

Dépistage et traitement de l'infection tuberculeuse, vaccination BCG

Hans Rieder^a, Jean-Pierre Zellweger^b, Franco Daniele Quadri^c, Daniel Desgrandchamps^d

La tuberculose est tellement rare en Suisse qu'une recherche systématique de la maladie ou d'une infection dans la population générale n'a aucun sens du point de vue épidémiologique. Le dépistage doit au contraire se limiter aux personnes ou groupes de personnes qui présentent par rapport à la population locale un risque accru d'être infectées de nouveau ou de développer une infection ou une maladie tuberculeuse.

Personnes présentant un risque accru d'être nouvellement infectées

Une infection récente par *M. tuberculosis* est, par rapport à une infection dont l'acquisition remonte à longtemps auparavant, associée à un risque nettement accru d'évolution vers une tuberculose cliniquement manifeste [1]. Les personnes en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose du tractus respiratoire avec un frottis microscopique direct positif pour des bacilles acido-résistants, ont un risque accru de contracter une infection [2–4]. Il est donc indiqué de pratiquer un examen d'entourage après la découverte d'un nouveau cas de tuberculose pulmonaire, bronchique ou laryngée, surtout si le cas nouvellement découvert présente un résultat positif à l'examen microscopique direct des expectorations [5].

A la découverte d'un nouveau cas de tuberculose pulmonaire, on établit avec le patient une liste des personnes avec lesquelles il a été en contact les derniers temps. On hiérarchise ces contacts selon leur proximité, afin d'être en mesure de pratiquer un examen d'entourage le plus pertinent possible, tenant compte du fait que les personnes en contact étroit avec le malade présentent un risque d'infection plus important que les personnes en contact occasionnel [4, 6].

Le risque de contracter une infection est différent selon divers groupes de population et dépend d'abord de la probabilité de contact avec un patient tuberculeux. Dans ce sens, les personnes professionnellement en contact avec des patients tuberculeux (surtout non encore diagnostiqués) ont un risque d'infection élevé. Il s'agit avant tout des professionnels de la

santé (actifs en pneumologie et dans le domaine des maladies infectieuses), mais aussi des travailleurs sociaux en contact avec des groupes à haut risque (comme par exemple les demandeurs d'asile) [7].

Chez les personnes professionnellement exposées, il est donc judicieux d'installer un système de surveillance pour recenser les conversions du test tuberculique.

Personnes avec un risque accru d'avoir une infection tuberculeuse

La prévalence de l'infection tuberculeuse augmente avec l'âge non pas d'une façon linéaire, mais théoriquement exponentielle, qui reflète la diminution correspondante du risque infectieux au cours du 20^e siècle. Compte tenu du risque infectieux élevé qui prévalait au début du 20^e siècle, de sa rapide diminution ultérieure et du cumul du risque, les segments les plus âgés de la population suisse sont infectés presque en totalité [8]. Au contraire, dans les générations suisses plus jeunes, la prévalence attendue est devenue de plus en plus faible, jusqu'à atteindre un niveau à peine mesurable [9].

Un autre segment de population clairement identifié comme ayant une prévalence augmentée d'infection tuberculeuse est à chercher dans le cercle des personnes originaires de régions du monde où le risque d'infection reste élevé par rapport à la Suisse [10]. Cela concerne aujourd'hui notamment les demandeurs d'asile. L'efficacité économique d'un screening de tels groupes de personnes quant à la présence d'une infection tuberculeuse est encore sujette à caution, mais une ordonnance de la Confédération rend ce test obligatoire.

Personnes présentant un risque accru de progression d'une infection latente vers une tuberculose manifeste

Chez les personnes présentant une infection tuberculeuse, il y a de très grandes différences quant au risque de progression vers la maladie. Avec 1 cas de maladie cliniquement manifeste

