



# Manuel de la TUBERCULOSE



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur DFI  
Office fédéral de la santé publique OFSP



LUNGENLIGA SCHWEIZ  
LIGUE PULMONAIRE SUISSE  
LEGA POLMONARE SVIZZERA  
LIA PULMUNARA SVIZRA

# Préface

La tuberculose ignore les frontières. Elle représente l'une des menaces majeures de santé publique dans le monde et une importante cause de mortalité évitable dans la population adulte<sup>1</sup>. Les migrations de personnes à partir de pays où l'incidence est élevée vers les pays à basse incidence et les déplacements de population à travers le monde peuvent influencer l'incidence de la maladie dans de nombreux pays. Il en résulte d'une part la nécessité de maintenir la vigilance épidémiologique, même si la maladie est rare dans un pays comme la Suisse, et d'autre part le devoir éthique de solidarité avec les pays où la maladie est encore fréquente. Les contacts permanents avec les organisations internationales actives dans la lutte antituberculeuse dans le monde, telles que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR/IUATLD), dont la Ligue pulmonaire suisse est membre fondateur, sont indispensables. A la fois pour participer aux efforts nécessités par la lutte antituberculeuse sur le plan mondial et pour manifester la solidarité d'un pays dans lequel la tuberculose a disparu du premier plan des préoccupations de santé publique envers ceux pour lesquels la maladie représente encore une lourde charge médicale et sociale.

La diminution réjouissante de l'incidence de la tuberculose en Suisse a pour conséquence une diminution de l'expertise dans la prise en charge des malades tuberculeux. Il est donc important de mettre à disposition du corps médical confronté à des cas suspects ou certains de tuberculose des recommandations basées sur l'évidence et compatibles avec les publications internationales<sup>2-4</sup>, qui puissent servir de support à la pratique clinique et qui répondent d'avance à certaines des nombreuses questions que se posent les praticiens face à une maladie qui reste redoutable et redoutée. Les recommandations qui existent doivent parfois être adaptées aux conditions locales des pays à faible incidence ou qui connaissent des mouvements migratoires importants, comme la Suisse. Les recommandations ont été rédigées par un groupe d'experts, à l'initiative de l'Office fédéral de la santé publique et de la Ligue pulmonaire suisse. Ils résument les connaissances actuelles sur l'épidémiologie, le diagnostic, le traitement et la prévention de la tuberculose et sont également accessibles sur les sites Internet du Centre de compétence tuberculose ([www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch)) et de l'OFSP ([www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch)).

## Préface à la deuxième édition

Depuis l'édition 2003 du *Manuel de la tuberculose*, une attention croissante à l'égard de la tuberculose s'est manifestée. De nouvelles méthodes de diagnostic et de nouveaux médicaments sont disponibles, les recommandations internationales et nationales sont révisées<sup>5,6</sup> et les crédits consacrés à la lutte antituberculeuse augmentent, tels que le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et la malaria (GFATM). En Suisse aussi, la lutte antituberculeuse s'appuie sur de nouvelles structures telles que le Centre de compétence tuberculose de la Ligue pulmonaire suisse, et l'ouverture d'une Hotline tuberculose gratuite (0800 388 388) démontre qu'il existe un besoin réel d'information de la part des professionnels de la santé. La restructuration des procédures de dépistage à la frontière contribue aussi à une réorientation de la prise en charge de la maladie, tenant compte des impératifs économiques et des priorités de santé publique.

La présente édition du *Manuel de la tuberculose* tient compte de ces développements pour offrir une image actualisée de la lutte antituberculeuse.

Jean-Pierre Zellweger

Membres de la *Commission recommandations sur la tuberculose* de la Ligue pulmonaire suisse: Otto Brändli (LLZH), Daniel Desgrandchamps (SGP), Ulrich Gabathuler (médecin cantonal), Peter Helbling (OFSP), Marc Müller (SGAM), David Nadal (SGInf), Geneviève Nicolet (SSP), Franco Quadri (SSGP), Hans Rieder (IUATLD), Thierry Rochat (SSP), Stefan Zimmerli (SGInf), Jean-Pierre Zellweger (Président de la commission, LPS)

Les auteurs remercient également:

les membres de la *Commission interféron gamma* de la Ligue pulmonaire suisse pour l'élaboration du chapitre 3: C. Berger (PIGS), J. Barben (SGPP), T. Bodmer (IFIK), J.P. Janssens (HCUGE), L. Nicod (Insel BE), C. Mordasini (SGP), O. Schoch (KSSG);

les membres de la *Commission processus et instruments de travail sur le travail de la tuberculose* de la Ligue pulmonaire suisse pour l'élaboration du chapitre 10: P. Zemp-Bachmann (LPLU), U. Gabathuler (médecin cantonal ZH), M. Müller (SGAM), G. Van Driesche (LPVD), S. Zahner (LPZH);  
et E.C. Boettger (USZ) pour les adaptations aux chapitres 4 et 5.

#### Littérature

- <sup>1</sup> World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2002. WHO, editor. WHO/CDS/TB/2002.295. 2002. Geneva.
- <sup>2</sup> Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PD, Zellweger JP, Grzemska M et al. Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organization (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Europe Region. *Eur Respir J* 1999; 14(4):978–992.
- <sup>3</sup> Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998; 12(2):505–510.
- <sup>4</sup> Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4):603–662.
- <sup>5</sup> National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians, editor. 2006. London.
- <sup>6</sup> Tuberculosis coalition for technical assistance. International standards for tuberculosis care (ISTC). The Hague: 2006.

# Table des matières

## Préface

<b>1</b>	<b>Epidémiologie en Suisse et dans le monde</b>	
	Messages principaux	7
<b>2</b>	<b>Etiologie, transmission et évolution</b>	
2.1	Etiologie	11
2.2	Transmission	11
2.3	Infection	12
2.4	Progression de l'infection latente à la maladie	12
2.5	Maladie	13
2.5.1	Tuberculose primaire	13
2.5.2	Tuberculose pulmonaire	13
2.5.3	Tuberculose chez l'enfant	15
2.5.4	Tuberculose extrapulmonaire	15
<b>3</b>	<b>Dépistage de l'infection due à <i>M. tuberculosis</i></b>	
3.1	Test tuberculinique	19
3.1.1	Principe du test	19
3.1.2	Interprétation du test	19
3.2	Tests sanguins (tests IFN- $\gamma$ )	20
3.2.1	Principe des tests	20
3.2.2	Interprétation des tests	21
3.2.3	Avantages et inconvénients des tests IFN- $\gamma$	21
3.2.4	Tests IFN- $\gamma$ enregistrés	21
3.3	Indications aux tests tuberculinqes et aux tests IFN- $\gamma$	22
3.3.1	Dépistage de l'infection tuberculeuse chez l'adulte	22
3.3.2	Dépistage de l'infection tuberculeuse chez l'enfant	22
3.3.3	Bilan initial des patients immunodéficients / supprimés en vue d'un éventuel traitement d'une infection tuberculeuse latente	23
3.3.4	Examen d'embauche du personnel professionnellement exposé à la tuberculose	23
<b>4</b>	<b>Diagnostic de la maladie</b>	
4.1	Bactériologie	27
4.1.1	Examen microscopique	27
4.1.2	Culture	27
4.1.3	Nouvelles techniques de diagnostic microbiologique	28
4.2	Radiologie	29

<b>5</b>	<b>Traitement</b>	
5.1	Traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITBL)	31
5.1.1	Indications au traitement de l'ITBL	31
5.1.2	Schéma thérapeutique de l'ITBL	32
5.2	Traitement de la maladie active (tuberculose)	33
5.2.1	Examens préalables au traitement	34
5.2.2	Médicaments antituberculeux	34
5.2.3	Effets secondaires et interactions médicamenteuses des antituberculeux	35
5.2.4	Catégories thérapeutiques et schéma de traitement standard	37
5.2.5	Situations thérapeutiques particulières	38
5.3	Monitoring du patient	42
5.3.1	Isolement hospitalier	42
5.3.2	Observance thérapeutique et traitement directement supervisé (DOT = Directly Observed Treatment)	43
5.3.3	Contrôles cliniques en cours de traitement	44
5.3.4	Expectorations en cours de traitement	44
5.3.5	Radiographie thoracique en cours de traitement	44
5.3.6	Dosage du taux sérique des médicaments antituberculeux	44
5.3.7	Contrôle après la fin du traitement antituberculeux	44
5.3.8	Résultats du traitement	45
<b>6</b>	<b>Contrôle de la tuberculose</b>	
6.1	Risque de maladie et screening	51
6.2	Enquêtes d'entourage	51
6.2.1	Facteurs de risque liés au cas source	51
6.2.2	Facteurs de risque liés au sujet contact	52
6.2.3	Organisation de l'enquête d'entourage	52
<b>7</b>	<b>Notification et surveillance épidémiologique</b>	
7.1	Médecins	58
7.2	Laboratoires	58
7.3	Médecin cantonal	58
7.4	Office fédéral de la santé publique	59
7.5	Surveillance épidémiologique	59
7.6	Centre de compétence tuberculose	59
<b>8</b>	<b>Vaccination BCG</b>	
8.1	Introduction	60
8.2	Indications	61
8.3	Considérations pratiques	61
8.4	Complications vaccinales	62

<b>9 Tuberculose chez les migrants</b>	
9.1 Dépistage actif	63
9.2 Dépistage passif	63
9.3 Attitude pratique face aux cas suspects de tuberculose	63
<b>10 Management de qualité</b>	
10.1 Procédures	65
<b>11 Aspects financiers et bases légales</b>	
11.1 Préambules	77
11.1.1 Maladie professionnelle selon l'art. 9 al. 1 de la loi fédérale sur l'assurance-accidents (LAA)	77
11.1.2 Dépistage des demandeurs d'asile	77
11.1.3 Statut du malade atteint de tuberculose	77
11.1.4 Non-entrée en matière (NEM)	77
11.1.5 Personnes avec statut illégal	78
11.2 Financement des enquêtes d'entourage et du traitement d'une ITBL	78
<b>12 Informations et adresses utiles</b>	
Brochures / Matériel	79
Internet	79
Formules modèles	79
Hotline Tuberculose pour personnel médical	80



# 1 Epidémiologie en Suisse et dans le monde

## Messages principaux

1. L'incidence de la tuberculose dans la population suisse a chuté au cours des dernières années, atteignant les valeurs les plus basses de ces cent dernières années.
2. Les patients tuberculeux sont, en Suisse, le plus souvent des étrangers ou des Suisses âgés.
3. Ni les mouvements migratoires ni la pandémie VIH n'ont entraîné de réaugmentation du nombre total des cas de tuberculose en Suisse.
4. Le pourcentage des souches résistantes s'élève à 7% et est comparable à celui des autres pays d'Europe de l'Ouest. La tuberculose multirésistante est majoritairement présente chez les patients étrangers ou déjà traités auparavant avec des antituberculeux.

Au 20<sup>e</sup> siècle, la tuberculose (TB) a régressé de façon importante dans la plupart des pays économiquement développés. En Suisse, le nombre de cas de tuberculose déclarés à l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) est également en recul ces dernières années, mais s'élevait encore à 593 cas en 2004. L'incidence de la tuberculose au sein de la population autochtone a régressé en un siècle de 200 cas pour 100 000 par an en 1900 à 3,6 en 2004<sup>1</sup>. L'incidence de la tuberculose chez les étrangers domiciliés en Suisse se monte au total à 14 pour 100 000 habitants (2004) et correspond approximativement à celle des pays d'origine respectifs.

La proportion relative de patients de nationalité suisse sur l'ensemble des cas n'a cessé de chuter, et se situait à 36% en 2004<sup>1</sup>. L'âge médian des cas de tuberculose chez les patients de nationalité étrangère était, entre 2001 et 2004, de 31 ans contre 65 ans pour les Suisses. Chez les Suisses, la moitié des cas de tuberculose s'observe donc après l'âge de 65 ans<sup>2;3</sup>. Les générations précédentes étaient souvent infectées dans la jeunesse et tombaient malades peu après, comme jeunes adultes. A l'heure actuelle, les personnes âgées chez lesquelles une tuberculose se déclare présentent le plus souvent une réactivation d'une infection ancienne. A l'inverse, les jeunes migrants qui entrent en Suisse ont été beaucoup plus souvent exposés dans leur pays d'origine. La répartition par classes d'âge est donc différente selon l'origine des malades.

Entre 2001 et 2004, 55% des cas suisses concernaient des hommes. Ce pourcentage était un peu plus élevé chez les étrangers (58%) et chez les demandeurs d'asile (69%), les hommes étant surreprésentés dans la population étrangère en Suisse, en particulier chez les demandeurs d'asile. Sur le plan mondial également, la majorité des cas de tuberculose recensés concerne des hommes<sup>4</sup>.

Parmi les micro-organismes en cause, *Mycobacterium tuberculosis* représentait 97% des souches dans les années 2001 à 2004, *M. africanum* 2% (36 cas) et *M. bovis* environ 1% (25 cas).

Dans le collectif déclaré entre 2001 et 2004, une atteinte pulmonaire a été observée dans 75% des cas, parmi lesquels 28% avaient un examen direct des expectorations positif. Les autres localisations sont rapportées dans la table 1.1. Le facteur le plus fréquemment associé à une évolution de l'infection vers la maladie est la co-infection par le VIH<sup>5</sup>. Ce facteur ne joue cependant qu'un faible rôle dans l'épidémiologie en Suisse, car le VIH n'infecte qu'une petite partie de la population infectée par *M. tuberculosis*. Le nombre de cas de tuberculose associés au sida se situait à 4% du chiffre total, et 77% des cas de tuberculose associés au sida concernaient la tranche d'âge des 20 à 39 ans. Le pourcentage des cas de TB associés au sida était plus élevé chez les personnes de nationalité étrangère (4,5%) que dans la population suisse (2,6%), où elle concerne pour la moitié des personnes de plus de 65 ans (âge médian 65 ans). La tuberculose se manifeste en général plus tôt que les maladies opportunistes si bien que les tuberculoses déclarées comme associées au sida devraient englober la majorité des cas de tuberculose avec co-infection VIH<sup>4;5</sup>.

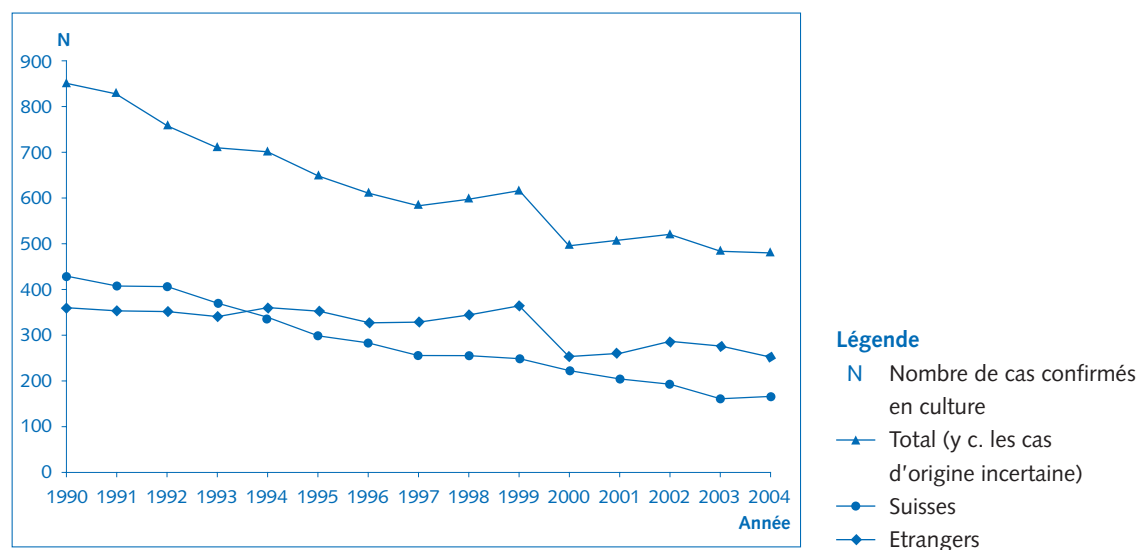
Sur les souches de mycobactéries du complexe tuberculeux déclarées en Suisse entre 2001 et 2004, 7,2% étaient résistantes à au moins l'un des quatre antituberculeux standard, l'isoniazide (6,3%), la rifampicine, l'éthambutol ou le pyrazinamide. Les principaux facteurs de risque de résistance étaient un traitement antérieur, le sexe masculin et un âge inférieur à 65 ans. Le pourcentage de souches isolées qui résistaient simultanément à l'isoniazide et à la rifampicine (*multidrug resistance*, MDR) était de 1,8%. La majorité des cas de MDR concernait des patients nés à l'étranger, dont la moitié relevait du secteur de l'asile. La situation, stable par rapport aux années précédentes, est comparable à celle des autres pays d'Europe de l'Ouest et dépend des mouvements migratoires<sup>6;7</sup>. Les résistances aux antituberculeux représentent par contre un problème majeur dans certains pays, en particulier en Europe de l'Est<sup>4;8</sup>.

Entre 2001 et 2004, 24% de l'ensemble des cas observés en Suisse concernait le secteur de l'asile. On compte un cas de tuberculose pulmonaire infectieuse pour 450 demandeurs d'asile<sup>9, 10</sup>. Toutefois, l'immigration n'a pas entraîné dans les pays occidentaux de renversement de la tendance épidémiologique, qui reste à la baisse dans la population établie. Dans les pays de l'Union européenne (UE) et dans le reste de l'Europe de l'Ouest, on a également enregistré au cours des dernières années (1999–2003) une régression de l'incidence de la tuberculose<sup>11</sup>. L'incidence est toutefois plus élevée dans la péninsule ibérique (en particulier au Portugal) et à l'est de l'UE (en particulier dans les républiques baltes) ainsi que dans le reste de l'Europe de l'Est. C'est le cas en particulier en Roumanie et dans les pays de l'ex-Union soviétique qui présentent des incidences supérieures à 100 cas pour 100 000 habitants par an et une augmentation au cours des dix dernières années. Cette tendance, associée à l'augmentation massive de l'incidence en Afrique, en particulier dans les pays fortement touchés par la pandémie de VIH, se traduit par une croissance de l'incidence mondiale de la tuberculose. Les incidences élevées, de 100 à 200 cas pour 100 000 habitants, s'observent dans de nombreux pays asiatiques, mais la tendance n'est pas à la hausse dans l'ensemble des régions et elle est même décroissante dans quelques pays comme la Chine. L'augmentation de la pandémie VIH est cependant jugée menaçante pour l'Asie. En Amérique, seuls Haïti, le Pérou et la Bolivie affichent des incidences supérieures à 100<sup>4</sup>.

### Chiffres principaux

Incidence de la tuberculose chez les Suisses	3,6 cas pour 100 000 habitants de nationalité suisse et par an
Incidence de la tuberculose chez les étrangers résidant en Suisse	14,4 cas pour 100 000 habitants de nationalité étrangère et par an
Prévalence de la tuberculose chez les demandeurs d'asile	330 cas pour 100 000 demandes d'asile chez des adultes
Pourcentage des souches résistantes (à au moins l'un des médicaments suivants: isoniazide, rifampicine, pyrazinamide ou éthambutol)	7,2%
Pourcentage des souches résistantes au moins à l'isoniazide et à la rifampicine (multirésistance, MDR)	1,8%

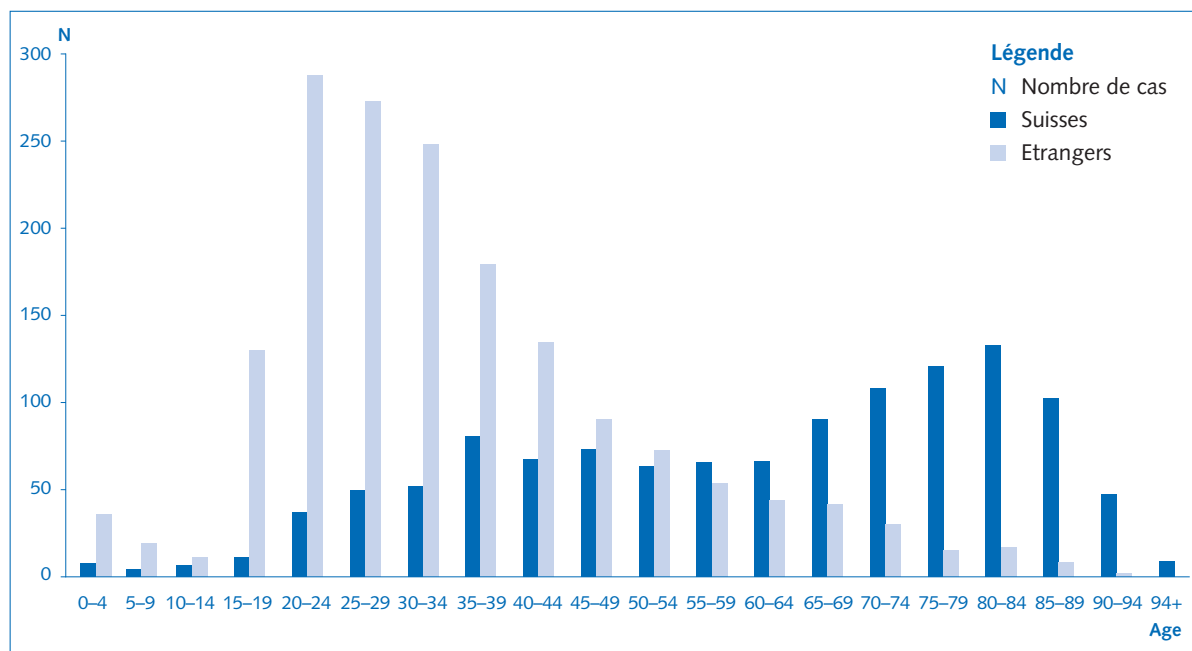
**Figure 1.1** Cas de tuberculose confirmés en culture, population suisse et étrangère (déclarations des médecins et des laboratoires, 1990–2004)



BAG OFSP UFSP SFOPH



Figure 1.2 Nombre de cas de tuberculose déclarés en Suisse, par classe d'âge et par nationalité (2000–2004)



BAG OFSP UFSP SFOPH

Tableau 1.1 Localisations de la tuberculose, TB Suisse 2001–2004

Organes atteints* (sur un total de 2485 cas)	n*	%*
Poumons	1861	75%
– expectorations positives (examen direct)	524	–
– culture positive	1478	–
Ganglions lymphatiques extrathoraciques	284	11%
Plèvre	200	8%
Ganglions lymphatiques intrathoraciques	161	6%
Tractus urogénital	88	4%
Tuberculose disséminée	51	2%
Péritoine	65	3%
Colonne vertébrale	43	2%
Os (sans la colonne vertébrale)	47	2%
Système nerveux central	14	1%
Autres	30	1%

\* Plusieurs organes peuvent être atteints chez le même cas

**Littérature**

- <sup>1</sup> Office fédéral de la santé publique. La tuberculose en Suisse 2001–2004. Bull OFSP 22 / 06; 428–433.
- <sup>2</sup> Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. 1 ed. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.
- <sup>3</sup> Rieder HL. Verschiebung der Tuberkulose in das höhere Alter bei Schweizern. Bull BAG 2000; 144–5.
- <sup>4</sup> World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, reporting. WHO report 2005. World Health Organization, editor. WHO / HTM / TB / 2005.349. 2005. Geneva.
- <sup>5</sup> Rieder HL, Cauthen GM, Bloch AB, Cole CH, Holtzman D, Snider DE, Jr. et al. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome-Florida. Arch Intern Med 1989; 149(6):1268–1273.
- <sup>6</sup> Helbling P, Altpeter E, Raeber PA, Pfyffer GE, Zellweger JP. Surveillance of antituberculosis drug resistance in Switzerland 1995–1997: the central link. Eur Respir J 2000; 16(2):200–202.
- <sup>7</sup> Helbling P, Medinger C, Altpeter E, Raeber PA, Beeli D, Zellweger JP. Outcome of treatment of pulmonary tuberculosis in Switzerland. Swiss Medical Weekly 2002; 132:517–522.
- <sup>8</sup> Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. Thorax 2006; 61(2):158–163.
- <sup>9</sup> Office fédéral de la santé publique. Asylsuchende und Untersuchung auf manifeste Tuberkulose / Requérants d'asile et dépistage de la tuberculose active. Bull OFSP 2006; 9–11.
- <sup>10</sup> Office fédéral de la santé publique. Neuausrichtung der grenzsanitätsdienstlichen Massnahmen / Réorientation des mesures sanitaires de frontière. Bull OFSP 2006; 14–6.
- <sup>11</sup> EuroTB (InVS / KNCV). Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2003. 2005. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice.

## 2 Étiologie, transmission et évolution

La tuberculose est transmise d'un malade à une personne saine par l'intermédiaire de gouttelettes de sécrétions bronchiques provenant des poumons du malade. Les micro-organismes inhalés se développent dans les voies respiratoires et les ganglions lymphatiques et provoquent une réaction immunitaire, puis un état d'infection latente. Le seul signe de l'infection tuberculeuse latente est la réaction tuberculique ou la sensibilisation des lymphocytes (tests interféron gamma). La réactivation de l'infection, qui se produit chez environ 10% des personnes infectées, aboutit au développement de la maladie tuberculeuse (tuberculose). La maladie tuberculeuse concerne le plus souvent les poumons, parfois aussi les organes extrapulmonaires.

### 2.1 Étiologie

La tuberculose est causée par un micro-organisme aérobic à croissance lente de la famille des mycobactériacées, qui comprend des formes pathogènes pour l'homme et l'animal, des formes occasionnellement pathogènes et des formes saprophytes non pathogènes. La mycobactérie le plus souvent à l'origine de la tuberculose humaine est *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis* ou bacille de Koch ou BK), qui fait partie des mycobactéries du complexe *tuberculosis* comprenant également *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* et *Mycobacterium canettii*<sup>1,2</sup>.

### 2.2 Transmission

La tuberculose est transmise par voie aérogène, c'est-à-dire d'une personne atteinte de tuberculose pulmonaire à une autre personne non infectée. L'infection se transmet à travers un aérosol de très petites gouttelettes de sécrétions bronchiques («droplet nuclei»), qui sont dispersées dans l'air lors de quintes de toux et inhalées par la personne saine en contact. Le risque de contamination dépend de la concentration des mycobactéries dans l'air ambiant, de la virulence des micro-organismes, de la durée d'exposition et de la réceptivité individuelle de la personne en contact.

Dans la pratique, cela signifie que seules les personnes atteintes de tuberculose des voies aériennes (poumons, bronches, larynx) peuvent transmettre la maladie, pour autant que leurs expectorations contiennent des bactéries tuberculeuses en quantité suffisante et que ces expectorations atteignent l'air ambiant sous forme d'aérosol<sup>3</sup>. Parler et chanter peut contribuer à la dispersion de mycobactéries dans l'environnement, surtout en cas d'atteinte tuberculeuse du larynx. Les mycobactéries peuvent aussi être aérosolisées en laboratoire et lors d'autopsies. On admet qu'un séjour de plusieurs heures dans un espace insuffisamment aéré est nécessaire pour qu'une transmission puisse avoir lieu. Chez les personnes immunodéprimées, il est possible que l'infection puisse avoir lieu après un contact de courte durée avec un malade (chap. 6.2.3)<sup>4</sup>. Les tuberculeux qui ont été diagnostiqués et reçoivent un traitement adéquat, surtout s'ils ne toussent plus, peuvent être considérés comme n'étant plus contagieux pour les personnes saines de l'entourage<sup>5</sup>.

