œuvre de la déclaration des issues de traitement sont autant d'éléments témoignant de cette volonté forte d'améliorer le contrôle de la tuberculose en France. La modification en 2007 de la politique vaccinale par le BCG, attendue depuis plusieurs années, était subordonnée à l'affirmation de

cette volonté [7]. Dans ce contexte, cet article fait le point sur les données épidémiologiques des cas de tuberculose maladie déclarés en France en 2006.

Méthodes

Définition de cas

Les cas de tuberculose maladie à déclarer sont définis par la présence d'une tuberculose maladie (quel que soit l'âge) ayant conduit à la mise en route d'un traitement antituberculeux (au moins trois antituberculeux), qu'il y ait eu ou non une confirmation bactériologique.

Recueil de données

Tout cas de tuberculose maladie (quel que soit l'âge) doit être signalé sans délai par les médecins et biologistes à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) de leur lieu d'exercice. Il en est de même pour tout cas d'infection tuberculeuse chez un enfant de moins de 15 ans. Ce signalement doit être immédiatement transmis au Centre de lutte antituberculeuse (Clat) du département qui a la charge de réaliser les investigations autour d'un cas (dépistage de cas secondaires, identification du contaminateur) et de mettre en place les mesures pour contrôler la transmission de la maladie. Le signalement est suivi de la notification du cas, à l'aide d'une fiche qui apporte des informations permettant d'étudier les tendances spatio-temporelles de la maladie et l'évolution des caractéristiques des personnes touchées. Les données collectées comportent principalement des informations sociodémographiques (âge, sexe, nationalité, lieu de naissance, année d'arrivée en France pour les personnes nées à l'étranger), des informations cliniques et bactériologiques et des informations sur des facteurs de risque connus pour la tuberculose comme la résidence en collectivité ou le fait d'être sans domicile fixe. Les Ddass valident et complètent, le cas échéant, les informations, saisissent les données grâce à un logiciel dédié et envoient annuellement un fichier informatique anonymisé à l'Institut de veille sanitaire (InVS). Les données concernant la résistance aux anti-tuberculeux ne sont pas présentées dans cet article. Leur interprétation est en effet limitée car les données ne proviennent pas directement des laboratoires. Il convient donc dans un premier temps de consolider le système avant de pouvoir évaluer les caractéristiques (sensibilité et spécificité) en comparaison avec le Centre national de référence et présenter des données dans les prochaines années.

Les résultats présentés concernent les cas de tuberculose maladie déclarés au cours de l'année 2006. Les données sur les infections tuberculeuses latentes de l'enfant de moins de 15 ans nécessitent

d'être consolidées avant de pouvoir faire l'objet d'une analyse à l'échelon national et ne sont pas présentées dans cet article.

Les données de population utilisées pour les calculs des taux de déclaration sont celles issues des estimations localisées de population au 1^{er} janvier 2005 établies par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Pour les calculs des taux par lieu de naissance et par année d'entrée sur le territoire, les données disponibles qui ont été utilisées sont celles du recensement de 1999. En ce qui concerne les personnes sans domicile fixe, une estimation de la population concernée réalisée en 2001 par l'Insee a été utilisée pour le calcul du taux de déclaration [8].

Du fait de la sous-déclaration des cas (estimée à 35 % environ au niveau national), les taux de déclaration présentés dans cet article sont des estimations des taux d'incidence [9,10].

Les différents groupes ont été comparés grâce au test du Chi-2 et par analyse de la variance (Anova) à l'aide du logiciel Epi info (version TM 3.3.2, Centers for Disease Control, Atlanta).

Résultats

Tendances nationales et régionales

En 2006, 5 336 cas de tuberculose maladie ont été déclarés en France (France métropolitaine : 5 192 cas ; départements d'outre-mer : 144 cas). Le taux de déclaration était de 8,5 cas pour 100 000 habitants en France en 2006 (8,6/10⁵ en 2005) (tableau 1).

Le nombre de cas déclarés en 2006 était de 1 970 en Ile-de-France, soit 37 % des cas déclarés en France. L'Ile-de-France continuait d'être la région ayant la plus forte incidence (17,3/10⁵), alors que dans les autres régions, le taux de déclaration était inférieur à 10/10⁵.

Les données régionales peuvent cependant masquer des disparités infra-régionales parfois importantes. Ainsi, l'incidence est inférieure à 10/10⁵ dans 87 des 100 départements français, comprise entre 10/10⁵ et 19/10⁵ dans 10 départements, mais dépasse 20/10⁵ à Paris (27,1/10⁵), en Seine-Saint-Denis (32,6/10⁵) et en Guyane (27,3/10⁵).

Caractéristiques socio-démographiques

Sexe et âge

Les cas de sexe masculin représentaient 59 % des cas déclarés. L'âge médian des cas déclarés en 2006 était de 43 ans (intervalle interquartile 28-63). Les moins de 20 ans représentaient environ 10 % des cas, 34 % avaient entre 20 et 39 ans et les groupes d'âge de 40 à 59 ans et de 60 ans et plus représentaient chacun 28 % des cas déclarés en 2006.

Le nombre de cas de tuberculose déclarés chez des

Tableau 1 Évolution du nombre de cas de tuberculose et du taux de déclaration, France entière, 2000-2006* | **Table 1** Trends in tuberculosis number of cases and notification rate, France, 2000-2006*

Année de déclaration	Nombre de cas	Taux pour 100 000
2000	6 714	11,1
2001	6 465	10,6
2002	6 322	10,3
2003	6 098	9,9
2004	5 578	9,0
2005	5 374	8,6
2006	5 336	8,5

* N.B : Les données de population utilisées pour le calcul des taux d'incidence sont les estimations localisées de population. Les taux peuvent donc différer légèrement de ceux présentés dans les précédents bilans qui utilisaient les données du recensement de 1999.

enfants de moins de 15 ans était de 306, dont 114 chez des enfants de moins de 5 ans.

Le taux de déclaration était plus élevé chez les hommes que chez les femmes (10,3 vs. 6,7/10⁵ ; p<0,001).

Le taux de déclaration par âge quinquennal était inférieur à 5/10⁵ chez les enfants de moins de 15 ans, et variait en fonction de l'âge pour atteindre un pic chez les 25-34 ans et chez les plus de 75 ans (figure 1).

Origine géographique

En 2006, le lieu de naissance était renseigné pour 96 % des personnes avec une tuberculose déclarée. Les personnes nées en France représentaient 55 % des cas déclarés, celles nées en Afrique subsaharienne 16 %, en Afrique du Nord 12 %, en Asie 7 %, dans un autre pays d'Europe (y compris UE) 6,4 % et dans une autre région 3,5 %.

Le nombre de cas déclarés chez des personnes nées en Afrique subsaharienne, qui avait fortement augmenté entre 2000 et 2003 (+ 290 cas), a baissé entre 2003 et 2006 (983 vs. 826). Le nombre de cas de tuberculose chez des personnes nées en Afrique du Nord a également baissé entre 2001 et 2006 (767 vs. 620). Il est resté relativement stable pour les autres régions, sauf pour l'Europe (hors France) pour laquelle on note une augmentation (188 en 2000 vs. 324 en 2006).

