



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

Impressum

Edition et Rédaction

Ligue pulmonaire suisse
Südbahnhofstrasse 14c
Case postale
3000 Berne 14
info@lung.ch
www.liguepulmonaire.ch

Renseignements sur la tuberculose

Centre de compétence tuberculose
Südbahnhofstrasse 14c
Case postale
3000 Berne 14
Tél. 031 378 20 50
tbinfo@lung.ch
www.tbinfo.ch

Editeurs

Ligue pulmonaire suisse
Office fédéral de la santé publique

Auteurs

Jürg Barben (SGPP), Christoph Berger (PIGS), Thomas Bodmer (IFIK),
Jean-Marie Egger (LPS), Giorgio Merlani (Médecin cantonal TI), Peter Helbling (OFSP),
Jean-Paul Janssens (HCUGE), David Nadal (SSInf), Laurent Nicod (CHUV),
Alexander Turk (Zürcher Höhenklinik Wald), Branka Vukmirovic (ODM),
Jean-Pierre Zellweger (LPS), Stefan Zimmerli (SSInf)

Image-titre

Rolf Siegenthaler, Berne

Concept

In flagranti werbeagentur bsw, Lyss

Layout et Correction

Typopress Bern AG, Berne

Reproduction autorisée avec mention de la source

Préface à la 3^e édition

La tuberculose est encore une maladie d'actualité pour le corps médical et les services de santé publique comme dans les médias. Faut-il s'en réjouir? Non, car cela signifie aussi que l'éradication attendue pour 2010 par l'OMS ne s'est pas produite. Globalement la faute en incombe à l'épidémie de virus VIH, à l'émergence des formes de tuberculose multirésistante et aussi aux obstacles auxquels se heurtent de nombreux malades dans l'accès aux soins.

Certes, la maladie est connue et bien traitée en Suisse mais les délais apportés au diagnostic sont parfois longs, trop longs, et peuvent aboutir à des drames [1]. En outre la maladie représente une charge psychologique, sociale et financière pour les personnes concernées. Dans certains pays voisins du nôtre, la situation est pire, même si, globalement, l'OMS est prudemment optimiste sur l'évolution finale de la lutte antituberculeuse [2].

Le **Manuel de la tuberculose** avait besoin d'une mise à jour. Les chapitres Epidémiologie, Emploi des tests sanguins Interféron Gamma, Diagnostic, Tuberculose chez les migrants et les migrantes et Aspects financiers ont été entièrement réécrits. Les autres chapitres ont été revus et complétés sur les points qui ont changé depuis l'édition précédente. Le chapitre sur le traitement a été adapté aux nouvelles recommandations de l'OMS [3, 4] en particulier en ce qui concerne le choix des traitements et le risque de multirésistance.

Comme le précédent, ce **Manuel de la tuberculose** est le résultat d'un travail d'équipe et d'un consensus entre spécialistes et tente d'intégrer les connaissances les plus récentes. Il se veut aussi un ouvrage de référence bibliographique. La Ligue pulmonaire suisse et l'Office fédéral de la santé publique comme éditeur remercient les auteurs de leur précieuse contribution.

Jean-Pierre Zellweger

juillet 2011

Références

- 1 Fellrath JM, Zellweger JP. La jeune fille et la mort. *Swiss Medical Forum*. 2010;10(23):409–11.
- 2 World Health Organization STBD. *Global Tuberculosis Control. WHO report 2010*. [report]. 2010.
- 3 World Health Organization. *Treatment of tuberculosis. Guidelines. 4th edition*. Geneva: World Health Organization 2009.
- 4 World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008*. Geneva 2008.

Table des matières

-
- 8** **1 Epidémiologie de la tuberculose en Suisse**
- 1.1 Nombre de cas et incidence de la tuberculose
 - 1.2 Origine des personnes atteintes de tuberculose
 - 1.3 Age des cas de tuberculose, 2005–2009
 - 1.4 Répartition des cas de tuberculose selon les sexes, 2005–2009
 - 1.5 Confirmation du diagnostic par culture mycobactériologique
 - 1.6 Détermination de l'espèce dans le complexe *Mycobacterium tuberculosis*
 - 1.7 Organes atteints
 - 1.8 Résistances aux antituberculeux
 - 1.9 VIH-TB
 - 1.10 Commentaire
-
- 17** **2 Etiologie, transmission et formes de la maladie**
- 2.1 Etiologie
 - 2.2 Transmission
 - 2.3 Infection
 - 2.4 Evolution de l'infection tuberculeuse latente vers la maladie déclarée
 - 2.5 Pathologie
 - 2.5.1 Primo-infection tuberculeuse
 - 2.5.2 Réactivation de la tuberculose pulmonaire
 - 2.5.3 Tuberculose chez l'enfant
 - 2.5.4 Tuberculose extrapulmonaire
 - 2.5.4.1 Lymphadénite tuberculeuse
 - 2.5.4.2 Tuberculose pleurale
 - 2.5.4.3 Tuberculose génito-urinaire
 - 2.5.4.4 Tuberculose osseuse
 - 2.5.4.5 Méningite tuberculeuse
 - 2.5.4.6 Tuberculose miliaire
-
- 24** **3 L'infection à *M. tuberculosis***
- 3.1 Mise en évidence d'une infection tuberculeuse latente (ITBL)
 - 3.1.1 Le test à la tuberculine
 - 3.1.1.1 Principe du test
 - 3.1.1.2 Interprétation du test
 - 3.1.1.3 Valeur prédictive du test à la tuberculine
 - 3.1.2 Tests sanguins (Interferon Gamma Release Assays; IGRA)
 - 3.1.2.1 Principe des tests et caractéristiques techniques
 - 3.1.2.2 Tests IGRA enregistrés
 - 3.1.2.3 Interprétation du test
 - 3.1.2.4 Valeur prédictive du test IGRA
 - 3.1.2.5 Avantages et inconvénients des test IGRA par rapport au test à la tuberculine
 - 3.1.3 Indications des tests à la tuberculine et des tests IGRA
 - 3.2 Facteurs de risque d'infection tuberculeuse
 - 3.2.1 Facteurs de risque concernant le sujet atteint
 - 3.2.1.1 Extension de la maladie
 - 3.2.1.2 Proximité de l'exposition au sujet atteint
 - 3.2.1.3 Durée de l'exposition au sujet atteint
 - 3.2.2 Facteurs de risque pour les sujets ayant été en contact avec une personne contagieuse