Habituellement, si les mycobactéries se trouvent en assez grande quantité pour donner lieu à une transmission, elles sont visibles après coloration (Ziehl-Neelsen) sur une préparation microscopique<sup>6</sup> (chap. 4.1). La transmission directe à partir de lésions cutanées ou de fistules en cas de tuberculose pleurale ou osseuse, est en principe possible, mais en réalité exceptionnelle. Une transmission par voie orale (aliment contaminé) est devenue pratiquement impossible depuis l'éradication de la tuberculose bovine en Europe.

Vu la rareté de la maladie, le risque d'exposition est faible dans la population générale. Par contre, ce risque augmente nettement pour les personnes en contact fréquent avec d'autres personnes atteintes de tuberculose non encore diagnostiquée ni traitée<sup>7</sup>. Ce risque concerne avant tout les proches d'un malade atteint de tuberculose dont les expectorations contiennent des mycobactéries visibles à l'examen microscopique direct. Le risque est également élevé pour les professionnels de la santé, par exemple dans les services d'urgence des hôpitaux, pour le personnel pratiquant des endoscopies bronchiques, ainsi que pour le personnel de laboratoire et les collaborateurs des instituts de pathologie participant aux autopsies<sup>8-10</sup>. Le personnel et les travailleurs sociaux des institutions de transit et d'accueil des immigrants sont aussi concernés, car ils peuvent entrer en contact avec des tuberculeux dont l'infection n'est pas encore connue. Les mesures pour empêcher la transmission des micro-organismes, telles que l'isolement des malades

et le port de masque filtrant (FFP2 ou 3) lors d'activités à risque à l'hôpital, réduisent la possibilité de contagion (chap. 5.3.1)<sup>4;11;12</sup>. Chez les personnes exposées professionnellement, une surveillance régulière à la recherche d'une infection tuberculeuse latente peut être indiquée (chap. 3.3.4).

## 2.3 Infection

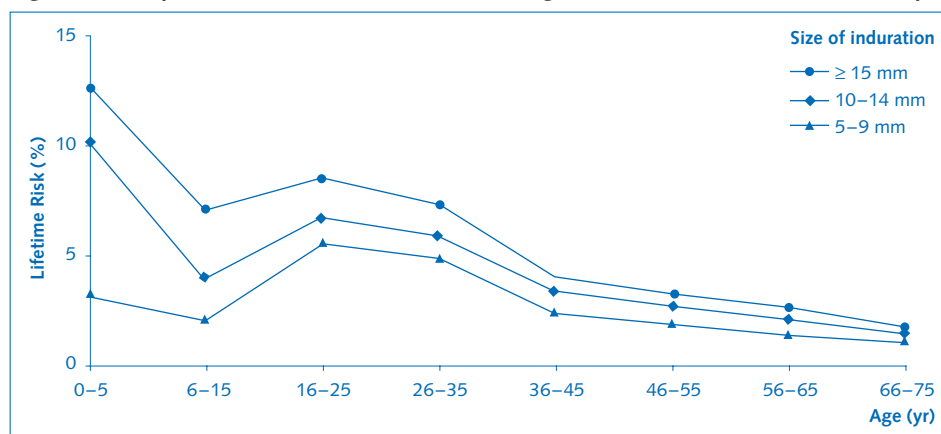
Chez certains sujets exposés, les mycobactéries inhalées dans les voies respiratoires survivent et interagissent avec le système de défense immunitaire. La réaction a lieu à l'intérieur des macrophages alvéolaires qui ont phagocyté les mycobactéries, et se caractérise par la libération de cytokines, le recrutement de cellules T et la formation progressive de granulomes. La signature de la réaction immunitaire est la sensibilisation des lymphocytes T qui seront capables, quelques semaines après l'infection, de reconnaître les peptides antigéniques de *M. tuberculosis* et de réagir par une libération d'interféron gamma et de cytokines et le recrutement de cellules inflammatoires en cas de nouveau contact naturel ou artificiel<sup>13;14</sup>. Cette réaction est à la base du test tuberculique et des tests sanguins de dépistage de l'infection tuberculeuse latente<sup>15</sup> (chap. 3).

Sur le plan clinique, la tuberculose primaire ou primo-infection est souvent asymptomatique. La majorité des sujets contaminés ne développent pas la tuberculose dans les suites immédiates de l'infection et peuvent rester sans aucun signe clinique de maladie pendant des mois ou des années. Une fois passée la phase initiale, les micro-organismes entrent dans une phase prolongée de latence, caractérisée par un ralentissement de leur métabolisme<sup>16</sup>. L'infection tuberculeuse est limitée aux granulomes formés lors de la primo-infection<sup>17;18</sup> et peut être détectée seulement par une conversion tuberculique ou par la présence de lymphocytes sensibilisés à l'égard des peptides antigéniques spécifiques de *M. tuberculosis* (chap. 3).

## 2.4 Progression de l'infection latente à la maladie

Face à un cas de tuberculose active, il est souvent difficile de savoir à quand remonte l'infection initiale. Pour des raisons inconnues, 5% environ des infections progressent en quelques semaines ou quelques mois vers une tuberculose primaire<sup>19</sup>. Il s'agit surtout d'enfants en bas âge et de personnes immunodéficientes. Un autre groupe, également estimé à 5% des sujets infectés, présente une réactivation de la tuberculose après une période de plusieurs années<sup>16;20</sup>. Le risque d'évolution vers la maladie est le plus élevé dans les mois qui suivent une infection récente et s'atténue au cours du temps. Chez les personnes infectées depuis plusieurs années et qui n'ont aucun facteur de risque de déficience immunitaire, le risque est estimé à un cas pour 1000 personnes par année. Le risque dépend également de l'âge (élevé chez les enfants en bas âge et les jeunes adultes), de l'état des défenses immunitaires du sujet et est associé à la taille du test tuberculique (fig. 2.1)<sup>21</sup>.

Figure 2.1 Risque de tuberculose en fonction de l'âge et de la taille du test tuberculique (d'après réf. 21)



Le VIH est le facteur de risque le plus important pour la progression de l'infection tuberculeuse latente vers la maladie<sup>22</sup>. La prévalence de la co-infection tuberculeuse et du VIH est élevée dans certains groupes de population. Les autres facteurs de risque connus pour favoriser la réactivation tuberculeuse sont le diabète, la silicose, l'hémodialyse, les traitements immunosuppresseurs (anti-TNF, transplantation) et le tabagisme<sup>23-27</sup>.

L'hypothèse habituellement retenue est que la majorité des cas de tuberculose surviennent par réactivation d'un foyer ancien plusieurs années après la contamination. Les porteurs de foyers pulmonaires résiduels d'une tuberculose ancienne non traitée courent un risque certain de réactivation<sup>28</sup>. Plusieurs études récentes ont cependant montré que la réinfection de personnes déjà contaminées est aussi possible, et qu'elle est probablement d'autant plus fréquente que les sujets sont exposés à la tuberculose (par exemple dans un pays à haute incidence) ou que les défenses immunitaires sont affaiblies (par exemple chez les sujets VIH)<sup>29-31</sup>. La primo-infection tuberculeuse ne protège donc pas obligatoirement contre la possibilité d'une réinfection. La réinfection est même possible après le traitement complet d'une tuberculose<sup>32, 33</sup>. Une nouvelle tuberculose chez un individu déjà traité ne doit donc pas être nécessairement interprétée comme la preuve d'un échec du traitement. Dans les pays à basse incidence, la plupart des tuberculoses sont cependant dues à la réactivation d'une infection tuberculeuse ancienne et la réinfection est un phénomène exceptionnel<sup>34</sup>.

## 2.5 Maladie

### 2.5.1 Tuberculose primaire

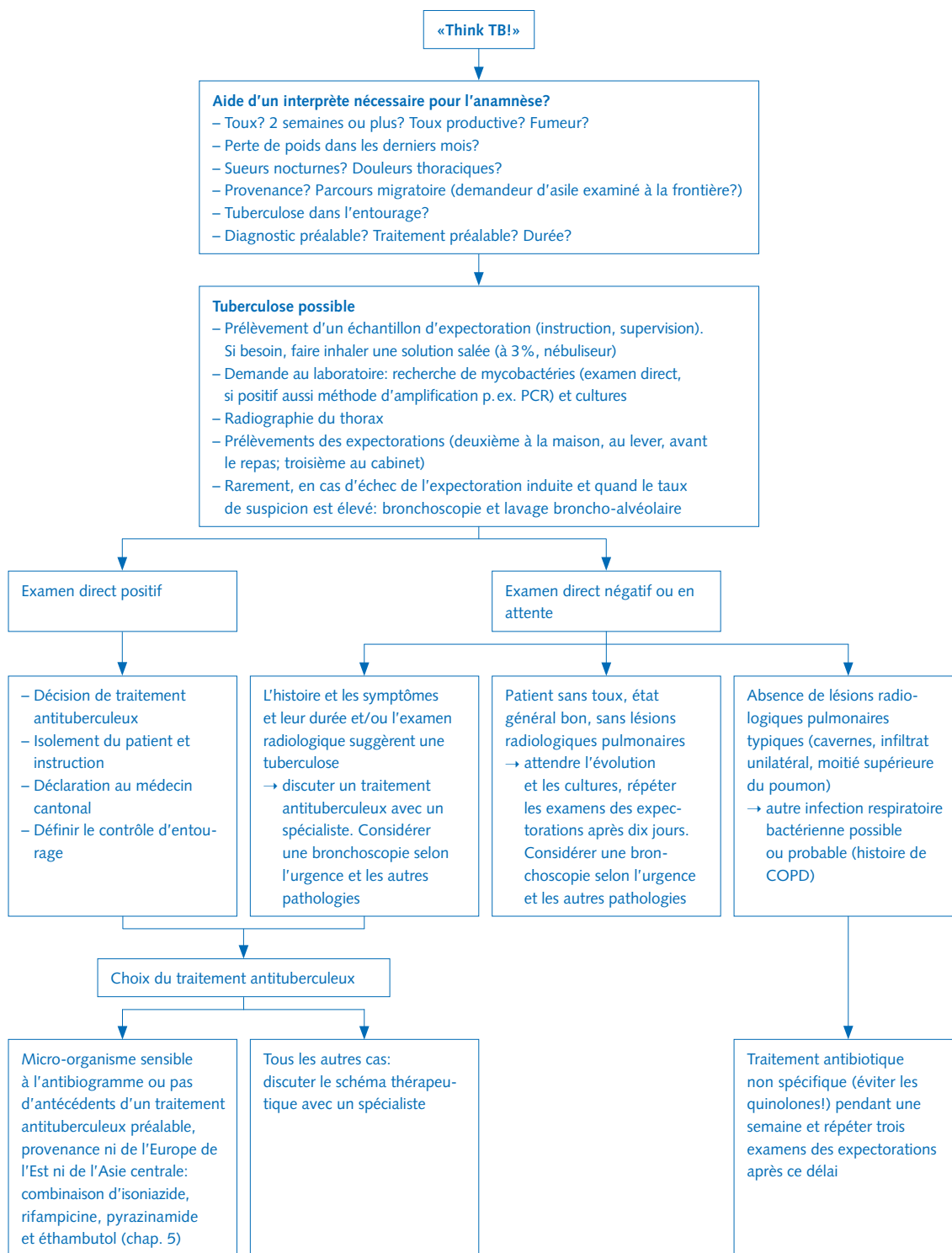
La tuberculose primaire est en général asymptomatique, mais peut se manifester par un état fébrile, une perte pondérale et une baisse de l'état général, parfois aussi d'adénopathies hilaires unilatérales, d'un infiltrat parenchymateux et/ou d'un épanchement pleural. La tuberculose primaire peut s'accompagner d'un érythème noueux, sous forme de nodules rouges et douloureux sur la face antérieure des jambes. De telles manifestations s'observent plus souvent chez les enfants en bas âge ou les personnes immunodéprimées.

### 2.5.2 Tuberculose pulmonaire

La tuberculose de réactivation est habituellement caractérisée par une toux lentement progressive sur des semaines ou des mois. Cette toux échappe facilement à l'attention si le malade est tabagique<sup>35, 36</sup>. Dans les cas d'atteinte pulmonaire, l'examen physique apporte peu d'indices. La fièvre est présente chez deux tiers environ des malades. Les anomalies biologiques, par exemple une accélération de la vitesse de sédimentation ou une augmentation du taux de la protéine C-réactive, une leucocytose minime, une lymphopénie ou une anémie peuvent s'observer mais ne sont pas diagnostiques. Le médecin doit penser à la possibilité d'une tuberculose chez les malades qui accusent des symptômes suspects (toux persistante depuis plusieurs semaines, amaigrissement, sudations nocturnes) et qui présentent des facteurs de risque pour une tuberculose ou une condition favorisant la réactivation d'une infection tuberculeuse ancienne («Think TB!», fig. 2.2).

La majorité des malades atteints de tuberculose présentent des symptômes respiratoires ou généraux, en particulier si la maladie est avancée ou que l'atteinte pulmonaire est étendue (présence de cavernes)<sup>37, 38</sup>. Cependant, un certain nombre de malades n'accusent aucune plainte si la maladie est encore à un stade précoce ou si leur sensibilité individuelle à l'infection et à ses conséquences est faible<sup>39, 40</sup>.

Fig. 2.2 Marche à suivre en présence de plaintes respiratoires et/ou d'un état fébrile et/ou d'un état général réduit





### 2.5.3 Tuberculose chez l'enfant

Le diagnostic des formes cliniques est souvent difficile, les enfants en bas âge développant en priorité des formes extrapulmonaires de la maladie et les preuves bactériologiques étant rares<sup>41-43</sup>. Les formes redoutées chez l'enfant en bas âge sont la méningite et la miliaire tuberculeuses. Les formes cliniques contagieuses, similaires à celles de l'adulte, peuvent cependant s'observer à l'âge scolaire et à l'adolescence<sup>44, 45</sup>.

### 2.5.4 Tuberculose extrapulmonaire

#### Lymphadénite tuberculeuse

La manifestation extrapulmonaire la plus commune (jusqu'à 40% des tuberculoses extrapulmonaires) est la lymphadénite tuberculeuse. Elle est souvent asymptomatique sur le plan général. Les malades présentent des ganglions cervicaux et sous-mandibulaires de taille lentement progressive, parfois également une atteinte des ganglions médiastinaux et rétropéritonéaux.

#### Tuberculose pleurale

La tuberculose pleurale, en général due à l'extension directe d'un infiltrat pulmonaire, plus rarement hémotogène, est normalement unilatérale. Le diagnostic bactériologique est difficile et repose le plus souvent sur l'examen de biopsies pleurales<sup>46</sup> ou des marqueurs de la tuberculose dans le liquide pleural<sup>47</sup> ou par l'examen des expectorations induites en cas d'atteinte pulmonaire simultanée<sup>48</sup>.

#### Tuberculose génito-urinaire

La tuberculose génito-urinaire s'accompagne d'une pyurie stérile à l'examen bactériologique de routine ou d'une hématurie asymptomatique.

#### Tuberculose osseuse

La tuberculose osseuse s'observe plutôt chez les malades âgés et touche surtout la colonne vertébrale thoracique.

#### Méningite tuberculeuse

La méningite tuberculeuse se manifeste par une fièvre, des maux de tête, des troubles de la conscience et une altération rapidement progressive de l'état général<sup>49, 50</sup>.

#### Tuberculose miliaire

La tuberculose miliaire, qui résulte d'une dissémination hémotogène diffuse des mycobactéries, reste l'une des formes les plus graves et de pronostic réservé, même sous traitement adéquat<sup>19, 51</sup>. Elle touche en priorité les enfants en bas âge, les personnes âgées et les sujets immunodéprimés.

**Tableau 2.1 Les différentes formes d'atteinte tuberculeuse**

Exposition à la tuberculose		Contact avec un patient tuberculeux contagieux
Infection tuberculeuse latente		Sensibilisation des lymphocytes T (test tuberculinique ou test interféron gamma positifs) sans maladie déclarée ni atteinte radiologique
Tuberculose (maladie)	Primo-infection	Symptômes généraux, toux occasionnelle
	Réactivation	Atteinte pulmonaire et/ou extrapulmonaire avec signes cliniques et/ou radiologiques
	Séquelles de tuberculose	Lésions fibreuses, calcifications, cicatrices sans activité bactériologique ni symptômes

Tableau 2.2 Présentation clinique de la tuberculose

	Primo-infection	Tuberculose post-primaire (pulmonaire)
<b>Symptômes</b>		
Toux		+++
Fatigue / malaise	+	++
Perte pondérale	+	++
Sudations nocturnes		++
Hémoptysies		+
Douleurs thoraciques	+	+
<b>Signes cliniques possibles</b>		
Fièvre	++	++
Râles à l'auscultation		+
Matité, frottement pleural		+
<b>Réaction tuberculique et/ou interféron gamma</b>	+++ (après 6–8 semaines)	+++ (dans 85% des cas)
<b>Cliché thoracique</b>		
Infiltrat des sommets		+++
Cavernes		+++
Infiltrat des bases	++	
Elargissement des hiles	++	

+++ courant (&gt;50%), ++ occasionnel, + rare

**Littérature**

- Mostowy S, Behr MA. The origin and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):207-2vi.
- Bloom BR, Small PM. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1998; 338(10):677–678.
- Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. La transmission du bacille tuberculeux. L'effet des antibiotiques. *Rev fr Mal Respir* 1976; 4:241–272.
- Moro ML, Errante I, Infuso A, Sodano L, Gori A, Orcese CA et al. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(1):61–8.
- Noble RC. Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy. *Am J Infect Control* 9, 6–10. 1981.
- Riley RL. Transmission and environmental control of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis*. New York: M.Dekker, 1993:123–136.
- MacIntyre CR, Plant AJ, Hulls J, Streeton JA, Graham NMH, Rouch GJ. High rate of transmission of tuberculosis in an office: impact of delayed diagnosis. *Clinical Infectious Diseases* 1995; 21:1170–1174.
- Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *New Engl J Med* 1995; 332:92–98.

- <sup>9</sup> Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann Intern Med* 1996; 125(10):826–834.
- <sup>10</sup> Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part II. *Ann Intern Med* 1996; 125(11):917–928.
- <sup>11</sup> Maloney SA, Pearson ML, Gordon MT, Del Castillo R, Boyle JF, Jarvis WR. Efficacy of control measures in preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to patients health care workers. *Ann Intern Med* 1995; 122:90–95.
- <sup>12</sup> Catanzaro A. Preventing nosocomial transmission of tuberculosis. *Lancet* 1995; 345:204–205.
- <sup>13</sup> Maes HH, Causse JE, Maes RF. Tuberculosis I: a conceptual frame for the immunopathology of the disease. *Med Hypotheses* 1999; 52(6):583–593.
- <sup>14</sup> Zellweger JP. Pathogenesis and transmission of tuberculosis. *Eur Respir Mon* 1997; 4:1–13.
- <sup>15</sup> Rieder HL. Theoretische und praktische Überlegungen bei Anwendung des Tuberkulintestes [Theoretical and practical considerations of the use of the tuberculin test]. *Pneumologie* 1997; 51(11):1025–1032.
- <sup>16</sup> Cardona PJ, Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis*-latent bacilli. *The European Respiratory Journal* 2004; 24(6):1044–1051.
- <sup>17</sup> Salgame P. Host innate and Th1 responses and the bacterial factors that control *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Curr Opin Immunol* 2005; 17(4):374–380.
- <sup>18</sup> Algood HM, Lin PL, Flynn JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 3:S189–S193.
- <sup>19</sup> Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(7):415–430.
- <sup>20</sup> Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(9):578–590.
- <sup>21</sup> Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350(20):2060–2067.
- <sup>22</sup> Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163(9):1009–1021.
- <sup>23</sup> Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76:529–533.
- <sup>24</sup> Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton T, Herselman P, Williams B, Hayes R et al. Risk factors for pulmonary mycobacterial disease in South African gold miners. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):94–99.
- <sup>25</sup> Bothamley GH. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? *Thorax* 2005; 60(7):527–528.
- <sup>26</sup> Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15):1098–1104.
- <sup>27</sup> Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2122–2127.
- <sup>28</sup> Norregaard J, Heckscher T, Viskum K. Abacillary pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990; 71:35–38.
- <sup>29</sup> Bates JH. Reinfection Tuberculosis. How important is it? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(3):600–601.
- <sup>30</sup> Fine PE, Small PM. Exogenous reinfection in tuberculosis. *N Engl J Med* 1999; 341(16):1226–1227.
- <sup>31</sup> Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001; 358(9294):1687–1693.
- <sup>32</sup> Van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; 341(16):1174–1179.
- <sup>33</sup> Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(12):1430–1435.

- <sup>34</sup> Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(12):1360–1366.
- <sup>35</sup> Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis. *Respiration* 1998; 65(2):97–105.
- <sup>36</sup> Janssens JP, Zellweger JP. Epidémiologie clinique et traitement de la tuberculose chez les personnes âgées. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129:80–89.
- <sup>37</sup> Cohen R, Muzaffar S, Capellan J, Azar H, Chinikamwala M. The validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis. *Chest* 1996; 109(2):420–423.
- <sup>38</sup> Tattevin P, Casalino E, Fleury L, Egmann G, Ruel M, Bouvet E. The validity of medical history, classic symptoms, and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis: derivation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Chest* 1999; 115(5):1248–1253.
- <sup>39</sup> Monney M, Zellweger JP. Active and passive screening for tuberculosis in Vaud Canton, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005; 135(31–32):469–474.
- <sup>40</sup> Ravessoud M, Zellweger JP. Présentation clinique de la tuberculose chez les immigrants vus au Dispensaire Antituberculeux de Lausanne. *Schweiz med Wschr* 1992; 122:1037–1043.
- <sup>41</sup> Hesselting AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(12):1038–1045.
- <sup>42</sup> Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):295–312, vii.
- <sup>43</sup> Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselting AC, Obihara CC, Starke JJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4):392–402.
- <sup>44</sup> Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S, Hargreaves J, Ferry J et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med* 1999; 341(20):1491–1495.
- <sup>45</sup> 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(118):143.
- <sup>46</sup> Hasaneen NA, Zaki ME, Shalaby HM, El Morsi AS. Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2003; 124(6):2105–2111.
- <sup>47</sup> Diacon AH, van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003; 22(4):589–591.
- <sup>48</sup> Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5):723–725.
- <sup>49</sup> Waecker NJ. Tuberculous Meningitis in Children. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4(3):249–257.
- <sup>50</sup> Byrd T, Zinser P. Tuberculosis Meningitis. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3(5):427–432.
- <sup>51</sup> Hussain SF, Irfan M, Abbasi M, Anwer SS, Davidson S, Haqqee R et al. Clinical characteristics of 110 military tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4):493–499.

## 3 Dépistage de l'infection due à *M. tuberculosis*

La plupart des personnes qui entrent en contact avec des mycobactéries développent une réaction immunitaire dite retardée qui repose sur la sensibilisation des lymphocytes T. Cette réaction immunitaire peut être mise en évidence par la réaction cutanée à l'injection intradermique de tuberculine, que l'on obtient à partir de cultures de *M. tuberculosis*, ou par la mesure *in vitro* de la libération de l'interféron gamma à partir des lymphocytes T stimulés (tests IFN- $\gamma$ ). La mise en évidence d'une sensibilisation contre les antigènes tuberculeux est une preuve indirecte qu'une infection due à *M. tuberculosis* s'est produite à la suite d'un contact avec un cas de tuberculose contagieuse. Ni le test tuberculinique ni les tests IFN- $\gamma$  ne permettent de distinguer entre une infection tuberculeuse latente (ITBL) et une tuberculose. Ils ne sont donc pas indiqués pour confirmer ou exclure une tuberculose dans les cas cliniquement ou radiologiquement suspects.

### 3.1 Test tuberculinique

#### 3.1.1 Principe du test

Le standard utilisé en Suisse est la tuberculine PPD RT23 (PPD pour Purified Protein Derivative) du Statens Serum Institut de Copenhague. La technique utilisée pour effectuer l'intradermo-réaction est celle de Mantoux<sup>1</sup>.

Le test de Mantoux se pratique en injectant, par voie intradermique, sur la face interne de l'avant-bras, 0,1 ml de solution correspondant à deux unités de tuberculine PPD RT23. Il n'y a aucune indication reconnue à pratiquer un test de Mantoux avec un autre dosage. L'injection se fait par voie strictement intracutanée avec une seringue à tuberculine, en utilisant une aiguille fine à biseau court, ouverture dirigée vers le haut. Il n'est pas nécessaire de désinfecter la peau au préalable. L'injection doit provoquer l'apparition d'une papule blanche qui disparaît spontanément en quelques minutes. L'emplacement du test ne doit pas être recouvert d'un pansement.

La lecture se pratique au plus tôt à 48 heures, mais de préférence 72 heures après l'injection. Le résultat s'exprime par la dimension en millimètres du diamètre transverse (perpendiculaire à l'axe du bras) de l'induration palpable, sans tenir compte du diamètre de l'éventuel érythème. L'induration doit être nette (environ 1 mm d'épaisseur). Une induration à peine perceptible doit être interprétée comme une réaction douteuse et notée comme telle. La lecture peut se pratiquer jusqu'à sept jours après le test, en tenant compte d'une atténuation progressive de la netteté des bords de l'induration après le troisième jour.

#### 3.1.2 Interprétation du test

La sensibilité et la spécificité du test tuberculinique sont peu satisfaisantes<sup>2</sup>. Le test tuberculinique peut apparaître faussement positif sans qu'il s'agisse d'une infection tuberculeuse. Les causes habituelles sont l'infection par des mycobactéries non tuberculeuses<sup>3</sup> et le vaccin BCG<sup>4-6</sup>. A l'inverse, toute déficience, même transitoire, de l'état immunitaire (p. ex. à l'occasion d'une infection virale) peut négativer un test tuberculinique positif. Pour toutes ces raisons, le résultat du test doit toujours être interprété en fonction du contexte particulier du sujet testé. La désignation «positif» n'est pas une description suffisante. Le résultat doit donc comporter l'indication de la taille du diamètre transverse de l'induration

Le diamètre à partir duquel un test est considéré comme positif (donc traduisant l'existence possible d'une infection tuberculeuse) est défini en fonction du risque relatif d'infection dans le groupe de population auquel appartient le sujet testé. Une induration d'un diamètre de 5 mm chez l'enfant âgé de 1 mois à 12 ans et de 10 mm chez l'adulte est interprétée en Suisse comme l'indice d'une primo-infection. Il est admis qu'une induration de 5 mm peut déjà traduire l'existence d'une infection tuberculeuse<sup>7</sup>. Les nouvelles recommandations internationales (CDC et National Institute for Clinical Excellence NICE) tendent à considérer actuellement toute réaction supérieure à 5 mm comme compatible avec une infection tuberculeuse<sup>8,9</sup>. Cela s'explique par le fait que la proportion de personnes vaccinées avec le BCG diminue dans la population occidentale. En outre, le risque de réactivation d'une tuberculose existe déjà pour un test dont la taille dépasse 5 mm, en particulier chez les personnes dont les défenses immunitaires sont déprimées par une maladie, le virus VIH ou un traitement médicamenteux. Par ailleurs, certains individus peuvent être infectés sans présenter de réaction tuberculinique positive<sup>10</sup>. Chez les personnes qui ont été en contact avec un cas de tuberculose contagieuse depuis moins de 8 semaines, le test tuberculinique peut être encore négatif<sup>11,12</sup>.