^a Union Internationale contre la Tuberculose, Paris

^b Ligue pulmonaire Suisse, Berne

^c Ospedale Regionale, Bellinzona

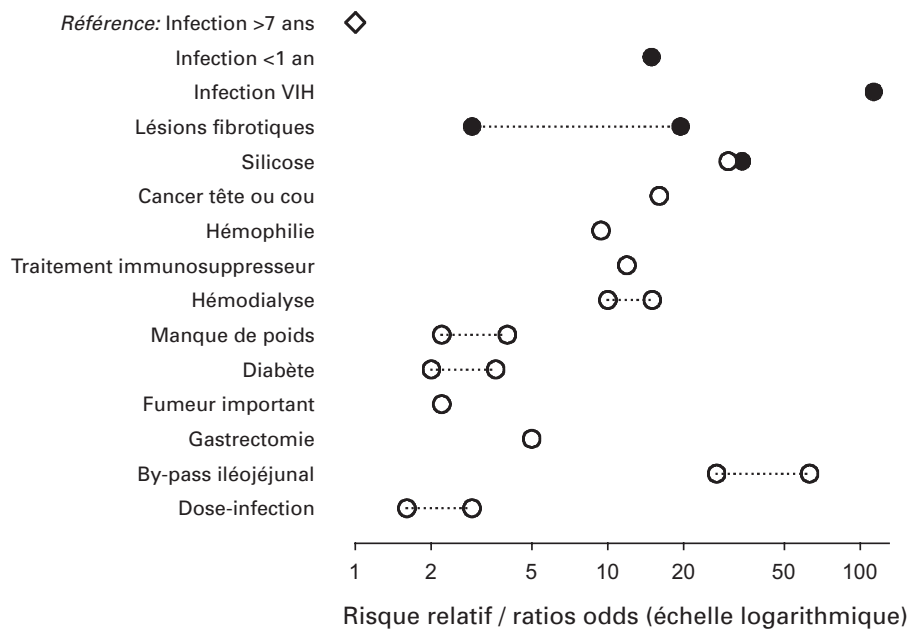
^d Spezialarzt für Pädiatrie FMH, Baar

Correspondance:
Dr Jean-Pierre Zellweger
Ligue pulmonaire Suisse
Südbahnhofstrasse 14c
CH-3000 Berne 17

jp.zellweger@lung.ch

Figure 1.

Facteurs de risque connus pour la progression d'une infection tuberculeuse en tuberculose. Les cercles noirs représentent les risques relatifs (études prospectives), les cercles blancs les ratios odds (études contrôles de cas rétrospectives). Dans le cas de plusieurs études, les valeurs extrêmes sont indiquées et reliées par une ligne en pointillé.



pour 1000 années-personnes, on estime que ce risque est le plus faible chez les personnes ayant une infection tuberculeuse ancienne et n'ayant pas de facteur de risque manifeste [11], tandis qu'on estime que ce risque est le plus élevé (sans quantification précise) chez les personnes victimes d'une surinfection par *M. tuberculosis* dans le cadre de l'acquisition d'une infection VIH [1].

Du point de vue de la santé publique, les facteurs de risque qui présentent non seulement une puissance particulière mais aussi une prévalence élevée sont particulièrement importants. Ces deux caractéristiques se vérifient pour l'infection récente, la tuberculose pulmonaire stabilisée spontanément avec séquelles radiologiques et, dans certains segments de population, pour l'infection VIH. Le diabète, la silicose, un traitement immunosuppresseur (à l'exception de la corticothérapie à faibles doses) et l'hémodialyse représentent quelques autres facteurs de risque moins importants mais significatifs pour la survenue d'une infection tuberculeuse (figure 1) [1].

Personnes présentant un risque accru de tuberculose manifeste

En Suisse, la fréquence de la tuberculose dans les différents segments de la population varie en fonction de la prévalence de l'infection tuberculeuse. Le risque de tuberculose est particulièrement élevé chez les demandeurs d'asile [12].

C'est pourquoi l'examen radiologique à la recherche d'une tuberculose pulmonaire est

recommandé en Europe [13] et imposé en Suisse par voie d'ordonnance.

Dans la population suisse, l'incidence de la tuberculose augmente avec l'âge [14]. On ne recommande pas pour autant un screening de routine chez les personnes âgées, car d'une part le rendement est faible, et d'autre part les examens radiologiques sont la règle lors des séjours hospitaliers, permettant ainsi d'élucider les pathologies douteuses.

Importance du screening et recommandations

Qu'il soit dirigé sur l'éventualité d'une infection tuberculeuse et/ou d'une tuberculose cliniquement manifeste, le screening est une entreprise coûteuse, car il s'agit souvent d'examiner de grands groupes de population avec un degré relativement faible de rentabilité. De plus, l'utilisation sans discernement d'un test de screening entraîne une augmentation de la fréquence de résultats faussement positifs et ce d'autant plus fréquemment que la prévalence réelle de l'affection est basse. Cela s'avère particulièrement problématique avec l'utilisation du test à la tuberculine. L'indication à pratiquer ce test est claire pour les sujets en contact étroit avec des personnes chez lesquelles on a nouvellement découvert une tuberculose pulmonaire contagieuse (frottis des expectorations positif à l'examen microscopique direct). En effet, dans ce cas la prévalence attendue d'une infection tuberculeuse est élevée et le risque de tomber malade suite à une infection récente est particulièrement élevé.

Chez les personnes qui présentent des facteurs de risque médicaux particuliers, surtout dans les groupes d'âges élevés avec une prévalence attendue élevée d'infection tuberculeuse, une recherche de l'infection tuberculeuse peut être indiquée. La présence d'une infection VIH, surtout à un stade avancé, rend l'identification d'une infection tuberculeuse difficile. Par ailleurs, l'incidence de la tuberculose chez les Suisses présentant une infection VIH est relativement faible [15] et rend sujette à caution l'efficacité d'un screening systématique d'une infection tuberculeuse dans ce groupe de population.

Les demandeurs d'asile arrivant en Suisse ont une prévalence augmentée d'infection tuberculeuse et les recommandations actuelles incluent un screening par le test tuberculitique. En Suisse, le seul groupe de population soumis à un screening systématique pour la tuberculose active sont les demandeurs d'asile. Chez ces personnes, le rendement de ces investigations est assez élevé pour justifier la poursuite de ces examens.

