



TUBERCULOSE

La tuberculose est une maladie infectieuse aggravée par la malnutrition et la précarité. Transmissible par voie aérienne, l'infection tuberculeuse provoque une tuberculose-maladie (TM) environ dans 10% des cas, et jusqu'à 50% des cas selon l'âge et l'état de santé de la personne (notamment chez les jeunes enfants, ou en cas d'immunodépression). La tuberculose est une pandémie (épidémie à l'échelle mondiale, 1,5 million de morts en 2013), dont le dépistage, dont le dépistage reste justifié pour les exilés récemment arrivés en France et les migrants en situation de précarité. Le traitement dure au moins 6 mois.

ÉPIDÉMIOLOGIE

- **La tuberculose est due à une mycobactérie**, *Mycobacterium tuberculosis*, également appelé bacille de Koch (BK). Bien que tous les organes puissent être infectés, la tuberculose atteint le plus souvent le poumon, ce qui explique la transmission inter humaine par voie aérienne. Les autres localisations (« extra pulmonaires ») ne sont qu'exceptionnellement contagieuses.

- **L'infection tuberculeuse, qui résulte de l'inhalation de BK au contact d'un malade qui expectore/crache des bacilles, est le plus souvent latente et asymptomatique.** Lorsqu'elle associe des signes généraux (érythème noueux, conjonctivite phlycténulaire, sueurs), respiratoires, et/ou des anomalies radiologiques (adénopathies, infiltrat, caverne), elle doit être considérée comme une tuberculose maladie (TM) et traitée comme telle (*voir infra*). Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL) repose sur la positivité et l'interprétation des tests immunologiques IDR ou IGRA (*voir encadré*). Toute infection tuberculeuse récemment acquise risque d'évoluer vers une tuberculose maladie (TM), principalement durant les deux années suivant cette infection, mais ce risque persiste toute la vie, surtout si l'immunité s'affaiblit. Ce risque d'évolution vers la maladie est plus élevé chez les petits enfants, les adolescents et les immunodéprimés.



ATTENTION

les tests IGRA ne sont pas recommandés chez l'enfant de moins de 5 ans.

Il existe 2 types de tests immunologiques explorant les réponses immunes spécifiques :

l'intradermo réaction à la tuberculine (IDR). L'induration consécutive à une injection intradermique de tuberculine est mesurée après 72 heures, elle est positive si ≥ 5 mm. Une IDR moyennement positive (≥ 10 mm) doit être interprétée avec prudence (pas de traitement préventif systématique, excepté chez un enfant de moins de quinze ans qui n'aurait pas été vacciné par le BCG). Une IDR très positive (≥ 15 mm) chez les migrants de moins de 15 ans et non vaccinés justifie un traitement préventif.

les tests de détection de l'interféron gamma (test IGRA : QUANTIFÉRON®) reproduisent in vitro la première étape de la réaction immunologique au BK réalisée in vivo au cours d'une IDR. Réalisés à partir d'un prélèvement veineux, ces tests sont spécifiques du BK et ne sont donc pas modifiés par une éventuelle vaccination BCG antérieure.

Un test immunologique négatif ne peut toutefois exclure une TM ou une ITL, les résultats étant dépendants du statut immunitaire de la personne. Aucun des tests ne permet de différencier une infection ancienne d'une infection récente ni donner d'indication quant au risque d'évolution vers une TM.

- **Un tiers de la population mondiale est infectée par le BK**, dont 95 % dans les pays en développement. L'épidémie d'infection à VIH a considérablement augmenté l'incidence de la tuberculose dans certaines grandes villes d'Afrique subsaharienne. Le taux d'incidence mondiale est en légère baisse depuis 2006, avec de grandes disparités géographiques et sociales. En 2013, 56 % des 9 millions de nouveaux cas ont été enregistrés en Asie, mais l'Afrique subsaharienne compte la plus grande proportion de nouveaux cas par habitant (> 270 cas pour 100 000).

Les tuberculoses résistantes aux antibiotiques antituberculeux, et en particulier les formes MDR (*multidrug resistant*) résistantes aux médicaments les plus puissants, sont en augmentation et posent de difficiles problèmes de prise en charge en Europe de l'Est, en Asie centrale et du Sud et en Afrique subsaharienne, principalement mais non exclusivement chez les patients déjà traités pour tuberculose ou incarcérées. Elles sont également fréquentes chez les patients venant de Chine, du Pérou ou d'Afrique du Sud. OMS, Multidrug and extensively drug resistant TB (M/XDR TB), Global report surveillance and response, 2010, http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf



• **En France, le taux d'incidence de la tuberculose** diminue lentement mais régulièrement depuis des décennies. Il est de 7,6/100 000 en 2012, mais de fortes disparités subsistent : certaines zones géographiques (Île de France et Guyane) et certains groupes de populations sont beaucoup plus exposés, dont les personnes originaires de pays de forte endémie.