## 3.2 Tests sanguins (tests IFN- $\gamma$ )

### 3.2.1 Principe des tests

Les tests sont basés sur la mesure *in vitro* de la libération d'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) par les lymphocytes T sensibilisés envers certains peptides spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis complex* mais absents chez *M. bovis* BCG (ESAT-6 et CFP-10) et chez la plupart des mycobactéries non tuberculeuses<sup>13; 14</sup>. Ils ont une sensibilité comparable à celle du test tuberculinique chez les sujets immunocompétents mais une plus grande spécificité, en particulier chez les sujets vaccinés avec le BCG<sup>15-17</sup>. Les tests sanguins évitent le défaut majeur du test tuberculinique, soit l'existence de faux positifs dus à une vaccination préalable avec le BCG<sup>4; 18</sup> et au contact avec les mycobactéries de l'environnement. Les tests sanguins sont en outre reproductibles sans effet booster et leur interprétation est objective et indépendante du lecteur.

Chez les sujets immunodéprimés, les données concernant ces tests sont encore peu nombreuses. La sensibilité des tests varie en fonction de la population et du test utilisé<sup>19-22</sup>.

Les tests IFN- $\gamma$  détectent la sensibilisation vis-à-vis des mycobactéries du groupe *M. tuberculosis* (ainsi que *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum*, fort rares), mais ne réagissent pas aux antigènes de *M. bovis* BCG. Un certain nombre de malades peuvent présenter un test faussement négatif, en particulier en cas d'immunodéficience (virale ou médicamenteuse). Les tests IFN- $\gamma$  peuvent être ininterprétables si l'échantillon ne contient pas de lymphocytes vivants ou stimulables (erreur technique ou problème de transport, lymphopénie sévère, interaction avec des traitements immunosuppresseurs)<sup>17; 23; 24</sup>.

Les tests IFN- $\gamma$  ont une meilleure corrélation que les tests tuberculiques avec l'intensité de l'exposition tuberculeuse, en particulier chez les sujets vaccinés au BCG<sup>20; 25-27</sup>. Dans les études réalisées à ce jour chez les enfants exposés à la tuberculose ou atteints de maladie, les tests IFN- $\gamma$  ont une sensibilité parfois inférieure et parfois supérieure au test tuberculinique et un taux plus élevé de résultats ininterprétables<sup>28-30</sup>. Chez les sujets VIH positifs, les tests peuvent être ininterprétables si le taux de CD4 est fortement abaissé<sup>31</sup>.

Il n'existe pas de preuve formelle de l'infection tuberculeuse latente. Le risque de réactivation tuberculeuse, chez des personnes dont l'ITBL a été diagnostiqué par un test tuberculinique et en tenant compte des facteurs de risque, est connu<sup>32; 33</sup>, ainsi que la diminution du risque après traitement préventif<sup>2; 34</sup>. Par contre, le risque de réactivation d'une tuberculose associée à un test sanguin positif et l'effet du traitement préventif des porteurs d'un test sanguin positif sont encore indéterminés<sup>35</sup>.

Selon les recommandations récentes des Centers for Disease Control (CDC), les tests IFN- $\gamma$  ont en pratique les mêmes indications que les tests tuberculiques chez l'adulte. Chez l'enfant, l'utilisation de ce type de test n'est pas suffisamment documentée<sup>9; 36; 37</sup>. Pour le National Institute for Clinical Excellence (NICE) en revanche, les tests sanguins sont à utiliser en priorité chez les sujets porteurs d'un test tuberculinique positif pour confirmer l'infection ou exclure les tests faussement positifs, en particulier chez les personnes vaccinées avec le BCG, et éviter les traitements préventifs inutiles<sup>8</sup>. Plusieurs revues des connaissances actuelles et des nouvelles recommandations ont été publiées récemment<sup>17; 38; 39</sup>. En pratique, il faut tenir compte des différences de sensibilité entre les tests commerciaux disponibles actuellement, en cas d'emploi chez les enfants et chez les personnes immunodéprimées<sup>40</sup>. En raison de leur spécificité élevée, les tests sanguins sont indiqués en priorité pour exclure les tests tuberculiques faussement positifs chez les sujets vaccinés avec le BCG<sup>39; 41</sup>.

Les tests IFN- $\gamma$  sont plus chers que les tests tuberculiques et ne peuvent être effectués que dans des laboratoires disposant de l'équipement nécessaire. Ils requièrent des conditions techniques précises (prélèvement de sang veineux dans des tubes spéciaux, transport rapide au laboratoire sans exposition au froid). Une demande d'inclusion sur la Liste des analyses de l'Office fédéral de la santé publique a été déposée en automne 2005. A l'heure de la publication de ce texte, la procédure n'est pas terminée.



### 3.2.2 Interprétation des tests

Les tests IFN- $\gamma$  positifs traduisent de manière indirecte la présence d'une infection tuberculeuse latente ou active. Vu leur spécificité plus élevée (absence de tests faussement positifs), ils sont moins souvent positifs que les tests tuberculiques. Chez les enfants en bas âge et les sujets immunodéprimés, leur sensibilité n'est pas documentée de manière certaine<sup>28; 37</sup>.

### 3.2.3 Avantages et inconvénients des tests IFN- $\gamma$

#### Avantages

Résultats influencés ni par la vaccination BCG ni par les mycobactéries non tuberculeuses

Pas d'effet booster en cas de répétition du test (par exemple chez les travailleurs de la santé)

Diminution des erreurs de lecture

Pas de seconde visite pour la lecture du test

Absence de résultats faussement positifs, donc réduction du nombre de contrôles et traitements préventifs inutiles

#### Inconvénients

Prise de sang veineuse avec matériel spécial

Disponibilité du test, présence d'un laboratoire qualifié, charge de travail pour le laboratoire

Limitations temporelles dans la manipulation des échantillons sanguins, logistique (transport, température de stockage)

La signification des degrés de positivité n'est pas connue

L'influence des traitements médicamenteux est encore mal connue

Prise en charge des frais non établie à l'heure actuelle

Pas de données certaines sur la valeur prédictive des tests positifs (risque d'évolution vers la tuberculose)

Taux plus élevés de résultats indéterminés chez les enfants et les sujets immunodéprimés

### 3.2.4 Tests IFN- $\gamma$ enregistrés

Deux tests commerciaux sont actuellement enregistrés auprès de Swissmedic:

- T-SPOT.TB<sup>®</sup>-Test, depuis le 14 juillet 2004
- QuantiFERON-TB<sup>®</sup> Gold In-Tube, depuis le 2 juin 2005

### 3.3 Indications aux tests tuberculiques et aux tests IFN- $\gamma$

Les tests tuberculiques et IFN- $\gamma$  peuvent contribuer au dépistage d'une infection tuberculeuse chez les personnes suivantes:

	Test tuberculique (TST)	Test IFN- $\gamma$
Personnes exposées à un cas de tuberculose contagieuse (enquêtes d'entourage)	Oui, en tenant compte de l'âge et du délai entre le contact et le test (conversion)	Permet d'exclure les TST faux positifs (cf. chap. 3.3.1 et 3.3.2)
Personnes porteuses d'un test tuberculique positif sans notion précise de la date de conversion	Non	Permet d'exclure les TST faux positifs (cf. chap. 3.3.1 et 3.3.2)
Personnes immunodéprimées	TST ou test IFN- $\gamma$ (les deux tests peuvent être faussement négatifs; la sensibilité des tests IFN- $\gamma$ n'est pas établie de manière définitive)	
Personnes qui reçoivent ou vont recevoir un traitement immunosuppresseur (transplantation, anti-TNF- $\alpha$ )	TST ou test IFN- $\gamma$ (la sensibilité des tests IFN- $\gamma$ n'est pas établie de manière définitive)	
Examen d'embauche du personnel professionnellement exposé à la tuberculose	Oui, en tenant compte de l'effet booster	Oui, pas d'effet booster

#### 3.3.1 Dépistage de l'infection tuberculeuse chez l'adulte

Le test tuberculique et les tests IFN- $\gamma$  servent à détecter indirectement les sujets infectés à la suite d'un contact avec un patient porteur d'une tuberculose contagieuse (voir enquêtes d'entourage, chapitre 6.2.)<sup>8; 9; 41</sup>.

Les tests ne permettent pas de distinguer la maladie tuberculeuse active de l'ITBL. En outre, les deux tests peuvent rester négatifs chez certains patients atteints de tuberculose active ou d'infection tuberculeuse latente, surtout en cas d'immunosuppression, chez les enfants en bas âge ou les personnes âgées. Un test négatif ne permet donc pas d'exclure l'infection ni la maladie.

Chez les adultes vaccinés par le BCG, un test tuberculique positif ne prouve pas l'infection tuberculeuse. En pareil cas, avant de prescrire un traitement d'une ITBL, il est utile de confirmer les tests tuberculiques positifs par un test IFN- $\gamma$ . Ceci permet de différencier une infection tuberculeuse d'un résultat faussement positif du test tuberculique (à cause du vaccin BCG) et d'éviter de traiter un sujet non infecté. Chez les sujets immunodéprimés, il est à prendre en considération que la sensibilité des tests IFN- $\gamma$  n'est pas établie de manière définitive. Les personnes dont le status vaccinal est inconnu sont à considérer comme vaccinées au BCG.

#### 3.3.2 Dépistage de l'infection tuberculeuse chez l'enfant

Il est primordial de dépister et de traiter rapidement une infection tuberculeuse chez les nouveau-nés et les enfants en bas âge (de  $\leq 5$  ans) car celle-ci évolue plus souvent et plus rapidement vers une forme grave de maladie tuberculeuse (méningite, miliaire, formes extrapulmonaires) que chez l'adulte<sup>42; 43</sup>.

**Les nouveau-nés** exposés à la tuberculose doivent impérativement être examinés et traités rapidement sous la supervision d'un spécialiste.

**Les enfants en bas âge (1 mois à  $\leq 5$  ans)** doivent recevoir immédiatement un traitement préventif d'isoniazide, après exclusion d'une tuberculose active par un examen médical comportant un cliché thoracique et une recherche bactériologique éventuelle du micro-organisme en cause par tubage gastrique ou lavage bronchoalvéolaire. Si une conversion tuberculique est détectée après huit semaines (primo-infection), l'enfant doit être examiné à nouveau à la recherche d'une tuberculose. En l'absence de tout indice d'une tuberculose, le traitement préventif est poursuivi pour diminuer le risque de progression vers la maladie. Si une conversion est exclue au contrôle à huit semaines, le traitement peut être interrompu.

**Chez les enfants âgés de 5 à ≤12 ans** le traitement préventif d'isoniazide (chap. 5.1) immédiat n'est pas nécessaire, le risque de progression vers la maladie étant plus faible à cet âge<sup>43</sup>. Si la réaction tuberculique au premier test est de  $\geq 5$  mm, le traitement de l'ITBL est préconisé, après exclusion d'une tuberculose active par des examens médicaux, bactériologiques et radiologiques appropriés. Si le premier test est  $< 5$  mm, la répétition du test deux mois plus tard indiquera si une réaction immunologique est en cours et confirmera la nécessité de poursuivre le traitement de l'ITBL (après exclusion d'une tuberculose active) ou permettra au contraire d'interrompre le traitement.

Le taux de nouvelles primo-infections étant très faible chez nous, la majorité des enfants nés en Suisse ne sont plus vaccinés avec le BCG. Ceci permet, lors d'exposition à la tuberculose, une interprétation du test tuberculique. Dans ce groupe de population, la sensibilité et la spécificité du test tuberculique sont correctes et comparables à celles des tests IFN- $\gamma$ <sup>23; 29; 44</sup>. L'infection tuberculeuse chez l'enfant correspond donc en général à une primo-infection.

Une primo-infection peut être documentée par la conversion du test tuberculique (c.-à-d. la comparaison du test tuberculique effectué immédiatement après le contact et huit semaines plus tard). Si le premier test est négatif et celui après huit semaines positif, il s'agit d'une conversion et donc d'une primo-infection. Dans ce cas il y a indication à un traitement de l'ITBL après exclusion d'une tuberculose active. Un test IFN- $\gamma$  n'est donc en principe pas nécessaire avant la prescription d'un traitement, sauf si le résultat du premier test tuberculique n'est pas connu chez un enfant vacciné avec le BCG.

A l'inverse, le test tuberculique peut rester négatif chez l'enfant surtout en bas âge malgré une infection tuberculeuse effectuée ou une maladie débutante. Les études sur la sensibilité et la spécificité des tests IFN- $\gamma$  chez l'enfant sont encore peu nombreuses<sup>28; 30; 44</sup>. Une étude a montré une meilleure sensibilité des tests sanguins que des tests tuberculiques chez des enfants atteints de tuberculose<sup>45</sup>. Une étude effectuée chez des enfants exposés à la tuberculose a montré une meilleure sensibilité des tests sanguins que des tests tuberculiques<sup>30</sup>, qui ne se retrouve pas dans d'autres études<sup>28; 29; 44</sup>. La positivité des tests sanguins pourrait précéder le virage du test tuberculique<sup>46</sup>. Dans les cas douteux, après exposition à un cas de tuberculose contagieuse ou en présence d'une clinique suspecte de tuberculose débutante, un test IFN- $\gamma$  peut être pris en considération comme indice possible d'une tuberculose<sup>47</sup>. A l'heure actuelle, il est cependant prématuré de recommander l'emploi généralisé des tests IFN- $\gamma$  pour le diagnostic de l'infection ou de la maladie chez l'enfant<sup>37; 38; 48</sup>.

Chez les enfants nés dans un pays à forte prévalence tuberculeuse, la probabilité d'une exposition à une tuberculose contagieuse soit dans la famille, soit au cours de voyages, est plus élevée que dans la population suisse autochtone, et le dépistage de l'infection tuberculeuse latente peut être envisagé dans le cadre d'un bilan médical d'entrée en Suisse ou préscolaire.

### 3.3.3 Bilan initial des patients immunodéficients / supprimés en vue d'un éventuel traitement d'une infection tuberculeuse latente

Les patients immunodéprimés courent un risque beaucoup plus élevé de développer une tuberculose après une infection tuberculeuse que les sujets immunocompétents. Un test tuberculique<sup>49</sup> ou un test IFN- $\gamma$  positif<sup>22</sup> chez un patient VIH positif pose donc l'indication au traitement de l'ITBL, après avoir exclu une tuberculose active par des examens bactériologiques et radiologiques appropriés. Les personnes qui suivent ou vont recevoir un traitement à effet immunosuppresseur (anti-TNF- $\alpha$ , transplantation, chimiothérapie oncologique) courent également un risque accru de réactivation tuberculeuse si elles ont été infectées. Certaines d'entre elles sont atteintes d'une affection ou reçoivent un traitement qui modifie potentiellement la réaction tuberculique. La sensibilité des tests IFN- $\gamma$  chez les patients immunodéprimés n'a pas été établie de manière définitive.

### 3.3.4 Examen d'embauche du personnel professionnellement exposé à la tuberculose

Dans le cadre de l'examen médical d'embauche des personnes qui sont appelées, par leur profession, à être exposées à des cas de tuberculoses contagieuses (personnel soignant, coopérants, gardiens de prison, personnel des centres d'accueil de demandeurs d'asile, etc.), il est recommandé de vérifier le statut tuberculique initial, de manière à permettre une comparaison ultérieure en cas d'exposition documentée à la tuberculose. Si le résultat initial est négatif, la répétition du test à intervalles réguliers est recommandée (par exemple annuellement) chez les sujets qui courent un

risque d'exposition<sup>50</sup>. Un test est également indiqué après un contact avec un cas de tuberculose potentiellement contagieux, pour constater s'il y a eu infection pendant la période considérée<sup>51, 52</sup>.

Vu la grande proportion de tests tuberculiques faussement positifs dans le personnel soignant, dont la majorité a été vaccinée avec le BCG, et la possibilité d'un pseudo-virage dû à un effet booster, il est recommandé de vérifier les tests tuberculiques positifs par un test IFN- $\gamma$  ou d'effectuer d'emblée un test IFN- $\gamma$ <sup>8, 17, 41</sup>. Chez les sujets dont un test tuberculique positif n'est pas confirmé par un test sanguin (faux positif), il est indiqué de répéter ultérieurement uniquement le test sanguin.

Il n'y a pas d'indication à répéter un test tuberculique ou IFN- $\gamma$  connu comme positif.

#### Littérature

- <sup>1</sup> Rieder HL. Theoretische und praktische Überlegungen bei Anwendung des Tuberkulintestes (Theoretical and practical considerations of the use of the tuberculin test). *Pneumologie* 1997; 51(11):1025–1032.
- <sup>2</sup> 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(4 Pt 2):S221–S247.
- <sup>3</sup> Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT. Identification of tuberculous infected. Dual tests and density of reaction. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1334–1339.
- <sup>4</sup> 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(9):804–809.
- <sup>5</sup> Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005; 40(2):211–217.
- <sup>6</sup> Collet E, Krahenbuhl JD, Gehri M., Bissery A, Zellweger JP. Risk factors for positive tuberculin skin tests among migrant and resident children in Lausanne, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005; 135:703–9.
- <sup>7</sup> Zahrani KA, Jahdali HA, Menzies D. Does size Matter? utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1):1419–1422.
- <sup>8</sup> National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians, editor 2006. London.
- <sup>9</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR* 2005; 54(RR-15):1–48.
- <sup>10</sup> Anderson ST, Williams AJ, Brown JR et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis Undetected by Tuberculin Skin Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9):1038–1042.
- <sup>11</sup> Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. 1 ed. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
- <sup>12</sup> Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):15–21.
- <sup>13</sup> Brock I, Weldingh K, Leyten EM, Arend SM, Ravn P, Andersen P. Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection. *J Clin Microbiol* 2004; 42(6):2379–2387.
- <sup>14</sup> Dheda K, Chang JS, Kim LU et al. Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(6):324–325.
- <sup>15</sup> Lalvani A, Pathan AA, McShane H et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(4):824–828.
- <sup>16</sup> Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(12):761–776.
- <sup>17</sup> Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7):736–742.
- <sup>18</sup> Diel R, Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forssbohm M, Schaberg T. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res* 2006; 7:77.

- <sup>19</sup> Ferrara G, Losi M, D'Amico R et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367(9519):1328–1334.
- <sup>20</sup> Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(1):65–69.
- <sup>21</sup> Lee JY, Choi HJ, Park IN et al. Comparison of two commercial interferon gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006.
- <sup>22</sup> Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P et al. Use of a T-cell based test for detection of TB infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006; 28:31–4.
- <sup>23</sup> Pai M, Lewinsohn DM. Interferon-gamma assays for tuberculosis: is anergy the Achilles' heel? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(5):519–521.
- <sup>24</sup> Mahomed H, Hughes EJ, Hawkrige T et al. Comparison of mantoux skin test with three generations of a whole blood IFN-gamma assay for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(3):310–316.
- <sup>25</sup> Kang YA, Lee HW, Yoon HI et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005; 293(22):2756–2761.
- <sup>26</sup> Lalvani A, Pathan AA, Durkan H et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001; 357(9273):2017–2021.
- <sup>27</sup> Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S, de Senardens B, Wrighton-Smith P. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(11):1242–1247.
- <sup>28</sup> Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 2006; 61(7):616–620.
- <sup>29</sup> Dogra S, Narang P, Mendiratta DK et al. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect* 2006.
- <sup>30</sup> Nakaoka H, Lawson L, Squire SB et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9):1383–1388.
- <sup>31</sup> Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent Tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. Tuberculosis* Specific Interferon Gamma test. *Respir Res* 2006; 7(1):56.
- <sup>32</sup> Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350(20):2060–2067.
- <sup>33</sup> Radhakrishna S, Frieden TR, Subramani R. Association of initial tuberculin sensitivity, age and sex with the incidence of tuberculosis in south India: a 15-year follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(11):1083–1091.
- <sup>34</sup> Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1860–1866.
- <sup>35</sup> Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6(3):413–422.
- <sup>36</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR* 2005; RR-15:49–56.
- <sup>37</sup> Starke JR. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(10):941–942.
- <sup>38</sup> Pai M, Menzies D. Interferon-gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis? *Clin Infect Dis* 2007; 44(1):74–77.
- <sup>39</sup> Connell TG, Rangaka MX, Curtis N, Wilkinson RJ. QuantiFERON-TB Gold: state of the art for the diagnosis of tuberculosis infection? *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6(5):663–677.
- <sup>40</sup> Barnes PF. Weighing gold or counting spots: which is more sensitive to diagnose latent tuberculosis infection? *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7):731–732.
- <sup>41</sup> Davies PD, Drobniewski F. The use of interferon-gamma-based blood tests for the detection of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006; 28(1):1–3.
- <sup>42</sup> Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):295–312, vii.

- <sup>43</sup> Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4):392–402.
- <sup>44</sup> Hill PC, Brookes RH, Adetifa IM et al. Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Pediatrics* 2006; 117(5):1542–1548.
- <sup>45</sup> Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004; 364(9452):2196–2203.
- <sup>46</sup> Richeldi L, Ewer K, Losi M et al. Early diagnosis of subclinical multidrug resistant tuberculosis. *Ann Intern Med* 2004; 140:709–13.
- <sup>47</sup> Gooding S, Chowdhury O, Hinks T et al. Impact of a T cell-based blood test for tuberculosis infection on clinical decision-making in routine practice. *J Infect* 2006.
- <sup>48</sup> Detjen A, Wahn U, Magdorf K. Immunologische Diagnostik der Tuberkulose-Interferon- $\gamma$ -Test. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154:1–6.
- <sup>49</sup> Elzi L, Schlegel M, Weber R et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis* 2007; 44(1):94–102.
- <sup>50</sup> Jost M, Ruegger M, Zellweger JP, Shang H, Cartier B, Gutzwiller A. Tuberculose dans le cadre professionnel. Risques et prévention. 1<sup>re</sup> éd. SUVA, Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accident; 2000.
- <sup>51</sup> Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR* 2005; Dec 30, 2005; 54 (RR17):1–141.
- <sup>52</sup> Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(5):442–448.



## 4 Diagnostic de la maladie

**Le diagnostic de la tuberculose repose sur la mise en évidence de mycobactéries à l'examen microscopique des expectorations (ou d'autre matériel biologique) d'un malade. L'examen radiologique et les symptômes cliniques fournissent des indices mais ne constituent pas une preuve formelle de la tuberculose. Le test tuberculinique et les nouveaux tests sanguins (détermination de la libération de l'interféron gamma [IFN- $\gamma$ ] par les lymphocytes sensibilisés) représentent un indice de l'infection tuberculeuse mais ne permettent pas de déterminer le stade auquel se trouve le sujet infecté.**

Le diagnostic de tuberculose repose sur des critères bactériologiques (cas confirmés) ou sur des critères cliniques et radiologiques (cas suspects ou non confirmés), (tab. 4.1). Les symptômes et les signes de la tuberculose dépendent de la localisation et de l'extension de la maladie et diffèrent en fonction du stade évolutif.

### 4.1 Bactériologie

#### 4.1.1 Examen microscopique

La preuve de la maladie tuberculeuse est apportée par la mise en évidence des mycobactéries. La mise en évidence peut être directe, par examen microscopique de matériel coloré (expectorations, matériel de ponction), et culture (méthodes traditionnelles ou rapides), ou indirecte, par la détection de la présence d'ADN ou d'ARN mycobactérien (techniques d'amplification). L'examen des expectorations colorées par la méthode de Ziehl-Neelsen ou par l'auramine constitue encore actuellement l'étape fondamentale du diagnostic de la tuberculose, à condition que le laboratoire utilise une technique contrôlée<sup>1</sup>.

La découverte de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) dans un prélèvement signe pratiquement le diagnostic. Chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire, l'examen se pratique le plus souvent à partir des expectorations. La positivité de l'examen microscopique direct indique en outre que le malade est potentiellement contagieux pour son entourage. Chez les malades suspects de tuberculose pulmonaire mais incapables de produire une expectoration ou chez lesquels l'examen direct de l'expectoration est négatif, une expectoration induite par un aérosol d'eau salée hypertonique permet d'augmenter le rendement de l'examen bactériologique<sup>2</sup>. En cas d'échec de la récolte des expectorations, une bronchoscopie doit être envisagée.

Plusieurs études ont montré que l'expectoration induite est probablement la méthode la plus rentable<sup>3</sup>. Le prélèvement de matériel par tubage gastrique peut être envisagé chez l'enfant en bas âge et chez l'adulte grabataire incapables de fournir une expectoration spontanée ou induite<sup>4</sup>.

#### 4.1.2 Culture

Quel que soit le résultat de l'examen microscopique, les échantillons seront ensuite mis en culture, soit sur un milieu traditionnel à base d'œuf (p.ex. milieu de Löwenstein ou d'Ogawa) ou à base d'agar, soit en milieu liquide, soit encore dans un milieu spécifique permettant le dépistage de la croissance bactérienne par la libération d'un marqueur radioactif ou coloré (technique Bactec et dérivés).

Selon la technique de culture employée, la preuve de la présence de mycobactéries viables sera apportée en deux à huit semaines. Si la culture est positive, on pourra alors procéder à la détermination du type de la mycobactérie (tuberculeuse ou non tuberculeuse). L'identification et la culture des mycobactéries doivent être obligatoirement suivies d'un test de sensibilité aux antituberculeux majeurs. Les tests de sensibilité sont habituellement effectués par des méthodes de culture mais peuvent également faire appel à des méthodes d'analyse du génome bactérien. Dans le cas des mycobactéries, on ne détermine pas la concentration minimale inhibitrice<sup>5</sup> mais on classe les souches en sensibles ou résistantes en fonction de leur comportement face à une seule concentration médicamenteuse ou à des concentrations différentes. Ainsi, les concentrations sériques d'isoniazide peuvent être plus élevées que celles qui sont testées *in vitro*. En outre, les mycobactéries présentent souvent un faible degré de résistance naturelle.

La détermination de la sensibilité est actuellement exigée par l'Office fédéral de la santé publique dans le but de surveiller l'évolution du taux de résistances aux médicaments antituberculeux et d'adapter les recommandations de traitement à la situation épidémiologique. Les souches résistantes à la rifampicine doivent être envoyées au Centre

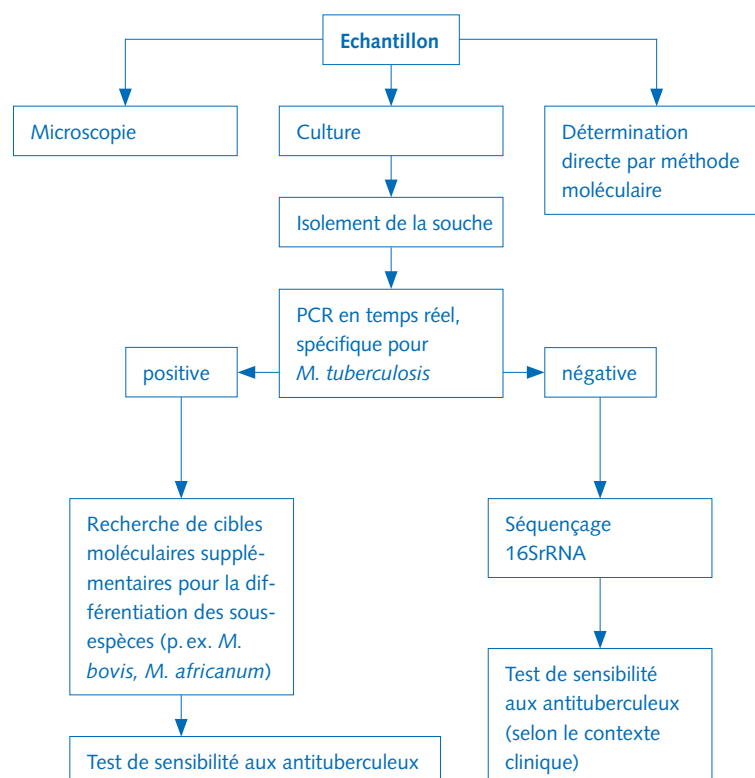
national des mycobactéries pour l'identification du type par RFLP (chap. 7.2). Cette mesure vise à détecter précocement une éventuelle chaîne de transmission des micro-organismes multirésistants (chap. 5.2.5).