En France métropolitaine, le taux de déclaration chez les personnes nées à l'étranger était environ sept fois supérieur à celui observé chez les personnes nées en France (38,9/10⁵ vs. 5,2/10⁵). Les taux de déclaration les plus élevés étaient en 2006, comme les années précédentes, observés chez les jeunes adultes nés à l'étranger (77,5/10⁵ entre 15

Figure 1 Taux de déclaration de tuberculose par sexe et groupe d'âges, France entière, 2006 | **Figure 1** Tuberculosis notification rate by sex and age group, France, 2006

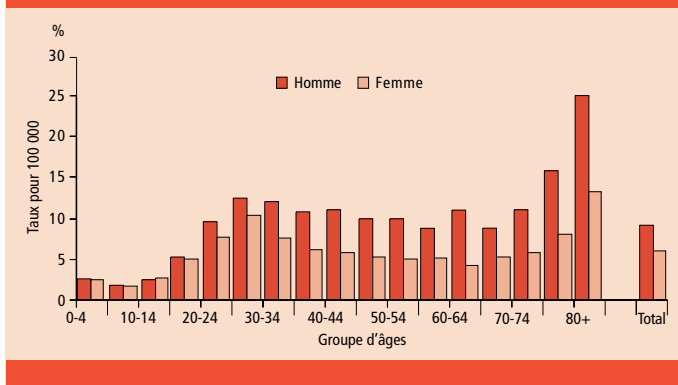
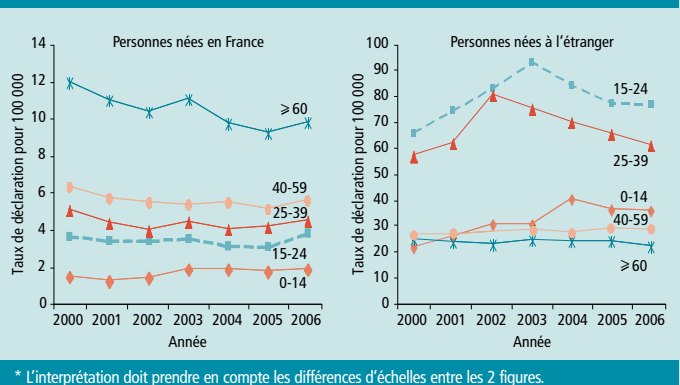


Figure 2 Taux de déclaration de tuberculose par groupe d'âges et lieu de naissance, France métropolitaine, 2000-2006* | **Figure 2** Tuberculosis notification rate by age group and place of birth, France, 2000-2006*



* L'interprétation doit prendre en compte les différences d'échelles entre les 2 figures.

et 24 ans et 61,7/10⁵ de 25 à 39 ans), même si on note une baisse de ces taux depuis 2002/2003 (figure 2). Le taux de déclaration le plus élevé s'observait chez les personnes nées en Afrique subsaharienne (148,6/10⁵).

L'année d'arrivée en France était renseignée pour 67 % des cas de tuberculose chez des personnes nées à l'étranger (58 % en 2005). Vingt-quatre pour cent d'entre elles étaient arrivées en France depuis moins de 2 ans, 21 % depuis 2 à 4 ans, 18 % depuis 5 à 9 ans et 38 % des personnes nées à l'étranger étaient arrivées en France 10 ans ou plus avant le diagnostic de tuberculose. Le risque de tuberculose diminuait à mesure que l'ancienneté de l'arrivée en France augmentait. Ainsi, parmi les cas déclarés en 2006 chez des personnes nées à l'étranger, le taux de déclaration de tuberculose était de 235/10⁵ chez les personnes arrivées moins de 2 ans avant le diagnostic de tuberculose, alors qu'il était de 15/10⁵ chez les personnes arrivées depuis 10 ans ou plus (tableau 2).

Tableau 2 Proportion de cas et taux de déclaration de tuberculose chez les personnes nées à l'étranger selon l'ancienneté de l'arrivée en France, France métropolitaine, 2006
Table 2 Proportion of cases and tuberculosis notification rate in persons born abroad by time since entry in France, France, 2006

Arrivée en France	% de cas	Taux de déclaration pour 100 000
< 2 ans	24	234,6
2-4 ans	21	139,9
5-9 ans	18	59,9
> 10 ans	38	15,4
Total des cas nés à l'étranger	100	38,9

Résidence en collectivité

Parmi les 95 % des cas avec une information disponible, 13 % résidaient en collectivité au moment du diagnostic. Les personnes en centre d'hébergement collectif représentaient 5,6 % des cas déclarés, celles en établissement pour personnes âgées 2,5 %, celles en établissement pénitentiaire 1 %, celles dans un autre type d'établissement 3,5 % et pour 0,5 % le type de résidence n'était pas précisé. Comparés aux personnes ne résidant pas en collectivité, les cas de tuberculose résidant en collectivité avaient une fréquence plus élevée de forme pulmonaire de la maladie (77,7 % vs. 71,2 %, p<0,001).

Personnes sans domicile fixe

En 2006, les personnes sans domicile fixe représentaient 3,1 % des cas de tuberculose déclarés au niveau national, soit un taux de déclaration de 181,5 pour 100 000. Environ la moitié (49 %) des cas chez des personnes sans domicile fixe était déclarée en Ile-de-France.

Caractéristiques cliniques

Le statut en matière d'antécédent de tuberculose était renseigné pour 86 % des cas (4 590/5 336). Parmi eux, 8,4 % avaient eu un antécédent de tuberculose traitée.

Parmi les cas déclarés pour lesquels la localisation de la maladie était renseignée, 74 % des cas (3 822/5 166) avaient une tuberculose pulmonaire isolée ou associée à d'autres localisations et 26 % des cas (1 344/5 166) avaient une tuberculose exclusivement extra-pulmonaire. Parmi les formes extra-pulmonaires, 28 % (370/1 344) avaient une forme respiratoire (pleurale ou ganglionnaire hilare). Les méningites tuberculeuses représentaient 1,9 % des cas déclarés soit 98 cas, dont 45 étaient associés à une forme pulmonaire de la maladie. Les méningites tuberculeuses chez des enfants de

moins de 5 ans étaient au nombre de 4 (2 enfants vaccinés, 2 non vaccinés).

L'information sur les résultats d'examens microscopiques directs de prélèvements respiratoires en début de traitement était renseignée pour 93,4 % des cas pulmonaires et le résultat de culture était renseigné pour 58 % des cas pulmonaires et 41 % des cas extra-pulmonaires (53 % de l'ensemble des cas, contre moins de 35 % avant l'année 2000). Le résultat de culture était positif pour 83 % (2 369/2 845) des cas pour lesquels l'information était disponible. Les cas contagieux (cas pulmonaires à microscopie positive ou à culture positive) représentaient 79 % des cas de tuberculoses pulmonaires déclarées et 57 % de l'ensemble des cas déclarés en 2006 (3 015/5 336). Parmi ces cas, les cas pulmonaires à microscopie positive étaient au nombre de 2 091.

Discussion

Les données épidémiologiques pour l'année 2006 font état d'une stabilisation de l'incidence de la tuberculose, avec une diminution de 1 % par rapport à l'année 2005. Par comparaison, la baisse sur la période 2000-2005 était de 4 % par an. Cependant, il est trop tôt pour conclure quant à un ralentissement de la décroissance de l'incidence compte-tenu des données actuellement disponibles. En effet, ceci pourrait être lié à une possible amélioration de l'exhaustivité de la déclaration obligatoire ces dernières années du fait de l'importante mobilisation autour de la tuberculose. Néanmoins, on ne dispose pas à l'heure actuelle d'informations qui permettraient de mesurer l'impact de cette mobilisation sur le niveau de déclaration. A l'inverse, certaines Ddass ont fait état cette année de difficultés à recueillir l'ensemble des déclarations de leur département. Il convient donc de sensibiliser encore d'avantage l'ensemble des intervenants (Clat, services et médecins déclarant, laboratoires) à l'importance de transmettre les informations à la Ddass qui est en charge de la surveillance et du contrôle de la tuberculose. La coordination entre Ddass et Clat n'est pas encore optimale dans un

certain nombre de départements du fait de la mise en œuvre récente de la recentralisation. Les Clat doivent être les partenaires privilégiés de l'amélioration de la surveillance, de par leur proximité avec les déclarants et leur connaissance des cas de tuberculose qui ont été signalés. L'articulation entre Ddass et Clat doit donc faire l'objet d'une attention particulière dans l'optique d'une amélioration significative de la surveillance épidémiologique. Dans l'interprétation des résultats épidémiologiques sur les taux de déclaration par lieu de naissance, il convient de rappeler que les données de population utilisées sont issues du recensement de 1999 et ne prennent donc pas en compte les changements dans les flux migratoires qui auraient pu avoir lieu depuis, ainsi que les personnes en situation irrégulière [1].