- 3.3 Enquête d'entourage
 - 3.3.1 Marche à suivre dans les cas normaux
 - 3.3.2 Situations particulières
 - 3.3.2.1 Nouveau-nés et enfants âgés de moins de 12 ans
 - 3.3.2.2 Recherche de la source de contamination (recherche centripète)
 - 3.3.2.3 Examens en milieu hospitalier
 - 3.3.2.4 Examens en milieu scolaire
 - 3.3.2.5 Examens chez les passagers de vols aériens
- 3.4 Examen préventif des sujets immunodéficients ou immunosupprimés en vue d'un éventuel traitement ITBL
- 3.5 Examen préventif chez le personnel en contact avec des malades tuberculeux pour des raisons professionnelles
 - 3.5.1 Examen médical d'embauche
 - 3.5.2 Examens de contrôle
- 3.6 Traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITBL)
 - 3.6.1 Indications au traitement de l'ITBL
 - 3.6.1.1 Patients séropositifs (VIH positifs)
 - 3.6.1.2 Personnes se trouvant dans l'entourage d'un sujet atteint de tuberculose contagieuse
 - 3.6.1.3 Conversion récente du test à la tuberculine en présence d'une radiographie thoracique normale
 - 3.6.1.4 Sujets présentant un foyer radiologique résiduel
 - 3.6.1.5 Autres personnes présentant des facteurs de risque accrus de réactivation d'une tuberculose
 - 3.6.1.6 Sujets âgés de moins de 35 ans
 - 3.6.1.7 Sujets âgés de plus de 35 ans
 - 3.6.2 Protocoles de traitement de l'infection tuberculeuse latente
 - 3.6.2.1 Schéma thérapeutique recommandé
 - 3.6.2.2 Schémas thérapeutiques alternatifs
 - 3.6.2.3 Schéma de traitement de l'ITBL après contact avec un cas de tuberculose multirésistante
 - 3.6.2.4 Interactions et effets secondaires
 - 3.6.2.5 Compliance au traitement de l'ITBL

41 4 Diagnostic de la maladie

- 4.1 Recherche passive et active de la maladie
- 4.2 Radiologie
- 4.3 Prélèvement d'échantillons
- 4.4 Microbiologie
 - 4.4.1 Bactériologie
 - 4.4.2 Diagnostic microbiologique
 - 4.4.2.1 Mise en évidence de l'agent pathogène par microscopie
 - 4.4.2.2 Mise en évidence génético-moléculaire d'agents pathogènes et de résistances
 - 4.4.2.3 Synopsis: interprétation des premiers résultats de laboratoire
 - 4.4.2.4 Mise en évidence de l'agent pathogène par culture
 - 4.4.2.5 Identification de mycobactéries mises en évidence par les cultures
 - 4.4.2.6 Test de résistance

-
- 48** **5 Traitement de la tuberculose**
- 5.1 Examens préalables au traitement
 - 5.2 Médicaments antituberculeux
 - 5.3 Catégories de traitement et schémas de traitement standard
 - 5.3.1 Nouveaux cas de tuberculose
 - 5.3.2 Patients tuberculeux traités antérieurement
 - 5.3.2.1 Faible suspicion de résistance aux médicaments
 - 5.3.2.2 Suspicion élevée, respectivement mise en évidence d'une résistance médicamenteuse
 - 5.4 Principes de traitement
 - 5.5 Situations thérapeutiques particulières
 - 5.5.1 Méningite ou encéphalite tuberculeuses
 - 5.5.2 Tuberculose disséminée
 - 5.5.3 Tuberculose vertébrale
 - 5.5.4 Tuberculose ganglionnaire
 - 5.5.5 Traitement de la tuberculose en cas de pathologies hépatiques
 - 5.5.6 Traitement de la tuberculose en cas d'insuffisance rénale
 - 5.5.7 Tuberculose chez l'enfant
 - 5.5.8 Tuberculose pendant la grossesse et l'allaitement
 - 5.5.9 Tuberculose et immunosuppression (naturelle, virale ou médicamenteuse)
 - 5.5.10 Indication à un traitement aux corticostéroïdes
 - 5.5.11 Tuberculose résistante et multirésistante
 - 5.6 Perspectives d'avenir
 - 5.6.1 Nouveaux médicaments pour le traitement de la tuberculose
 - 5.6.2 Autres options de traitement
 - 5.7 Monitoring du patient
 - 5.7.1 Isolement en milieu hospitalier
 - 5.7.2 Compliance du patient (observance thérapeutique) et supervision directe du traitement (DOT = Directly Observed Treatment)
 - 5.7.3 Contrôles cliniques en cours de traitement
 - 5.7.4 Contrôles des expectorations en cours de traitement
 - 5.7.5 Radiographie thoracique en cours de traitement
 - 5.7.6 Contrôle après la fin du traitement antituberculeux
 - 5.7.7 Résultats du traitement
 - 5.7.8 Effets secondaires des médicaments antituberculeux
 - 5.7.8.1 Hépatotoxicité
 - 5.7.8.2 Neurotoxicité
 - 5.7.8.3 Arthrite
 - 5.7.8.4 Réactions cutanées
 - 5.7.9 Interactions médicamenteuses
-
- 66** **6 Procédure de déclaration et surveillance épidémiologique**
- 6.1 Corps médical
 - 6.2 Laboratoires
 - 6.3 Médecin cantonal
 - 6.4 L'Office fédéral de la santé publique (OFSP)
 - 6.5 Surveillance épidémiologique
 - 6.6 Le Centre de compétence tuberculose