Les mycobactéries non tuberculeuses sont rarement pathogènes, sauf chez les individus immunodéprimés ou ceux dont les poumons sont atteints de lésions chroniques. Leur traitement dépend de la sensibilité du micro-organisme (variable d'une espèce à l'autre) et de la localisation de l'atteinte.

#### 4.1.3 Nouvelles techniques de diagnostic microbiologique

Plusieurs développements récents ont élargi les possibilités du diagnostic de la tuberculose<sup>6,7</sup>. La détermination rapide de la présence du génome bactérien par une méthode d'amplification génétique (polymerase chain reaction = PCR et réactions apparentées) constitue un progrès récent dans le diagnostic de la tuberculose et a pris place parmi les méthodes établies<sup>8,9</sup>. Les méthodes d'amplification sont en général positives dans les cas où l'examen direct de l'expectoration est lui-même positif, et ont une sensibilité de 60 à 70% dans les cas où l'examen microscopique est négatif. Dans l'ensemble, la sensibilité des méthodes d'amplification génétique est plus basse que celle de la culture. Comme pour la culture, trois échantillons d'expectorations devraient être examinés pour parvenir à exclure une tuberculose avec certitude. En raison de leur coût élevé, ces techniques ne devraient pas être utilisées de routine pour le diagnostic ou l'exclusion d'une tuberculose mais devraient être réservées aux cas fortement suspects. Dans les cas graves, où l'établissement rapide d'un diagnostic et la mise en route immédiate d'un traitement antituberculeux sont impératifs, par exemple dans un cas de méningite tuberculeuse, une technique d'amplification permet cependant de gagner du temps en révélant la présence d'antigènes mycobactériens alors que l'examen microscopique direct est encore négatif. Les techniques d'amplification permettent en outre de déterminer rapidement si les mycobactéries visibles à l'examen microscopique direct font partie du complexe tuberculeux ou s'il s'agit d'une mycobactérie non tuberculeuse, pathogène chez les sujets immunodéprimés (la plus courante étant *M. avium*). Cette information peut être capitale pour le choix du traitement correct chez les sujets atteints de lésions suspectes de tuberculose<sup>10</sup>.

Figure 4.1 Algorithme diagnostic



## 4.2 Radiologie

Les anomalies visibles sur le cliché thoracique sont le meilleur signe prédictif d'une tuberculose et leur extension est corrélée au résultat des examens bactériologiques des expectorations<sup>11</sup>. Des infiltrats unilatéraux des lobes supérieurs ou des segments apicaux du lobe inférieur, surtout s'ils comportent des cavernes, ou une image miliare sont évocateurs d'une tuberculose. Un cliché radiologique normal s'observe rarement en cas de tuberculose confirmée, en pratique seulement dans la tuberculose primaire et chez les sujets immunodéficients. Les malades atteints de sida ont plus souvent une présentation radiologique atypique caractérisée par des adénopathies hilaires et médiastinales unilatérales et des infiltrats dans les zones moyennes et inférieures, souvent sans cavernes.

La fiabilité du diagnostic radiologique de la tuberculose a été mise en doute, d'une part en raison de l'aspect non spécifique des lésions radiologiques, d'autre part en raison de la mauvaise reproductibilité de la lecture entre divers observateurs et même en cas de relecture par le même observateur<sup>12</sup>. De nouvelles analyses ont cependant montré que l'interprétation du cliché thoracique était fiable et permettait la détection de la tuberculose avec un degré élevé de certitude<sup>13, 14</sup>, mais que l'aspect radiologique ne permet pas de distinguer les cas de tuberculose en activité bactériologique des cas anciens, inactifs ou déjà traités.

**Tableau 4.1 Classification des cas de tuberculose**

Cas confirmé	Culture positive pour <i>M. tuberculosis complex</i> ou expectoration positive et confirmation par PCR
Cas probable (en l'absence de confirmation bactériologique)	Clinique compatible avec une tuberculose et présence d'autres indices (radiologiques, présence de mycobactéries dans l'expectoration ou PCR positive)

### Littérature

- Somoskovi A, Hotaling JE, Fitzgerald M, O'Donnell D, Parsons LM, Salfinger M. Lessons from a proficiency testing event for acid-fast microscopy. *Chest* 2001; 120(1):250–257.
- Zellweger JP. Diagnostic de la tuberculose: comment confirmer une suspicion clinique ou radiologique? *Med Hyg* 2002; 60:2222–4.
- McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002; 57(12):1010–1014.
- Rizvi N, Rao NA, Hussain M. Yield of gastric lavage and bronchial wash in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(2):147–151.
- Böttger EC. Mechanism of mycobacterial drug resistance: implications for treatment and prevention strategies. *Chemother J* 2006; 2:23–29.
- Della-Latta P. The mycobacteriology milestones. *Laboratory Medicine* 30(6), 408–417. 1999.
- Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:834–46.
- Kirschner P, Rosenau J, Springer B, Teschner K, Feldmann K, Bottger EC. Diagnosis of mycobacterial infections by nucleic acid amplification: 18-month prospective study. *J Clin Microbiol* 1996; 34(2):304–312.
- Kirschner P, Springer B, Meier A, Wrede A, Kiekenbeck M, Bange FC, Vogel U and Böttger EC. Genotypic identification of mycobacteria by nucleic acid sequence determination «report of a two year experience in a clinical laboratory». *J Clin Microbiol* 1993; 31:2882–2889.
- Cheng VC, Yew WW, Yuen KY. Molecular diagnostics in tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(11):711–720.
- Wilcke JT, Kok-Jensen A. Diagnostic strategy for pulmonary tuberculosis in a low-incidence country: results of chest X-ray and sputum cultured for *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Med* 1997; 91(5):281–285.
- Toman K. Mass radiography in tuberculosis control. *WHO Chronicle* 1976; 30:51–57.

- <sup>13</sup> Graham S, Das GK, Hidvegi RJ, Hanson R, Kosiuk J, Al ZK et al. Chest radiograph abnormalities associated with tuberculosis: reproducibility and yield of active cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(2):137–142.
- <sup>14</sup> Zellweger JP, Heinzer R, Touray M, Vidondo B, Altpeter E. Intra-observer and overall agreement in the radiological assessment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:1123–6.

## 5 Traitement

### 5.1 Traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITBL)

Le traitement de l'ITBL a pour but l'élimination des mycobactéries qui pourraient subsister dans l'organisme après une infection, mais dont la présence est inapparente<sup>1,2</sup>. L'indication au traitement de l'ITBL repose sur la situation clinique (âge du sujet, présence de facteurs de risque de réactivation, ancienneté de la contamination), le résultat du test tuberculinique et/ou du test sanguin de dépistage de l'infection et l'examen radiographique du thorax. Il n'existe jamais de preuve absolue de l'infection tuberculeuse, mais seulement un ensemble d'indices plus ou moins probants. Chez les individus infectés, le traitement de l'ITBL correct et bien suivi empêche dans plus de 90% des cas l'apparition d'une tuberculose<sup>3-5</sup>. Le traitement d'une ITBL est donc rentable en termes économiques<sup>6</sup>. Un traitement de l'ITBL ne doit cependant être prescrit qu'après exclusion d'une tuberculose active par des examens bactériologiques et radiologiques appropriés (chap. 4). Dans la mesure du possible, l'infection tuberculeuse devrait être confirmée par un test sanguin avant la prescription du traitement de l'ITBL de manière à éviter la prescription d'un traitement inutile à cause d'un test faussement positif (chap. 3).

#### 5.1.1 Indications au traitement de l'ITBL

L'indication est posée chez les personnes récemment infectées (qui courent un risque plus élevé de réactivation au cours des deux 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 positifs

Les sujets précédemment infectés par une mycobactérie du complexe tuberculeux, mais sans maladie tuberculeuse actuelle, ont un risque élevé de développer ultérieurement une tuberculose active et devraient bénéficier d'un traitement de l'ITBL<sup>7,8</sup>. Les éléments qui caractérisent l'infection ou la maladie tuberculeuse chez les sujets VIH positifs sont la faible intensité de la réaction tuberculinique (pour cette raison, on admet qu'une infection tuberculeuse est possible dès que la taille du test tuberculinique 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, et la tolérance moins bonne des traitements antituberculeux (chap. 5.2.5). 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 tuberculinique positive, mais le bénéfice d'un tel traitement est controversé<sup>9</sup>.

#### Entourage de tuberculeux bacillaires

- **Les nouveau-nés** exposés à la tuberculose doivent impérativement être examinés, traités rapidement sous supervision d'un spécialiste. On protégera particulièrement les enfants dont la mère est atteinte d'une tuberculose pulmonaire.
- **Les enfants en bas âge (1 mois à ≤5 ans)** chez lesquels l'infection tuberculeuse peut progresser rapidement vers une forme grave de maladie (méningite, miliaire) doivent recevoir immédiatement un traitement préventif d'isoniazide, après exclusion d'une tuberculose active (chap. 3.3.2 et 4). Si le diamètre du premier test tuberculinique est <5 mm, le test doit être répété après huit semaines. Si la conversion tuberculinique (chap. 3.3.2) est confirmée, l'enfant est examiné à nouveau à la recherche d'une tuberculose active et traité le cas échéant. En l'absence de tout indice d'une tuberculose, le traitement préventif d'isoniazide est poursuivi. Si la conversion est exclue le traitement peut être interrompu. Si le diamètre du premier ou du deuxième test est ≥5 mm, le traitement préventif d'isoniazide doit être poursuivi jusqu'à son terme.
- **Chez les enfants âgés de 5 à ≤12 ans**, le traitement préventif d'isoniazide n'est pas immédiatement nécessaire, le risque de progression vers la maladie étant plus faible à cet âge. Si la réaction tuberculinique au premier test est de ≥5 mm, le traitement de l'ITBL est préconisé, après exclusion d'une tuberculose active par des examens médicaux, bactériologiques et radiologiques appropriés. Si le premier test est <5 mm, la répétition du test deux mois plus tard indiquera si une réaction immunologique est en cours (conversion) et confirmera la nécessité d'introduire ou de

poursuivre le traitement de l'ITBL, après exclusion d'une tuberculose active. Un résultat négatif permettra au contraire d'interrompre le traitement.

- **Pour des sujets âgés de >12 ans**, dont la réaction tuberculique antérieure est inconnue et dont la réaction actuelle – huit semaines après le dernier contact – est de  $\geq 10$  mm ou dont le test IFN- $\gamma$  est positif, le traitement de l'ITBL est préconisé, après exclusion d'une tuberculose active. 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 de l'ITBL.

#### **Conversion tuberculique récente en présence d'une image radiologique normale**

Une augmentation de la taille de la réaction de plus de 10 mm au cours des deux dernières années (conversion) peut être le signe d'une infection tuberculeuse. Les personnes vaccinées avec le BCG peuvent cependant présenter plus fréquemment une telle augmentation de taille lors de la répétition du test, qui devrait être confirmé par un test sanguin. La notion de contact possible ou certain avec un cas de tuberculose prime sur la notion de vaccination avec le BCG. Les sujets dont le test est positif doivent faire l'objet d'une évaluation individuelle (recherche de facteurs augmentant le risque de développer ultérieurement une tuberculose).

#### **Porteurs de foyers tuberculeux résiduels**

Un traitement de l'ITBL ne peut être prescrit 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 deux 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 prednisonne) ou sous traitement immunosuppresseur et dont la réaction tuberculique est  $\geq 5$  mm courent un risque plus élevé de développer ultérieurement une tuberculose. Les fumeurs courent également un risque de réactivation plus élevé que les non-fumeurs<sup>10;11</sup>. Chez les patients immunodéprimés, p.ex. les patients greffés ou sous traitement par un inhibiteur du TNF- $\alpha$ , certains auteurs recommandent le traitement des porteurs de réactions dès 5 mm<sup>12</sup>. Une confirmation par un test sanguin est recommandée, pour éviter les traitements inutiles.

#### **Sujets de moins de 35 ans**

Chez les sujets dont la réaction tuberculique est  $\geq 10$  mm ( $\geq 5$  mm chez les enfants de moins de 12 ans) et l'image radiologique normale, certains auteurs recommandent le traitement de l'ITBL même chez les sujets vaccinés par le BCG, particulièrement si un contact récent avec un cas de tuberculose est possible (par exemple enfants nés dans un pays à incidence élevée)<sup>12</sup>. Une confirmation par test sanguin est recommandée.

#### **Sujets de plus de 35 ans**

Chez les sujets présentant des facteurs de risque de réactivation tuberculeuse ou dont la réaction tuberculique est confirmée par un test sanguin, un traitement de l'ITBL peut être envisagé.

### **5.1.2 Schéma thérapeutique de l'ITBL**

#### **Schéma thérapeutique recommandé**

Administration quotidienne d'une dose unique d'isoniazide: 5 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 300 mg pendant neuf mois, quel que soit le statut VIH<sup>1; 12</sup>. Six mois de traitement offrent une diminution significative du risque de réactivation mais moins marquée qu'un traitement de neuf mois<sup>13</sup>.



### Schémas alternatifs

- Administration quotidienne de rifampicine 10 mg/kg pendant quatre mois. Le traitement de rifampicine s'est avéré aussi efficace que le traitement d'isoniazide dans un groupe de patients chinois atteints de silicose<sup>14</sup>. La tolérance et l'adhérence thérapeutique semblent meilleures que celles de l'isoniazide et les coûts de traitement sont comparables<sup>15</sup>.
- 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 (directly observed preventive treatment, DOPT) deux fois par semaine pour neuf mois: enfants 20 à 40 mg/kg, adultes 15 mg/kg (maximum 900 mg par dose).

L'administration quotidienne de rifampicine et de pyrazinamide n'est plus recommandée en raison de la fréquence élevée d'effets indésirables<sup>16,17</sup>.

### Interactions et effets collatéraux

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, troubles neurologiques). Une hépatite médicamenteuse et une neuropathie périphérique sont des effets collatéraux connus mais rares<sup>18</sup>. Le risque de complications augmente avec l'âge et la durée du traitement<sup>19</sup> mais il semble avoir diminué au cours des trente dernières années<sup>20</sup>.

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 du traitement, mais les contrôles cliniques doivent alors être rapprochés<sup>21</sup> (chap. 5.2.5).

## 5.2 Traitement de la maladie active (tuberculose)

Le traitement de la tuberculose nécessite l'administration de plusieurs médicaments pendant plusieurs mois, pour éradiquer totalement les mycobactéries présentes dans l'organisme et prévenir le développement de résistances médicamenteuses. Le schéma standard de traitement (chap. 5.2.4) pour les cas jamais traités auparavant comprend:

- **4 médicaments (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) pendant 2 mois, puis**
- **2 médicaments (isoniazide et rifampicine) pendant 4 mois.**

Toutes les formes de tuberculose, à l'exception de la tuberculose cérébrale et méningée, sont en principe traitées selon le même schéma.

Les patients ayant déjà reçu un traitement antituberculeux d'au moins un mois (rechute après guérison, nouvel épisode de maladie après abandon prématuré du traitement) doivent prendre la combinaison des 4 médicaments pendant 3 mois, et recevoir de la streptomycine pendant les 2 premiers mois. Le traitement se poursuivra avec une combinaison de 3 médicaments (isoniazide, rifampicine et éthambutol) pendant 5 mois, soit au total pendant 8 mois.

Après réception des résultats des sensibilités des micro-organismes aux médicaments antituberculeux, le schéma thérapeutique doit être adapté, en gardant 3 à 4 médicaments dans la première phase et 2 à 3 dans la deuxième phase. Les médicaments sont administrés quotidiennement ou trois fois par semaine, après une phase initiale de traitement quotidien. L'adhérence thérapeutique doit être surveillée et, en général, les médicaments doivent être administrés sous supervision au moins dans les 2 premiers mois (chap. 5.3.2).

L'isolement hospitalier est indiqué dans les cas où le malade fait courir à son entourage un risque de transmission de la maladie. Les contrôles bactériologiques des expectorations permettent de suivre le degré de contagiosité. Un contrôle bactériologique négatif à la fin du traitement est accepté comme preuve de guérison des patients atteints de tuberculose bacillaire.

La tuberculose est une maladie infectieuse curable par les moyens actuellement disponibles. Le traitement correct de la tuberculose permet non seulement de guérir les malades atteints mais également d'interrompre la transmission des micro-organismes des malades aux personnes saines. Le traitement des cas contagieux représente donc l'intervention la plus efficace sur le plan de la santé publique et la meilleure prévention de la tuberculose dans une population. Les principes thérapeutiques font partie de la stratégie de prise en charge de la tuberculose préconisée par l'OMS. Le but de cette stratégie est de guérir 85% des tuberculoses bacillaires dans le monde<sup>22</sup>. Les populations de mycobactéries contiennent cependant des micro-organismes naturellement résistants aux antituberculeux. La sélection de ces mutants sous l'effet d'un traitement inapproprié (taux sanguins insuffisants, choix incorrect de l'association médicamenteuse) peut conduire à l'émergence d'une nouvelle population résistante à plusieurs antibiotiques. Ce risque justifie les quatre principes fondamentaux du traitement standardisé de la tuberculose.

#### **Quatre principes fondamentaux du traitement standardisé**

- Le choix initial d'une quadruple association
- Le traitement prolongé
- Le choix d'associations médicamenteuses fixes
- Le contrôle assidu de l'observance par un traitement directement supervisé au moins durant les deux premiers mois (chap. 5.3.2)

#### **5.2.1 Examens préalables au traitement**

##### **Recherche du micro-organisme**

La recherche et l'identification du micro-organisme en cause et la détermination de sa sensibilité sont indispensables avant l'introduction d'un traitement antituberculeux (chap. 4).

##### **Examens biologiques**

Un dosage initial des transaminases, de la créatinine et de l'acide urique est souhaitable en prévision d'éventuels effets secondaires. Les autres examens biologiques n'ont qu'une valeur d'orientation mais n'influencent pas le choix du traitement.

##### **Test VIH**

La co-infection VIH / tuberculose est grevée d'une mortalité élevée et d'un risque important de rechute, sans compter l'importance des effets indésirables et des interactions médicamenteuses en cours de traitement chez les sujets séro-positifs. Un test VIH est donc recommandé pour tous les cas de tuberculose.

#### **5.2.2 Médicaments antituberculeux**

##### **Les quatre médicaments antituberculeux majeurs sont**

- l'isoniazide = INH ou H
- la rifampicine = RMP ou R
- le pyrazinamide = PZA ou Z
- l'éthambutol = EMB ou E

**Tableau 5.1 Dosage des médicaments antituberculeux standard, chez l'enfant et l'adulte**

	Administration quotidienne en mg/kg (Dosage minimal et maximal)	Administration intermittente 3 fois par semaine en mg/kg (Dosage minimal et maximal)
Isoniazide (H)	5 (4–6)	10 (8–12)
Rifampicine (R)	10 (8–12)	10 (8–12)
Pyrazinamide (Z)	25 (20–30)	35 (30–40)
Streptomycine (S)	15 (12–18)	15 (12–18)
Ethambutol (E)	15 (15–20)	30 (20–35)

WHO/CDS/TB/2003.313 Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, third edition, Revision approved by STAG, June 2004

H et R sont de puissants bactéricides actifs contre tous les types de mycobactéries tuberculeuses. E est bactériostatique. Z est actif en milieu acide contre les bacilles intracellulaires. En association à trois autres antituberculeux majeurs, Z permet de raccourcir la durée du traitement. La pénétration des antituberculeux dans les méninges et le liquide céphalorachidien est aléatoire. Elle est bonne pour H et Z, moins bonne pour R et E, qui pénètrent surtout lorsque les méninges sont enflammées, soit lors des stades précoces de la maladie. Ces éléments pharmacocinétiques ont été déterminants pour définir les schémas thérapeutiques actuellement standardisés par catégories de cas<sup>23-25</sup>.

La posologie des médicaments antituberculeux est rapportée dans la table 5.1. Les médicaments sont prescrits en une seule prise quotidienne, de préférence le matin à jeun, pour assurer une résorption optimale et obtenir un taux sérique élevé.

### 5.2.3 Effets secondaires et interactions médicamenteuses des antituberculeux

**Tableau 5.2 Effets secondaires des antituberculeux majeurs d'après l'OMS<sup>22</sup>**

Médicament	Fréquent	Occasionnel	Rare
Isoniazide (H)		hépatite, réaction cutanée d'hypersensibilité, neuropathie périphérique	vertiges, convulsion, névrite optique, troubles mentaux, anémie hémolytique ou aplastique ou sidéroblastique, agranulocytose, réaction lupique, arthralgie, gynécomastie
Rifampicine (R)		hépatite, réaction cutanée, troubles digestifs, thrombocytopénie, purpura, état fébrile, syndrome grippal*	dyspnée, choc, anémie hémolytique, insuffisance rénale*
Pyrazinamide (Z)	anorexie, nausée, flush	hépatite, vomissement, arthralgie, hyperuricémie, réaction cutanée	goutte, photosensibilisation
Ethambutol (E)		névrite rétrobulbaire, arthralgie	hépatite, réaction cutanée, neuropathie périphérique

\* Plus fréquent avec le traitement intermittent qu'en administration quotidienne

**Tableau 5.3 Interactions médicamenteuses des antituberculeux majeurs d'après l'OMS<sup>22</sup>**

Médicament	Taux augmenté par	Taux diminué par	Taux augmenté de	Taux diminué de
Isoniazide (H)	prednisolone, éthionamide	–	phénytoïne, carbamazépine, coumarines, diazepam, probenecid	enflurane, azoles
Pyrazinamide (Z)	–	–	probenecid	–
Ethambutol (E)	–	hydralumine	–	–
Rifampicine (R)	indinavir, inhibiteurs des protéases	PAS, kétoconazole	–	coumarines, sulfonilurée, contraceptifs oraux, glucocorticoïdes, phénytoïne, diazepam, théophyllines, vitamine D, digitoxine, méthadone, inhibiteurs des protéases, cyclosporine

**Hépatotoxicité**

L'effet secondaire le plus fréquent est l'hépatotoxicité de H, R et Z. H a une hépatotoxicité qui augmente avec la dose, l'âge du sujet (très rare chez le sujet jeune mais environ 2% à partir de 50 ans), l'abus d'alcool, la malnutrition, en post-partum chez les femmes africaines et chez les patients acétyleurs lents de la N-acétyltransférase 2<sup>25-27</sup>. R potentialise l'hépatotoxicité de H mais n'est que peu hépatotoxique par lui-même (occasionnellement inducteur de cholestase). Z peut causer de rares hépatites fulminantes de nature immuno-allergique. Globalement, la fréquence des élévations sévères des transaminases est évaluée à 6,9% chez les sujets porteurs d'un des facteurs de risque mentionné ci-dessus, contre 0,4% chez les sujets sans facteur de risque<sup>28</sup>.

Les patients doivent être informés sur la nature des symptômes de l'hépatite médicamenteuse et sur la nécessité d'arrêter leur médication et de prendre contact immédiatement avec leur médecin, si ces symptômes surviennent. Il est recommandé d'effectuer un contrôle des transaminases (ALAT) à chaque examen du patient en cas de maladie hépatique chronique sous-jacente (hépatite B), de séropositivité VIH (risques accrus d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses), de symptômes suspects, de malnutrition, de diabète, d'alcoolisme et de grossesse<sup>29; 30</sup>.

Une augmentation asymptomatique des transaminases, jusqu'à trois à cinq fois la limite supérieure de la norme à l'exclusion de toute autre cause, ne nécessite généralement pas l'interruption du traitement. Si l'élévation est supérieure à cinq fois la limite supérieure de la norme, le traitement devrait être interrompu jusqu'à normalisation des tests hépatiques. Le même schéma thérapeutique peut en général être réintroduit. En cas d'hépatite médicamenteuse sévère symptomatique, l'interruption est définitive et on suggère un traitement quotidien empirique comprenant trois médicaments sans toxicité hépatique (S, quinolone et E) pendant deux mois, suivi d'une bithérapie orale pendant dix mois, complété si possible par l'administration prudente de R au cours des deux premiers mois.

**Neurotoxicité**

La neuropathie périphérique liée à l'isoniazide peut être prévenue par l'administration quotidienne de vitamine B<sub>6</sub>, 40 mg/j. Le risque est augmenté en cas de grossesse, d'alcoolisme, de malnutrition, d'infection VIH et de maladie hépatique chronique. Son usage systématique est par conséquent recommandé dans ces situations.

La toxicité optique de l'éthambutol survient lors de traitement prolongé ou de doses égales ou supérieures à 25 mg/kg. Dans ce cas, un électrorétinogramme ou des potentiels évoqués visuels devraient être effectués en début de traitement, puis mensuellement pour détecter une névrite optique débutante, bien que les symptômes puissent se manifester entre les contrôles<sup>31</sup>. Les patients traités pendant deux mois seulement par une dose plus faible (15 à 20 mg/kg) doivent être rendus attentifs aux effets indésirables possibles du médicament et surveillés cliniquement.

Les patients sous aminoglycosides (streptomycine, amikacine) doivent être suivis par des audiogrammes mensuels.

### Arthrite

L'administration de pyrazinamide s'accompagne habituellement d'une élévation de l'acide urique, en général sans conséquence clinique. Un contrôle du taux sérique n'est indiqué qu'en cas d'apparition de symptômes articulaires, bien qu'il n'existe pas de corrélation entre le taux sérique et l'intensité des symptômes. L'administration d'un uricosurique est inefficace pour le traitement des symptômes articulaires, qui répondent aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### Réaction cutanée

Si le patient se plaint de prurit sans lésion cutanée visible, un traitement symptomatique par antihistaminique sans modification thérapeutique est proposé. En présence de lésion cutanée visible, les médicaments antituberculeux devraient être tous interrompus et réintroduits séparément après disparition des lésions cutanées. La probabilité d'effets secondaires cutanés est variable (probabilité par ordre croissant: H, R, Z, E, S). La réintroduction devrait être progressive sur trois jours pour chacun des médicaments<sup>32</sup>.

### Interactions médicamenteuses

R et H sont les médicaments antituberculeux qui présentent le plus d'interactions médicamenteuses. Ces interactions sont résumées au tableau 5.3. Elles sont souvent difficiles à juguler chez les patients VIH traités par plusieurs médicaments antiviraux en association (chap. 5.2.5).