Chez les personnes qui ont des facteurs connus de risque de progression de l'infection tuberculeuse vers une tuberculose manifeste, l'exclusion radiologique d'une tuberculose, en particulier une tuberculose pulmonaire, reste de mise dans le cadre d'une consultation médicale pour n'importe quel motif.

Les enquêtes d'entourage

La recherche et le traitement des personnes infectées par un malade atteint de tuberculose pulmonaire contagieuse est, après le traitement du malade lui-même, la seconde mesure qui contribue à limiter l'extension de la maladie dans une population. Elle est particulièrement importante dans un pays à basse incidence, comme la Suisse, et permet de diminuer le réservoir de cas futurs [16]. L'enquête d'entourage vise à découvrir, outre les rares cas de tuberculose secondaire déjà présents parmi les contacts d'un malade contagieux, les personnes infectées chez lesquelles l'évolution vers la maladie peut être prévenue. Une proportion importante des nouveaux cas de tuberculose survient dans les 2 ans qui suivent le contact avec un patient contagieux et une enquête d'entourage suivie du traitement préventif des cas infectés permettrait théoriquement d'éviter un grand nombre de cas futurs [18]. Le contrôle d'entourage doit donc être effectué rapidement après la découverte du cas source pour interrompre la chaîne de transmission.

En Suisse, l'enquête est ordonnée par le médecin cantonal [17]. Il est recommandé que les contrôles d'entourage soient confiés de façon systématique à du personnel de santé formé et

expérimenté, agissant sur mandat du service du médecin cantonal, qui se chargera de l'organisation et de l'exécution de l'enquête en étroite collaboration avec les médecins traitants.

Enquête centrifuge

Le risque de transmission d'une tuberculose pulmonaire tient à plusieurs facteurs:

- la concentration des bacilles dans l'air autour du malade, qui dépend de leur nombre et de l'intensité de la toux,
- la proximité des sujets en contact avec le malade et la durée des contacts.

Ce sont donc essentiellement les tuberculoses pulmonaires chez lesquelles des bacilles ont été observés à l'examen direct des expectorations qui motivent un contrôle d'entourage. Dans l'entourage de tels malades, jusqu'à la moitié des personnes exposées peuvent être contaminées [19, 20] et les examens peuvent révéler la présence de cas secondaires de tuberculose [21, 22]. Les tuberculoses pulmonaires où seule la culture est positive sont beaucoup moins contagieuses, mais peuvent occasionnellement être la source d'infections [23]. Les autres formes de tuberculose ne sont pas contagieuses sauf en cas de contact direct avec le matériel infecté (laboratoire, anatomopathologie) et ne nécessitent pas de contrôle d'entourage. Les maladies dues aux mycobactéries non tuberculeuses n'étant pas contagieuses, elles ne méritent pas non plus de contrôle d'entourage.

Le risque que court l'entourage d'un malade porteur d'une tuberculose infectieuse étant étroitement lié à l'intensité et à la durée de l'exposition, les contrôles doivent s'adresser en priorité aux personnes exposées au cas source de façon régulière et étroite, au lieu d'habitation ou dans le cadre social ou professionnel. La liste des personnes est à établir de façon précise avec le malade en question ou, avec son accord, avec les responsables de l'institution où il se trouve (milieu hospitalier, maison pour personnes âgées, foyer d'immigrés, etc.). Dans certains cas, en particulier chez les malades ayant de nombreux contacts sociaux ou vivant en communauté et chez les personnes étrangères encore mal intégrées, l'établissement de la liste des contacts peut s'avérer difficile et doit faire appel à une aide compétente sur le plan linguistique et culturel [24].

L'enquête d'entourage consiste à effectuer un test tuberculitique chez les personnes exposées (pour la pratique et l'interprétation du test, voir l'article «Clinique et diagnostic de la tuberculose» dans le numéro 21). La pratique systématique d'un cliché thoracique chez les personnes exposées, avant d'avoir effectué un test tuberculitique, est déconseillée. Comme le cli-

ché thoracique ne détecte que les malades ayant déjà développé une tuberculose secondaire, un tel examen est inutile chez les personnes dont le test reste négatif, sauf si elles sont porteuses du virus VIH. Les examens clinique et biologiques (formule sanguine, vitesse de sédimentation, etc.) n'ont aucune utilité dans le dépistage des personnes infectées.

Si le contact avec le cas de tuberculose contagieuse est récent, certains sujets peuvent présenter une réaction tuberculique encore négative (la taille maximale de la réaction tuberculique est atteinte 30 à 40 jours après le contact). Il peut donc être utile, particulièrement chez les sujets appartenant à l'entourage proche d'un malade contagieux, de répéter le test tuberculique (à la même dose) deux mois après le premier. En pareil cas, on tiendra compte également de la possibilité d'un effet «booster» dû au second test (faible augmentation de la taille due à un «réveil» de la sensibilité cutanée). Les tests dont la taille augmente nettement sont à retenir comme un indice de contamination. Si le contact avec le cas source était étroit, donc si le sujet a couru un grand risque d'être infecté, on peut considérer un test tuberculique supérieur à 5 mm ou une augmentation de taille de 5 mm entre les deux tests chez un sujet non vacciné au BCG comme potentiellement indicateur d'une infection [24]. Si le contact était occasionnel ou distant, seuls les tests d'une taille supérieure à 10 mm, voire même 15 mm chez les sujets vaccinés au BCG, nécessitent un examen radiologique et une évaluation clinique plus approfondie.