Quoiqu'il en soit, la situation épidémiologique est comparable à celle des années précédentes et place la France dans la catégorie des pays considérés à faible incidence de tuberculose [11]. Cependant, la situation épidémiologique ne peut être résumée à cette seule donnée. On note en effet un regroupement des cas en Ile-de-France et dans les autres zones urbaines ainsi qu'un risque de tuberculose élevé pour les personnes originaires d'Afrique subsaharienne et les personnes sans domicile fixe. Il est depuis longtemps reconnu que la tuberculose est une maladie fortement liée à la précarité économique et sociale, et les départements où l'incidence est la plus élevée sont ceux qui regroupent une part importante de populations socio-économiquement vulnérables [12]. Ainsi, la Guyane, la Seine-Saint-Denis et Paris restent les départements les plus touchés par cette maladie.

Le programme national de lutte contre la tuberculose vise à consolider la diminution de l'incidence de la tuberculose et à réduire les disparités, il fait donc une part importante à la réduction des disparités géographiques et socio-démographiques mises en évidence par la surveillance épidémiologique [13] (voir l'encadré). L'expérience new-yorkaise au début des années 1990 lors

Encadré Le programme de lutte contre la tuberculose / *Box* The tuberculosis control programme

La nécessité **d'un programme de lutte contre la tuberculose** est née de plusieurs constats : la baisse régulière de l'incidence moyenne nationale de la tuberculose cache de fortes disparités d'incidence sur le territoire et selon les groupes de population ; les pratiques de la lutte contre la tuberculose sont elles-mêmes variables et la lutte contre la tuberculose doit s'adapter aux évolutions tant épidémiologiques et sociodémographiques que des connaissances.

Le programme national de lutte contre la tuberculose 2007-2009, élaboré par un comité national associant l'ensemble des acteurs de la lutte antituberculeuse (experts, agences sanitaires, ministères concernés, assurance maladie et usagers), s'inscrit dans le contexte de la loi de Santé publique de 2004. Celle-ci a placé la lutte contre la tuberculose parmi les priorités de santé publique, en l'inscrivant parmi ses 100 objectifs : il s'agit, d'ici à 2008, de « stabiliser l'incidence globale de la tuberculose en renforçant la stratégie de lutte sur les groupes et zones à risque ».

Ce programme vise à consolider la diminution progressive de l'incidence de la tuberculose maladie et à réduire les disparités épidémiologiques. Il s'agit notamment d'atteindre les populations les plus exposées, d'assurer une prise en charge adaptée permettant une bonne observance des traitements, de maintenir la qualité de la prise en charge malgré la baisse de l'expérience liée à la baisse de l'incidence, de prévenir la transmission en milieu de soins et de maintenir le faible nombre de souches multi-résistantes. Il est construit autour de six axes et propose un pilotage régional de la lutte contre la tuberculose.

Les axes de travail identifiés comme prioritaires et qui constituent l'ossature du Programme de lutte contre la tuberculose sont :

- assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de tuberculose maladie ;
- améliorer le dépistage de la tuberculose ;
- optimiser l'approche vaccinale ;
- maintenir la résistance aux antibiotiques à un niveau faible ;
- améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose ;
- adapter le dispositif de lutte antituberculeuse aux nouveaux enjeux.

Les mesures proposées dans ce programme, jugées prioritaires, n'excluent pas la réflexion dans d'autres domaines, notamment celui de la recherche.

Pour plus d'information, www.sante.gouv.fr rubrique thématique « tuberculose ».

de la flambée épidémique est à ce titre éclairante quant aux moyens et actions à mettre en œuvre pour limiter la diffusion de la tuberculose au sein des populations les plus exposées [14]. L'accès à l'information et au système de soins (dépistage, traitement, accompagnement et suivi) de ces populations doit être amélioré, comme cela a été souligné dans des recommandations européennes sur le contrôle de la tuberculose dans les pays à faible incidence [15].

Il convient que le système de surveillance soit à même de fournir des informations valides pour la mise en place, le pilotage et l'évaluation des mesures de lutte anti-tuberculeuse, afin d'adapter au mieux les moyens disponibles à la situation épidémiologique locale et aux besoins des populations les plus exposées. C'est dans cette optique que des modifications de la surveillance ont été apportées en 2007, avec la mise en place de la déclaration obligatoire des issues de traitement et la modification de la fiche de déclaration initiale. Les informations sur les issues de traitement permettront de définir les groupes de populations qui sont à risque d'interrompre leur traitement pour leur proposer des mesures d'accompagnement et de suivi adaptées. Les nouvelles données de surveillance permettront également d'identifier les cas selon leur appartenance aux groupes soumis à la recommandation vaccinale, et contribueront ainsi à l'évaluation de la nouvelle politique vaccinale mise en place. Pour cela, de nouveaux outils d'évaluation de la couverture vaccinale seront mis en place. Ils devront, tout particulièrement, permettre de suivre cette couverture chez les enfants à risque élevé de tuberculose pour lesquels la vaccination est fortement recommandée. Les certificats de santé du 9^{ème} et du 24^{ème} mois vont être modifiés en ce sens. Cependant, plusieurs années seront nécessaires avant que ces nouvelles données soient disponibles. Dans l'intervalle, des enquêtes par sondage

après des principaux vaccinoteurs (médecins généralistes, pédiatres et médecins de PMI) seront effectuées périodiquement.

Si les données 2006 montrent une amélioration de la qualité des données recueillies, (notamment sur les résultats de culture), il est indispensable de continuer à sensibiliser l'ensemble des acteurs à l'intérêt de la déclaration obligatoire et de développer les outils de rétro-information pertinents garantissant la diffusion des informations auprès des partenaires de la lutte antituberculeuse. Il convient également d'être en mesure d'évaluer le système de manière plus réactive pour mieux caractériser les modifications de l'épidémiologie de la maladie. La surveillance doit contribuer à l'évaluation des politiques publiques mises en place et son amélioration est donc l'un des enjeux de la lutte antituberculeuse pour les années à venir.

Déclaration obligatoire de la tuberculose pour l'année 2006

Les données actualisées sont disponibles sur le site internet de l'Institut de veille sanitaire : www.invs.sante.fr/surveillance/tuberculose

Remerciements

A l'ensemble des cliniciens et biologistes déclarants ainsi qu'aux personnels des Ddass, des Conseils généraux et des Centres de lutte antituberculeuse pour leur contribution au recueil de données, ainsi qu'à Daniel Lévy-Bruhl pour sa contribution à la discussion.