#### 5.2.4 Catégories thérapeutiques et schéma de traitement standard

Plusieurs protocoles de traitements efficaces ont été validés<sup>23; 24</sup>. L'OMS préconise une stratégie thérapeutique standardisée à laquelle s'associent la plupart des pays industrialisés<sup>22</sup>. La Suisse adhère elle aussi à cette attitude, en accord avec les recommandations européennes<sup>1</sup>, britanniques<sup>33</sup>, américaines<sup>34; 35</sup> et celles de l'Union internationale contre la tuberculose<sup>36</sup>.

Le traitement de la tuberculose nécessite l'administration de plusieurs médicaments pendant plusieurs mois, pour éradiquer totalement les mycobactéries présentes dans l'organisme et prévenir le développement de résistances médicamenteuses. Toutes les formes de tuberculose, à l'exception de la tuberculose cérébrale et méningée, sont en principe traitées selon le même schéma. Le choix du schéma thérapeutique dépend du fait qu'un malade a déjà reçu ou non un traitement antituberculeux préalable, les patients déjà traités ayant un risque plus élevé d'être infectés par des mycobactéries résistantes<sup>37; 38</sup>.

Le schéma standard et le traitement intermittent concernent les infections dues aux mycobactéries du complexe tuberculeux. Il ne concerne pas les mycobactéries non tuberculeuses. A noter que *M. bovis* est en général naturellement résistant au pyrazinamide.

Le traitement des porteurs de foyers résiduels, des personnes avec une conversion du test tuberculinique, ainsi que des contacts détectés dans le cadre d'enquêtes d'entourage est abordé dans le chapitre sur le traitement de l'infection tuberculeuse latente (chap. 5.1).

### Nouveaux cas de tuberculose

Un nouveau cas correspond à un patient qui n'a jamais reçu de traitement médicamenteux pour une tuberculose ou qui a pris des médicaments antituberculeux pour une durée inférieure à quatre semaines.

L'association comprend quatre antituberculeux majeurs (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) dans la phase initiale du traitement pendant deux mois puis deux médicaments (isoniazide et rifampicine) pendant quatre mois soit un total de six mois (2 HRZE / 4 HR), (tables 5.2 et 5.3).

### Cas déjà traités

Il s'agit des cas de tuberculose qui ont déjà reçu un traitement antituberculeux pendant un mois ou plus. De tels cas doivent recevoir au moins cinq médicaments dans la phase initiale de retraitement, puis quatre médicaments pendant un mois et trois médicaments pendant cinq mois (2 SHRZE / 1 HRZE / 5 HRE), (tables 5.2 et 5.3).

Les cas déjà traités sont définis selon les catégories suivantes:

- Une **rechute** est un cas qui a été déclaré guéri après un traitement antituberculeux complet et qui redevient positif à l'examen microbiologique après la fin du traitement.
- Un **échec de traitement** est un cas qui reste ou redevient positif à l'examen microbiologique au cinquième mois de traitement ou plus tard.
- Le **traitement après interruption** correspond à un cas où le traitement a été interrompu pendant deux mois ou plus avant la fin du traitement.
- Une **tuberculose chronique** est définie par la persistance de bacilles après un retraitement entièrement supervisé. Il s'agit habituellement de cas multirésistants.

Le traitement standardisé est administré aussi longtemps que la résistance des mycobactéries est inconnue. L'examen de référence pour l'indication du type de micro-organisme et de la sensibilité aux antituberculeux est la culture, même si les techniques moléculaires permettent de déterminer rapidement certains types de résistance. Si le tableau clinique et radiologique est assez caractéristique pour évoquer une tuberculose, un traitement peut être initié sans attendre le résultat des cultures.

Le traitement sera adapté en fonction du résultat des tests de sensibilité des mycobactéries. En présence d'une résistance envers un ou plusieurs antituberculeux, l'avis d'un spécialiste est requis. Il est primordial d'éviter les erreurs thérapeutiques qui pourraient conduire au développement de nouvelles résistances. Les multirésistances (contre l'isoniazide et la rifampicine) ou MDR-TB doivent impérativement être traitées dans des centres spécialisés. Le traitement d'une MDR-TB dure au minimum 18 à 24 mois (chap. 5.2.5).

Les médicaments sont administrés en une seule dose quotidienne, de manière à assurer un taux sérique élevé. En raison des interactions avec les aliments, qui concernent surtout la rifampicine, il est préférable d'administrer les médicaments le matin à jeun. L'emploi de préparations combinées contenant plusieurs antituberculeux est recommandé.

Il est également possible d'administrer les médicaments trois fois par semaine, en adaptant la posologie. Les taux de rechute semblent cependant plus élevés dans le traitement intermittent que dans le traitement quotidien, surtout chez les malades porteurs de cavités, dont le taux de rechute atteint 7,8% après un traitement intermittent contre 3,3% pour le traitement quotidien<sup>39</sup>. De même, la négativation bactériologique est plus rapidement obtenue par un traitement quotidien que par un traitement intermittent<sup>40; 41</sup>. L'administration des médicaments deux fois par semaine augmente le risque de sous-dosage si le patient manque une dose dans la semaine. Par conséquent, ce schéma de traitement n'est pas recommandé par l'OMS.

La prise médicamenteuse journalière est donc préférable, au moins pendant la phase initiale du traitement. L'administration supervisée est recommandée, au moins au début du traitement chez certains patients, en particulier lors de l'administration intermittente des médicaments et en cas de retraitement (chap. 5.3.2).

### 5.2.5 Situations thérapeutiques particulières

#### Méningite ou encéphalite tuberculeuse

Dans la méningite ou l'encéphalite tuberculeuse, la durée totale recommandée par la «British Thoracic Society» et la «European Task Force» est de douze mois en raison de la pénétration aléatoire des médicaments dans le LCR<sup>42</sup>. C'est la durée de la phase de consolidation (bithérapie) qui est prolongée à dix mois, la phase initiale (quadrithérapie) n'étant pas modifiée.

#### Tuberculose disséminée

Dans le cas d'une tuberculose disséminée (miliaire par exemple), une ponction lombaire permettra de déterminer s'il existe une atteinte du système nerveux central et de définir la durée du traitement.

#### Tuberculose vertébrale

Dans les spondylodiscites, on ne recourra au traitement chirurgical qu'en cas de symptômes neurologiques de compression. En cas de doute sur la réponse clinique, la prolongation du traitement à douze mois peut être envisagée, particulièrement chez les enfants.

### **Tuberculose ganglionnaire**

Les tuberculoses ganglionnaires peuvent continuer à évoluer en cours de traitement mais il n'est pas prouvé que la poursuite de la chimiothérapie au delà de six mois modifie le pronostic.

### **Maladie hépatique et traitement antituberculeux**

En cas d'atteinte hépatique chronique, Z ne devrait pas être prescrit. H, R, plus un ou deux médicaments non hépatotoxiques tels que S ou E peuvent être utilisés pour une durée totale de neuf mois<sup>30; 32; 43; 44</sup>.

En cas d'hépatite aiguë associée (p. ex. hépatite virale), la combinaison S et E pour une durée maximale de trois mois est une association possible si le traitement de la tuberculose ne peut être différé. Le patient peut ensuite recevoir H et R pour six mois. Chez les porteurs du virus de l'hépatite B, les altérations de la fonction hépatique sont fréquentes (jusqu'à 59% des cas d'après une récente étude), mais peuvent être atténués en remplaçant les médicaments hépatotoxiques par des antituberculeux moins toxiques (amikacine, ofloxacine).

### **Insuffisance rénale et traitement antituberculeux**

H, R et Z sont excrétés par voie biliaire et peuvent être administrés sans changement posologique en cas d'insuffisance rénale. S et E sont excrétés par les reins, les doses devraient être réduites. Le schéma recommandé est 2 HRZ / 6 HR. Chez les patients dialysés, le dosage des taux sanguins des médicaments est recommandé<sup>45</sup>.

### **Tuberculose de l'enfant**

La tuberculose de l'enfant se présente souvent sous une forme clinique différente de celle de l'adulte (prédominance de formes disséminées dans la petite enfance, puis des formes ganglionnaires)<sup>46</sup>. Le traitement de la tuberculose de l'enfant est cependant en principe identique à celui de l'adulte. La tuberculose de l'enfant étant en général paucibacillaire (présentant un nombre restreint de bactéries), une association triple suffit dans la plupart des cas. L'usage de l'éthambutol est habituellement déconseillé chez l'enfant avant l'âge scolaire, lorsque le champ visuel ne peut pas être contrôlé, bien qu'il existe peu de preuves formelles de la toxicité de l'éthambutol chez l'enfant<sup>47</sup>. Si une résistance est suspectée (antibiogramme de la source adulte, provenance du malade), ou si la forme de tuberculose est grave (atteinte cérébro-méningée), l'adjonction d'éthambutol peut être indiquée chez les enfants, en évaluant les risques du traitement face à ceux de la maladie.

### **Tuberculose, grossesse et allaitement**

En cas de tuberculose active, l'absence de traitement est certainement beaucoup plus délétère pour l'embryon ou le fœtus qu'un traitement par l'association standard d'isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide. Cette association est donc recommandée par la «European Task Force» en cas de tuberculose pendant la grossesse, bien que ces médicaments soient en classe de risque B et C. Les recommandations américaines déconseillent l'utilisation du pyrazinamide. Les fluoroquinolones, la streptomycine et l'amikacine doivent être évités (catégorie C et D)<sup>48</sup>.

Chez une femme qui allaite et qui est atteinte d'une tuberculose active, il est primordial que le traitement antituberculeux soit bien conduit afin d'éviter la transmission de bacilles au bébé. Tous les antituberculeux sont compatibles avec un allaitement normal, mais le taux des médicaments dans le lait maternel est insuffisant pour traiter une éventuelle infection de l'enfant. L'enfant nouveau-né d'une mère tuberculeuse devrait donc recevoir une prophylaxie<sup>22</sup>.

### **Tuberculose et immunosuppression (naturelle, virale ou médicamenteuse)**

Chez les patients VIH atteints d'une tuberculose non résistante, l'augmentation de la durée du traitement n'améliore pas le taux de succès thérapeutique ni ne diminue le taux de rechute, qui est élevé. Ces patients seront donc traités de façon standardisée<sup>49; 50</sup>. Si la réponse thérapeutique est lente ou sub-optimale, le traitement sera prolongé au cas par cas. Les patients séropositifs présentent par contre un taux d'effets indésirables en cours de traitement plus élevé que les autres patients. Les principaux effets indésirables rapportés sont les éruptions cutanées (28%), les nausées (26%), les neutropénies et leucopénies (20%) et les diarrhées (19%)<sup>51</sup>.

L'autre problème majeur lié au traitement antituberculeux chez les patients VIH est celui de l'interférence avec une éventuelle trithérapie antivirale. La rifampicine est un inducteur du cytochrome P450, ce qui accélère l'inactivation des



médicaments antiviraux inhibiteurs des protéases. Inversement, les inhibiteurs des protéases inhibent le cytochrome P450, bloquant ainsi le métabolisme de la rifampicine et augmentant sa toxicité. Lorsqu'une trithérapie antivirale doit être administrée en même temps qu'un traitement antituberculeux, la recommandation est de remplacer la rifampicine par de la rifabutine, qui est un inducteur moins puissant du cytochrome P450, et d'administrer la rifabutine à demi-dose (150 mg/j au lieu de 300 mg/j pour un adulte). La posologie de l'indinavir, inhibiteur de protéase, devrait être augmentée de 50%. Le ritonavir est formellement contre-indiqué en association avec la rifabutine. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques n'interfèrent pas avec le cytochrome P450. Pour les autres antiviraux, le lecteur doit se référer aux publications spécialisées, par exemple à celle des US Centers for Disease Control<sup>52; 53</sup> et aux mises à jour des interactions médicamenteuses entre les antiviraux et les antituberculeux<sup>49</sup>.

Un des problèmes qui peuvent survenir au cours du traitement de la tuberculose chez les patients séropositifs sous traitement antiviral (HAART) est le Syndrome de reconstitution immunitaire (Immune Reconstitution Disease [IRD] ou Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome [IRIS])<sup>54; 55</sup>. Les symptômes cliniques peuvent rappeler la tuberculose, et s'accompagner de signes inflammatoires et même d'une extension temporaire des lésions tuberculeuses. Un traitement anti-inflammatoire ou stéroïdien peut atténuer les symptômes<sup>49</sup>.

Chez les patients sous traitement immunosuppresseur (p. ex. chimiothérapie antitumorale, anti-TNF- $\alpha$ ), la survenue d'une tuberculose est plus fréquente que chez les patients immunocompétents. Le traitement de la tuberculose est identique, mais la guérison peut être plus lente et peut nécessiter un traitement prolongé<sup>56; 57</sup>.

#### Indication à la corticothérapie

L'adjonction d'un stéroïde est indiquée dans les cas graves de tuberculose cérébrale ou méningée accompagnés de signes d'hypertension intracrânienne au début du traitement<sup>58-61</sup> ainsi que dans les tuberculoses bronchiques sténosantes, notamment chez l'enfant, et dans la péricardite. Elle n'a pas fait ses preuves en cas de pleurésie tuberculeuse<sup>62</sup>. Par contre, le drainage pleural maximal est indiqué en cas d'épanchement pleural important afin d'éviter des séquelles fonctionnelles.

#### Tuberculose résistante et multirésistante

Dans tous les cas où les souches sont décrites comme résistantes à un antituberculeux, des investigations complémentaires devraient être effectuées pour déterminer le niveau précis de résistance (basse, moyenne ou élevée), (chap. 4). De tels examens se pratiquent au Centre national de référence des mycobactéries.

- **Résistance limitée à l'INH:** Lorsque la résistance est limitée à l'INH, la poursuite pendant six mois d'une trithérapie (R + E + Z) avec, éventuellement, le maintien de l'isoniazide à doses élevées intermittentes, permet d'obtenir les mêmes taux de guérison qu'en l'absence de résistance<sup>63; 64</sup>. Les erreurs de traitement peuvent par contre aboutir au développement de résistances médicamenteuses supplémentaires<sup>64</sup>.
- **La tuberculose multirésistante (MDR-TB):** est définie comme une résistance simultanée à l'isoniazide et à la rifampicine. Sa mortalité est élevée et elle nécessite un traitement de dix-huit mois, voire davantage, avec une association d'antibiotiques qui doit être déterminée de cas en cas sur la base de l'antibiogramme. Lorsqu'un patient est suspect de tuberculose multirésistante (anamnèse de traitements répétés et/ou erratiques, provenance de zones à haut risque), une association empirique de six antibiotiques comprenant les médicaments de première ligne (H + R + E + Z), un aminoglycoside et une quinolone doit être débutée en attendant le résultat des antibiogrammes<sup>65-68</sup>. Le traitement d'une tuberculose multirésistante devrait s'effectuer après consultation d'un spécialiste expérimenté (contacter le Centre de compétence tuberculose de la Ligue pulmonaire suisse).
- **Lorsque la résistance des mycobactéries est connue, le schéma doit se poursuivre selon les principes suivants:**
  1. Utilisation de tous les médicaments de première ligne encore utilisables, évent. isoniazide intermittent à haute dose.
  2. Utilisation d'un médicament injectable, à poursuivre pendant six mois après la négativation des cultures, si toléré.
  3. Utilisation d'une quinolone.
  4. Adjonction des médicaments de réserve (tab 5.4).
  5. Traitement avec une association de cinq médicaments actifs ou potentiellement actifs jusqu'à la négativation des cultures puis avec trois médicaments pendant dix-huit mois après la conversion.

– **Médicaments de réserve:** La disponibilité des médicaments de réserve (second-line drugs) sur le marché suisse est limitée. La plupart sont très rarement employés et les entreprises pharmaceutiques n'ont pas effectué les démarches nécessaires pour l'enregistrement en Suisse. Dans les cas individuels et pour le traitement d'un malade précis, ils peuvent être commandés en pharmacie par le médecin traitant. Les médicaments non enregistrés en Amérique du Nord, en Europe, en Australie, en Nouvelle Zélande ou au Japon nécessitent pour leur importation et leur utilisation une autorisation spéciale de Swissmedic. Le Centre de compétence tuberculose de la Ligue pulmonaire suisse fournit sur demande les informations nécessaires sur les médicaments. Les médicaments utilisés rarement peuvent bénéficier sur demande du statut d'orphan drugs et sont alors pris en charge par l'assurance-maladie.

**Tableau 5.4 Médicaments utilisables dans le traitement de la tuberculose multirésistante (MDR-TB)**

Médicaments de première ligne	Injectables	Fluoroquinolones	Bactériostatiques	Autres
– Isoniazide	– Streptomycine,	– Ciprofloxacine,	– Ethionamide,	– Rifabutine
– Rifampicine	Amikacine	Ofloxacine,	Prothionamide	– Amoxicilline /
– Pyrazinamide	– Capreomycine	Levofloxacine,	– Cycloserine	ac. clavulanique
– Ethambutol	– Kanamycine	Moxifloxacine,	– PAS	– Linezolide
		Gatifloxacine,		– Clarithromycine
		Sparfloxacine		– Thiacetazone
				– Isoniazide intermittent à haute dose

**Nouveaux traitements médicamenteux de la tuberculose**

Après une longue période sans apparition de nouveaux médicaments antituberculeux, l'arsenal thérapeutique se modifie rapidement<sup>69, 70</sup>. Certains médicaments déjà connus sont employés dans une nouvelle indication thérapeutique (quinolones, linezolide). D'autres résultent de modifications de médicaments existants (rifabutine, rifapentine). D'autres encore sont entièrement nouveaux, en phase II ou III des essais thérapeutiques. Parmi tous les médicaments nouveaux, la moxifloxacine apparaît actuellement comme le plus prometteur, doué d'une activité bactéricide équivalente à celle de l'isoniazide, et pourrait permettre un raccourcissement de la durée du traitement<sup>71</sup>. La rifapentine a une très longue demi-vie et permettrait un traitement intermittent une fois par semaine<sup>72</sup>. Le problème est de définir quel autre médicament pourrait lui être associé.

**Traitement de la tuberculose en dehors des antituberculeux**

Le traitement de la tuberculose étant long et difficile, et ne pouvant parfois pas être conduit selon les schémas thérapeutiques en raison d'une intolérance ou de résistances médicamenteuses, de nombreux groupes ont cherché à accélérer la guérison ou à renforcer les défenses immunitaires propres du malade par des traitements à effet immunostimulant. Parmi les produits employés, l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ), l'interleukine 2 (IL-2) et l'anti-TNF- $\alpha$  ont été testés<sup>73</sup>. L'éta nercept<sup>74</sup> ainsi que la prednisolone à doses élevées<sup>75</sup> semblent avoir un effet favorable sur la guérison bactériologique et sur la vitesse de régression des symptômes cliniques et des signes radiologiques de tuberculose chez les sujets co-infectés par le VIH, probablement en raison d'une action inhibitrice sur la formation des granulomes qui protègent les mycobactéries de l'action des médicaments antituberculeux<sup>74</sup>. La stimulation immunitaire par des extraits de mycobactéries pourrait aussi améliorer les résultats thérapeutiques<sup>76</sup>. Aucun de ces traitements n'est actuellement recommandé dans la pratique clinique.

## 5.3 Monitoring du patient

### 5.3.1 Isolement hospitalier

L'hospitalisation d'un patient tuberculeux n'est ni une obligation légale ni une nécessité médicale et ne modifie pas en soi le pronostic de la maladie. L'isolement, qui peut être réalisé à l'hôpital ou à domicile, sert à éviter la transmission des mycobactéries dans l'environnement et à protéger la société d'une source de contagion possible. La seule condition formelle de la guérison est la prise de médicaments appropriés pendant une durée suffisante. Les cas de tuberculose non bacillaires et les malades sans comorbidité qui vivent dans un milieu social stable, sans risque de contact nouveau avec des sujets immunodéprimés, peuvent être traités ambulatoirement sans risque pour eux ni pour leur entourage, pourvu que le traitement soit pris correctement (au besoin sous supervision).

#### **Indication à l'isolement hospitalier des malades tuberculeux, au moins durant la phase initiale du traitement**

- Comorbidités médicales ou psychiques importantes
- Danger de transmission à l'entourage (migrants en foyers ouverts, personnes en institution)
- MDR-TB contagieuse
- Présence de personnes immunodéprimées dans l'entourage
- Prise médicamenteuse incertaine

En Suisse, nul ne peut être contraint de suivre un traitement, mais il peut être isolé, lorsqu'il est contagieux, et seulement pendant la durée de la contagion.

A l'hôpital, l'isolement devrait être ainsi conçu que le patient soit installé dans une chambre à un lit avec une anti-chambre et une deuxième porte (sas). L'air ambiant devrait être renouvelé plusieurs fois par heure et l'air vicié devrait être évacué à l'air libre ou à travers un filtre HEPA. L'air évacué ne doit en aucun cas alimenter une centrale de climatisation de l'hôpital sans avoir été au préalable filtré. On demande aux patients contagieux de porter un masque FFP1 (sans soupape) dès que du personnel pénètre dans leur chambre. En entrant dans la chambre, le personnel soignant et les visiteurs doivent porter un masque FFP2 ou FFP3.

#### **Conditions d'isolement des patients atteints de tuberculose pulmonaire contagieuse (notamment multirésistante)**

- Renouvellement de l'air six fois par heure au minimum
- Pression négative par rapport aux locaux avoisinants
- Evacuation de l'air à l'extérieur ou à travers un filtre adéquat
- Double porte (sas)
- Port d'un masque approprié par le personnel

La levée de l'isolement et la sortie de l'hôpital doivent tenir compte des points mentionnés ci-dessous. L'examen direct des expectorations ne devrait plus montrer de mycobactéries, en particulier si le malade retourne vivre dans un milieu où la rencontre de personnes immunodéprimées est possible<sup>77</sup>.

L'évolution radiologique n'est pas un critère de levée de l'isolement, car les changements radiologiques ne sont pas rapides.

Avant la sortie de l'hôpital, une infirmière de la Ligue pulmonaire cantonale ou du service du médecin cantonal devrait prendre contact avec le patient et planifier le suivi pendant la phase de traitement ambulatoire. Le domicile du patient doit être connu. La nécessité d'un éventuel traitement sous surveillance directe (DOT) doit être discutée et planifiée avec la personne qui surveille le déroulement du traitement (moniteur de traitement), afin d'éviter toute interruption du traitement (chap. 10.1). Le médecin qui suivra le patient pendant la phase ambulatoire doit être informé personnellement par le médecin hospitalier et le spécialiste tuberculose.

**Critères de levée de l'isolement (devraient tous être remplis)**

- Traitement conforme aux recommandations, depuis au minimum quatorze jours, bien toléré
- Observance thérapeutique assurée (administration contrôlée)
- Toux rare ou absente
- Réponse clinique au traitement
- Pas d'indice anamnestique de risque augmenté de résistance bactérienne aux antituberculeux (origine ou voyage dans un pays à haut risque, traitement antituberculeux préalable)
- Traitement ultérieur assuré, pas d'obstacle d'ordre médical, social ou administratif

**5.3.2 Observance thérapeutique et traitement directement supervisé (DOT = Directly Observed Treatment)**

Il est contraire à la nature humaine de prendre des médicaments de manière prolongée lorsque les symptômes de la maladie ont disparu, surtout si les effets secondaires du traitement sont plus désagréables que la maladie elle-même. Les interruptions de traitement et les erreurs de dosage peuvent conduire à l'émergence de résistances médicamenteuses, aux échecs et aux rechutes<sup>78</sup>.

Il est donc nécessaire d'évaluer la capacité d'observance de chaque malade au moment d'initier le traitement afin de choisir le schéma thérapeutique le plus adéquat. Pour un meilleur contrôle de l'observance, l'OMS préconise un traitement directement supervisé (DOT) et l'usage d'associations médicamenteuses fixes<sup>22, 79</sup>. L'effet bénéfique principal du traitement directement supervisé est la diminution du risque d'échec et de résistances médicamenteuses<sup>80</sup>.

Le DOT signifie que le patient avale ses comprimés sous les yeux d'un témoin spécialement formé à cette fonction (moniteur de traitement). Ceci implique une rencontre régulière entre le patient et le moniteur. Le moniteur peut déléguer le DOT à un autre lieu pour la remise de médicaments, mais il garde la responsabilité administrative du traitement. Il est souvent nécessaire d'organiser les horaires de travail du personnel pour accueillir les patients qui travaillent ou d'assurer une forme de permanence (p.ex. service de garde d'une clinique ou d'un hôpital), et de prévoir les interventions nécessaires au cas où le patient manquerait une dose<sup>81</sup>. L'augmentation des coûts est contrebalancée par une diminution du nombre des rechutes, donc du risque d'extension de la maladie dans la société et des coûts liés aux réhospitalisations et au retraitement, en particulier des cas résistants. Le DOT semble rentable dans les situations où le risque de non-observance thérapeutique est élevé<sup>82</sup>. De rares études comparant le traitement directement supervisé au traitement autogéré montrent des taux de succès comparables<sup>83-85</sup>, mais leurs résultats ont été mis en doute<sup>86</sup>.

**Par conséquent, l'usage du DOT est recommandé dans des situations particulières<sup>87</sup> telles que**

- Lorsque la communication est difficile ou impossible (immigrés, personnes âgées, malades psychiatriques).
- Chez des sujets instables socialement (sans domicile fixe, réfugiés en cours de placement) ou individuellement (trouble de la personnalité, abus d'alcool ou de drogue, adolescence).
- Lorsque le traitement est administré de manière intermittente (chap. 5.2.4).
- En cas de retraitement ou de résistance médicamenteuse, en particulier de multirésistances.

Il est recommandé d'initier le DOT dès le début de la prise en charge, de le planifier et de l'effectuer en collaboration avec les structures mandatées par le médecin cantonal pour la lutte antituberculeuse.

**D'autres indicateurs de l'observance thérapeutique peuvent être utilisés, tels que**

- le dosage qualitatif de l'isoniazide dans les urines (bandelettes-test)
- le contrôle de la couleur orangée des urines due à la rifampicine
- l'emploi de récipients munis d'un compteur électronique d'ouverture<sup>88</sup>

**Voir également**

- Procédure de management de qualité pour la remise de médicaments sous contrôle direct (chap. 10)
- Formulaire modèles (chap. 12)

### 5.3.3 Contrôles cliniques en cours de traitement

Dans le but de dépister rapidement les effets secondaires et d'encourager l'observance thérapeutique, il est recommandé d'examiner le patient à intervalle régulier: toutes les deux semaines pendant la phase initiale puis une fois par mois au minimum jusqu'à la fin du traitement. On recherchera en particulier des signes d'atteinte hépatique, neurologique ou visuelle (tables 5.2 et 5.3)<sup>27; 35; 43; 89</sup>. Chez les patients hospitalisés, la fréquence des effets indésirables nécessitant un changement de traitement peut être élevée (23% dans une étude allemande)<sup>25</sup>. La fréquence semble plus faible dans la phase ambulatoire<sup>26</sup>.

### 5.3.4 Expectorations en cours de traitement

La charge bacillaire dans les expectorations diminue en général rapidement sous l'effet d'un traitement efficace. L'examen des expectorations des patients porteurs d'une tuberculose pulmonaire positive à l'examen direct permet de vérifier l'effet du traitement et de dépister l'apparition éventuelle d'une résistance.