Il n'existe actuellement aucun autre examen ou test susceptible d'indiquer avec certitude qui a été infecté par un cas de tuberculose. Malgré son imprécision, le test tuberculique reste donc l'examen fondamental. A l'avenir, il est possible que des tests plus spécifiques permettent de mieux déterminer quelles personnes ont été contaminées et devraient être traitées [25–27].

Les personnes exposées dont la réaction tuberculique est positive ou qui présentent des symptômes suspects de tuberculose doivent être examinées. Un cliché thoracique est recommandé, suivi de la recherche de mycobactéries dans les expectorations si l'image radiologique est compatible avec une tuberculose pulmonaire.

Pour être efficace sur le plan épidémiologique, l'enquête d'entourage doit aboutir à une proposition de traitement des personnes infectées ou malades [23, 24].

Enquête centripète

Dans certains cas, on peut être amené à rechercher une source de contamination tuberculeuse lors de la découverte d'un test tuberculique positif chez un sujet jeune, connu pour être né-

gatif auparavant, ou en cas de primo-infection tuberculeuse. En pareil cas, le cas source étant probablement atteint d'une tuberculose pulmonaire, on effectuera un cliché thoracique et une recherche bactériologique dans les expectorations des personnes les plus proches du sujet infecté. Une telle situation se rencontre rarement, les tests tuberculiques n'étant plus pratiqués de routine chez les enfants.

La chimiothérapie préventive (ou traitement de l'infection tuberculeuse latente)

La chimiothérapie préventive a pour but l'élimination des mycobactéries qui pourraient subsister dans l'organisme après une contamination par un malade, mais dont la présence est inapparente [28]. L'indication à la chimiothérapie préventive repose sur la situation clinique, le résultat du test tuberculique (pour la pratique voir l'article «Clinique et diagnostic de la tuberculose» dans le numéro 21) et l'examen radiographique du thorax. Comme les indications tiennent compte de la taille du test tuberculique et que l'interprétation de ce dernier comprend une part d'incertitude, il n'existe jamais de preuve absolue de l'infection tuberculeuse, mais seulement un ensemble d'indices plus ou moins probants. Une méta-analyse récente a confirmé le fait que les individus vaccinés au BCG gardent pendant plusieurs années une réaction tuberculique plus forte que les individus non vaccinés [29]. Les réactions d'une taille supérieure à 15 mm sont cependant plus souvent le signe d'une infection que la conséquence d'une vaccination au BCG.

Chez les individus infectés, la chimiothérapie correcte et bien suivie empêche dans plus de 90% des cas l'apparition d'une tuberculose [30]. Une chimiothérapie ne doit cependant être prescrite qu'après exclusion d'une tuberculose active par des examens bactériologiques et radiologiques appropriés.

Indications à la chimiothérapie préventive

L'indication est posée chez les personnes récemment infectées (qui courent un risque plus élevé de réactivation au cours des premières années qui suivent la contamination) et chez celles qui présentent un risque accru de développer une maladie tuberculeuse en raison de la coexistence d'une autre affection médicale. La liste ci-dessous est présentée dans l'ordre décroissant de risque de réactivation:

- *Sujets VIH*: les sujets précédemment infectés par *M. tuberculosis*, mais sans maladie tuberculeuse actuelle, ont un risque élevé de développer ultérieurement une tuberculose active et devraient bénéficier d'une chimio-

thérapie préventive [31, 32]. Plusieurs éléments caractérisent l'infection ou la maladie tuberculeuse chez les sujets HIV positifs:

- la faible intensité de la réaction tuberculique; pour cette raison, on admet qu'une infection tuberculeuse est possible dès que la taille du test tuberculique atteint ou dépasse 5 mm;
- la présentation atypique possible de la tuberculose sur le cliché radiologique;
- le risque d'interactions médicamenteuses avec d'autres traitements préventifs ou curatifs;
- la tolérance moins bonne des traitements antituberculeux.

S'il y a eu contact étroit avec un patient souffrant d'une tuberculose bacillaire, on peut envisager l'administration d'un traitement préventif, même en l'absence d'une réaction tuberculique positive. Chez des patients dont l'observance thérapeutique est réduite, on conseille d'administrer le traitement 2 ou 3 fois par semaine sous forme directement supervisée (DOPT). Le régime de chimiothérapie préventive des sujets contaminés par une tuberculose multirésistante doit être décidé en collaboration avec un spécialiste.