• **Dans l'observation du Comede (voir Exil et santé, p. 8),** les prévalences les plus élevées de la tuberculose maladie sont retrouvées parmi les exilés d'Afrique centrale (femmes 9, hommes 19), de Haïti (femmes 7, hommes 8) et d'Asie centrale (femmes 18, hommes 6).

DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE MALADIE

• **Diagnostic clinique :**

signes généraux communs à toutes les formes de la maladie : asthénie/fatigue et altération de l'état général, fébricule vespéral, sueurs nocturnes, inappétence, amaigrissement ;

signes de la tuberculose pulmonaire : bien qu'il existe des formes peu symptomatiques, on constate le plus souvent une toux d'abord sèche puis productive avec expectoration de plus en plus abondante. Une toux isolée depuis plus d'un mois doit faire pratiquer une radiographie de thorax. Quelquefois le début est aigu avec hémoptysie, pneumothorax, pleurésie, dyspnée.

les signes des localisations extra-pulmonaires ne sont pas spécifiques. Associés aux signes généraux, ils font évoquer une tuberculose ganglionnaire (adénopathies), une péricardite tuberculeuse (douleurs thoraciques, tachycardie, dyspnée), une atteinte hépatique ou péritonéale (douleurs abdominales, hépatomégalie, ascite), rénale (douleurs lombaires, dysurie, leucocyturie), méningée (céphalées, troubles psychiatriques), ostéo articulaire du rachis ou mal de Pott (douleurs rachidiennes), et multiviscérale (atteintes multiples).

• **Diagnostic radiologique.** Les manifestations radiologiques sont variables : nodules, opacités parfois excavées, infiltrats prédominant aux lobes supérieurs (notamment à droite) et postérieurs, adénopathies hilaires, épanchement pleural. Un semis de micronodules dans les deux champs pulmonaires évoque une miliaire tuberculeuse. La radiographie thoracique standard est suffisante dans la plupart des cas. Le scanner peut être utile pour affirmer ou préciser le diagnostic, notamment chez l'enfant, et évaluer les séquelles en fin de traitement.

Chez l'enfant, la TM peut être asymptomatique ou avec des symptômes peu spécifiques mais dont la persistance justifie la recherche d'un malade tuberculeux dans son entourage. Les formes graves (méningite et miliaire) sont plus fréquentes chez le jeune enfant et prévenues par le BCG.

**• Le diagnostic formel de la tuberculose est bactériologique.**

Les examens bactériologiques permettent d'identifier le BK et, grâce à l'antibiogramme, de s'assurer de la sensibilité au traitement. Deux méthodes de référence sont réalisables dans tous les laboratoires :

l'examen microscopique direct permet d'identifier le BK en tant que bacille acido alcool résistant (BAAR par coloration de Ziehl Nielsen). Si le résultat est positif (BAAR+), le malade est bacillifère et contagieux. Si le résultat est négatif, la contagiosité est très faible.

la mise en culture sur milieu spécialisé (Lowenstein Jensen) s'impose dans tous les cas pour isoler un bacille non retrouvé à l'examen direct ou identifier une mycobactérie atypique et s'assurer par l'antibiogramme de la sensibilité au traitement. Les cultures en milieu solide se positivent en 2 à 8 semaines, et en 1 à 3 semaines en milieu liquide ;

de nouvelles techniques d'identification du type et/ou de détection de marqueurs génomiques de résistance peuvent être pratiquées dans des laboratoires spécialisés sur les cultures ou sur les prélèvements. Un nouveau test rapide d'amplification des acides nucléiques (GENEXPERT MTB/RIF®), réalisable en moins de 2 heures permet un diagnostic rapide des TM et la détection de la résistance à la rifampicine. Ce test est particulièrement indiqué pour des groupes de population où la prévalence de la tuberculose est très élevée. L'OMS recommande son utilisation et a mis en place des tarifs préférentiels dans les pays à faibles revenus ;

les prélèvements se font sur les expectorations pour la tuberculose pulmonaire (3 jours consécutifs le matin au réveil). En cas de recueil impossible ou de résultat négatif à l'examen direct, il faut réaliser un tubage gastrique le matin au réveil ou une fibroscopie bronchique ;

si une localisation extra-pulmonaire est suspectée, la recherche de BK peut être faite dans les urines (3 jours consécutifs), ou à l'hôpital par ponction lombaire, hémoculture, biopsie...