Il est donc recommandé d'effectuer un examen des expectorations (directes ou provoquées) en cas de tuberculose pulmonaire bacillaire:

- à la fin de la phase initiale (deuxième mois),
- durant la phase de continuation (fin du cinquième mois).

Si l'examen direct est toujours positif à la fin du deuxième mois, l'ATS propose de prolonger le traitement intensif associant quatre médicaments pendant un mois supplémentaire<sup>16</sup>.

Si l'examen direct ou la culture sont positifs au cinquième mois de traitement, il s'agit d'un échec selon la définition proposée par l'OMS, et un changement de régime thérapeutique est nécessaire en fonction des tests de sensibilité du micro-organisme (consulter un spécialiste) (chap. 5.2.5).

### 5.3.5 Radiographie thoracique en cours de traitement

L'examen radiologique peut être utile pour le suivi d'une tuberculose pulmonaire et permet d'évaluer indirectement la réponse au traitement, mais n'est pas indispensable.

Il est recommandé de l'effectuer:

- avant le traitement
- à la fin de période initiale (après deuxième mois de traitement)
- en fin de traitement (fin du sixième mois)

### 5.3.6 Dosage du taux sérique des médicaments antituberculeux

Les médicaments antituberculeux ne sont pas toujours résorbés comme prévu, particulièrement en cas de troubles digestifs concomitants ou chez les patients VIH<sup>90</sup>. Un taux sérique trop bas peut ralentir la guérison. Dans les cas où il existe un doute sur l'efficacité des médicaments administrés (persistance de bacilles dans les expectorations, troubles digestifs, prise simultanée d'autres médicaments, dialyse rénale), le dosage du taux sanguin des médicaments (avant la prise des médicaments, 60 minutes et quatre à six heures après la prise des comprimés) peut permettre une adaptation de la posologie<sup>45; 91–93</sup>.

### 5.3.7 Contrôle après la fin du traitement antituberculeux

La tuberculose correctement traitée ne récidivant que très rarement, la surveillance clinique n'est pas indispensable après la fin du traitement. Les malades doivent cependant être invités à consulter immédiatement en cas d'apparition de symptômes suspects de récurrence. Les sujets VIH positifs ou immunodéprimés méritent par contre une surveillance prolongée en raison du risque accru de rechute ou de réinfection<sup>94–96</sup>.

**Tableau 5.5 Monitoring et suivi du traitement de la tuberculose**

	Catégorie de traitement	Recommandations
<b>Examen des expectorations (examen direct et culture)</b>	Tuberculose pulmonaire bacillaire	Fin 2 <sup>e</sup> et 5 <sup>e</sup> mois de traitement
<b>Rx thorax</b>	Tuberculose pulmonaire ou intrathoracique	Fin 2 <sup>e</sup> mois fin de traitement
<b>Hépatotoxicité: ALAT (alanine-aminotransférase)</b>		Facultatif 2 fois par mois pendant la phase initiale puis 1 fois par mois. Systématique si: symptômes digestifs, VIH, alcoolisme, malnutrition, diabète, maladie hépatique chronique
<b>Adjonction de pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>)</b>	Grossesse, VIH, alcoolisme, malnutrition, diabète, maladie hépatique chronique	10–40 mg/j pendant toute la durée du traitement
<b>Vision des couleurs</b>	Le régime comprend l'E	Electrorétinogramme ou potentiels évoqués visuels 1 fois par mois à partir du 2 <sup>e</sup> mois d'administration de E si ce dernier doit être administré pour une durée supérieure à 2 mois ou à dose >20 mg/kg
<b>Audiogramme</b>	Si le régime comprend un aminoglycoside (S)	1 fois par mois
<b>Adhésion thérapeutique (compliance)</b>	Si le traitement contient H et R	Urines à chaque consultation pour: dosage qualitatif de H, coloration orange par R

### 5.3.8 Résultats du traitement

Pour des raisons épidémiologiques, il est important de connaître le résultat du traitement des malades tuberculeux d'un pays ou d'une région selon des critères standardisés, pour permettre de dépister des divergences éventuelles entre les programmes<sup>97</sup>. Une récente étude européenne a montré en effet des résultats très divers selon les pays<sup>98</sup>. L'OMS, l'Union internationale contre la tuberculose et le Groupe de consensus européen recommandent d'évaluer le résultat du traitement d'une tuberculose, au moins en ce qui concerne les formes pulmonaires bacillaires, selon huit catégories mutuellement exclusives<sup>97</sup> (tab. 5.6). Il est prévu de récolter de manière régulière les résultats du traitement en Suisse. Cette classification des résultats n'a été effectuée à l'échelle nationale que dans le cadre d'une étude ponctuelle qui a montré que les interruptions de traitements étaient plus fréquentes chez les demandeurs d'asile<sup>99</sup>. En Suisse, le résultat du traitement est enregistré par les ligues pulmonaires cantonales, pour autant qu'elles aient reçu le mandat du médecin cantonal. La Ligue pulmonaire suisse peut ainsi consolider ces résultats pour fournir des données nationales. Le critère le plus important est le taux d'échecs et d'interruptions de traitement, qui indiquent le risque de résistances et justifient une action intensive sur le plan médical et social. Une collaboration étroite entre les médecins traitants, les ligues pulmonaires cantonales et les médecins cantonaux est indispensable.

**Tableau 5.6 Issue du traitement antituberculeux (selon l'OMS Europe)**

<b>Guérison</b>	Traitement accompli et documenté avec conversion culturelle
<b>Traitement accompli</b>	Traitement mené à son terme sans documentation d'une conversion culturelle
<b>Traitement interrompu</b>	Interruption du traitement pendant deux mois au moins ou pas d'accomplissement du traitement durant neuf mois pour un régime de six mois (resp. durant douze mois pour un régime de neuf mois) ou prise < 80% des médicaments
<b>Echec de traitement</b>	Persistance ou réapparition des cultures positives pour <i>M. tuberculosis</i> après ≥5 mois de traitement
<b>Décès dû à la tuberculose</b>	Décès dû à la tuberculose avant ou durant le traitement de la tuberculose
<b>Décès dû à une autre raison</b>	Décès dû à une autre raison que la tuberculose avant ou durant le traitement de la tuberculose
<b>Transfert</b>	Patient transféré vers un autre service et pour lequel on ignore le résultat du traitement
<b>Autres résultats</b>	p. ex. suite du traitement d'un cas MDR

**Littérature**

- <sup>1</sup> Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PD, Zellweger JP, Grzemska M et al. Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organization (WHO) and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Europe Region. *Eur Respir J* 1999; 14(4):978–992.
- <sup>2</sup> Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one). *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(7):589–593.
- <sup>3</sup> Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane review). Issue 4. 1999. Oxford, The Cochrane Library.
- <sup>4</sup> Blumberg HM, Leonard MK, Jr., Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005; 293(22):2776–2784.
- <sup>5</sup> Nolan CM. Isoniazid for latent tuberculosis infection: approaching 40 and reaching its prime. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(4):412–413.
- <sup>6</sup> Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006; 28:45–50.
- <sup>7</sup> Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, Chaisson RE et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005; 293(22):2719–2725.
- <sup>8</sup> Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD000171.
- <sup>9</sup> Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, John SL et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 1997; 337(5):315–320.
- <sup>10</sup> Leung CC, Li T, Lam TH, Yew WW, Law WS, Tam CM et al. Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(9):1027–1033.
- <sup>11</sup> Bothamley GH. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? *Thorax* 2005; 60(7):527–528.
- <sup>12</sup> 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(4 Pt 2):S221–S247. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1334–9.



- <sup>13</sup> Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1986; 255:1579–1583.
- <sup>14</sup> Hong Kong Chest Service / Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *American Review of Respiratory Disease* 1992; 145(1):36–41.
- <sup>15</sup> Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(4):445–449.
- <sup>16</sup> 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.
- <sup>17</sup> Leung CC, Law WS, Chang KC, Tam CM, Yew WW, Chan CK et al. Initial experience on rifampin and pyrazinamide vs isoniazid in the treatment of latent tuberculosis infection among patients with silicosis in Hong Kong. *Chest* 2003; 124(6):2112–2118.
- <sup>18</sup> Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid – related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:991–1001.
- <sup>19</sup> Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005; 128(1):116–123.
- <sup>20</sup> Snider DE, Jr., Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:494–497.
- <sup>21</sup> Patel AN, McKeon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculous drugs. *Drug safety* 1995; 12:1–25.
- <sup>22</sup> World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for National Programmes. World Health Organization, editor. WHO / CDS / TB 2003.313. 2003. Geneva.
- <sup>23</sup> Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(10 Suppl 2):S231–S279.
- <sup>24</sup> Mitchison DA. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(7):699–706.
- <sup>25</sup> Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9:2026–2030.
- <sup>26</sup> Dossing M, Wilcke JTR, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tubercle Lung Dis* 1996; 77:335–340.
- <sup>27</sup> Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002; 35(4):883–889.
- <sup>28</sup> Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J, Vazquez-Gallardo R, Ulloa F, Leiro V et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(12):1499–1505.
- <sup>29</sup> Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995; 8(8):1384–1388.
- <sup>30</sup> Saukkonen JJ, Cohn D, Jasmer RM et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:935–52.
- <sup>31</sup> Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, McLarty J, Griffith L, Wallace RJ, Jr. Ethambutol Ocular Toxicity in Treatment Regimens for Mycobacterium avium Complex Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(2):250–253.
- <sup>32</sup> Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tubercle Lung Dis* 1996; 77:37–42.
- <sup>33</sup> National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians, editor. 2006. London.

- <sup>34</sup> Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4):603–662.
- <sup>35</sup> Small PM, Fujiwara P. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345(3):189–200.
- <sup>36</sup> Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trebucq A. Management of tuberculosis. A guide for low income countries. 5th ed. Paris: IUATLD, 2001.
- <sup>37</sup> Helbling P, Altpeter E, Raeber PA, Pfyffer GE, Zellweger JP. Surveillance of antituberculosis drug resistance in Switzerland 1995–1997: the central link. *Eur Respir J* 2000; 16(2):200–202.
- <sup>38</sup> Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Tuberculosis treatment outcomes in Europe: a systematic review. *Eur Respir J* 2005; 26(3):503–510.
- <sup>39</sup> Mwanduba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for treating tuberculosis in adults (Cochrane Review). (Issue 1). 2003. Oxford: Update Software.
- <sup>40</sup> Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(10):1124–1130.
- <sup>41</sup> Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364(9441):1244–1251.
- <sup>42</sup> Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW. Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:650–5.
- <sup>43</sup> Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(11):1472–1477.
- <sup>44</sup> Wong WM, Wu PC, Yuen MF, Cheng CC, Yew WW, Wong PC et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000; 31(1):201–206.
- <sup>45</sup> Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring: principles and application in mycobacterial infections. *Drug Ther* 1992; 22:31–6.
- <sup>46</sup> Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):295–312, vii.
- <sup>47</sup> Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1(1):12–15.
- <sup>48</sup> Raju B, Schluger N. Tuberculosis and pregnancy. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 1998; 19(3):295–306.
- <sup>49</sup> Kwara A, Flanigan TP, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(3):248–257.
- <sup>50</sup> Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47(RR-20):1–58.
- <sup>51</sup> Burman WJ. Issues in the management of HIV-related tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):283–vii.
- <sup>52</sup> Dworkin MS, Adams MR, Cohn DL, Davidson AJ, Buskin S, Horwitch C et al. Factors That Complicate the Treatment of Tuberculosis in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(4):464–470.
- <sup>53</sup> Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4):603–662.
- <sup>54</sup> Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(6):361–373.
- <sup>55</sup> Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004; 59(8):704–707.
- <sup>56</sup> Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15):1098–1104.

- <sup>57</sup> Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2122–2127.
- <sup>58</sup> Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use of adjunct therapy. *Tubercle Lung Dis* 1993; 74:6–11.
- <sup>59</sup> Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004; 351(17):1741–1751.
- <sup>60</sup> Waecker NJ. Tuberculous Meningitis in Children. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4(3):249–257.
- <sup>61</sup> Byrd T, Zinser P. Tuberculosis Meningitis. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3(5):427–432.
- <sup>62</sup> Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001876.
- <sup>63</sup> Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest* 2001; 119(6):1730–1736.
- <sup>64</sup> Seung KJ, Gelmanova IE, Peremitin GG, Golubchikova VT, Pavlova VE, Sirotkina OB et al. The effect of initial drug resistance on treatment response and acquired drug resistance during standardized short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9):1321–1328.
- <sup>65</sup> Cohn DL. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Hosp Infect* 1995; 30 Suppl:322–328.
- <sup>66</sup> Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, Anca G, Joseph JK, Furin J et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Infect Dis* 2005; 40(11):1689–1692.
- <sup>67</sup> Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329:784–91.
- <sup>68</sup> Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, Joseph JK, Viru FA, Shin SS et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004; 363(9407):474–481.
- <sup>69</sup> O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):327–40, vii.
- <sup>70</sup> Duncan K, Barry CE. Prospects for new antitubercular drugs. *Curr Opin Microbiol* 2004; 7(5):460–465.
- <sup>71</sup> Pletz MW, de Roux A, Roth A, Neumann KH, Mauch H, Lode H. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(3):780–782.
- <sup>72</sup> Chan CY, Au-Yeang C, Yew WW, Leung CC, Cheng AF. In vitro postantibiotic effects of rifapentine, isoniazid, and moxifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(1):340–343.
- <sup>73</sup> Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41(2):201–208.
- <sup>74</sup> Wallis RS, Kyambade P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS* 2004; 18(2):257–264.
- <sup>75</sup> Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A, Wallis RS, Ellner JJ, Mugerwa RD et al. Immunoadjuvant prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. *J Infect Dis* 2005; 191(6):856–865.
- <sup>76</sup> Cardona PJ, Amat I, Gordillo S, Arcos V, Guirado E, Diaz J et al. Immunotherapy with fragmented *Mycobacterium tuberculosis* cells increases the effectiveness of chemotherapy against a chronic infection in a murine model of tuberculosis. *Vaccine* 2005; 23(11):1393–1398.
- <sup>77</sup> Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR* 2005; Dec 30, 2005(54 (RR17)):1–141.
- <sup>78</sup> Deruaz J, Zellweger JP. Directly observed therapy for tuberculosis in a low prevalence region: first experience at the Tuberculosis Dispensary in Lausanne. *Swiss Med Wkly* 2004; 134(37–38):552–558.
- <sup>79</sup> Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 1995; 122:951–4.
- <sup>80</sup> Weis SE, Pogoda JM, Yang Z, Cave MD, Wallace C, Kelley M et al. Transmission dynamics of tuberculosis in Tarrant county, Texas. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):36–42.

- <sup>81</sup> Gupta S, Berg D, de Lott F, Kellner P, Driver C. Directly observed therapy for tuberculosis in New York City: factors associated with refusal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4):480–485.
- <sup>82</sup> Snyder DC, Chin DP. Cost-effectiveness analysis of directly observed therapy for patients with tuberculosis at low risk for treatment default. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:582–586.
- <sup>83</sup> Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet* 2001; 357(9257):664–669.
- <sup>84</sup> Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet* 1998; 352:1340–1344.
- <sup>85</sup> Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD003343.
- <sup>86</sup> Pope DS, Chaisson RE. TB treatment: as simple as DOT? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(7):611–615.
- <sup>87</sup> Ormerod LP. Directly observed therapy (DOT) for tuberculosis: why, when, how and if? *Thorax* 1999; 54(2):S42–S45.
- <sup>88</sup> Fallab-Stubi CL, Zellweger JP, Sauty A, Uldry C, Iorillo D, Burnier M. Electronic monitoring of adherence to treatment in the preventive chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:525–530.
- <sup>89</sup> Leuenberger P, Zellweger JP. Drugs used in tuberculosis and leprosy. In: Dukes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Elsevier Science, 2001:1005–1029.
- <sup>90</sup> Tappero JW, Bradford WZ, Agerton TB, Hopewell P, Reingold AL, Lockman S et al. Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. *Clin Infect Dis* 2005; 41(4):461–469.
- <sup>91</sup> Peloquin C. Use of therapeutic drug monitoring in tuberculosis patients. *Chest* 2004; 126(6):1722–1724.
- <sup>92</sup> Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med* 1993; 329:1122–3.
- <sup>93</sup> Mehta JB, Shantaveerapa H, Byrd RP, Jr., Morton SE, Fountain F, Roy TM. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest* 2001; 120(5):1520–1524.
- <sup>94</sup> Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godrey-Faussett. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001; 358(9294):1687–1693.
- <sup>95</sup> Van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; 341(16):1174–1179.
- <sup>96</sup> Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(12):1430–1435.
- <sup>97</sup> Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998; 12(2):505–510.
- <sup>98</sup> Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61(2):158–163.
- <sup>99</sup> Helbling P, Medinger C, Altpeter E, Raeber PA, Beeli D, Zellweger JP. Outcome of treatment of pulmonary tuberculosis in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2002; 132:517–522.

## 6 Contrôle de la tuberculose

La recherche active de la tuberculose dans la population générale n'est pas indiquée. Une recherche active est indiquée seulement dans les groupes de population qui ont eu un contact récent avec un cas de tuberculose. Cela concerne avant tout les proches d'un malade atteint de tuberculose contagieuse, mais aussi les immigrés récemment arrivés d'un pays à haute incidence de tuberculose. L'enquête d'entourage parmi les proches d'un malade atteint de tuberculose contagieuse est l'une des tâches prioritaires de la lutte antituberculeuse et doit permettre de dépister les personnes infectées ou les autres cas de tuberculose dans le même groupe. Les personnes infectées doivent en principe recevoir un traitement destiné à prévenir le développement ultérieur de la maladie, surtout s'il existe des facteurs de risque de réactivation (p. ex. immunosuppression virale ou médicamenteuse) ou si l'infection est récente. Le traitement d'une infection tuberculeuse latente (chap. 5.1) diminue le risque de réactivation.

### 6.1 Risque de maladie et screening

La tuberculose est suffisamment rare en Suisse pour qu'une recherche systématique de la maladie ou d'une infection dans la population générale n'ait aucun sens du point de vue épidémiologique. Le dépistage doit se limiter aux personnes ou groupes de personnes qui présentent par rapport à la population locale un risque accru d'avoir été récemment exposées, d'être nouvellement infectées ou de développer une maladie tuberculeuse. Parmi les immigrés provenant de pays à haute incidence de tuberculose, seuls les demandeurs d'asile sont soumis à un contrôle systématique (voir chap. 9 et 11).

Lors d'un examen médical d'enfants nés dans un pays à haute incidence de tuberculose il est recommandé de rechercher une histoire d'exposition à la tuberculose ou des signes suspects de maladie. En pareil cas, une recherche d'ITBL (test tuberculinique ou IFN- $\gamma$ , chap. 3) ou de maladie tuberculeuse est indispensable.

### 6.2 Enquêtes d'entourage

L'examen des personnes en contact avec un malade atteint de tuberculose contagieuse (enquête d'entourage) a pour but l'identification d'autres cas de tuberculose ainsi que des personnes infectées<sup>1</sup>. A côté du traitement du malade lui-même, c'est 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<sup>2</sup>.

Le risque de transmission de la tuberculose dépend d'une part de la concentration de bactéries dans l'air autour du malade, d'autre part de la durée et de l'intensité des contacts<sup>3;4</sup>. Le risque de contracter une infection est variable selon les groupes de population et dépend donc d'abord de la probabilité de contact avec un patient tuberculeux. Les personnes en contact avec des patients tuberculeux, surtout si le diagnostic n'est pas encore connu, 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)<sup>5-9</sup>, mais aussi, à un certain degré, des travailleurs sociaux en contact avec des groupes à risque élevé (comme des immigrés de pays à haute prévalence). Chez les personnes professionnellement exposées, il est judicieux de prévoir un système de surveillance pour recenser les infections tuberculeuses<sup>10</sup> (chap. 3.3.4).

Les éléments suivants influencent le risque d'infection et sont donc à prendre en considération dans l'organisation d'une enquête d'entourage:

#### 6.2.1 Facteurs de risque liés au cas source

##### Extension de la maladie

Seule la tuberculose des voies respiratoires (poumons, bronches et larynx) est contagieuse, en particulier les cas où le malade dissémine dans l'air des particules infectieuses en toussant, en chantant ou en parlant<sup>11;12</sup>. En pareil cas, l'examen microscopique direct des expectorations montrera des bacilles tuberculeux<sup>13</sup>. Les cas pour lesquels l'examen direct du liquide de lavage bronchique est positif peuvent également être considérés comme infectieux. Dans la situa-

tion où seule la culture des expectorations ou du liquide de lavage bronchique est positive, la contagiosité est moindre, pour autant que l'examen direct ait été pratiqué et qu'il soit négatif. La présence de cavités sur le cliché thoracique est également un indice de contagiosité.

#### **Proximité avec le cas source**

Les personnes les plus exposées sont celles qui partagent le logement ou la chambre d'un malade tuberculeux. En pareil cas, jusqu'à la moitié des personnes exposées peuvent être contaminées<sup>8; 13; 14</sup> et les examens peuvent révéler la présence de cas secondaires de tuberculose<sup>15; 16</sup>. Les facteurs de risque les plus importants sont la durée du contact et la qualité de la ventilation des locaux. L'exposition répétée ou prolongée dans des locaux non ventilés peut représenter un risque. La transmission est pratiquement exclue en plein air.

#### **Durée de l'exposition**

Le risque d'infection augmente avec la durée de l'exposition. Sur la base d'études effectuées dans des milieux fermés (voyages en avion, institutions fermées), on admet qu'une infection est possible si un sujet a été en contact étroit pendant une durée totale de huit heures avec un malade dont les expectorations contiennent des mycobactéries visibles à l'examen microscopique direct. Les contacts exposés à un malade peu contagieux (culture seule positive) peuvent être infectés si l'exposition proche a été de longue durée (plusieurs jours au total)<sup>17; 18</sup>. Dans certains cas, une exposition intense de brève durée peut cependant aussi entraîner un risque accru d'infection tuberculeuse (personnel soignant exposé lors de bronchoscopies, de soins aux malades, de traitements dentaires, d'autopsies).

#### **6.2.2 Facteurs de risque liés au sujet contact**

Certains sujets en contact avec un malade tuberculeux courent un risque particulièrement élevé de développer une tuberculose s'ils sont infectés. Pour cette raison, les enquêtes d'entourage doivent inclure en priorité les sujets les plus sensibles à la tuberculose, en raison de leur âge ou de leur statut immunitaire. L'infection VIH est le facteur qui influence le plus le risque qu'une personne infectée évolue vers la maladie. Les autres causes d'immunosuppression (naturelle ou médicamenteuse) augmentent le risque, qui est également plus élevé chez l'enfant en bas âge (<5 ans). Chez ces personnes, une faible quantité de matériel infectieux peut provoquer une infection et une maladie<sup>19-21</sup>.

#### **6.2.3 Organisation de l'enquête d'entourage**

En Suisse, l'enquête est ordonnée par le médecin cantonal<sup>22</sup>, qui se fonde sur les déclarations des médecins et des laboratoires pour ordonner l'enquête. Les enquêtes d'entourage doivent être confiées de façon systématique à du personnel de santé formé et expérimenté, qui se chargera de l'organisation et de l'exécution de l'enquête en étroite collaboration avec les médecins traitants.

A la découverte d'un nouveau cas de tuberculose pulmonaire, la personne chargée de l'enquête (qui doit disposer d'une copie du formulaire de déclaration) établit de façon précise avec le patient une liste des personnes avec lesquelles il a été en contact au cours des 2 à 3 mois qui précèdent<sup>23; 24</sup>. Si le patient se trouve en milieu institutionnel (milieu hospitalier, maison pour personnes âgées, foyer d'immigrés, etc.) la liste des personnes est à établir avec les responsables de l'institution en collaboration avec le patient<sup>25; 26</sup>. La liste des personnes en contact doit être établie rapidement lors d'un premier entretien avec le patient afin de planifier les examens en fonction des facteurs de risque mentionnés ci-dessus, et peut aboutir dans certains cas à la découverte de cas secondaires de tuberculose. Dans l'entretien avec le malade, il s'agira d'établir la liste des personnes de contact en tenant compte de la durée et de l'intensité des contacts. Dans certains cas, 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.



**Les personnes à examiner sont les suivantes**

- Sujets en contact intime avec le cas source (membres de la famille)
- Sujets partageant régulièrement les mêmes locaux que le cas source
- Sujets exposés pendant un temps cumulé supérieur à huit heures à un cas positif à l'examen direct ou pendant un temps supérieur à quarante heures à un cas positif seulement en culture
- Sujets fortement exposés pendant un temps plus bref

Les sujets contacts à examiner en priorité sont les enfants en bas âge et les personnes immunodéprimées.

L'enquête d'entourage traditionnelle consiste à effectuer un test tuberculinique chez les contacts identifiés en commençant par les personnes les plus exposées. Les tests tuberculiques positifs devraient être confirmés par un test sanguin (voir algorithme pour les enquêtes d'entourage). Seules les personnes dont l'infection est confirmée devraient être examinées et traitées (excepté les enfants de moins de 5 ans). L'indication et la valeur relative des tests tuberculiques et des tests sanguins sont discutées dans le chapitre 3.

Selon le résultat des premiers tests, on étend l'enquête d'entourage à des personnes appartenant à des groupes moins exposés, selon le principe de l'extension par cercles concentriques. Si le contact était occasionnel ou distant, et chez les adultes immunocompétents, il suffit de pratiquer un test tuberculinique ou un test sanguin six à huit semaines après le dernier contact avec le cas source pour dépister les personnes infectées<sup>25</sup>.

Les personnes exposées et considérées comme infectées (sur la base d'un test tuberculinique et/ou d'un test sanguin positif) ou celles qui présentent des symptômes suspects de tuberculose doivent être examinées médicalement. On recommande en général d'effectuer un cliché thoracique chez les personnes symptomatiques et celles qui s'avèrent être infectées, essentiellement pour exclure une tuberculose active qui nécessiterait un traitement antituberculeux complet. Si le cliché thoracique est anormal ou si les personnes examinées présentent des symptômes suspects de tuberculose, la recherche de mycobactéries dans les expectorations à trois reprises est indispensable. La pratique systématique d'un cliché thoracique chez les personnes exposées asymptomatiques, avant d'avoir effectué un test tuberculinique et/ou sanguin, est déconseillée. Le cliché thoracique est inutile chez les personnes dont le test reste négatif, car il ne détecte que les malades ayant déjà développé une tuberculose secondaire, sauf si elles sont VIH positives. Les examens cliniques et biologiques (formule sanguine, vitesse de sédimentation, etc.) n'ont aucune utilité dans le dépistage des personnes infectées.

Les personnes considérées comme infectées doivent être informées du résultat des examens et du risque de développer une tuberculose et recevoir une proposition de traitement de l'infection tuberculeuse latente<sup>23; 24</sup>.

Dans certains cas, on peut être amené à rechercher une source de contamination lors de la découverte d'une infection tuberculeuse récente chez un sujet connu pour être négatif auparavant, ou en cas de primo-infection tuberculeuse (enquête centripète). En pareil cas, et en particulier s'il s'agit d'un enfant, on admet que l'infection s'est produite récemment et que le cas source était probablement atteint d'une tuberculose pulmonaire. On effectuera donc 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.