Références

[1] Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2005. *Bull Epidemiol Hebd.* 2007; (11):85-9.
[2] Berger P, Saadjian M, Gevaudan MJ, Drancourt M. Épidémiologie de la tuberculose documentée à Marseille, 1998-200. *Bull Epidemiol Hebd.* 2003; (35):167-8.
[3] Che D, Cailhol J, Campese C, Decludt B. Épidémiologie de la tuberculose en Ile-de-France en 2001. *Rev Mal Respir.* 2004; 21:272-8.

[4] Loi 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique. (2004).
[5] Loi 2004-809 du 13 août 2004 relative aux libertés et aux responsabilités locales. (2004).
[6] Arrêté du 3 février 2006 portant création du Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose. (2006).
[7] Circulaire n° DGS/R11/2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et adolescents. (2007).
[8] Brousse C, de la Rochère B, Massé E. Hébergement et distribution de repas chauds. Le cas des sans-domicile. *Insee Première.* 2002; (823):1-4.
[9] Cailhol J, Che D, Jarlier V, Decludt B, Robert J. Incidence of tuberculous meningitis in France, 2000: a capture-recapture analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 Jul; 9(7):803-8.
[10] Allenbach D, Montagnier B, Souche A, Valier N, Weill A, Chinaud F, et al. La population traitée par médicaments antituberculeux en 2003 : les données du régime général de l'Assurance maladie. *Rev Med Ass Mal.* 2005; 35(4):223-32.
[11] EuroTB, National coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2005. Saint-Maurice: InVS, 2007.
[12] Mission d'information sur la pauvreté et l'exclusion sociale en Ile-de-France. Pauvreté et précarité en Ile-de-France en 2003. http://www.idf.pref.gouv.fr/mipes/documents/document_pauvrete_prekarite_fevrier05.pdf, consulté le 24 janvier 2007.
[13] Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose. Programme de lutte contre la tuberculose en France 2007-2009. www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/tuberculose/prog_tuberculose_2007_20_09.pdf, consulté le 24 janvier 2007.
[14] Coker R. Lessons from New York's tuberculosis epidemic. Tuberculosis is a political as much as a medical problem and so are the solutions. *BMJ.* 1998; 317(7159):616.
[15] Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J.* 2002; 19(4):765-75.

Les nouveaux antituberculeux

Nicolas Veziris (veziris@chups.jussieu.fr)^{1,2}, Vincent Jarlier^{1,2}

1 / Bactériologie-hygiène, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France 2 / Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, Paris, France

Résumé / Abstract

Le traitement antituberculeux actuel n'est pas satisfaisant du fait de sa longueur (six mois), de sa complexité (quatre médicaments) et de son inefficacité sur les souches multirésistantes. Or, après plus de 40 ans sans aucune nouvelle molécule, de nombreux nouveaux antituberculeux sont en développement. Certains sont des dérivés de familles déjà connues, comme les fluoroquinolones et les rifamycines, d'autres appartiennent à de nouvelles familles, comme les diarylquinolines. Ces molécules permettent d'envisager une simplification du traitement de la tuberculose à bacilles sensibles (durée totale plus courte, administration hebdomadaire des médicaments). De plus les nouvelles classes d'antituberculeux peuvent également avoir une activité sur les bacilles multi- et ultrarésistants.

Mots clés / Key words

Médicaments antituberculeux / Anti-tuberculosis drugs

The new anti-tuberculosis drugs

The current treatment of tuberculosis is not satisfactory because of its length (six months), its complexity (four drugs) and its ineffectiveness on multidrug resistant strains. But after more than 40 years without any new molecule, many drugs are under development. Some are derivatives of families already known as fluoroquinolones and rifamycines, others belong to new families such as diarylquinolines. These molecules open the track for a simplification of treatment of drug sensitive tuberculosis (shortening total length of treatment, weekly administration of drugs). In addition, the new families of antituberculosis drugs may also have an activity on multidrug resistant and extensively drug resistant bacilli.

Introduction

Le schéma thérapeutique actuel de la tuberculose recommandé par l'OMS (deux mois de quadrithérapie isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide, suivis de quatre mois de bithérapie isoniazide, rifampicine), permet en théorie de guérir 95 % des malades tuberculeux. Pourtant, on compte dans le monde encore deux millions de morts par an dus à cette maladie. En effet, l'efficacité du traitement antituberculeux sur le terrain est réduite du fait de sa complexité (quatre antibiotiques), sa durée (six mois) et son inefficacité sur les souches multirésistantes (400 000 nouveaux cas tous les ans dans le monde) [1].

De nouveaux antituberculeux sont donc nécessaires. Le nouvel antituberculeux « idéal » devrait permettre de simplifier le traitement grâce à : 1) un profil pharmacocinétique permettant une prise intermittente (une fois par semaine), ce qui faciliterait l'organisation du traitement ; 2) une activité accrue permettant de raccourcir la durée totale du traitement ; 3) une efficacité sur les souches multirésistantes.

Alors que le dernier antituberculeux majeur, la rifampicine, a été découvert il y a 40 ans [2], nous avons vu apparaître depuis quelques années plusieurs molécules antituberculeuses très prometteuses de par leur mécanisme d'action, leur activité *in vitro* ou leurs propriétés pharmacocinétiques.

Nous allons passer en revue ces nouveaux antituberculeux en abordant d'abord ceux qui sont déjà commercialisés, puis ceux en développement, des plus avancés jusqu'à ceux qui n'en sont encore qu'au début de leur développement.

Rifamycines

La rifapentine est une rifamycine qui partage le même mécanisme d'action que la rifampicine, c'est-à-dire l'inhibition de l'ARN polymérase qui conduit à la mort cellulaire. Elle a un profil pharmacocinétique très différent du fait d'une demi-vie bien plus longue que la rifampicine : 15 heures au lieu de deux [2]. C'est sur cette caractéristique que se basent des essais cliniques de traitements administrés une seule fois par semaine. Deux essais ont permis d'étudier en particulier l'efficacité d'un traitement comportant rifapentine et isoniazide administré une fois par semaine pendant la phase de continuation. Malheureusement, ces deux études ont montré que chez les patients les plus bacillaires et les plus immunodéprimés un tel traitement pouvait conduire à la sélection de bacilles résistants aux rifamycines [3-5]. Cette sélection est probablement rendue possible par la demi-vie beaucoup plus courte de l'isoniazide, qui entraîne de fait une monothérapie effective par rifapentine pendant plus de la moitié de la semaine [6].

Il faut donc, pour pouvoir utiliser la rifapentine, trouver un antibiotique compagnon qui ait une demi-vie équivalente [7] ou l'utiliser dans des conditions à faible risque de sélection de mutants résistants, comme l'infection tuberculeuse latente [8]. L'autre piste de développement des rifamycines est une augmentation de la posologie quotidienne administrée. Il a en effet été montré avec la rifampicine et avec la rifapentine que leur activité bactéricide était accrue si on augmentait la posologie

[9]. Il reste maintenant à évaluer la tolérance de ces posologies accrues à long terme.

La rifapentine a obtenu aux États-Unis l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement hebdomadaire de la tuberculose durant la phase de continuation, à condition que les cultures soient négatives à l'issue des deux premiers mois.

Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques inhibant l'ADN gyrase, qui est une enzyme impliquée dans la topologie de l'ADN. L'activité antituberculeuse des fluoroquinolones a été mise en évidence dès le début des années 1980. L'ofloxacine, administrée en quasi-monothérapie chez des malades infectés par des bacilles résistants aux antituberculeux classiques, a permis la diminution de la population bacillaire et la sélection de mutants résistants, preuve d'une activité bactéricide [10]. Les fluoroquinolones sont devenus des antibiotiques essentiels pour le traitement des tuberculoses à bacilles multirésistants et plusieurs études ont montré que leur utilisation intégrée à des combinaisons de plusieurs antibiotiques constituait, dans ces situations, un facteur de bon pronostic et permettait d'obtenir des guérisons dans 51 à 77 % des cas [11]. Les tuberculoses multirésistantes, qui sont de plus résistantes aux fluoroquinolones, sont quasiment impossibles à traiter [12], ce qui souligne *a contrario* l'importance des fluoroquinolones. S'agissant de la tuberculose à bacilles sensibles, un essai thérapeutique avait montré que la quadrithérapie isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et ofloxacine administrée pendant trois mois, suivie d'une bithérapie d'isoniazide et rifampicine durant un mois (quatre mois au total) n'entraînait que 4 % de rechutes [13]. Malheureusement, dans cet essai, il n'y avait pas de bras témoin.

Avec l'arrivée d'une nouvelle génération de fluoroquinolones, les 8-méthoxy fluoroquinolones, qui ont des concentrations minimales inhibitrices sur *M. tuberculosis* plus basses que l'ofloxacine, il est devenu envisageable d'inclure ces molécules dans le traitement de la tuberculose à bacilles sensibles afin d'en augmenter l'activité et de pouvoir ainsi réduire la durée du traitement. Parmi les 8-méthoxy fluoroquinolones, deux sont particulièrement prometteuses : la moxifloxacine et la gatifloxacine. Des données obtenues chez la souris ont en effet suggéré la possibilité de réduire la durée du traitement de 6 à 4 mois grâce au remplacement de l'isoniazide par la moxifloxacine [14]. Chez l'homme, ces 8-méthoxy fluoroquinolones ont une activité bactéricide durant la première semaine (« *early bactericidal activity* ») proche de celle de l'isoniazide [15]. Des essais pour évaluer chez l'homme la possibilité de réduire la durée du traitement grâce à ces molécules sont en cours. Les premiers résultats (cultures après deux mois de traitement) sont un peu contradictoires et semblent indiquer que les fluoroquinolones utilisées augmentent effectivement l'activité du traitement, mais qu'il n'est pas certain que cela permette une réduction significative de la durée totale du traitement [16]. Des essais complémentaires ont commencé pour répondre à cette question. Parce que ces essais reposent sur le dénombrement des rechutes deux ans après la fin

du traitement, les résultats n'en seront pas disponibles avant plusieurs années.

Oxazolidinones

Cette nouvelle famille d'antibiotiques agit en inhibant la synthèse protéique. Une molécule de cette famille, le linézolide, a été essentiellement développée pour son action anti-staphylococcique. La concentration minimale inhibitrice du linézolide sur *M. tuberculosis* est de 0,5 mg/l [17]. Sachant que la concentration sérique au pic après une prise de 600 mg est d'environ 18 mg/l, le linézolide pourrait avoir une activité antituberculeuse chez l'homme comme démontré dans le modèle murin [18,19].

Chez l'homme, le linézolide a été inclus dans des régimes thérapeutiques de dernier recours chez des patients infectés par des souches multirésistantes et a contribué à la guérison. Cet antibiotique a beaucoup d'effets secondaires graves (myélosuppression, neuropathie, névrite optique, acidose lactique) qui vont probablement limiter son utilisation aux tuberculoses les plus sévères, à savoir les formes ultrarésistantes [20]. D'autres dérivés de cette famille en développement, comme le DA-7867, ont une activité antituberculeuse supérieure à celle du linézolide [21].

Diarylquinolines

Les diarylquinolines constituent une nouvelle famille d'antituberculeux au mécanisme d'action original : l'inhibition de l'ATP synthase [22]. Le R207910 (ou TMC207) est à ce jour la molécule la plus active de cette famille. Sa concentration minimale inhibitrice sur *M. tuberculosis* est basse (0,06 mg/l), proche de celle de l'isoniazide. Du fait de son mécanisme d'action nouveau, il n'y a pas de résistance croisée entre le R207910 et les autres antituberculeux. Le R207910 garde donc toute son activité sur les souches de *M. tuberculosis* résistantes aux antituberculeux, qu'elles soient multi- ou ultrarésistantes. L'évaluation de l'activité du R207910 *in vivo* dans le modèle murin a montré que lorsqu'il est utilisé seul, il est aussi actif que l'association des trois molécules du traitement standard (isoniazide, rifampicine et pyrazinamide). Lorsqu'il est ajouté à ces antituberculeux de première ligne, le R207910 permet de réduire la durée du traitement de la tuberculose murine de six à quatre mois [23]. Lorsqu'il est administré une fois par semaine, le R207910, qui a une demi-vie longue, a une activité bactéricide supérieure à celle de la rifapentine [24]. Le premier essai chez l'homme a montré qu'utilisé seul pendant une semaine, le R207910 avait une activité inférieure à celle de l'isoniazide [25]. Ce résultat est dû à la longue demi-vie du R207910 qui fait que son activité ne devient complète qu'au-delà de la première semaine de traitement. Un essai thérapeutique en cours en Afrique du Sud évalue l'apport du R207910 au traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants.

Nitroimidazolés

Deux molécules de cette famille ont une activité antituberculeuse significative : le PA-824 et l'OPC 67683 [26,27]. Le PA-824, le plus anciennement décrit, ne semble pas pouvoir améliorer l'activité du traitement de la tuberculose à bacilles sensibles.

En revanche, l'OPC 67683 est très actif *in vitro* et semble pouvoir raccourcir la durée du traitement *in vivo*. Une première évaluation chez l'homme n'a pas montré de supériorité de l'OPC 67683 par rapport à l'isoniazide. Un essai dans la tuberculose multirésistante est prévu.

Conclusion

Hormis les molécules présentées dans cette courte revue, il existe de nombreuses molécules en développement pour lesquelles des mises aux points ont été récemment publiées. Parmi elles, certaines appartiennent à des familles existantes (phénothiazines, bêta-lactamines, SQ109 dérivé de l'éthambutol...), d'autres font partie de familles entièrement nouvelles (pyrrole, nouveaux inhibiteurs de la synthèse de la paroi...) [28,29].

Au total, il apparaît qu'après 40 ans sans nouveaux antituberculeux, de nombreuses molécules sont en développement dont certaines déjà en phase 3. Néanmoins, la longueur des essais thérapeutiques dans la tuberculose fait que des modifications du traitement standard, si elles se justifient, n'interviendront pas avant plusieurs années.

Références

[1] Zignol M, Hossaini MS, Wright A, Weezenbeek CL, Nunn P, Watt CJ, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis*. 2006; 194(4):479-85.

[2] Vernon A. Rifamycin antibiotics, with a focus on newer agents. in : Tuberculosis, WN Rom and SM Garay, Eds, 2004, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; pp.759-72.

[3] Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman W, Cantazaro A, Chaisson R, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002; 360(9332):528-34.

[4] Tam CM, Chan SL, Kam KM, Goodall RL, Mitchison DA. Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of a 6-month regimen. Final report at 5 years: prognostic value of various measures. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002; 6(1):3-10.

[5] Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-

related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Tuberculosis Trials Consortium. Lancet*. 1999; 353(9167):1843-7.

[6] Weiner M, Burman W, Vernon A, Benator D, Peloquin CA, Khan A, et al. Low isoniazid concentrations and outcome of tuberculosis treatment with once-weekly isoniazid and rifapentine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(10):1341-7.

[7] Veziris N, Lounis N, Chauffour A, Truffot-Pernot C, Jarlier V. Efficient intermittent rifapentine-moxifloxacin-containing short-course regimen for treatment of tuberculosis in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(10): 4015-9.