-
- 68** **7 Vaccination BCG**
- 7.1 Utilité de la vaccination
 - 7.2 Epidémiologie de la tuberculose chez les enfants de moins de 5 ans en Suisse
 - 7.3 Indications
 - 7.4 Considérations pratiques
 - 7.5 Complications vaccinales
-
- 71** **8 Tuberculose chez les migrants résidant en Suisse**
- 8.1 Répartition de la tuberculose sur les groupes de migrants
 - 8.2 Diagnostic
 - 8.3 Dépistage actif de la tuberculose chez les requérants d'asile
 - 8.4 Dépistage passif
 - 8.5 Marche à suivre pour le traitement de la tuberculose
 - 8.6 L'infection tuberculeuse latente (ITBL) et les enquêtes d'entourage
-
- 77** **9 Management de la qualité dans la lutte contre la tuberculose en Suisse**
- 9.1 Processus
 - 9.2 Critères de qualité
-
- 86** **10 Aspects financiers et bases légales**
- 10.1 Assurance-maladie
 - 10.2 Assurance-accidents
 - 10.3 Service de la santé publique
 - 10.4 Employeurs
 - 10.5 Particuliers
 - 10.6 Situations particulières
 - 10.6.1 Tuberculose chez les requérants d'asile
 - 10.6.2 Personnes ayant un statut de séjour illégal
 - 10.6.3 Supervision directe du traitement (DOT = Directly Observed Treatment)
 - 10.7 Aperçu des organismes assumant les frais
-
- 92** **11 Informations et adresses utiles**
- 11.1 Brochures/Matériel
 - 11.2 Internet
 - 11.2.1 Listes d'adresses
 - 11.2.2 Modèles de formules
 - 11.2.3 Autres prestations de services
 - 11.3 Hotline Tuberculose pour personnel médical
-
- 93** **12 Services spécialisés pour la tuberculose**

1 Epidémiologie de la tuberculose en Suisse

La tuberculose (TB) est en recul constant en Suisse depuis des décennies. Le nombre de cas le plus bas a été enregistré en 2007 (478 cas déclarés). La légère augmentation observée depuis lors, jusqu'à 556 cas en 2009, est due en premier lieu à l'arrivée de personnes en provenance de la Corne de l'Afrique. Le nombre absolu de cas de tuberculose chez les personnes suisses continue de diminuer. En 2009, la proportion de patients de nationalité suisse touchés par cette maladie n'atteignait que 24 %.

Le pourcentage de souches résistantes à au moins un des quatre principaux antituberculeux se situait à 6,7 % dans la période 2005 à 2009. La résistance à l'isoniazide seule est la plus fréquente, avec 5,5 %. La proportion des cas multirésistants (résistant au moins à l'isoniazide et à la rifampicine) représente environ 1,4 %. La proportion de cas de résistance reste donc stable depuis le début de cette surveillance en 1996. Des antécédents de traitement antituberculeux et le fait de provenir d'un pays dans lequel existent des problèmes de résistance aux antituberculeux constituent les principaux facteurs de risque de se trouver en présence d'une souche résistante.