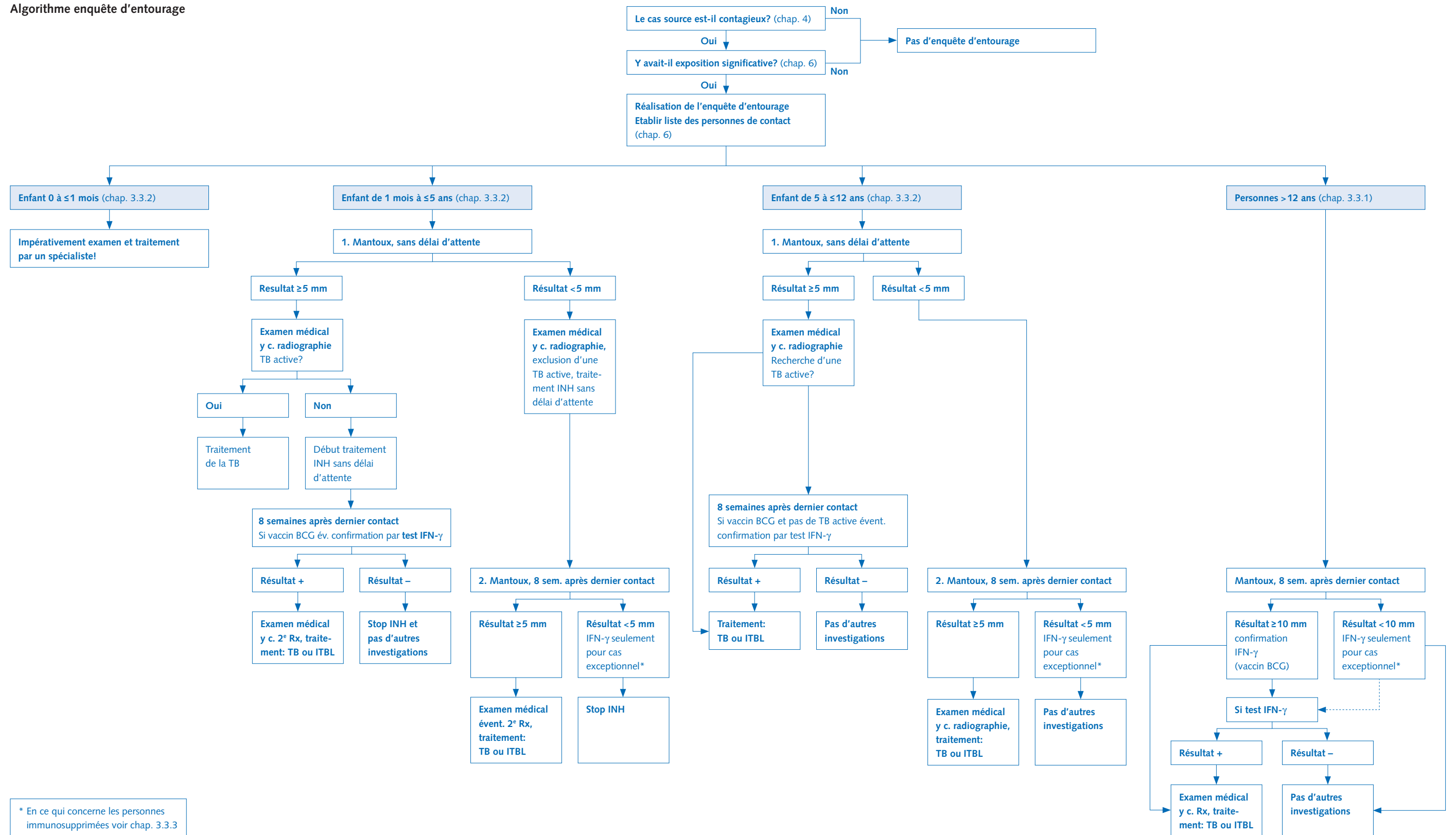
**Algorithme d'une enquête d'entourage**

Voir également

- Procédure de management de qualité pour une enquête d'entourage (chap. 10)
- Formulaire modèles pour les enquêtes d'entourage (chap. 12)
- Traitement de l'ITBL (chap. 5.1)



Algorithme enquête d'entourage



\* En ce qui concerne les personnes immunosupprimées voir chap. 3.3.3

**Littérature**

- <sup>1</sup> Rose DN. Benefits of screening for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Arch Intern Med* 2000; 160(10):1513–1521.
- <sup>2</sup> 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):765–775.
- <sup>3</sup> Chin DP, Crane CM, Diul MY, Sun SJ, Agraz R, Taylor S et al. Spread of *Mycobacterium tuberculosis* in a community implementing recommended elements of tuberculosis control. *JAMA* 2000; 283(22):2968–2974.
- <sup>4</sup> Zangger E, Gehri M, Krähenbühl JD, Zuberbühler D, Zellweger JP. Epidemiological and economical impact of tuberculosis in an adolescent girl in Lausanne (Switzerland). *Swiss Medical Weekly* 2001; 131:418–421.
- <sup>5</sup> Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *New Engl J Med* 1995; 332:92–98.
- <sup>6</sup> Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann Intern Med* 1996; 125(10):826–834.
- <sup>7</sup> Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part II. *Ann Intern Med* 1996; 125(11):917–928.
- <sup>8</sup> Turk A, Angst F, Steffen R. Tuberculosis infection notification in Swiss medical students during their clinical electives. *Int J Infect Dis* 2003; 7(4):268–273.
- <sup>9</sup> Sepkowitz KA. Tuberculosis and the health care worker: a historical perspective. *Annals of Internal Medicine* 1994; 120:71–79.
- <sup>10</sup> Jost M, Ruegger M, Zellweger JP, Shang H, Cartier B, Gutzwiller A. Tuberculose dans le cadre professionnel. Risques et prévention. 1<sup>re</sup> éd. SUVA, Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accident, 2000.
- <sup>11</sup> Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *American Review of Tuberculosis* 1954; 69:724–32.
- <sup>12</sup> Meijer J, Barnett GD, Kubik A, Styblo K. Identification of sources of infection. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1971; 45:5–50.
- <sup>13</sup> Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tub* 1975; 50:90–106.
- <sup>14</sup> Liippo K, Kulmala K, Tala EO. Focusing tuberculosis contact tracing by smear grading of index cases. *American Review of Respiratory Disease* 1993; 148:235–6.
- <sup>15</sup> 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(6):2033–2038.
- <sup>16</sup> del Castillo OD, Penafiel CM, Alvarez GF, Soto Campos JG, Calderon OE, Toral MJ et al. Investigation of tuberculosis contacts in a nonhospital pneumology practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18(11):790–795.
- <sup>17</sup> Behr MA, Hopewell PC, Paz A, Kawamura LM, Schechter GF, Small PM. Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of *mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:465–469.
- <sup>18</sup> Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce DL, Daley CL et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999; 353(9151):444–449.
- <sup>19</sup> Moro ML, Errante I, Infuso A, Sodano L, Gori A, Orcece CA et al. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(1):61–8.
- <sup>20</sup> Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):295–312, vii.
- <sup>21</sup> Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brock I, Hart CA, Cuevas LE. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9):1383–8.

<sup>22</sup> Département fédéral de l'intérieur. Loi fédérale sur les épidémies. Loi du 18 déc. 1970.

<sup>23</sup> 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(4 Pt 2):S221–S247. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1334–9.

<sup>24</sup> Hopewell PC. Targeting tuberculosis prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6):2017–2018.

<sup>25</sup> Greenaway C, Palayew M, Menzies D. Yield of casual contact investigation by the hour. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(12 Suppl 3):S479–S485.

<sup>26</sup> Driver CR, Balcewicz-Sablinska MK, Kim Z, Scholten J, Munsiff SS. Contact investigations in congregate settings, New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(12 Suppl 3):S432–S438.

## 7 Notification et surveillance épidémiologique

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire pour les médecins et les laboratoires (Loi sur les épidémies du 18 décembre 1970, Ordonnance sur la déclaration des maladies transmissibles du 13 janvier 1999). La déclaration doit comprendre toutes les informations utiles à la surveillance épidémiologique. Les formulaires de déclaration sont disponibles sur [www.bag.admin.ch/k\\_m\\_meldesystem](http://www.bag.admin.ch/k_m_meldesystem). Grâce à ces instruments, il est possible de suivre la situation épidémiologique et de prendre les mesures nécessaires à la protection d'autres personnes. Depuis 1988, les déclarations de cas sont recensées électroniquement à l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Les données sont enregistrées conformément aux lignes directrices européennes de l'OMS et de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires. Les analyses peuvent être confrontées à celles pratiquées dans d'autres pays européens.

### 7.1 Médecins

Le début d'un traitement médicamenteux avec trois antituberculeux différents ou plus et/ou la mise en évidence, à la culture, de mycobactéries du complexe *M. tuberculosis* constitue le critère impliquant l'obligation de déclarer. La déclaration du cas au médecin cantonal du canton de domicile du patient (à défaut, du canton où réside le patient) doit se faire dans la semaine au moyen du formulaire de déclaration initiale du médecin. Le renouvellement de la déclaration est obligatoire pour les patients chez lesquels un traitement est de nouveau institué au moins douze mois après le début d'un premier traitement ou chez lesquels une culture se positive à nouveau. Les traitements de l'infection tuberculeuse latente (test à la tuberculine positif et/ou test sanguin positif et/ou foyer fibreux résiduel) ne sont pas soumis à déclaration obligatoire.

Sur la base de la déclaration initiale du médecin, le médecin cantonal requiert de celui-ci une déclaration complémentaire avec demande d'informations supplémentaires.

### 7.2 Laboratoires

Les laboratoires sont tenus d'annoncer au médecin cantonal compétent et directement à l'OFSP toute culture positive pour les mycobactéries du complexe *M. tuberculosis*. Les expectorations positives à l'examen direct doivent être annoncées de suite au médecin cantonal. Le même patient ne doit être déclaré qu'une fois dans une période de douze mois. Après expiration de ce délai de douze mois, le patient doit être déclaré à nouveau si les cultures sont encore ou à nouveau positives pour des mycobactéries du complexe *M. tuberculosis*. Les résultats des tests de sensibilité à l'isoniazide, à la rifampicine, au pyrazinamide et à l'éthambutol doivent également être communiqués. Toutes les souches résistantes à la rifampicine doivent être adressées au Centre national des mycobactéries (adresse sur le formulaire de déclaration), pour que les cas de multirésistance puissent être répertoriés et, le cas échéant, les voies de transmissions précisées au moyen d'une empreinte génétique.

### 7.3 Médecin cantonal

Il transmet à l'OFSP la déclaration complémentaire dûment remplie. Conformément à la législation sur les épidémies, il est aussi responsable de prendre d'éventuelles mesures épidémiologiques ultérieures et de décider de la nécessité d'une éventuelle enquête d'entourage. Les annonces de cas donnent au médecin cantonal des indications sur l'étendue des mesures (traitement sous surveillance directe, coordination du traitement par les infirmières spécialisées, enquête d'entourage) prises ou à envisager.

## 7.4 Office fédéral de la santé publique

L'OFSP est responsable de tout le processus de surveillance. Toutes les données des médecins et laboratoires concernant le même patient sont réunies et classées selon le nom et la date de naissance dans une même base de données. Les analyses effectuées à partir de ces données sont publiées dans le Bulletin de l'OFSP et dans des revues spécialisées. Elles servent ainsi de base décisionnelle pour les cliniciens et les autorités sanitaires et de base pour la rédaction de recommandations à l'usage des médecins et des médecins cantonaux.

## 7.5 Surveillance épidémiologique

Le diagnostic et le traitement efficace des patients infectieux sont les mesures les plus importantes pour empêcher les contaminations ultérieures et l'augmentation des résistances. A cet égard, on recommande un relevé continu des résultats de traitement (chap. 5.3.8 et 10). Ce relevé fait partie de la surveillance épidémiologique de la tuberculose selon les recommandations de l'OMS<sup>1</sup>. En Suisse, les données épidémiologiques sont enregistrées par les ligues cantonales, pour autant que celles-ci aient reçu un mandat du médecin cantonal.

## 7.6 Centre de compétence tuberculose

Le Centre de compétence tuberculose de la Ligue pulmonaire suisse est la plate-forme de coordination et d'information au niveau national pour le domaine de la tuberculose. Il s'agit d'un mandat de prestation de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Une des tâches est de réunir des données statistiques complémentaires à celles exigées par la loi, notamment en ce qui concerne les enquêtes d'entourages, les DOT et les résultats de traitement selon les critères de l'OMS. Pour ce faire, un logiciel informatique (i-care) est en service auprès des ligues cantonales (voir également: Management de qualité, chap. 10).

### Littérature

- <sup>1</sup> Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998; 12(2):505–510.

## 8 Vaccination BCG

La vaccination BCG protège les enfants en bas âge contre le risque de développer une tuberculose grave et potentiellement mortelle s'ils sont exposés à un cas de tuberculose contagieuse. Comme une telle situation est exceptionnelle en Suisse, la vaccination BCG n'est plus indiquée chez les enfants vivant en Suisse et chez les adultes, mais seulement chez les enfants de moins d'un an qui vont aller vivre dans une région du monde ou un milieu où le risque d'infection est élevé.

### 8.1 Introduction

Le bacille de Calmette-Guérin (BCG) est une souche vivante atténuée de *Mycobacterium bovis*. 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)<sup>1</sup>. L'efficacité de la vaccination avec le 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, qui se vérifie surtout chez le nourrisson, est 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<sup>2-4</sup>. Les recherches en cours permettent d'entrevoir une amélioration de l'effet protecteur du vaccin BCG ou l'introduction de vaccins plus efficaces<sup>5; 6</sup>.

#### 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 la probabilité d'évolution vers une forme disséminée (comme la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire) chez l'enfant en bas âge et diminue ainsi la mortalité associée à la tuberculose, elle ne prévient pas l'acquisition de l'infection (laquelle est le plus souvent latente) ni le développement d'une maladie 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<sup>7; 8</sup>. La majorité des études prospectives conduites chez l'adulte n'ont pas démontré d'effet protecteur dans cette tranche d'âge<sup>9</sup>. 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. L'arrêt de la vaccination dans beaucoup de pays européens n'a pas entraîné de recrudescence des cas de tuberculose dans la population enfantine de ces pays<sup>10; 11</sup>.
- La vaccination par le BCG est susceptible d'induire des complications locales de gravité diverse<sup>12</sup> et, rarement, des complications systémiques<sup>13</sup>.
- 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<sup>14; 15</sup>.

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/100000 habitants/année) et où, par conséquent, la probabilité d'acquisition de l'infection est faible et la tuberculose enfantine exceptionnelle. Toutefois, même dans les pays où l'incidence tuberculeuse est basse, la vaccination par le BCG doit être considérée pour les enfants de moins de douze mois, qui, en raison d'un éventuel retour ou séjour prolongé dans un pays à incidence élevée, seraient alors exposés à un risque infectieux important.

## 8.2 Indications

### Vaccination recommandée

La vaccination par le BCG est recommandée chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 12 mois qui séjourneront plus tard dans des pays où l'incidence de la tuberculose est élevée et où ils seront exposés à un risque d'infection élevé (Afrique, Asie, Amérique latine, Europe de l'Est).

### Vaccination non recommandée

- La vaccination par le BCG n'est pas indiquée pour les enfants suisses de plus de 12 mois, ni pour les enfants de nationalité étrangère, à l'exception des enfants mentionnés ci-dessus.
- La vaccination par le BCG n'est pas indiquée pour 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<sup>16</sup>.

### Contre-indications

- Déficit immunitaire cellulaire
- Infection VIH

## 8.3 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 la notice 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 à la notice d'emballage).
- Une lésion suintante est couramment observée au site d'injection dans un délai de deux à quatre semaines après la vaccination. Il suffit de la couvrir avec un pansement sec.
- 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.
- 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 le BCG.

### Test tuberculinique après la vaccination

L'absence de corrélation entre l'effet protecteur du BCG et le résultat du test tuberculinique post-vaccinal<sup>17</sup> rend la pratique de ce dernier inutile et son résultat illusoire.

### 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.



## 8.4 Complications vaccinales

Des complications locales ou régionales sont possibles sous formes d'ulcérations ou d'adénites (ganglions de drainage)<sup>12; 13</sup>. Ces complications peuvent être prolongées ou même persistantes. Une ostéomyélite et une infection disséminée par BCG sont rarissimes.

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

### Littérature

- <sup>1</sup> World Health Organization. BCG vaccine, WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2004; 79:25–40.
- <sup>2</sup> Hagan P. Routine vaccination for tuberculosis ends in UK. BMJ 2005; 331(7509):128.
- <sup>3</sup> Trnka L, Dankova D, Zitova J, Cimprichova L, Migliori GB, Clancy L et al. Survey of BCG vaccination policy in Europe 1994–96. WHO Bulletin OMS 1998; 76:8–91.
- <sup>4</sup> Romanus V. First experience with BCG discontinuation in Europe. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1990; 65:32–35.
- <sup>5</sup> Orme IM. Current progress in tuberculosis vaccine development. Vaccine 2005; 23(17–18):2105–2108.
- <sup>6</sup> Martin C. The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG? Eur Respir J 2005; 26(1):162–167.
- <sup>7</sup> Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HE et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. JAMA 1994; 271:698–702.
- <sup>8</sup> Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics 1995; 96:29–35.
- <sup>9</sup> Brewer MA, Edwards KM, Palmer PS, Hinson HP. Bacille Calmette-Guérin immunization in normal healthy adults. J Infect Dis 1994; 170:476–9.
- <sup>10</sup> 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; 74:167–172.
- <sup>11</sup> Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. Tubercle Lung Dis 1992; 73:150–161.
- <sup>12</sup> Bellet JS, Prose NS. Skin complications of Bacillus Calmette-Guérin immunization. Curr Opin Infect Dis 2005; 18(2):97–100.
- <sup>13</sup> Lamm DL, Steg A, Boccon-Gibod L, Morales A, Hanna MG, Jr., Pagano F et al. Complications of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy: review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. Prog Clin Biol Res 1989; 310P 335–55. Refs: 1.
- <sup>14</sup> Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? Clin Infect Dis 2005; 40(2):211–217.
- <sup>15</sup> Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Respir Dis 1992; 145:621–625.
- <sup>16</sup> Cobelens FG, Van Deutekom H, Draayer-Jansen IW, Schepp-Beelen AC, van Gerven PJ, van Kessel RP et al. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. Lancet 2000; 356(9228):461–465.
- <sup>17</sup> al Kassimi FA, al Hajjaj MS, al Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(5 Pt 1):1575–1578.

## 9 Tuberculose chez les migrants

**Les migrants récemment arrivés d'un pays à haute prévalence de tuberculose peuvent être porteurs d'une tuberculose non détectée. Les demandeurs d'asile sont donc interrogés individuellement sur la présence possible de symptômes suspects de tuberculose. Comme la tuberculose peut se manifester après l'arrivée en Suisse, et que certains groupes de migrants ne sont pas examinés à l'entrée en Suisse, il est recommandé à tout professionnel de la santé en contact avec des migrants d'être attentif aux symptômes évoquant une tuberculose et d'organiser des examens appropriés. Les proches des migrants atteints de tuberculose doivent faire l'objet d'une enquête d'entourage (chap. 6.2).**

Des recommandations sur la prise en charge de la tuberculose dans la population étrangère des pays européens ont été publiées. Elles détaillent les situations où un dépistage actif de la tuberculose est indiqué<sup>1</sup>. Le dépistage par examen radiographique systématique, pratiqué jusqu'en 2005 en Suisse, a fait l'objet de critiques en raison de son caractère peu rentable et a été remplacé par un examen plus ciblé<sup>2</sup>.

### 9.1 Dépistage actif

Les demandeurs d'asile qui arrivent en Suisse sont examinés dans les Centres d'enregistrement ou de transit de la Confédération (Office fédéral des migrations). Chaque requérant d'asile est interrogé individuellement sur la présence possible de symptômes suspects de tuberculose et de facteurs de risque (pays d'origine, histoire de tuberculose préalable). Les personnes suspectes de tuberculose sont examinées immédiatement dans un hôpital de référence. La majorité des immigrants atteints de tuberculose symptomatique sont ainsi identifiés et traités peu de temps après le dépôt de leur demande d'asile, et ne font pas courir de risque immédiat de transmission de la maladie à leur entourage, pour autant qu'ils suivent un traitement adéquat.

En cas de découverte d'une tuberculose à la frontière, une enquête d'entourage doit être entreprise rapidement parmi les proches du malade. Elle se limitera en principe aux contacts les plus étroits et s'effectuera selon les recommandations du chapitre 6.2.

Lors d'un examen médical d'enfants nés dans un pays à haute incidence de tuberculose il est recommandé de rechercher une histoire d'exposition à la tuberculose ou des signes suspects de maladie. En pareil cas, une recherche d'ITBL (test tuberculinique ou IFN- $\gamma$ , chap. 3) ou de maladie tuberculeuse est indispensable.

### 9.2 Dépistage passif

Les ressortissants étrangers résidant en Suisse ne sont soumis à aucun examen de dépistage. Une tuberculose est découverte lorsque le malade se présente pour un examen médical. En outre, les individus provenant d'un pays où l'incidence de la tuberculose est élevée peuvent être porteurs d'une infection tuberculeuse latente et certains pourront présenter ultérieurement une réactivation tuberculeuse.

Le fait de penser à la tuberculose face à des symptômes suspects, le traitement des cas infectieux et l'enquête d'entourage parmi les proches des malades nouvellement diagnostiqués sont les activités les plus importantes pour le contrôle de la tuberculose.

### 9.3 Attitude pratique face aux cas suspects de tuberculose

#### Malades dépistés dans les Centres d'enregistrement de la Confédération

Les malades présentant des symptômes suspects de tuberculose lors de l'entretien d'entrée sont adressés pour examen aux institutions rattachées au Centres d'enregistrement pour confirmer ou exclure une tuberculose. Suivant les recommandations de l'Office fédéral de la santé publique, les personnes symptomatiques doivent subir au moins deux examens bactériologiques des expectorations à la recherche de mycobactéries et une radiographie. Chez les malades qui n'expectorent pas ou qui sont incapables de fournir un échantillon adéquat, il est indiqué de procéder

à la récolte d'une ou deux expectorations provoquées, dont le rendement est identique, voire meilleur que celui de la bronchoscopie<sup>3,4</sup>. En cas d'échec, une bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire peut être envisagée lorsque le niveau de suspicion est élevé. Même si les examens bactériologiques directs restent négatifs, il peut être utile de mettre d'emblée les malades suspects de tuberculose sous un traitement antituberculeux, vu le risque de réactivation chez les porteurs de lésions radiologiques étendues<sup>5</sup> et du fait que les requérants qui entrent en Suisse changent souvent de domicile ou sont parfois perdus de vue après quelques mois. Le traitement de la tuberculose doit être conduit selon les recommandations actuelles (chap. 5).

#### **Malades se présentant spontanément en raison de plaintes suspectes de tuberculose**

La majorité des malades étrangers atteints de tuberculose sont de jeunes adultes. Les symptômes qu'ils présentent en cas de tuberculose peuvent être peu spécifiques ou discrets, voire même absents<sup>6,7</sup>. Il est donc important de considérer la tuberculose dans le diagnostic différentiel de toute affection respiratoire ou générale, particulièrement si elle s'accompagne de lésions radiologiques pulmonaires, et d'effectuer des recherches bactériologiques dans les expectorations à la moindre suspicion clinique ou radiologique de tuberculose. La recherche d'une éventuelle infection tuberculeuse latente doit être envisagée chez les sujets immunodéprimés, et ne devrait être entreprise que chez des individus se déclarant prêts à suivre un traitement adéquat.

#### **Littérature**

- <sup>1</sup> Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC, Keizer ST, Migliori GB. Tuberculosis control in Europe and international migration. *Eur Respir J* 1994; 7:1545–1553.
- <sup>2</sup> Coker R. Compulsory screening of immigrants for tuberculosis and HIV. *BMJ* 2004; 328(7435):298–300.
- <sup>3</sup> Schoch OD, Rieder P, Tueller C, Altpeter E, Zellweger JP, Rieder HL, Krause M, Turnheer R. Diagnostic yield of sputum, induced sputum and bronchoscopy after radiological TB screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; Oct 19 (epub ahead of print).
- <sup>4</sup> McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002; 57(12):1010–1014.
- <sup>5</sup> Norregaard J, Heckscher T, Viskum K. Abacillary pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990; 71:35–38.
- <sup>6</sup> Ravessoud M, Zellweger JP. Présentation clinique de la tuberculose chez les immigrants vus au Dispensaire Antituberculeux de Lausanne. *Schweiz med Wschr* 1992; 122:1037–1043.
- <sup>7</sup> Monney M, Zellweger JP. Active and passive screening for tuberculosis in Vaud Canton, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005; 135(31–32):469–474.

# 10 Management de qualité

L'assurance qualité dans le domaine de la tuberculose concerne deux points forts: d'une part, la formation continue, d'autre part le management de qualité. Pour la première, la Ligue pulmonaire suisse et la Société suisse de pneumologie offrent entre autres une formation en tant que conseiller/conseillère en affections respiratoires et tuberculose avec brevet fédéral. Pour la seconde, des procédures et des critères de qualité ont été définis.

Selon la loi sur les épidémies, l'OFSP fait des recommandations sur la lutte contre les maladies infectieuses. Les mesures à prendre sont du ressort des cantons (art. 11). L'OFSP a mandaté la Ligue pulmonaire suisse pour élaborer avec lui des directives techniques sur la lutte contre la tuberculose. Le Centre de compétence tuberculose soutient les ligues pulmonaires cantonales et les cantons dans leur application. Un grand nombre de ligues pulmonaires cantonales travaillent à la lutte antituberculeuse sur mandat du canton. Afin d'assurer une uniformisation, la Ligue pulmonaire suisse recommande une standardisation des procédures de travail.