• Chez les patients vivant avec le VIH, les signes cliniques et bactériologiques dépendent du niveau d'immunité (voir p. 431) :

si $CD4 > 500/mm^3$, les signes sont les mêmes que pour le sujet immunocompétent ;

si $CD4$ entre 200 et $500/mm^3$, IDR+ et les formes pulmonaires restent les plus fréquentes ;

si $CD4 < 200/mm^3$, IDR souvent négative et si les formes



extra pulmonaires dominant, l'altération de l'état général est souvent profonde et la dissémination n'est pas rare. L'atteinte par mycobactérie atypique (*avium*, *xenopi*) est dans ce cas très fréquente.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

- **L'hospitalisation est justifiée devant une altération de l'état général, une contagiosité** ou une résistance au traitement.

Le traitement ambulatoire est possible lorsqu'il n'y a pas de BAAR à l'examen direct, quand l'état général est préservé et en l'absence d'autre affection. Au delà des examens clinique, radiologique, bactériologique et de l'IDR, le bilan initial comprend NFS, VS/CRP, ASAT ALAT, créatininémie, uricémie, et sérologie VIH avec l'accord du patient.

- **Le traitement de la tuberculose-maladie dure habituellement 6 mois**, et peut être prolongé par des équipes spécialisées dans certaines formes extra pulmonaires notamment neuro méningées. Il associe toujours plusieurs antibiotiques. Il doit débuter sans délai pour un malade bacillifère (BAAR+). Il peut être débuté malgré des résultats BAAR si le clinicien dispose d'éléments suffisants.

La quadrithérapie négative les prélèvements dans la majorité des cas en 2 à 3 semaines. Le malade hospitalisé peut alors sortir sans risque de contaminer son entourage. Le traitement anti tuberculeux doit être pris à jeun en une seule prise :

- isoniazide 5 mg/kg/j. x 6 mois (RIMIFON®);
- rifampicine 10 mg/kg/j. x 6 mois (RIFADINE®);
- pyrazinamide 30 mg/kg/j. x 2 mois (PIRILENE®);
- ethambutol 20 mg/kg/jour x 2 mois (DEXAMBTOL®);

Les formes combinées, plus simples à prendre, favorisent l'observance et diminuent le risque de résistance (laquelle est le plus souvent due à la prise anarchique des médicaments);

- RIFATER® [cp 50 mg isoniazide + 120 mg rifampicine + 300 mg de pyrazinamide];
- RIFINAH® [cp 150 mg isoniazide + 300 mg rifampicine].

Centres de lutte anti-tuberculeux (CLAT)

Dans le cadre de la lutte antituberculeuse, chaque département est doté d'un CLAT qui effectue gratuitement les missions suivantes pour tous les patients (art. L 3112 CSP) :

- le dépistage de la tuberculose et l'investigation dans l'entourage du patient infecté;

- le suivi médical des patients atteints, la délivrance des médicaments et la vaccination par le BCG.



Surveillance du traitement d'une tuberculose pulmonaire

	J1	J10-J15	J30	M2	M4	M6
Consultation	•	•	•	•	•	•
Bactériologie	•	si BAAR+, contrôle à J10-J15		contrôle si initialement BAAR+		contrôle si initialement BAAR+
Radio thorax	•	(•)	(•)	(•)	(•)	•
ASAT-ALAT	•	•	•	si anomalie		
Uricémie	•	•				
Ex. ophtalm.	•	si éthambutol		si éthambutol		
Créatininémie	•	•				

En cas de multi-résistance (BK résistant au minimum à isoniazide et rifampicine), le traitement doit être conduit en milieu spécialisé. Il fait appel aux antituberculeux de deuxième ligne encore actifs.

• **Le traitement permet la guérison à condition d'être bien conduit.** Il nécessite donc une bonne observance pour être efficace. L'instauration d'une relation de confiance et la diffusion d'une information adaptée favorise la participation du malade et diminue les taux d'échec et d'abandon. Des explications simples doivent être données, en sollicitant si nécessaire l'aide d'un interprète professionnel. Les modalités du suivi sont définies avec le malade, pour toute la durée du traitement. Il peut s'avérer nécessaire de s'assurer quotidiennement de la prise effective des médicaments. Il est important d'identifier régulièrement les obstacles à l'observance (personnels, familiaux, administratifs, financiers, etc.), et de mettre en place les actions d'accompagnement adapté social (*voir infra*) et médical (prise en charge d'une addiction, d'une pathologie psychiatrique, etc.). Les patients ayant des difficultés d'observance doivent être signalés au CLAT.