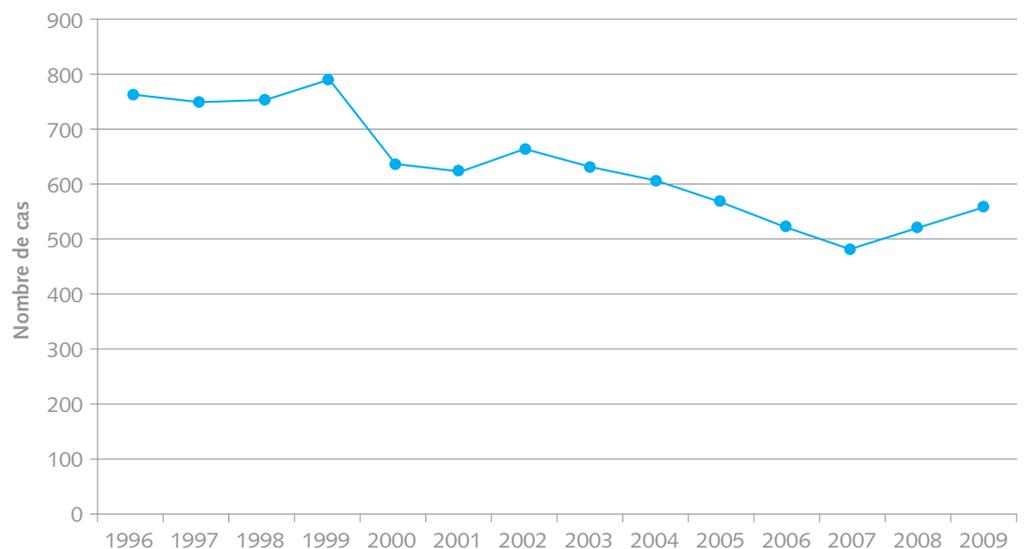
1.1 Nombre de cas et incidence de la tuberculose

Entre 2005 et 2009, 2637 cas de tuberculose ont été déclarés à l'OFSP. En 2007, on a comptabilisé 478 cas, ce qui représente le nombre le plus bas de cas jamais enregistré (figure 1).

En 2009, 7,1 cas de tuberculose pour 100 000 habitants ont été déclarés en Suisse. Cette incidence, dont le dénominateur se réfère à la population résidente, peut certes faire l'objet d'une comparaison avec d'autres pays, mais elle est imprécise dans la mesure où environ un tiers de tous les cas sont enregistrés dans des groupes de population qui ne sont pas inclus dans la statistique démographique (personnes en procédure d'asile et d'autres étrangers non répertoriés, tels que ceux qui ne sont en Suisse que pour de courts séjours).

Basé sur les déclarations de décès, l'Office fédéral de la statistique (OFS) a comptabilisé entre 2005 et 2008, 20 décès par année dus à la tuberculose (TB). Les trois quarts de ces personnes étaient âgées de plus de 64 ans. Entre 1997 et 2004, le nombre de décès dus à la TB s'élevait encore à 27 par an.

Figure 1 Nombre de cas de tuberculose déclarés en Suisse entre 1996 et 2009



1.2 Origine des personnes atteintes de tuberculose

L'incidence de la TB en 2009 était de 2,8 cas pour 100 000 personnes de nationalité suisse. Au moins 22 % de ces personnes étaient toutefois nées à l'étranger. Cependant, le pays de naissance n'était pas indiqué dans 46 % des cas de nationalité suisse.

Dans la pratique et selon la norme internationale, le pays de naissance est la variable la plus appropriée pour distinguer les patients autochtones des étrangers [1]. 99,1 % des déclarations complémentaires des médecins contenaient des indications sur le pays de naissance et/ou la nationalité. Cependant, dans un tiers d'entre elles, il manquait soit le pays de naissance, soit la nationalité. La combinaison de ces deux indications révèle que dans 71 % des cas déclarés entre 2005 et 2009, les patients étaient nés à l'étranger et/ou étaient de nationalité étrangère. L'accroissement proportionnel du pourcentage d'étrangers atteints de la TB en Suisse ces dernières décennies s'explique en grande partie par le recul des cas de tuberculose dans la population suisse.

Différentes catégories d'étrangers figurent sur les déclarations complémentaires (tableau 1). Entre 2005 et 2009, 19 % des cas déclarés de TB étaient des requérants d'asile ou des réfugiés, dont la date d'entrée sur le territoire suisse pouvait toutefois remonter à plusieurs années. Il ressort d'une enquête sur le dépistage de la TB chez les requérants d'asile que, dans les années 2004–2005, 14 cas de tuberculose pulmonaire confirmés par culture pour 10 000 requérants d'asile ont été déclarés dans les 90 jours suivant le dépôt de la demande d'asile. En 2007–2008, ce nombre s'élevait à 12 pour 10 000 requérants [2]. Le nombre de

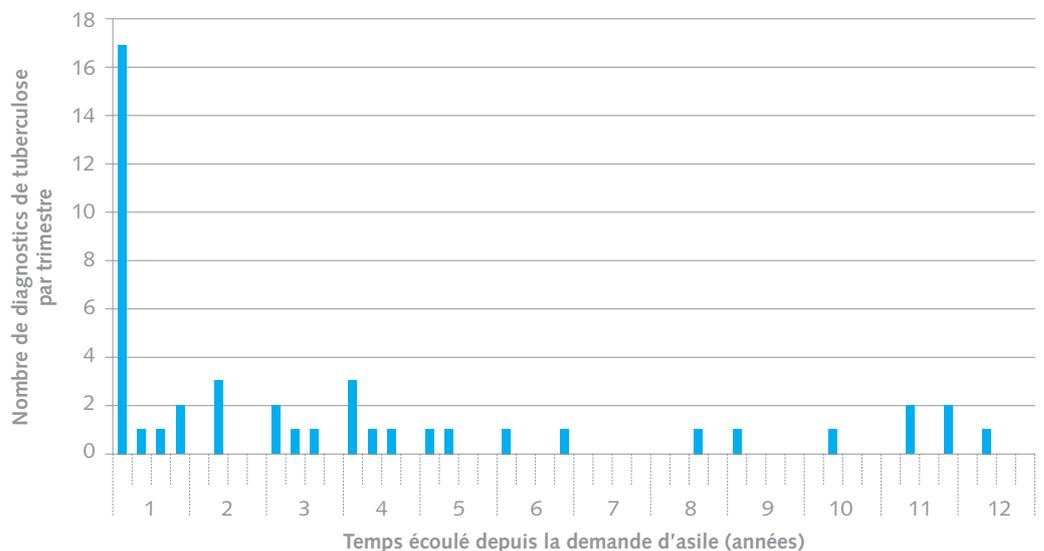
demandes d'asile a fluctué entre 10 795 en 2005 et 16 606 en 2008 (www.bfm.admin.ch).