## 10.1 Procédures

Partant des tâches principales de la lutte antituberculeuse, **quatre procédures** ont été définies:

### 1. Procédure pour la prise en charge d'un cas de suspicion d'infection pulmonaire tuberculeuse

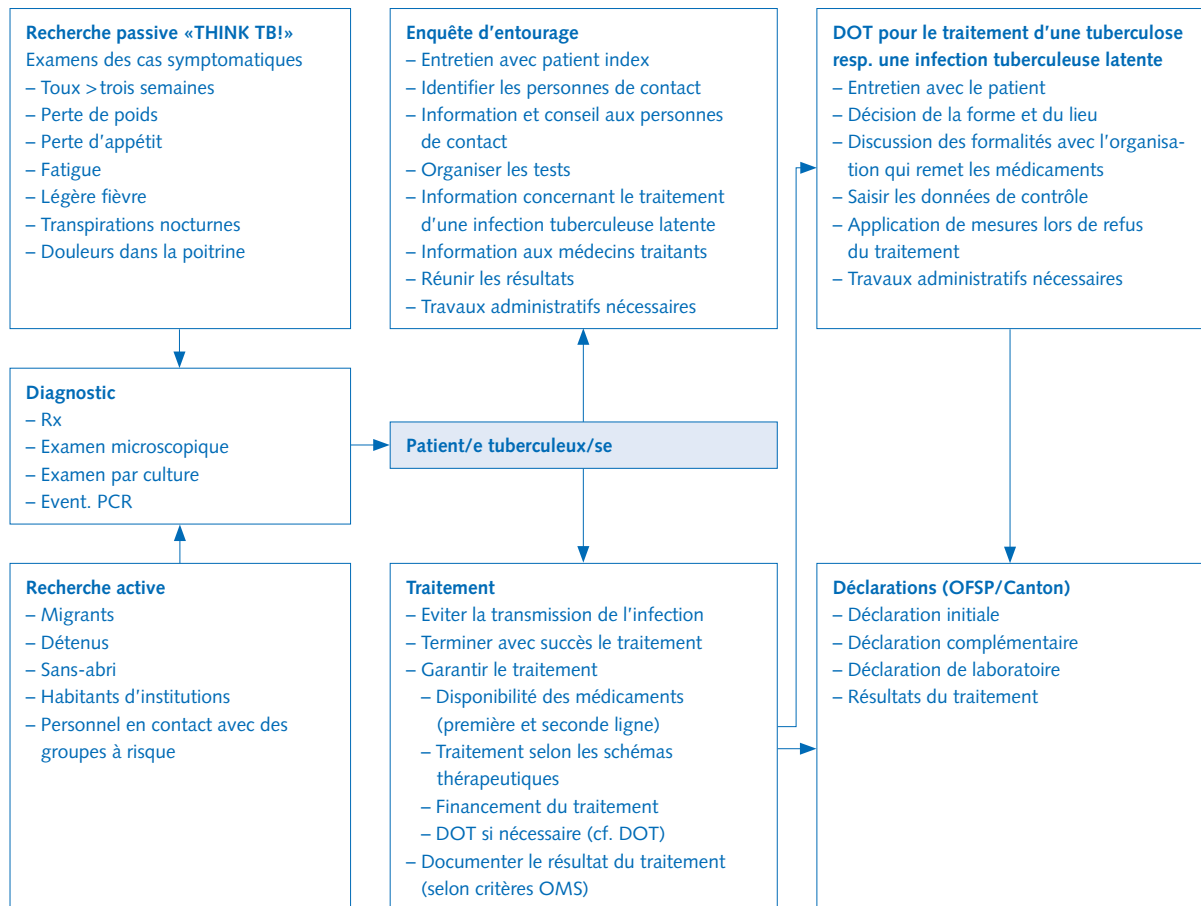
- 1.1 Procédure pour une enquête d'entourage (EE)
- 1.2 Procédure pour la remise de médicaments sous contrôle direct (DOT)

### 2 Procédure pour le dépistage auprès des employé(e)s

Termes utilisés	Définitions / Remarques
Dépistage précoce (DP)	Recherche active de personnes malades et infectées dans les groupes à risque: les collaboratrices et collaborateurs exposés d'institutions de la santé publique et en dehors du domaine de la santé publique (centres d'accueil et de transit national et cantonal pour demandeurs d'asile, réfugiés, établissements sociaux, tels que institutions pour les sans-abri, services sociaux ou établissements pénitentiaires)
DOT	Directly Observed Treatment, Remise de médicaments sous supervision (chap. 5.3.2)
Enquête d'entourage (EE)	Recherche de personnes infectées, de personnes malades, qui ont été en contact avec le patient index. Est une tâche des cantons qui peuvent la déléguer à une autre instance
Hôpital	Peut être le médecin de premier recours ou le spécialiste
Infection tuberculeuse latente	Etat d'une personne infectée par des mycobactéries mais pas malade
Laboratoire	Il peut s'agir du Centre national de mycobactériologie ou d'un autre laboratoire
Lieu de remise de médicaments	Lieu où les médicaments sont remis dans le cadre d'un traitement sous contrôle direct (DOT)
Manuel TB	Manuel de la tuberculose de la Ligue pulmonaire suisse et de l'Office fédéral de la santé publique
Médecin de premier recours	Généralement le médecin traitant, peut aussi être un spécialiste ou un hôpital
Moniteur de traitement	Personne qui coordonne un DOT. Peut être en même temps le lieu de remise de médicaments (voir plus haut). Peut être la ligue pulmonaire cantonale, le service de la santé publique cantonal ou l'hôpital

Organisation mandatée pour le DP	Lieu où le dépistage précoce est exécuté. Peut être la ligue pulmonaire cantonale ou le service médical du personnel
Organisation mandatée pour les EE	Lieu où la recherche d'entourage est exécutée. Peut être la ligue pulmonaire cantonale, le service de la santé publique cantonal ou l'hôpital
Patient index	Personne malade d'une tuberculose pulmonaire (maladie)
Personne de contact	Personne qui était en contact avec un patient index et qui a été désignée dans le cadre d'une enquête d'entourage
Spécialiste	Généralement un pneumologue (il peut aussi s'agir d'un radiologue)

### Les activités principales de la lutte antituberculeuse actuelle permettent de définir les procédures



## 1. Procédure pour la prise en charge d'un cas de suspicion d'infection pulmonaire tuberculeuse

Activités	Qui	Quoi	De qui	A qui
<b>Suspicion</b>				
Anamnèse, y c. anamnèse de l'entourage. Groupes à risque?	Médecin de premier recours			
<b>Examens spécialisés</b>				
Prélèvement de trois expectorations (évent. induites), (de suite), (évent. PCR dans des situations particulières)	Médecin de premier recours	Mandat pour examen	Médecin de premier recours	Laboratoire
Radiographie	Médecin de premier recours / Spécialiste	(Mandat pour) examen	Médecin de premier recours	Spécialiste / Radiologue
Event. bronchoscopie	Spécialiste	Mandat pour examen	Médecin de premier recours	Spécialiste
Event. examens avec séjour hospitalier / isolement	Médecin de premier recours / Spécialiste	Hospitalisation		Hôpital
<b>Diagnostic</b>				
Examen microscopique	Laboratoire	Déclaration de laboratoire (de suite) (chap. 7.2)	Laboratoire	Médecin cantonal + Médecin de premier recours
Examen par culture et tests de sensibilité	Laboratoire	Déclaration de laboratoire	Laboratoire	Médecin cantonal + Médecin de premier recours + OFSP
Event. PCR	Laboratoire	Déclaration de laboratoire	Laboratoire	Médecin cantonal + Médecin de premier recours
Bilan (y c. VIH) et décision de traitement	Médecin de premier recours / Spécialiste			
Isolement du patient infecté (chap. 5.3.1)	Médecin de premier recours / Spécialiste	Hospitalisation	Médecin de premier recours / Spécialiste	Hôpital
Décision si enquête d'entourage (EE). <b>Si oui: voir procédure 1.1</b>	Médecin cantonal (peut être délégué à l'Organisation mandatée pour l'EE)	Mandat (évent. oralement)	Médecin cantonal	Organisation mandatée pour l'EE
<b>Traitement</b>				
Si au minimum trois médicaments sont prescrits et/ou si culture positive	Médecin de premier recours	Déclaration initiale (de suite) (chap. 7.1) <b>et</b> déclaration complémentaire (chap. 7.1) (dans la semaine)	Médecin de premier recours Médecin de premier recours	Médecin cantonal → OFSP Médecin cantonal → OFSP
Traitement selon chap. 5 (durée au moins six mois)	Médecin de premier recours / Spécialiste			
Traitement d'un cas multirésistant en collaboration avec des spécialistes / hôpital	Médecin de premier recours / Spécialiste			
Décision si traitement sous contrôle direct (DOT) nécessaire pour patient index	Hôpital / Médecin de premier recours / Moniteur de traitement / Médecin cantonal	Mandat	Médecin cantonal / Hôpital / Médecin de premier recours	Moniteur de traitement
Levée de l'isolement après au moins quatorze jours de traitement efficace et amélioration clinique (chap. 5.3.1)	Hôpital			
Ordonnance pour la réalisation d'un DOT	Hôpital / Médecin de premier recours / Spécialiste	Ordonnance	Hôpital / Médecin de premier recours / Spécialiste	Moniteur de traitement
Réalisation du DOT. <b>Voir procédure 1.2</b>	Moniteur de traitement / Lieu de remise de médicaments			
Sortie du patient index de l'hôpital seulement si la suite du traitement est assurée (chap. 5.3.1)	Hôpital	Rapport de sortie / Information au moniteur de traitement	Hôpital	Médecin de premier recours / Spécialiste / Moniteur de traitement

Activités	Qui	Quoi	De qui	A qui
<b>Contrôle</b>				
Contrôle des expectorations (évent. induites) après deux et cinq mois (chap. 5.3.4) / culture	Médecin de premier recours / Laboratoire			
Taux sérique des médicaments (chap. 5.3.6)	Médecin de premier recours / Laboratoire			
Effets secondaires des médicaments (chap. 5.2.3)	Médecin de premier recours			
Prise des médicaments (si pas de DOT)	Patient index / Médecin de premier recours			
Questions spéciales lors du traitement (contrôle radiologique / bronchoscopie / VIH)	Spécialiste / Médecin de premier recours			
Mesures destinées à améliorer l'adhérence thérapeutique	Spécialiste / Médecin de premier recours / Moniteur de traitement	Rapport	Moniteur de traitement	Médecin de premier recours / Médecin cantonal
Définition et application des mesures lors de refus du traitement	Médecin de premier recours / Médecin cantonal	Mesures lors de refus du traitement (chap. 12)	Médecin cantonal	Moniteur de traitement
<b>Fin du traitement</b>				
Prise de tous les médicaments selon schéma de traitement	Médecin de premier recours / Spécialiste			
Expectoration négative (évent. induite)	Laboratoire	Déclaration «examen culture négative»	Laboratoire	Médecin de premier recours / Spécialiste
Déclaration de la fin du traitement	Médecin de premier recours	Déclaration	Médecin de premier recours	Médecin cantonal
Déclaration du résultat du traitement selon les critères de l'OMS	Médecin de premier recours / Moniteur de traitement	Déclaration	Médecin de premier recours	Médecin cantonal / OFSP
Archiver le dossier (au moins dix ans)	Personnes qui, selon la loi sur la protection des données, ont saisi des données à protéger			

#### Critères de qualité

- Guérison:** Traitement accompli et documenté avec négativation des cultures
- Traitement accompli:** Traitement accompli sans documentation d'une négativation des cultures
- Traitement interrompu:** Interruption du traitement d'une durée de min. deux mois ou pas d'accomplissement du traitement durant neuf mois pour un régime de six mois (resp. durant douze mois pour un régime de neuf mois) ou prise < 80% des médicaments
- Echec de traitement:** Après  $\geq 5$  mois de traitement persistance ou réapparition des cultures positives pour *M. tuberculosis*
- Décès dû à la tuberculose:** Décès dû à la tuberculose avant ou durant le traitement de la tuberculose
- Décès dû à une autre raison:** Décès dû à une autre raison que la tuberculose, avant ou durant le traitement de la tuberculose
- Transfert:** Patient transféré vers un autre service et pour lequel on ignore le résultat du traitement
- Autres résultats:** p. ex. suite du traitement d'un cas MDR



**1.1 Procédure pour une enquête d'entourage (EE)**

Activités	Qui	Quoi	De qui	A qui
<b>Mandat</b>				
Mandat pour une enquête d'entourage (EE)	Médecin cantonal (peut être délégué à l'organisation mandatée pour l'EE)	Mandat (informations étendues y c. déclaration de laboratoire)	Médecin cantonal	Organisation mandatée pour l'EE
Enquête auprès du patient index	Organisation mandatée pour l'EE	Liste de contrôle	Organisation mandatée pour l'EE	
Informations au patient index	Organisation mandatée pour l'EE			
Définir l'étendue de l'EE et établir la liste des personnes de contact (chap. 6.2)	Organisation mandatée pour l'EE	Liste		
Informations aux personnes de contact	Organisation mandatée pour l'EE			
<b>Organisation</b>				
Organisation de l'enquête d'entourage (et si nécessaire, celle de l'enquête d'entourage supracantonale)	Organisation mandatée pour l'EE	Invitation pour EE (lettre aux pers. de contact) Demande à autres organ. mandatées pour l'EE EE pour médecins de premier recours	Organisation mandatée pour l'EE Organisation mandatée pour l'EE Organisation mandatée pour l'EE	Personne de contact Organisation mandatée pour l'EE Médecin de premier recours
<b>Réalisation</b>				
Effectué test ou délégué au médecin de premier recours (chap. 3)	Organisation mandatée pour l'EE / Médecin de premier recours	Inscription dans le carnet de vaccination	Organisation mandatée pour l'EE / Médecin de premier recours	Personne de contact
Elargir le cercle des personnes de contact si nécessaire (chap. 6.2)	Organisation mandatée pour l'EE / Médecin de premier recours	Liste		
Contrôle radiographique	Organisation mandatée pour l'EE / Médecin de premier recours	Lettre avec résultats	Organisation mandatée pour l'EE	Personnes de contact / Médecin de premier recours
Recommandation pour le traitement d'une infection tuberculeuse latente (évent. aussi son organisation)	Organisation mandatée pour l'EE	Lettre au médecin de premier recours avec recommandation	Organisation mandatée pour l'EE	Médecin de premier recours
Lors d'une suspicion d'une maladie tuberculeuse envoi au médecin de premier recours pour traitement, <b>voir procédure 1</b>	Organisation mandatée pour l'EE	Lettre	Organisation mandatée pour l'EE	Médecin de premier recours
<b>Fin</b>				
Réunir les résultats	Organisation mandatée pour l'EE			
Etablir des statistiques	Organisation mandatée pour l'EE	Saisies	Organisation mandatée pour l'EE	Centre de compétence tuberculose
Classer le dossier	Organisation mandatée pour l'EE			

**Critères de qualité**

- Pourcentage des personnes correctement\* examinées dans le cadre d'une EE, en proportion du nombre de personnes qui auraient dû être examinées
- Part en pourcent des ITBL qui ont commencé un traitement, en proportion du nombre des ITBL qui auraient dû commencer un traitement
- Part en pourcent des ITBL qui ont terminé leur traitement, en proportion du nombre des ITBL qui ont débuté

\*selon chap. 3 et 6.2

## 1.2 Procédure pour la remise de médicaments sous contrôle direct (DOT)

Activités	Qui	Quoi	De qui	A qui
<b>Mandat</b>				
Mandat pour la remise des médicaments sous contrôle direct (DOT)	Hôpital / Médecin de premier recours / Médecin cantonal	Ordonnance écrite	Médecin de premier recours / Spécialiste	Moniteur de traitement
<b>Organisation</b>				
Décision du lieu pour la remise des médicaments sous contrôle direct	Moniteur de traitement / Médecin de premier recours / Patient index	Liste de contrôle	Moniteur de traitement	
Discussion des modalités avec le patient index / la personne avec une ITBL	Moniteur de traitement			
Discussion des formalités et des modalités avec l'organisation remettant les médicaments	Moniteur de traitement	DOT – tableau de contrôle	Moniteur de traitement	Lieu de remise de médicaments
Information du médecin de premier recours sur la solution mise en place	Moniteur de traitement			
<b>Réalisation</b>				
Remise de médicaments	Moniteur de traitement / Lieu de remise de médicaments			
Demander si le traitement a débuté	Moniteur de traitement			
Eventuellement contrôle urinaire	Moniteur de traitement / Médecin de premier recours	Oralement ou par écrit	Moniteur de traitement / Médecin de premier recours	Moniteur de traitement / Médecin de premier recours
Eventuellement contrôle des taux sanguins	Médecin de premier recours / Spécialiste	Oralement ou par écrit	Médecin de premier recours / Spécialiste	Moniteur de traitement
Etablir le tableau de contrôle DOT	Lieu de remise de médicaments			
Aviser lors de prises de médicaments irrégulières	Lieu de remise de médicaments <b>avise</b> le moniteur de traitement	Oralement ou par écrit	Lieu de remise de médicaments	Moniteur de traitement <b>avise</b> le médecin de premier recours
Application des mesures lors de refus du traitement	Moniteur de traitement / Médecin de premier recours / Médecin cantonal	Mesures lors de refus du traitement		
<b>Fin</b>				
Réunir les résultats	Moniteur de traitement	DOT – tableau de contrôle	Lieu de remise de médicaments	Moniteur de traitement ( <b>avise</b> le médecin cantonal, si désiré)
Etablir les statistiques	Moniteur de traitement	Saisies	Moniteur de traitement	Centre de compétence tuberculose
Facturation	Moniteur de traitement	Facture	Moniteur de traitement	Caisse-maladie / Canton
Classer le dossier	Moniteur de traitement			

### Critères de qualité

- Part en pourcent des DOT accomplis totalement\* en proportion des DOT commencés
- Part en pourcent des DOT en proportion de tous les traitements

\*selon chap. 5.3.2

## 2. Procédure pour le dépistage auprès des employé(e)s

### Préambule

1. Nous entendons par là **uniquement les dépistages précoces du personnel** d'établissements du secteur sanitaire (hôpitaux, laboratoires, instituts de recherche) et d'autres établissements en dehors du secteur sanitaire (centres d'accueil et de transit pour demandeurs d'asile et réfugiés, établissements sociaux tels que institutions pour sans-abri, services sociaux ou établissements pénitentiaires).
2. La procédure commence par le mandat pour un dépistage précoce par l'employeur. La classification du risque au sein des établissements (élevé, moyen, réduit) doit être faite auparavant par l'employeur (voir tuberculose dans le cadre professionnel, CNA pro, 2001, p. 32 et suivantes).

Activités	Qui	Quoi	De qui	A qui
<b>Mandat</b>				
Mandat pour un dépistage précoce (DP)	Employeur	Mandat écrit (en tenant compte de la tenue des dossiers et de l'archivage)	Employeur	Organisation mandatée pour le DP
<b>Organisation</b>				
Décider de l'ampleur du dépistage précoce et établir la liste des personnes à tester	Organisation mandatée pour le DP			
Informations sur les personnes à tester	Organisation mandatée pour le DP			
<b>Réalisation</b>				
Tests selon le chap. 3	Organisation mandatée pour le DP	Inscription dans le carnet de vaccination	Organisation mandatée pour le DP	Personne testée
Suivant le résultat:				
– Recommandation pour le traitement d'une infection tuberculeuse latente (évent. aussi l'organisation)	Organisation mandatée pour le DP	Déclaration	Organisation mandatée pour le DP	Médecin de premier recours / Spécialiste
– Lors d'une suspicion d'une infection tuberculeuse: transmettre au médecin de premier recours pour traitement	Organisation mandatée pour le DP	Déclaration	Organisation mandatée pour le DP	Médecin de premier recours / Spécialiste
<b>Fin</b>				
Réunir les résultats	Organisation mandatée pour le DP			
Etablir les statistiques	Organisation mandatée pour le DP			
Facturation	Organisation mandatée pour le DP			
Classer le dossier	Organisation mandatée pour le DP	Résultats (selon contrat)	Organisation mandatée pour le DP	Médecin du personnel

### Critère de qualité

- Part en pourcentage des personnes correctement\* examinées dans le cadre du dépistage précoce, en proportion du nombre de personnes qui auraient dû être examinées

\*selon chap. 3 et 6.2

# 11 Aspects financiers et bases légales

## 11.1 Préambules

### 11.1.1 Maladie professionnelle selon l'art. 9 al. 1 de la loi fédérale sur l'assurance-accidents (LAA)

Les maladies professionnelles relèvent de la compétence de l'assurance-accident et non de l'assurance-maladie. Selon l'art. 9 al. 1 de la LAA, sont réputées maladies professionnelles les maladies dues exclusivement ou de manière prépondérante, dans l'exercice de l'activité professionnelle, à des substances nocives ou à certains travaux. Le Conseil fédéral établit la liste de ces substances, ainsi que celle de ces travaux et des affections qu'ils provoquent. Sont réputées affections dues à certains travaux au sens de cet article de loi les maladies infectieuses causées par les travaux dans des hôpitaux, des laboratoires, des instituts de recherche et établissements analogues.

#### **Etablissement du secteur sanitaire**

Dans un établissement du secteur sanitaire (hôpital, laboratoire, institut de recherche et établissement analogue), une tuberculose contractée au cours de l'activité professionnelle est donc reconnue comme maladie professionnelle.

#### **Autres établissements (en dehors des établissements du secteur sanitaire)**

Une tuberculose peut cependant également être contractée par des travailleurs en dehors des établissements du secteur sanitaire. Parmi ces établissements sont à nommer: centres d'accueil et de transit pour demandeurs d'asile et réfugiés, des établissements sociaux tels que: institutions pour les sans-abri, services sociaux ou établissements pénitentiaires. Ces activités ne peuvent pas être assimilées à celles développées dans les établissements du secteur sanitaire, ce qui ne permet donc pas d'invoquer l'art. 9 al. 1 de la LAA.

Pour ces personnes, la reconnaissance d'une maladie professionnelle est donnée lorsque les conditions fixées par l'art. 9 al. 2 sont remplies. Celui-ci exige que l'on puisse démontrer que la maladie a été causée exclusivement ou de manière nettement prépondérante par l'activité professionnelle.

### 11.1.2 Dépistage des demandeurs d'asile

Les demandeurs d'asile sont examinés au centre d'enregistrement de la frontière (Mesures sanitaires de frontière). Ils sont interrogés sur l'existence de symptômes suspects de tuberculose et leur état de santé est évalué. Ces mesures seront effectuées par une personne soignante diplômée. En cas de suspicion de tuberculose, un médecin procédera à un examen médical plus approfondi. Toutes les vaccinations nécessaires s'effectueront dans les cantons. Des directives y relatives ont été édictées par l'OFSP: [www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00687/01390/index.html?lang=fr](http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00687/01390/index.html?lang=fr)

### 11.1.3 Statut du malade atteint de tuberculose

Toute personne atteinte d'une tuberculose a le droit à un traitement de sa maladie. Pour le financement – en absence d'assurances sociales – il y a lieu de trouver des solutions pragmatiques.

### 11.1.4 Non-entrée en matière (NEM)

Selon la loi sur l'asile, les personnes frappées d'une non-entrée en matière sortent du système d'aide sociale et n'ont plus droit qu'à l'aide d'urgence. Les demandeurs d'asile atteints de tuberculose ont cependant droit à recevoir un traitement antituberculeux complet indépendamment du fait que l'on entre en matière ou non sur leur demande d'asile. Si la demande d'asile est refusée, le renvoi est suspendu jusqu'à la fin du traitement antituberculeux. Si une décision de non-entrée en matière est prononcée en méconnaissance de la situation médicale d'un requérant, on entrera en matière sur une demande médicale justifiée de reconsidération de la décision et de l'application du renvoi jusqu'à la fin du traitement. Aussi longtemps que le renvoi est suspendu, L'Office fédéral des migrations (ODM) prend en charge les frais sociaux, y compris les forfaits d'assurance-maladie pour les cas de non-entrée en matière. Si une décision de non-entrée en matière est entrée en vigueur depuis un certains temps et que le requérant séjourne illégalement en Suisse, sa situation juridique est comparable à celle d'une personne en situation illégale. En pareil cas, l'ODM ne dispose pas des bases juridiques nécessaires à la prise en charge des frais de traitement.

### 11.1.5 Personnes avec statut illégal

Avec la circulaire 02/10 du 19 décembre 2002, l'Office fédéral des assurances sociales a donné l'instruction aux assureurs LAMal et à leurs réassureurs l'obligation d'accepter les sans-papiers à l'instar de toute personne tenue de s'assurer. Les assureurs sont tenus de garder le secret à l'égard des tiers (art. 33 LPGa, art. 84 ss LAMal).

En vertu des dispositions topiques sur la communication des données, la LAMal n'autorise pas la dénonciation d'une personne malade qui séjourne en Suisse sans titre de séjour valable. En vertu de l'art. 21 LAMal et de l'art. 93a, al. 1 let. A, LAMal, tout assureur qui enfreint, intentionnellement ou par négligence les dispositions applicables en la matière et les instructions de la circulaire 02/10 sera puni d'une amende de 5000 francs au maximum.

## 11.2 Financement des enquêtes d'entourage et du traitement d'une ITBL

La recherche de personnes infectées dans l'entourage d'un malade atteint de tuberculose pulmonaire bacillaire n'est pas prise en charge par les caisses maladie dans le système actuel. Les enquêtes d'entourage font en principe partie – selon la loi sur les épidémies – des tâches des autorités cantonales de santé publique (art. 11–26) et sont donc ordonnées par le médecin cantonal. Même si cette loi n'oblige pas les cantons à financer les enquêtes d'entourages (art. 18), les frais sont en général pris en charge par les services cantonaux de la santé publique.

Si l'examen révèle la présence d'une infection (sur la base du test tuberculitique et/ou du test sanguin), la personne contaminée est considérée comme porteuse d'une infection latente et les frais d'examens ultérieurs doivent être mis à la charge de sa caisse maladie.

Dans le cas où l'infection a eu lieu dans le cadre professionnel, elle est à considérer comme une maladie professionnelle et assimilée à un accident de travail<sup>1</sup>. Elle doit donc être annoncée à la Caisse Nationale (SUVA) ou à la Caisse accident de la personne concernée (chap. 11.1.1).

Le traitement d'une infection tuberculeuse latente est pris en charge par la caisse maladie de la personne atteinte. La franchise et la quote-part seront à la charge de la personne.

### Littérature

<sup>1</sup> Jost M, Ruegger M, Zellweger JP, Shang H, Cartier B, Gutzwiller A. Tuberculose dans le cadre professionnel. Risques et prévention. 1<sup>re</sup> éd. SUVA, Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accident, 2000.

# 12 Informations et adresses utiles

## Brochures / Matériel

### A la Ligue pulmonaire suisse sont disponibles

- Manuel de la tuberculose (uniquement en version pdf)
- Tuberculose (f/d/a, également en version pdf)
- Feuille d'information sur la tuberculose (16 langues, également en version pdf)
- Réglettes pour le test de Mantoux

## Internet

Sur le site Internet [www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch), vous trouvez les informations actualisées suivantes:

### Listes d'adresses

[www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) (sous Prestations / Adresses utiles)

- Spécialistes TB des ligues pulmonaires cantonales
- Adresses et indications pour les enquêtes d'entourages supracantonales
- Laboratoires qui pratiquent les tests sanguins de dépistage de l'infection tuberculeuse, ainsi que les démarches et formulaires de demande d'analyse
- Source de financement des activités principales dans le domaine de la tuberculose

## Formules modèles

[www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) (sous Prestations / Formules modèles)

### Organisation de remise de médicaments sous contrôle direct (DOT)

- Formes de DOT et financement
- Algorithme des démarches administratives pour un DOT
- Modèle Ordonnance médicale
- Check-list organisation d'un DOT
- Mesures lors de refus de traitement
- DOT tableau de contrôle
- DOT facture
- DOT contrôle de la facturation et des remboursements

### Organisation d'une enquête d'entourage (EE)

- Algorithme des étapes administratives pour une EE
- Check-list organisation EE
- Questionnaire pour l'EE
- Convocation des personnes de contact pour l'EE
- Contact médecin de premier recours
- Résultats des tests de l'EE
- Rappel des résultats des tests de l'EE
- Courrier aux personnes de contact en cas de test sanguin négatif
- Courrier aux personnes de contact en cas de test sanguin positif
- Courrier au médecin de premier recours en cas de test sanguin positif
- Formulaire d'EE pour le résultat de traitement en cas de tuberculose pulmonaire

## Hotline Tuberculose pour personnel médical

Par le numéro **0800 388 388**, le personnel médical reçoit des réponses aux questions posées concernant le traitement de la tuberculose, par des experts, soit en français, allemand ou italien.

La Hotline Tuberculose est en service durant les jours ouvrables, du lundi au vendredi de 8 h à 12 h et de 14 h à 17 h.