- *Entourage de tuberculeux bacillaires:*

- Les enfants de moins de 5 ans doivent bénéficier d'emblée d'un traitement préventif, quelle que soit la taille du test tuberculique, en raison du risque élevé de développer une forme grave de tuberculose. Si le premier test tuberculique est négatif, la répétition du test deux mois plus tard indiquera si une réaction immunologique est en cours et confirmera la nécessité de poursuivre le traitement préventif ou permettra au contraire d'interrompre le traitement. Si le premier ou le deuxième test est positif, le traitement préventif devra être poursuivi.
- Pour des sujets âgés de plus de 5 ans, dont la réaction tuberculique antérieure est inconnue et dont la réaction actuelle est de >10 mm, la chimiothérapie est préconisée, indépendamment de l'âge. Les sujets dont la taille du test tuberculique avant le contact suspect est connue et ne s'est pas modifiée après le contact ne nécessitent en principe pas de traitement préventif.
- *Conversion tuberculique récente avec image radiologique normale:* Une augmentation de la taille de la réaction de plus de 10 mm au cours des deux dernières années peut être le signe d'une infection tuberculique. Les personnes vaccinées au BCG peuvent cependant présenter plus fréquemment

une telle augmentation de taille lors de la répétition du test. En pareil cas, la notion de contact possible ou certain avec un cas de tuberculose prime sur la notion de vaccination au BCG. Les sujets dont la taille du test tuberculique dépasse 15 mm doivent faire l'objet d'une évaluation individuelle (recherche de facteurs augmentant le risque de développer ultérieurement une tuberculose).

- *Porteurs de foyers tuberculeux résiduels:* Une chimiothérapie préventive ne peut être prescrite qu'après avoir exclu formellement une tuberculose active, qui doit faire l'objet d'un traitement antituberculeux complet. La recherche de mycobactéries doit impérativement précéder la prescription d'une monothérapie. En cas de doute sur la présence possible d'une tuberculose bacillaire, un traitement antituberculeux complet devrait être prescrit en attendant le résultat des cultures. Si la culture est positive ou si l'image radiologique montre une régression des lésions sous traitement antituberculeux, le traitement complet doit être poursuivi. Dans le cas contraire, le traitement sera remplacé par une monothérapie à l'isoniazide ou interrompu, s'il comprenait déjà trois médicaments administrés pendant 2 mois.

- *Sujets ayant des facteurs de risque d'une réactivation tuberculeuse:* Les sujets atteints de silicose, de diabète, d'insuffisance rénale, de perte pondérale importante, sous traitement stéroïdien au long cours à doses élevées (équivalent à >15 mg/j de prednisone) ou sous traitement immunosuppresseur et dont la réaction tuberculique est >10 mm courent un risque plus élevé de développer ultérieurement une tuberculose. Chez les patients immunodéprimés, par ex. les patients greffés ou sous traitement par un inhibiteur du TNF α , certains auteurs recommandent le traitement des porteurs de réactions dès 5 mm [24, 33].

- *Enfants de plus de 15 ans avec réaction tuberculique supérieure ou égale à 10 mm et image radiologique normale:* Certains auteurs recommandent le traitement préventif même chez les sujets vaccinés par le BCG, particulièrement si un contact récent avec un cas de tuberculose est possible (enfants nés dans un pays à incidence élevée) [24].

- *Sujets de plus de 35 ans provenant de pays avec prévalence élevée de tuberculose et test tuberculique supérieur ou égal à 10 mm (non vaccinés) ou supérieur ou égal à 15 mm (vaccinés au BCG).*

Indication éventuelle au traitement s'il existe un risque accru d'évolution vers la tuberculose.

Chimiothérapie préventive

Schéma thérapeutique recommandé:

- Administration quotidienne d'une dose unique d'isoniazide (Rimifon): 10 mg/kg pour les enfants, 5 mg/kg pour les adultes jusqu'à une dose maximale de 300 mg pendant 9 mois, quel que soit le statut VIH [24, 34]. 6 mois de traitement offrent une diminution significative du risque de réactivation mais moins marquée qu'un traitement de 9 mois.

Schémas alternatifs de chimiothérapie préventive:

- Administration quotidienne de rifampicine 10 mg/kg pendant 4 mois
- Administration quotidienne de rifampicine (10 mg/kg pour enfants et adultes jusqu'à une dose maximale de 600 mg) et pyrazinamide (15–20 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 2 g) pendant 2 mois
- Les personnes dont le risque d'évolution vers la tuberculose est élevé et dont l'adhésion au traitement est sujette à caution peuvent bénéficier d'un traitement contrôlé intermittent à l'isoniazide (DOPT) deux fois par semaine pour 9 mois: enfants 20 à 40 mg/kg, adultes 15 mg/kg (maximum de 900 mg par dose).

Interactions et effets collatéraux (voir aussi l'article «Traitement de la tuberculose» dans le numéro 22)

Un contrôle clinique mensuel de la tolérance au traitement est indispensable; il permet de vérifier la prise des médicaments et doit comporter des questions concernant les effets secondaires (inappétence, nausées, vomissements, urines foncées, ictère). Une hépatite médicamenteuse et une neuropathie périphérique sont des effets collatéraux connus mais rares [35]. Le risque de complications augmente avec l'âge et la durée du traitement mais il semble avoir diminué au cours des 30 dernières années [36]. Le risque de lésions hépatiques sévères semble plus élevé avec l'association rifampicine/pyrazinamide, qui doit être utilisée avec précaution et sous contrôle régulier (tous les 15 jours) de la tolérance clinique et des tests hépatiques [37].