L'augmentation du nombre de cas de TB après 2007 (figure 1) résulte principalement de l'augmentation du nombre de requérants d'asile somaliens et surtout érythréens durant les années 2008 et 2009. Ceux-ci ont déposé 25 % des demandes d'asile pendant ces années. Bien que, par rapport à 2008, le nombre de demandes d'asile déposées par des Erythréens et des Somaliens ait diminué de moitié en 2009, le nombre de cas de tuberculose dans ce groupe a continué de s'accroître: sur les 159 cas de TB (2009) chez les requérants d'asile et les

Tableau 1 Origine des patients atteints de tuberculose entre 2005 et 2009

	n	%
Nationalité suisse, sans mention de lieu de naissance à l'étranger	755	29 %
Nationalité suisse, avec lieu de naissance à l'étranger	176	7 %
Travailleurs étrangers	845	32 %
Requérants d'asile ou réfugiés	511	19 %
Autres étrangers ou aucune spécification	326	12 %
Nationalité et pays de naissance inconnus	24	1 %
Total	2637	100 %

Figure 2 Requérants d'asile et réfugiés somaliens entre 2000 et 2007: espace temporel entre le dépôt de la demande d'asile et le diagnostic de tuberculose



réfugiés, 91 concernaient des personnes originaires de ces deux pays. En 2008, le nombre de cas de TB somaliens et érythréens était de 47 sur les 109 cas enregistrés parmi les requérants d'asile et les réfugiés et, en 2007, de 21 sur les 74 cas recensés dans ce groupe.

Le nombre de cas de TB chez les requérants d'asile et les réfugiés somaliens déclarés entre 2000 et 2007 permet de mettre en évidence la relation temporelle entre la demande d'asile et le diagnostic de tuberculose. Durant cette période, le groupe concerné avait une taille constante: environ 500 demandes d'asile étaient déposées chaque année par des Somaliens et près de 3700 Somaliens se trouvaient à tout moment en procédure d'asile. La tuberculose n'a été diagnostiquée, dans les 90 jours suivant le dépôt de la demande, que chez un bon tiers d'entre eux (17/45). Les cas de TB restants sont apparus de manière échelonnée durant les années suivantes (figure 2).

Après une augmentation du nombre de demandeurs d'asile en provenance d'un pays à haute incidence de tuberculose, il faut s'attendre à une augmentation précoce du nombre de cas de TB dans le groupe de population considéré. Mais la plupart des cas surviendra dans les années qui suivent. Ceci correspond à ce qui est observé au niveau international dans le cadre de la tuberculose chez les migrants [3, 4].

1.3 Age des cas de tuberculose, 2005–2009

L'âge médian des cas de TB suisses était de 67 ans, alors que celui des migrants était de 33 ans (figure 3).

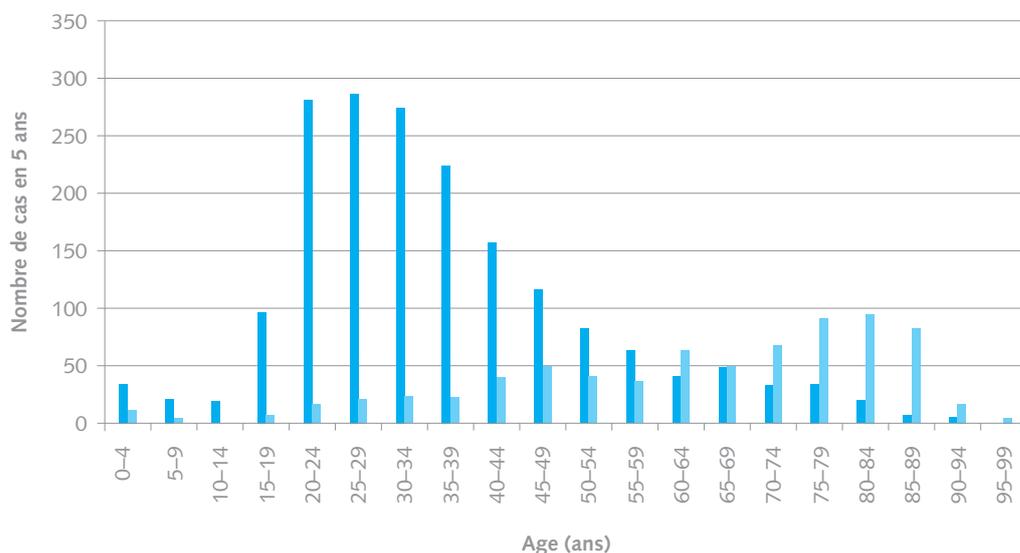
Dans la population immigrée, la répartition des cas de TB par tranche d'âge est l'expression d'au moins deux effets. D'une part, dans les pays à prévalence élevée, la TB touche en premier lieu les jeunes adultes et, d'autre part, les migrants sont plutôt jeunes et tous ne restent pas en Suisse jusqu'à la fin de leur vie. Ce constat s'applique en particulier aux requérants d'asile.