• **La surveillance après guérison dure de 12 à 24 mois,** avec suivi clinique et radiologique. Les consultations de suivi devraient au minimum avoir lieu aux 9^e, 12^e et 18^e mois avec une radio de contrôle au 18^e mois.

PRISE EN CHARGE MÉDICO-SOCIALE

- **La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire (DO) :**

le médecin doit effectuer le signalement sans délai et par tout moyen de tout cas de TM chez l'adulte ou l'enfant et de tout cas d'ITL chez l'enfant de moins de 15 ans auprès du médecin de l'ARS et du CLAT du lieu d'exercice. Ce signalement urgent et nominatif (téléphone, fax) permet d'organiser éventuellement une enquête dans l'entourage du cas signalé ;

chaque cas de tuberculose confirmée doit également être notifié par une fiche de déclaration obligatoire (DO, fiche accessible sur https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_13351.do), transmise à l'ARS du lieu d'exercice, où elle est anonymisée et adressée à l'Institut national de veille sanitaire (InVS) à des fins épidémiologiques. Depuis 2007, un an après le début d'un traitement antituberculeux, il est obligatoire de déclarer le devenir de chaque patient (traitement achevé, interrompu, perdu de vue, transféré, décédé ou toujours sous traitement).

- **Les difficultés de prise en charge sont inhérentes à la précarité socio-administrative :** statut, protection maladie et conditions d'hébergement (*voir Exil et santé, p. 8*). Outre un accompagnement social toujours nécessaire, le recours à un interprète professionnel est parfois indispensable lors des premières consultations. Le suivi médical d'un patient tuberculeux nécessite de contacter rapidement chaque patient ayant manqué un rendez vous, ce qui nécessite que le service médical traitant dispose des coordonnées du patient (adresse et numéro de téléphone). La gratuité de la prise en charge en CLAT ne dispense en aucun cas de la nécessité d'obtenir une protection maladie intégrale, si besoin en admission immédiate CMU C ou instruction prioritaire AME, procédures accélérées de la demande d'instruction (*voir Conditions de l'accès aux soins, p. 170*).

- **Aspects médico-juridiques et droit au séjour des étrangers malades** (*voir Rapport médical pour le droit au séjour, p. 312*).

En raison de la gravité de la maladie, de la nécessité d'un traitement régulier et onéreux et de son potentiel épidémique, les étrangers « sans papiers » atteints de tuberculose doivent être protégés contre l'éloignement durant la période du traitement et de la surveillance post thérapeutique. La personne qui souhaite demander une régularisation doit être



informée du caractère temporaire et précaire des titres délivrés jusqu'à la fin de la prise en charge, les préfectures délivrant souvent dans ce cas des autorisations provisoires de séjour (APS) sans autorisation de travail.

PRÉVENTION ET DÉPISTAGE

- **L'enquête et le dépistage de l'entourage du malade (famille, hébergeant, foyers)** doivent être faits par les CLAT avec l'aide du médecin traitant, du médecin scolaire ou du médecin du travail. Toutes les personnes ayant été en contact rapproché pendant plusieurs heures (en temps cumulé) avec le malade quand il était contagieux doivent être convoquées et dépistées, et ce d'autant plus que le malade était bacillifère et que ces personnes sont elles mêmes fragiles (enfants, immunodéprimés). Ce dépistage repose sur l'examen clinique, l'I DR/test IGRA, et la radiographie de thorax. En fonction des résultats du dépistage, la conduite à tenir va de la simple surveillance à la mise en route d'un traitement d'une TM ou d'un traitement d'ITL qui est le plus souvent une chimio prophylaxie par isoniazide ± rifampicine (pour une durée de 3 mois), dont l'hépatotoxicité doit être prise en compte. La surveillance est préconisée pendant 24 mois.

- **Quand dépister et traiter une ITL ?**

- chez les enfants migrants de moins de 15 ans provenant d'un pays où l'incidence de la tuberculose est élevée;

- lors d'une enquête autour d'un cas, car les ITL alors découvertes ont plus de risque d'être récentes;

- chez les adultes migrants provenant d'un pays à forte incidence de tuberculose, s'ils présentent des images radiologiques séquellaires de tuberculose non ou mal traitée auparavant (après avoir éliminé une tuberculose maladie active);

- avant un traitement anti TNF.