Le dosage mensuel des transaminases, recommandé jusqu'à présent, n'est pas nécessaire chez les adultes en l'absence de signes cliniques suspects d'effets indésirables. Il n'est pas indiqué non plus chez l'enfant, sauf en présence d'un des symptômes cités ci-dessus. Une élévation passagère modérée (jusqu'à cinq fois la valeur normale) du taux des transaminases n'est pas rare et n'est pas à elle seule un motif d'interruption prématurée de la chimiothérapie, mais les contrôles cliniques doivent alors être rapprochés.

La vaccination par le BCG

Le bacille de Calmette-Guérin (BCG) est une souche vivante atténuée de *Mycobacterium bovis* [38]. La vaccination par le BCG est utilisée depuis les années 1940 sur le plan mondial et a été introduite en 1974 dans le «Programme élargi de vaccination» développé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'efficacité de la vaccination au BCG se limite à la protection contre l'évolution mortelle de la tuberculose, particulièrement la méningite tuberculeuse et la maladie disséminée (miliaire). L'effet protecteur se vérifie surtout chez le nourrisson et est clairement moindre chez l'enfant plus âgé, pour devenir minime chez l'adulte. Bien que les pays en voie de développement ainsi que les pays d'endémie tuberculeuse élevée aient encore largement recours à la vaccination par le BCG, celle-ci a été abandonnée dans la plupart des pays industrialisés, ou bien son emploi y est très fortement restreint [39, 40].

Les recommandations suisses en matière d'emploi du BCG prennent en compte les caractéristiques suivantes de cette vaccination:

- La vaccination par le BCG n'apporte qu'une protection limitée contre la tuberculose. Si elle réduit clairement la probabilité d'évolution vers une forme disséminée (comme la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire) et diminue ainsi la mortalité associée à la tuberculose, elle ne prévient pas l'acquisition de l'infection (laquelle est le plus souvent latente) et prévient mal le développement d'une pneumopathie tuberculeuse.
- La vaccination par le BCG réduit de 60–90% le risque d'évolution vers une des formes sévères mentionnées ci-dessus. Comme la probabilité d'évolution vers une forme disséminée est inversement proportionnelle à l'âge, l'effet protecteur de la vaccination diminue avec l'âge et se situe aux environs de 50% chez l'enfant d'âge scolaire [41, 42]. La majorité des études prospectives conduites chez l'adulte n'ont pas démontré d'effet protecteur dans cette tranche d'âge [43], à l'exception d'une étude anglaise observant une protection dans une population d'adultes vaccinés à l'adolescence [44]. La durée de l'effet protecteur est limitée et différente selon la forme de maladie tuberculeuse considérée.
- La vaccination ne modifie pas l'endémie de la tuberculose [45]. L'arrêt de la vaccination dans beaucoup de pays européens n'a pas entraîné de recrudescence des cas de tuberculose dans la population infantine de ces pays [46, 47].
- La vaccination par le BCG est susceptible d'induire des complications locales de gra-

- vitée diverse et, rarement, des complications systémiques [48, 49].
- La positivité du test tuberculinique, observée essentiellement après vaccination au-delà de la période néonatale, peut compliquer le diagnostic de l'infection tuberculeuse, notamment dans le cadre des enquêtes d'entourage [50].

La vaccination par le BCG est justifiée chez les nourrissons vivant en zone d'endémie tuberculeuse élevée (c'est-à-dire où la probabilité d'acquisition de l'infection est $>0,1\%/an$) en raison du plus grand risque de morbidité dans cette tranche d'âge. Au contraire, la vaccination systématique de la population autochtone n'est plus indiquée dans les pays qui, comme la Suisse, ont une endémie tuberculeuse basse (par définition: <10 nouveaux cas / 100 000 habitants / année) et où, par conséquent, la probabilité d'acquisition de l'infection est faible et la tuberculose infantile exceptionnelle [51]. Toutefois, même dans les pays avec endémie tuberculeuse basse, la vaccination par le BCG doit être considérée pour les enfants de moins de 12 mois, dont les parents sont originaires d'une zone d'endémie élevée et qui, en raison d'un éventuel retour ou séjour prolongé dans leur pays d'origine, seraient alors exposés à un risque infectieux plus grand [52].

Indications

Chez l'enfant

- La vaccination par le BCG n'est pas indiquée pour les enfants suisses, ni pour les enfants de nationalité étrangère dont les parents sont installés en Suisse.

- La vaccination reste recommandée pour les nouveau-nés et les enfants de moins de 12 mois dont les parents sont originaires de pays d'endémie tuberculeuse élevée (Afrique, Asie, Amérique latine, Europe de l'Est, Portugal) et qui sont susceptibles d'y retourner.