Depuis au moins 100 ans, la tuberculose ne cesse de régresser dans la population autochtone en Suisse. Ce recul a eu pour conséquence une augmentation constante de l'âge médian des patients. Le risque de développer une tuberculose au cours de la vie est le plus élevé pour un/une jeune adulte. Dans les générations qui sont aujourd'hui âgées, le risque résiduel de développer une tuberculose est toutefois plus élevé que dans les générations plus jeunes. Ces dernières n'ont en effet guère eu de risque d'être exposées à la tuberculose au cours des premières décennies de leur vie. C'est pourquoi la TB semble être une maladie touchant des personnes d'âge avancé parmi les autochtones suisses [5].

Entre 2005 et 2009, on a encore recensé 47 enfants âgés de moins de 5 ans atteints de TB (24 d'entre eux avaient moins de 2 ans). Parmi eux, 12 étaient suisses et 35 de nationalité étrangère. Ces derniers aussi étaient pour la plupart nés en Suisse (origine: Europe du Sud-est, Afrique, Portugal, Chine/Tibet).

38 de ces 47 enfants présentaient une atteinte pulmonaire, accompagnée parfois d'une atteinte d'autres organes. Trois enfants souffraient d'une forme extrapulmonaire (ganglionnaire intra/extrathoracique ou osseuse).

Figure 3 Répartition par tranche d'âge et selon l'origine des cas de tuberculose en Suisse entre 2005 et 2009



En ce qui concerne les cas graves qui auraient potentiellement pu être prévenus au moyen d'une vaccination par le BCG (Bacille Calmette-Guérin), on a enregistré au total, sur les 47 enfants concernés, 5 méningites et un cas de tuberculose disséminée. L'OFSP a connaissance d'un décès (méningite tuberculeuse due à une mycobactérie multirésistante chez un enfant tibétain en bas âge).

1.4 Répartition des cas de tuberculose selon les sexes, 2005–2009

Parmi les Suisses, 59 % étaient de sexe masculin et parmi les personnes d'origine étrangère, leur proportion était de 53 %. Chez les requérants d'asile, 69 % étaient des hommes et, chez les étrangers non requérants d'asile, 46 %. Dans cette dernière catégorie, les hommes sont majoritaires chez les Européens, alors que la majorité des cas déclarés de TB chez les personnes originaires d'Afrique, d'Asie et d'Amérique est de sexe féminin.

1.5 Confirmation du diagnostic par culture mycobactériologique

Entre 2005 et 2009, le pourcentage des cas confirmés par culture était d'environ 83 % (n = 2183). On note donc une augmentation par rapport à la période allant de 2001 à 2004, où le taux était de 79 % [6]. Les déclarations relatives aux cultures positives sont intégrées dans la routine des laboratoires et peuvent être considérées comme exhaustives. La hausse relative de ces cas pourrait toutefois être due au fait que les déclarations des autres cas (ceux pour lesquels la culture est négative) sont en diminution. Ceux-ci sont déclarés exclusivement par les médecins posant le diagnostic. Les médecins ont l'obligation de déclarer comme cas de TB le début d'un traitement combiné avec trois antituberculeux au moins et ce, indépendamment du résultat des cultures.

Chez les requérants d'asile et les réfugiés, la proportion de cas positifs confirmés par culture se montait à 78 %, soit un taux légèrement inférieur aux autres cas. Par conséquent, davantage de traitements ont été commencés sur la base de données cliniques et radiologiques, chez les requérants d'asile et les réfugiés, sans que les cultures ne se soient ultérieurement révélées positives. Comme il est connu que la prévalence de la TB est élevée parmi ces personnes, la possibilité de cette maladie fait précocement partie du diagnostic différentiel. En outre, le dépistage actif chez les requérants d'asile permet d'identifier des formes précoces de tuberculose, lesquelles présentent des lésions moins étendues et mènent à un traitement sans diagnostic confirmé par un laboratoire.

1.6 Détermination de l'espèce dans le complexe *Mycobacterium tuberculosis*

L'espèce *M. tuberculosis* était la plus fréquente (tableau 2). L'espèce *M. africanum* était plus rare et presque exclusivement décelée chez des patients d'origine africaine. L'espèce *M. bovis* était à l'origine de 27 cas, parmi lesquels 17 étaient suisses, tous âgés de plus de 60 ans.