[8] Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Barnes GL, Faulhaber JC, Coberly JS, et al. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(8):922-6.

[9] Diacon AH, Patientia RF, Venter A, van Helden PD, Smith PJ, McIlleron H, et al. Early bactericidal activity of high-dose rifampin in patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(8):2994-6.

[10] Tsukamura M, Nakamura E, Yoshii S, Amano H. Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280) on pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131(3):352-6.

[11] Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh ML, Goble M, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(10):1103-9.

[12] Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Laloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006; 368(9547):1575-80.

[13] Tuberculosis Research Centre (Indian Council of Medical Research), Chennai. Shortening short course chemotherapy: a randomised clinical trial for treatment of smear positive pulmonary tuberculosis with regimens using ofloxacin in the intensive phase. *Indian J Tuberculosis*. 2002; 49:27-38.

[14] Nuernberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, O'Brien RJ, Vernon AN, Chaisson RE, et al. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(3):421-6.

[15] Gosling RD, Uiso LO, Sam NE, Bongard E, Kanduma EG, Nyindo M, et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(11):1342-5.

[16] Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, Muzanye G, Engle M, Mosher AW, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. 174(3):p.331-8.

[17] Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Perez-Fernandez Turegano C, Garcia De Viedma D, Diaz-Infantes M, Marin-Arriola M, et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47(1):416-7.

[18] Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45(6):1843-6.

[19] Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43(5):1189-91.

[20] Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, Pérez-Eliás MJ, Cobo J, Tato M, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56(1):180-5.

[21] Vera-Cabrera L, Castro-Garza J, Rendon A, Ocampo-Candiani J, Welsh O, Choi SH, et al. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates to garenoxacin and DA-7867. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(10): 4351-3.

[22] Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Göhlmann HW, Neefs JM, Winkler H, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2005; 307(5707):223-7.

[23] Veziris N, et al. R207910 containing regimens display high sterilizing activity in the murine model of tuberculosis. in: 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007, Chicago.

[24] Veziris N, et al. R207910 is very active when administered once-a-week in murine tuberculosis. in: 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, Washington DC.

[25] Mc Neeley, DF. Update on TMC207: Recent advances in development. in: 37th Union World Conference on Lung Health, 2006, Paris.

[26] Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, Sherman DR, Arain TM, Langhorne MH, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*. 2000; 405(6789):962-6.

[27] Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazoaxazole derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. *PLoS Med*. 2006; 3(11):e466.

[28] Spigelman, MK. New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline. *J Infect Dis*. 2007; 196 Suppl 1:S28-34.

[29] Ballell L, Field RA, Duncan K, Young RJ. New small-molecule synthetic antimycobacterials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(6):2153-63.

Une enquête autour d'un cas de tuberculose contagieuse en milieu scolaire

François Blanc-Jouvan (f.blanc-jouvang@cg38.fr)¹, Brigitte Lalonde¹, Ariane Luneau¹, Marie Angèle Sparano², Michèle Fayard², Simone Boussoles², Sylvie Belle-Mery³, Patrick Benoît⁴, Françoise Larcher¹, Christian Briand¹, François-Paul Debionne⁵, Marie-Reine Mallaret⁶, Marie-Françoise Girard-Blanc¹

1 / Centre de lutte antituberculeuse, Conseil général de l'Isère, Grenoble, France 2/ Service de santé scolaire, Grenoble, France 3/ Service promotion de la santé des élèves de l'Inspection académique de l'Isère, Grenoble, France 4/ Ddass de l'Isère, Grenoble, France 5/ Santé publique et environnementale, Grenoble, France 6/ Unité d'hygiène hospitalière, CHU de Grenoble, France

Résumé / Abstract

Introduction – La découverte d'une tuberculose contagieuse dans une collectivité conduit à la réalisation d'une enquête qui peut parfois, par le nombre de personnes à informer et de cas contact à investiguer, nécessiter la constitution d'une cellule de crise et d'un groupe de travail élargi.

Matériel et méthode – Un cas de tuberculose laryngée a été mis en évidence chez une personne travaillant dans deux écoles, et en contact régulier avec plus de 200 enfants et 45 adultes. Après une information aux parents des enfants et aux adultes exposés, les bilans (intradermoréaction et radiographie pulmonaire) ont été réalisés en juin 2007 et septembre 2007.

Résultats – 194 des 208 enfants ainsi que 30 des 45 adultes devant bénéficier d'un dépistage ont bénéficié d'un bilan complet. Peu d'infections tuberculeuses latentes (11 enfants et 1 adulte) et aucun cas de tuberculose maladie n'ont été mis en évidence.

Discussion-Conclusion – La liste des personnes en contact avec le cas a vraisemblablement été trop large, mais il a semblé difficile d'être plus

Investigation about a case of contagious tuberculosis in a school

Introduction – A case of contagious tuberculosis in a specific population requires to be investigated and a specific crisis unit, with an extended working group, needs sometimes to be created due to the high number of persons to inform and contact cases.

Material and method – A case of laryngeal tuberculosis was found in a person working in two schools, interacting with more than 200 children and 45 adults. Information was reported to the concerned parents and adults, and tuberculin skin test and chest radiography were conducted in June and September 2007.

Results – 194 of the 208 children and 30 of the 45 listed adults had complete investigation results. Only 11 children and 1 adult were found to be infected, but there was no case of tuberculosis.

limitatif compte tenu du public concerné. Cette enquête a pu être menée à bien grâce à la collaboration de plusieurs services des structures concernées et aux réunions de concertation régulières. La mise en place et la réalisation de cette enquête ont été riches en enseignements.

Discussion and conclusion – *The extent of potential contact was found to be too high, but this could not be avoided due to the nature of the concerned population. This study was successful thanks to the collaboration of many services from different structures and to the regular meetings. Design and outcomes of this study led to very valuable information.*

Mots clés / Key words

Tuberculose laryngée, école primaire, investigation, intradermoréaction / *Laryngeal tuberculosis, primary school, investigation, tuberculin test*

Introduction

La systématisation des enquêtes autour des cas de tuberculose est l'une des recommandations du programme de lutte contre la tuberculose en France [1]. La recherche de cas de tuberculose maladie et d'infections tuberculeuses latentes (ITL) parmi des contacts d'un malade contagieux est une des actions majeures de la lutte antituberculeuse. Cette recherche doit être systématique, mais certaines données ponctuelles indiquent que ces recommandations sont peu appliquées. Une étude menée en 2003 en France auprès des 100 Centres de lutte antituberculeuse (Clat) montrait que moins de 15 % des centres réalisaient systématiquement toutes les enquêtes autour d'un cas et que les pratiques différaient fortement d'un département à l'autre [2]. Les modalités des investigations ont depuis été reprises dans un rapport du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) de mars 2006 [3]. Dans ce contexte, nous détaillons et analysons un travail récent piloté par le Clat de l'Isère en collaboration avec les services médicaux et non médicaux concernés, en essayant d'identifier les points clés à prendre en compte pour garantir l'efficacité des investigations.

Description du signalement

Le Clat de l'Isère est averti début juin 2007 d'un prélèvement positif pour *Mycobacterium tuberculosis* chez une femme de 48 ans, suivie en ambulatoire dans les suites d'une greffe de rein et se plaignant depuis plusieurs semaines d'une dysphagie haute. Une lésion tuberculeuse laryngée est évoquée lors d'une consultation chez un médecin ORL, qui organise une hospitalisation immédiate en isolement au CHU de Grenoble. La radiographie pulmonaire est normale et le prélèvement d'expectoration confirme la suspicion clinique.