Chez l'adulte

- La vaccination par le BCG n'est pas indiquée chez les enfants de plus de 12 mois ainsi que chez les adultes. Ceci reste valable pour les adultes qui sont exposés à la tuberculose dans le cadre de leur activité professionnelle et pour ceux qui voyagent dans des zones d'endémie élevée [53].

Considérations pratiques

Technique de la vaccination BCG

- Il convient de suivre systématiquement les instructions (mise en solution du vaccin, protection de la lumière, type de seringue et d'aiguille) données par le producteur sur le prospectus d'emballage.
 - L'injection doit être strictement intradermique et de préférence dans la région du muscle deltoïde.
 - Habituellement, le vaccin est appliqué sur le bras gauche.
 - Selon le producteur, la dose à administrer peut être différente selon l'âge (se reporter au prospectus d'emballage).
- Une lésion suintante est couramment observée au site d'injection dans un délai de 2 à 4 semaines après la vaccination. Il suffit de la couvrir avec un pansement sec.

Age optimal et revaccination

- La vaccination devrait de préférence être effectuée au cours de la période néonatale. Pour les enfants séjournant en unité de soins de néonatalogie, elle devrait être faite dès que la sortie est imminente ou juste après la sortie.
- La revaccination par BCG n'a aucune utilité démontrée et par conséquent n'est jamais indiquée [54].
- Même en l'absence de documentation écrite, la revaccination par BCG n'est pas indiquée si une cicatrice de vaccination antérieure est observée.

Test tuberculinique avant la vaccination

- Chez l'enfant de moins de 12 mois un test tuberculinique ne doit pas être pratiqué avant la vaccination par BCG [55].

Test tuberculinique après la vaccination

- L'absence de corrélation entre l'effet protecteur du BCG et le résultat du test tuberculinique post-vaccinal [56] rend la pratique de ce dernier inutile et son résultat illusoire.

Quintessence

- La tuberculose est tellement rare en Suisse qu'une recherche systématique de la maladie ou d'une infection dans la population générale n'a aucun sens du point de vue épidémiologique. Le dépistage doit au contraire se limiter aux personnes ou groupes de personnes qui présentent par rapport à la population locale un risque accru d'être infectées de nouveau ou de développer une infection ou une maladie tuberculeuse.
- La tuberculose étant transmissible, la Loi fédérale sur les épidémies exige le contrôle de l'entourage des malades infectieux ou récemment infectés. Ces contrôles sont ordonnés par les médecins cantonaux.
- La chimiothérapie préventive a comme but le traitement d'une infection tuberculeuse latente, soit l'élimination des germes encore présents dans l'organisme d'un sujet infecté, pour prévenir le développement ultérieur d'une tuberculose.
- La vaccination par le BCG n'est indiquée que pour les enfants de moins d'un an qui retournent vivre dans un pays à haute incidence.

Administration du BCG en même temps que d'autres vaccinations

- Aucune interaction n'est connue entre la vaccination simultanée par BCG et d'autres vaccins.
- Les vaccins BCG et ROR doivent être administrés simultanément ou être séparés d'un intervalle minimal d'un mois. Les vaccins inactivés peuvent être administrés n'importe quand par rapport au BCG.

Complications vaccinales

Des complications locales ou régionales sont possibles sous formes d'ulcérations ou d'adénites (ganglions de drainage). Ces complications peuvent être prolongées ou même persis-

tantes. Une ostéomyélite et une infection disséminée par BCG sont rarissimes [57].

Si besoin est, une intervention chirurgicale (drainage d'abcès, ablation ganglionnaire) ou une chimiothérapie antituberculeuse (en cas d'ostéomyélite ou de BCGite disséminée) peut être indiquée. En cas de recours à la chimiothérapie, il est important de savoir que le bacille de Calmette-Guérin (comme *Mycobacterium bovis* dont il dérive) est naturellement résistant à la pyrazinamide. Dans toutes ces situations, il est recommandé de consulter un spécialiste.