Tableau 2 Espèces de la tuberculose en Suisse entre 2005 et 2009

	n	%
Nombre total de cas où l'espèce a été déterminée	1949	100 %
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1894	97,2 %
<i>Mycobacterium africanum</i>	28	1,4 %
<i>Mycobacterium bovis</i>	27	1,4 %

Tableau 3 Organes atteints des cas de tuberculose entre 2005 et 2009

	n	%
Nombre total de cas	2637	
Poumons	1888	72 %
– nb. d'expectorations positives à la microscopie déclarées	552	
– culture positive (tout échantillon clinique)	1579	
Ganglions extrathoraciques	380	14 %
Plèvre	183	7 %
Ganglions intrathoraciques	201	8 %
Tractus urogénital	83	3 %
Tuberculose disséminée (miliaire ou touchant plus de deux organes)	126	5 %
Péritoine	87	3 %
Colonne vertébrale	51	2 %
Os (hors colonne vertébrale)	37	1 %
Système nerveux central	42	2 %
Autres organes	77	3 %

1.7 Organes atteints

72 % des cas présentaient une forme pulmonaire (tableau 3). 55 % des cas souffraient d'une tuberculose exclusivement pulmonaire et 17 %, à la fois d'une forme pulmonaire et extrapulmonaire. Sur les 42 % de résultats connus de l'examen microscopique (TB pulmonaire) 30 % étaient positifs et 12 % négatifs. Dans 58 % des cas de TB pulmonaire, l'OFSP n'a pas eu connaissance des résultats de l'examen microscopique des expectorations. Une enquête a été effectuée auprès des laboratoires afin de connaître le résultat de l'examen microscopique d'expectorations de 24 cas de TB pulmonaires confirmées par cultures positives chez des requérants d'asile arrivés en Suisse en 2004–2005 et en 2007–2008. Les résultats sont les suivants: 8 expectorations positives et 12 négatives, «aucun examen microscopique des expectorations fait» dans 4 cas. Les laboratoires possédaient certes souvent cette information mais ils ne l'avaient pas transmise à l'OFSP. Cette donnée revêt pourtant un caractère primordial dans le cadre des enquêtes d'entourage. En effet, en cas de tuberculose pulmonaire pour laquelle les résultats des expectorations ne sont pas connus, les responsables cantonaux doivent toujours se renseigner auprès du laboratoire, car c'est un élément décisionnel essentiel de la gestion des contacts.

1.8 Résistances aux antituberculeux

Les laboratoires ont l'obligation de déclarer les résultats des tests de résistances aux quatre antituberculeux utilisés habituellement, à savoir: l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide. Entre 2005 et 2009, 6,7 % de tous les isolats étaient résistants à au moins un de ces quatre antituberculeux. La résistance à l'isoniazide est la plus fréquemment observée, soit 10,2 % des patients ayant déjà, par le passé, été traités avec des antituberculeux et 4,7 % des patients n'ayant jamais suivi un tel traitement (tableau 4). Le pourcentage d'isolats multirésistants (MDR, *multidrug resistance*), par définition résistants au moins à l'isoniazide et à la rifampicine, était de 1,4 % au total. Cependant, 4 % des cas ayant déjà été traités une fois, présentaient une multirésistance. Pour la période 2005–2009, seuls 2 cas de MDR sur les 30 déclarés étaient suisses, 6 provenaient de pays de l'ex-Union soviétique, 5 de Somalie ou d'Ethiopie, 4 du Tibet et les autres cas d'Asie, d'Afrique, de l'Europe du Sud-ouest et d'Amérique du Sud. En comparaison avec la période 2001–2004, la situation est restée stable (figure 4).

En ce qui concerne les cas issus du domaine de l'asile, 8 % des souches étaient résistantes à l'isoniazide et 3 % à la rifampicine (MDR) également.

Tableau 4 Répartition des résistances aux antituberculeux isoniazide (H), rifampicine (R), éthambutol (E) et pyrazinamide* (Z) en Suisse entre 2005 et 2009

	Cas sans traitement antérieur	Cas avec traitement antérieur	Cas dont le statut de traitement n'est pas connu
	N = 1370	N = 176	N = 567
Susceptibilité intégrale	94,2 %	88,1 %	92,8 %
Résistance à au moins un des 4 antituberculeux	5,8 %	11,9 %	7,2 %
H	3,5 %	6,3 %	4,9 %
R	0,4 %	0,6 %	0,0 %
E	0,2 %	0,6 %	0,2 %
Z	0,5 %	0,6 %	1,1 %
HR	0,4 %	0,6 %	0,4 %
HE	0,1 %	0,0 %	0,0 %
HRE	0,2 %	0,0 %	0,2 %
HRZ	0,1 %	1,7 %	0,0 %
HRZE	0,4 %	1,7 %	0,5 %
Résistances à H (total)	4,7 %	10,2 %	6,0 %
Résistances à R (total)	1,5 %	4,5 %	1,1 %
Multirésistance (résistance au moins à H et R)	1,2 %	4,0 %	1,1 %

* L'espèce *M. bovis* a été écartée des données analysées en raison de résistances naturelles au pyrazinamide.

Figure 4 Résistance à l'isoniazide et multi-résistance en Suisse entre 1996 et 2009