Méthode d'investigation

Un des médecins du Clat se rend immédiatement auprès du cas pour établir la liste de ses contacts familiaux, professionnels (activités dans une cantine d'une école et une garderie d'une autre école de la ville, garde d'enfant chez des particuliers) et soignants, devant faire l'objet d'un dépistage selon les recommandations [3,4]. Parallèlement, une cellule de crise est constituée avec les médecins du Clat, le médecin inspecteur de santé publique de la Ddass, les médecins scolaires, les médecins du travail de la ville et du rectorat, le médecin en charge de la santé publique à la ville de Grenoble, la directrice des services des cantines scolaires.

Une visite à la cantine permet d'établir précisément la liste des contacts (le cas y servait les repas et surveillait les enfants scolarisés en primaire). Simultanément, des réunions d'information sont organisées dans le courant de la semaine pour le personnel de la cantine et les enseignants de la première école, le personnel de la garderie et les enseignants de la deuxième école, et pour les

parents de chacun des établissements. Ces moments d'information ont tous été préparés par le Clat en concertation avec les directeurs des écoles et la cellule de crise. La conseillère municipale en charge de l'éducation et un inspecteur d'académie ont également été associés aux réunions. Il y est donné une information générale sur la tuberculose (infection latente et maladie), sur l'opportunité et la place des examens à faire pratiquer (intradermoréaction (IDR) et radiographie pulmonaire initiales puis à trois mois), les démarches à respecter (autorisations parentales, carnets de santé à fournir), les modalités proposées en cas de positivité des examens. Les parents sont informés des dates retenues pour ces investigations et les réponses sont apportées à leurs nombreuses questions. Une attention toute particulière est apportée au respect de la confidentialité quant à l'identité du cas source. Dans cette investigation, les critères d'infection tuberculeuse latente sont les suivants : IDR ≥ 10 mm chez les enfants et ≥ 15 mm pour les adultes, ou augmentation de plus de 10 mm par rapport à une IDR de référence, avec une radiographie pulmonaire normale. Un traitement préventif est proposé pour toutes les ITL (mot au médecin traitant ou prescription du Clat).

Une cellule spéciale est créée pour les relations avec la presse (médecin inspecteur de la Ddass et chef de service du Clat).

L'organisation des investigations

Le directeur et les enseignants ont récupéré les autorisations parentales et les services municipaux ont assuré le transport des enfants de la cantine en bus jusqu'au Clat, encadrés par les animateurs et enseignants. Le personnel du Clat ainsi que trois infirmières et trois médecins de PMI ont été mobilisés pour effectuer et lire les IDR. Pour la garderie, les enfants, plus jeunes, ont été dirigés vers un centre de radiologie voisin de l'école (avec facturation des clichés au Clat), et les IDR ont été faites et lues sur place par le personnel du service. Les radiographies des adultes ont été réalisées au Clat. Une synthèse de toutes les données a été faite dans un premier temps en interne, puis avec les médecins de la cellule de crise. Pour les enfants, les résultats des IDR ont été notés sur les carnets de santé ; pour les adultes, les résultats des IDR ont été donnés personnellement par oral (et inscrits sur les éventuels carnets de santé ou sur une fiche de vaccination) en même temps qu'était rendue la radiographie. Les médecins scolaires se sont chargés de restituer les clichés radiologiques aux parents et de les prévenir en cas d'ITL ou d'une tuberculose maladie. Toutes ces démarches ont été accomplies dans le respect des obligations de confidentialité. Les personnes ou enfants dont les résultats étaient anormaux ont été orientés avec un mot d'information, selon leur choix, soit vers leur médecin généraliste, soit vers le Clat. Un retour d'information a été demandé pour les personnes consultant

leur médecin avec un formulaire type, une enveloppe T, et pour les enfants infectés, un formulaire de la déclaration obligatoire.

En même temps qu'ont été transmises les données des examens, les adresses pour l'envoi du rappel du bilan à trois mois ont été recueillies compte-tenu des changements possibles liés à la période de vacances scolaires (déménagement, changement d'établissement, non-renouvellement de contrat pour certains animateurs...). Un courrier a été envoyé à toutes les personnes exposées début septembre par les services de médecine scolaire ou professionnelle en cause (par les médecins du rectorat pour les enfants en 6^{ème}, le médecin de santé scolaire responsable pour les enfants ayant changé d'établissement). Les courriers ont été envoyés, pour les personnes qui ne se sont pas présentées aux examens et pour lesquelles nous n'avons pas reçu de résultats, par chacune des structures concernées. Ces relances ont été également téléphoniques lorsque cela était possible.

Résultats

Les contacts

En prenant en compte la période de trois mois précédant le diagnostic et des huit heures de temps cumulé dans la même pièce, ont été retenus comme contacts étroits de la patiente tous les enfants (186) fréquentant la cantine des écoles primaires (quel que soit le nombre de jours de fréquentation), tout le personnel de restauration et les animateurs soit 30 adultes (compte-tenu de l'exiguïté des locaux), tous les enfants fréquentant la garderie (22) ainsi que les 15 adultes participant à cette activité, les membres de la famille chez qui la patiente était intervenue (2 adultes, 1 enfant), son conjoint et ses 4 enfants.

En milieu hospitalier, 12 patients et 4 membres du personnel ont bénéficié d'une proposition de suivi en raison d'un contact avec le cas source en mars 2007. Le médecin ORL a également été averti par courrier des investigations à faire.

Réunions d'information

Tous les membres du personnel ont assisté aux réunions, ainsi que de nombreux parents (150 pour les 186 enfants de la cantine et 50 pour les 112 enfants de l'école dont 22 étaient concernés par la garderie).

Bilans cliniques

Concernant l'école, 182 des 186 enfants (98 %) en contact avec le cas et 21 membres du personnel sur 30 (70 %) ont bénéficié d'un bilan initial complet. Au total, 4 enfants (2 %) et un adulte (5 %) répondaient aux critères d'ITL. Parmi les 182 enfants, 172 enfants (94 %) avaient un antécédent de vaccination par le BCG, ainsi que tous les adultes vus en consultation.

Concernant la garderie, 21 des 22 enfants (95 %) et 13 des 15 (87 %) membres du personnel ont

bénéficié d'un bilan initial complet sans aucune ITL décelée (tableau). Parmi ces 21 enfants, 19 (90 %) avaient un antécédent de vaccination par le BCG ainsi que tous les adultes vus en consultation.

Très peu d'IDR de référence ont été retrouvées : 19 des 182 enfants et 4 des 21 adultes pour l'école 1, aucun des 21 enfants et 7 des 13 adultes pour l'école 2. Vingt-neuf Monotests® positifs et 2 réactions IDR notées en croix ont été retrouvés sur les carnets de santé et se sont révélées inutiles à titre d'information.

En septembre, 177 des 182 enfants (97 %) de l'école ont bénéficié de leur deuxième bilan complet, 18 membres du personnel ont été revus pour leurs radiographies pulmonaires et 14 ont eu une nouvelle IDR (pas de nouvelle IDR réalisée si la première IDR était > 10 mm). Au total, 7 ITL ont été trouvées parmi les enfants, et une parmi les adultes. Concernant la garderie, 17 des 22 enfants ont bénéficié d'un bilan complet à trois mois, 12 membres du personnel ont été revus pour leurs radios et 8 ont eu une nouvelle IDR ; aucune ITL n'a été décelée (tableau).

Tous les enfants de l'école présentant une ITL étaient scolarisés en grandes sections (10 en CM1-CM2 et 1 en CE2) ; classes surveillées plus étroitement par la patiente compte-tenu de leur agitation pendant les repas à la cantine.