Contre-indications

- Déficit immunitaire cellulaire
- Infection VIH

Références

- 1 Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. 1 ed. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, 1999; 1-162.
- 2 Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev Tuberc* 1954;69:724-32.
- 3 Meijer J, Barnett GD, Kubik A, Styblo K. Identification of sources of infection. *Bull Int Union Tuberc* 1971;45:5-50.
- 4 Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50:90-106.
- 5 Liippo KK, Kulmala K, Tala EO. Focusing tuberculosis contact tracing by smear grading of index cases. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:235-6.
- 6 Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tuber Lung Dis* 1992;73:73-6.
- 7 Jost M, Ruegger M, Zellweger JP, Shang H, Cartier B, Gutzwiller A. Tuberkulose am Arbeitsplatz. Gefährdung und Prävention. SUVA-Monographie, Luzern;1999.
- 8 Rieder HL, Zimmermann H, Zwahlen M, Billo NE. Epidemiologie der Tuberkulose in der Schweiz. *Schweiz Rundschau Med Praxis* 1990;79:675-9.
- 9 Schalcher C, Brändli O, Beran J, Gaze H, Howald H, Tschopp JM. Tuberkulintests bei Schulabgängern in den Kantonen Bern, Neuenburg und Wallis 1992/1993. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125:796-801.
- 10 Cauthen GM, Pio A, ten Dam HG. Annual risk of infection. *World Health Organization Document* 1988;WHO/TB/88.154:1-34.
- 11 Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131-8.
- 12 Bundesamt für Gesundheit. Tuberkulose in der Schweiz: 1995 bis 1998. *Bull BAG/OFSP* 2000;1:8-11.
- 13 Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC, Keizer ST, Migliori GB. Tuberculosis control in Europe and international migration. Report of a European Task Force. *Eur Respir J* 1994;7:1545-53.
- 14 Bundesamt für Gesundheit. Infektionskrankheiten in der Schweiz 1997. Tuberkulose. *Bull BAG/OFSP* 1999;34-7.
- 15 Sudre P, Rieder H, Bassetti S, Hirschel BJ, Ledergerber B, Malvy D, Swiss HIV Cohort Study. Infection VIH, tuberculose et test tuberculique en Suisse. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:2007-12.
- 16 Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, 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;19:765-75.
- 17 Département fédéral de l'intérieur. Loi fédérale sur les épidémies. Loi du 18 déc 1970.
- 18 Chin DP, Crane CM, Diul MY, Sun SJ, Agraz R, et al. Spread of mycobacterium tuberculosis in a community implementing recommended elements of tuberculosis control. *JAMA* 2000;283:2968-74.
- 19 Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2033-8.
- 20 Del Castillo OD, Penafiel CM, Alvarez GF, Soto Campos JG, Calderon OE, et al. Investigation of tuberculosis contacts in a nonhospital pneumology practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:790-5.
- 21 Zangger E, Zuberbühler D, Gehri M, Zellweger JP. Impact épidémiologique et social d'un cas de tuberculose d'une adolescente de la région de Lausanne. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:143.
- 22 Behr MA, Hopewell PC, Paz A, Kawamura LM, Schecter GF, Small PM. Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:465-9.
- 23 Hopewell PC. Targeting tuberculosis prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2017-8.
- 24 American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247.
- 25 Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:824-8.
- 26 Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, Wilkinson KA, Whelan A, Deeks JJ, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001;357:2017-21.
- 27 Schluger NW, Huberman R, Holzman R, Rom WN, Cohen DI. Screening for infection and disease as a tuberculosis control measure among indigents in New York City, 1994-1997. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3:281-6.
- 28 Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one). *Int J Tub Lung Dis* 2001;5:589-93.
- 29 Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-9.

- 30 Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
- 31 Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999;340:367-373.
- 32 Wilkinson D. Drugs for preventing tuberculosis in HIV infected persons (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
- 33 Keane J, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *New Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- 34 ERS TASK FORCE. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J* 1999;14:978-92.
- 35 Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:991-1001.
- 36 Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:494-7.
- 37 American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations - United States 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1319-20.
- 38 Smith PG, Fine PEM. BCG vaccination. In: Davies PDO ed. *Clinical tuberculosis*, London, Chapman and Hall, 1998;418-38.
- 39 World Health Organization. BCG in immunization programmes. *Wkly Epidem Rec* 2001;76:33-9.
- 40 Trnka L, Dankova D, Zitova J, Cimprichova L, Migliori GB, Clancy L, Zellweger JP. Survey of BCG vaccination policy in Europe: 1994-96. *Bull World Health Organ* 1998; 76:85-91.
- 41 Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
- 42 Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271:698-702.
- 43 Brewer MA, Edwards KM, Palmer PS, Hinson HP. Bacille Calmette Guerin immunization in normal healthy adults. *J Infect Dis* 1994; 170:476-9.
- 44 Hart PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life: final report to the Medical Research Council. *BMJ* 1977;2:293-5.
- 45 Styblo K, Meijer J. Impact of BCG vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problem. *Tubercle* 1976;57: 17-43.
- 46 Trnka L, Dankova D, Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG-vaccination: 1. Risk of tuberculosis infection and disease. *Tubercle Lung Dis* 1993;74:167-72.
- 47 Romanus V, Svensson Å, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tuber Lung Dis* 1992;73:150-61.
- 48 Lamm DL, Steg A, Boccon-Gibod L, Morales A, Hanna MG Jr, et al. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. *Prog Clin Biol Res* 1989;310:335-55.
- 49 O'Brien KL, Ruff AJ, Louis MA, Desormeaux J, Joseph DJ, et al. Bacillus Calmette-Guérin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the literature. *Pediatrics* 1995;95:414-8.
- 50 Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:621-5.
- 51 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuber Lung Dis* 1994; 75:179-80.
- 52 Citron K. BCG-vaccination against tuberculosis: international perspectives. Vaccinate the newborn in developing countries and those at risk in developed countries. *BMJ* 1993;306:222-3.
- 53 Rieder HL. Risk of travel-associated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1393-6.
- 54 World Health Organization. Global tuberculosis programme and global programme on vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *WHO Wkly Epidem Rec* 1995;70:229-31.
- 55 Richtlinien für den Tuberkulintest. *Bull BAG* 1997:13-14.
- 56 Comstock GW. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138: 479-80.
- 57 Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988;63:47-59.