Chez les nourrissons de plus de 12 semaines, le traitement de l'ITL est recommandé dans tous les cas. Le traitement de l'ITL de l'adulte est plus discuté car il est rarement possible de dater le début de l'infection chez des exilés originaires de pays de forte endémie.

- **Vaccination par le BCG.** En juillet 2007, l'obligation de vaccination par le BCG en France a été remplacée par une forte recommandation de vaccination des enfants de moins de 15 ans les plus exposés, notamment les enfants résidants



en Île de France et en Guyane et les enfants nés ou dont au moins l'un des parents est originaire d'un pays de forte endémie tuberculeuse.

• **Dépistage systématique de la tuberculose pulmonaire.**

Le risque de développer une tuberculose maladie est plus important dans les premières années suivant l'arrivée en France. La radiographie thoracique de face fait partie du bilan de santé indiqué pour tous les migrants récemment arrivés en France (*voir p. 325*). Elle est recommandée pour les sujets âgés de plus de 15 ans et peut être pratiquée dès l'âge de 11 ans. Pour les jeunes de moins de 15 ans et de plus de 5 ans, les tests immunologiques IDR et/ou test IGRA sont recommandés pour le dépistage de l'infection tuberculeuse, qu'ils aient été ou non vaccinés par le BCG. Le dépistage systématique est recommandé annuellement pendant les 2 premières années de résidence en France.

LA LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

• **La lutte contre la tuberculose relève de l'État (art. L 3112-**

2 CSP, Code de la santé publique), qui peut passer une convention avec les départements qui souhaitent conserver des activités dans ce domaine. La vaccination, le suivi médical et la délivrance des médicaments sont gratuits lorsque ces actes sont réalisés par un hôpital ou une structure de type centre de santé. Ils sont pris en charge à 100 % par l'assurance maladie, ainsi que la complémentaire CMU et l'AME. Les centres de lutte contre la tuberculose (CLAT) effectuent gratuitement les missions suivantes (art. L 3112 1 et suiv., L 3811 2 CSP) :

- le dépistage autour d'un cas de tuberculose ;
- le dépistage ciblé dans les groupes à risque ;
- le bilan, le traitement et le suivi médical ;
- la vaccination par le BCG ;
- l'information et l'éducation pour la santé.

• **Ces missions sont souvent assurées au sein de centres préventifs polyvalents, de centres ambulatoires ou de consultations hospitalières dédiés à la tuberculose.**

Les principales recommandations pour la pratique de la lutte antituberculeuse sont regroupées dans les recommandations de prévention et de prise en charge du HCSP.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES, POUR EN SAVOIR PLUS

HAS, *Tuberculose active*, Guide Affection de longue durée, janvier 2007

InVS, *Tuberculose en France : la vigilance reste nécessaire*, BEH n° 24 25 du 12 juin 2012, www.invs.sante.fr

Ministère de la Santé, Recommandations relatives à la lutte antituberculeuse chez les migrants en France du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (2005) et celles de DGS groupe de travail « Tuberculose et migrants » (2005), www.sante.gouv.fr, accès par thème, maladie, tuberculose; www.sante.gouv.fr/23avisetrappportsdesgroupesdexpertsrelatifsala luttecontrelatuberculose.html

Société pneumologique de langue française, groupe tuberculose, www.splf.org, Tuberculoseet, philippe.fraisse@chru-strasbourg.fr en particulier pour les coordonnées mises à jour des centres de lutte antituberculeuse, www.toutsurlatuberculose.fr

Attention : le dépistage de la tuberculose pulmonaire constitue l'essentiel de la « visite médicale obligatoire » de l'Office français de l'immigration et de l'intégration (voir Ofii et arrêté du 11 janvier 2006, p. 29).

Visant les seuls étrangers « autorisés à séjourner en France », cette « visite » n'est donc pas effectuée chez les étrangers en séjour précaire (elle est parfois effectuée plusieurs années après l'arrivée en France lorsque l'étranger est admis à un titre de séjour stable). Dispositif de contrôle médical, il ne permet pas de développer des actions de préventions (**art. 100 Code de déontologie médicale, guide 2008**), et ne peut donc se substituer au bénéfice du bilan de santé à proposer dans les dispositifs de prévention et de soins avec le consentement des personnes (**guide 2008**).

- **L'évaluation au niveau national de l'activité des centres de lutte antituberculeuse doit être assurée régulièrement par l'État (ministère de la Santé)** via les ARS par le biais du recueil du bilan d'activité des CLAT ou hôpitaux conventionnés, ainsi que et par l'évaluation du plan national de lutte contre la lutte contre la tuberculose.