Aucune information complémentaire concernant les adultes et enfants n'ayant pas répondu aux relances par courrier et téléphone n'a pu être recueillie.

Les 12 patients du CHU identifiés comme cas contacts ont bénéficié par le Clin d'un suivi durant l'été (radiographie pulmonaire et Ellispot®). Un patient est décédé de cause intercurrente et aucune anomalie n'a été décelée chez les autres. Ce bilan sera complété en mars 2008 par sécurité (patients immunodéprimés). Parmi les 4 membres du personnel ayant bénéficié d'une proposition de suivi, un seul a réalisé un bilan complet ; ce bilan était normal.

Discussion

Le faible nombre d'infections dépistées et l'absence, à ce jour, de tuberculose maladie secondaire est surprenant par rapport aux normes habituelles [3,5,6]. Les contacts proches et répétés entre le cas index et les enfants à la cantine étaient probablement plus limités que ce qui nous a été rapporté et vraisemblablement absents à la garderie (très grand local). La ventilation de la salle de préparation des repas a vraisemblablement joué un rôle protecteur pour le personnel. Il nous a semblé, même rétrospectivement, difficile de faire des listes plus restrictives dans ce contexte d'enfants jeunes, de parents anxieux et de membres du personnel très proches les uns des autres.

Les nombreuses collaborations mises en place par le Clat ont permis de mener ce travail dans des conditions optimales. Les liens avec le laboratoire de bactériologie du CHU de Grenoble ont facilité un partage des informations en temps réel pour tous les prélèvements positifs, avec les coordonnées du médecin prescripteur qui a pu être ainsi

Tableau Résultats des bilans cliniques, France, juin et septembre 2007
Table Results of clinical check-ups, France, June and September 2007

Les contacts	Effectifs	Cas contact retenus	Bilan juin 2007			Bilan septembre 2007						
			Cas testés		Infections latentes	Tuberculoses maladie	Cas testés		Infections latentes	Tuberculoses maladie		
			N	%*	N	%*	N	%*	N	%*		
Sa propre famille	5	5	5	0	0	5	0	0	0			
Enfants école cantine	380	186	182	98	4	2	0	177	95	7	4	0
Personnel cantine	30	30	21	70	1	5	0	18	60	0	0	
Enfants garderie	22	22	21	95	0	0	0	17	77	0	0	
Personnel garderie	15	15	13	87	0	0	0	12	85	0	0	
Famille garde enfant	3	3	3	0	0	0	3	0	0	0		

* Les pourcentages sont rapportés aux nombres de cas contact retenus.

contacté rapidement. Dans le cas présent, ceci a contribué à engager le dépistage dans un délai très bref, avant la période de vacances scolaires imminente, d'organiser des réunions d'information avec les personnes concernées, et éviter ainsi la circulation d'informations erronées.

La concertation avec les équipes de médecine scolaire et du travail a permis de définir le rôle de chaque structure et la tenue de réunions de synthèse régulières a contribué à l'articulation entre elles.

L'aide des services de PMI a rendu possible la réalisation rapide des IDR en bénéficiant de personnel qualifié supplémentaire.

La collaboration avec le médecin inspecteur de la Ddass qui a pris en charge l'interface avec les médias a permis que les équipes sur le terrain se consacrent entièrement au dépistage.

Les réunions d'information ont été très importantes pour favoriser l'adhésion des personnes au dépistage et répondre aux interrogations. Cependant, différencier l'information selon le public ciblé (par exemple personnels de cantine et enseignants) aurait peut-être permis de mieux faire passer les messages, et de pouvoir laisser libre court aux questions plus facilement. Enfin une diffusion plus large de l'information, sans se restreindre au seul groupe des contacts étroits, semble souhaitable car certaines personnes, non concernées mais travaillant sur place, étaient en attente de renseignements.

Enfin, il faut noter une très faible participation des animateurs de cantine, ces personnes ayant souvent une activité très ponctuelle (une fois par semaine) et d'autres activités prenantes ; il convient d'imaginer des supports leur permettant d'avoir accès aux informations essentielles.

Il est apparu impossible d'associer l'ensemble des médecins traitants des enfants et du personnel, surtout dans les délais dans lesquels ont été réalisées ces investigations, et c'est la raison pour laquelle seuls les médecins des patients ayant une ITL ont été informés.

La collaboration avec le centre hospitalier aurait pu être plus effective car, cette structure ayant été citée comme lieu du diagnostic du cas index dans la presse, certaines familles ont cherché à y obtenir des informations complémentaires par téléphone.

Or le Clin n'ayant pas été associé à la cellule de crise, les démarches d'organisation de l'enquête étaient inconnues de ses membres ; c'est un point important à prendre en compte pour améliorer le dispositif en cas d'épisode similaire.

Conclusions

Seule la mise en commun de moyens humains nous a permis de mener à bien cette enquête concernant une grande cohorte, dont de nombreux enfants, et ce dans des délais relativement courts compte-tenu de la proximité des départs en vacances. Les nombreuses réunions de concertation ont permis d'articuler autour du Clat le déroulement du travail et la diffusion des informations tout en veillant à la confidentialité des données. Cette enquête a été riche en enseignements quant à l'organisation à mettre en place et aux partenaires à mobiliser. L'expérience acquise devra contribuer à l'amélioration constante des actions de lutte antituberculeuse dans le département et au-delà, par un partage permanent avec l'ensemble des acteurs de la lutte antituberculeuse en France.

Remerciements

A toute les personnes du Clat et de la PMI qui ont participé à cette enquête, au service de médecine du travail du CHU, et à Didier Che (Institut de veille sanitaire) pour son aide.

Références

- [1] Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose. Programme de lutte contre la tuberculose en France 2007-2009. 2007.
- [2] Fraise P, Chouaid C, Portel L, Antoun F, Blanc-Jouvan F, Dautenberg B. Tuberculosis control in France - evaluation of practice by a working group of the Société de Pneumologie de Langue Française. Rev Mal Resp. 2005 Feb; 22(1 Pt 1):45-54.
- [3] Groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. 24 mars 2006.
- [4] Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (2002-2003). Rev Mal Resp. 2003; 20(6):753-75106.
- [5] Madhi F, Fuhrman C, Monnet I, Atassi K, Poirier C, Housset B, Delacour T. Transmission of tuberculosis from adults to children in a Paris suburb. Pediatr Pulmonol. 2002; 34(3):159-63.
- [6] Trueba F, Haus-Cheymol R, Koeck J-L, Nombrier Y, Ceyriac A, Boiron S, Le Barbu M, Nicand E. Investigations autour d'un cas de tuberculose d'un soignant. Rev Mal Resp. 2006; 23:339-42.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédacteur en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Secrétaire de rédaction : Farida Mihoub, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Denise Antona, InVS ; Dr Catherine Buisson, InVS ; Dr Christine Chan-Chee, InVS ; Amandine Cochet, InVS ; Dr Sandrine Danet, Drees ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Dr Christine Jestin, Inpes ; Éric Jouglu, Inserm CépIdc ; Dr Bruno Morel, InVS ; Josiane Pillonel, InVS ; Dr Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.
 N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH rédaction

12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex
 Tél : 01 55 12 53 25/26
 Fax : 01 55 12 53 35 - Mail : redactionbeh@invs.sante.fr
 Tarifs 2007 : France et international 52 € TTC
 Institut de veille sanitaire - Site Internet : www.invs.sante.fr
Imprimerie : Maulde & Renou
 16-18, quai de la Loire - 75019 Paris