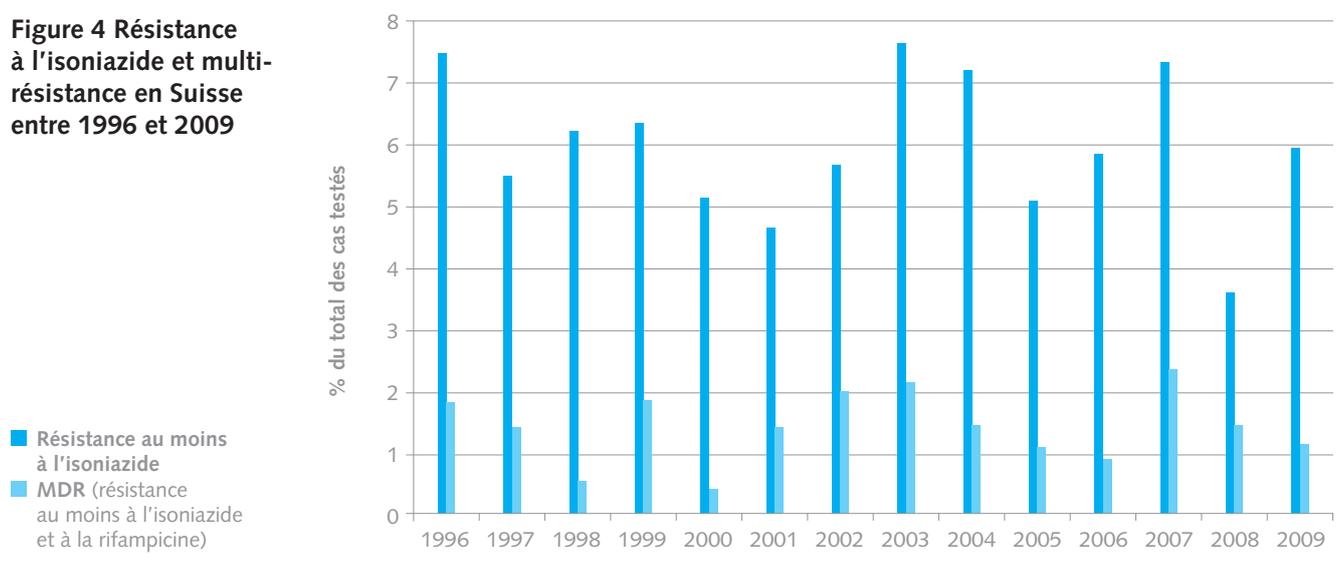


Tableau 5: Résistance à au moins un des antituberculeux isoniazide (H), rifampicine (R), éthambutol (E) et pyrazinamide (Z) en Suisse entre 2005 et 2009

	Total (n)	Résistant (n)	Résistant (%)
Total (y c. les cas d'origine inconnue)	2113	142	6,7 %
Origine suisse	584	31	5,3 %
Traitement antérieur: oui	56	6	10,7 %
Traitement antérieur: non	376	15	4,0 %
Traitement antérieur: aucune information	152	10	6,6 %
Homme	345	20	5,8 %
Femme	239	11	4,6 %
Age <65 ans	270	19	7,0 %
Age >64 ans	314	12	3,8 %
Origine étrangère	1511	110	7,3 %
Traitement antérieur: oui	120	15	12,5 %
Traitement antérieur: non	994	65	6,5 %
Traitement antérieur: aucune information	397	30	7,6 %
Homme	784	49	6,3 %
Femme	727	61	8,4 %
Age <65 ans	1384	104	7,5 %
Age >64 ans	127	6	4,7 %

Les souches résistantes se rencontrent le plus fréquemment chez des patients qui ont déjà été traités contre la TB, chez des patients d'origine étrangère et ceux âgés de moins de 65 ans (tableau 5). Dans 27 % des cas, les médecins n'ont cependant pas pu indiquer si un traitement contre la tuberculose avait déjà été administré une fois. Or, le fait de savoir si le patient a suivi un traitement par le passé joue un rôle important dans le choix des médicaments au début du traitement, en l'absence de résultats d'examen des résistances. Si le patient provient d'un pays à prévalence de MDR élevée [7] ou en cas de mention d'un traitement antérieur

d'une TB à l'anamnèse, le recours à un test moléculaire rapide sur la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine est indiqué [8, 9].

1.9 VIH-TB

Le statut VIH n'est pas saisi dans les déclarations TB nominales. Cependant, le nombre de déclarations anonymes de sida transmises à l'OFSP, portant la tuberculose comme maladie définissant le sida est connu pour la

période 2005–2008 (les données sur le sida sont encore incomplètes pour 2009 à cause de retards dans la déclaration). Les 91 cas de sida pour lesquels la tuberculose était mentionnée représentent 4,4 % du nombre total de cas de TB déclarés durant les années en question, ce qui correspond aux données des années précédentes. Néanmoins, un cas de sida déjà déclaré en raison d'une autre maladie opportuniste ne ferait pas l'objet d'une nouvelle déclaration de sida, dans le cas d'une tuberculose ultérieure. De ce fait, le nombre de VIH-TB est plutôt une sous-estimation. Les déclarations de tuberculose définissant le sida représentent, toutefois, la majorité des cas de TB co-infectés par le VIH. La proportion des cas VIH-TB n'est donc pas considérablement sous-estimée [10].

Dans 53 % des cas de VIH-TB, il s'agissait de tuberculoses pulmonaires, dans 36 % des cas de tuberculoses extrapulmonaires et dans 11 % des cas, de tuberculoses à la fois pulmonaires et extrapulmonaires. 53 % des patients étaient de sexe féminin. 71 % des cas de VIH-TB se trouvaient dans la tranche d'âge de 25 à 44 ans. Dans cette tranche d'âge, les cas représentaient 19,4 % de tous les cas de TB répertoriés chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne. Chez les personnes ressortissant d'un pays européen (parmi lesquelles au moins 21 % étaient nées hors d'Europe), ce taux se montait à 1,4 %.

1.10 Commentaire

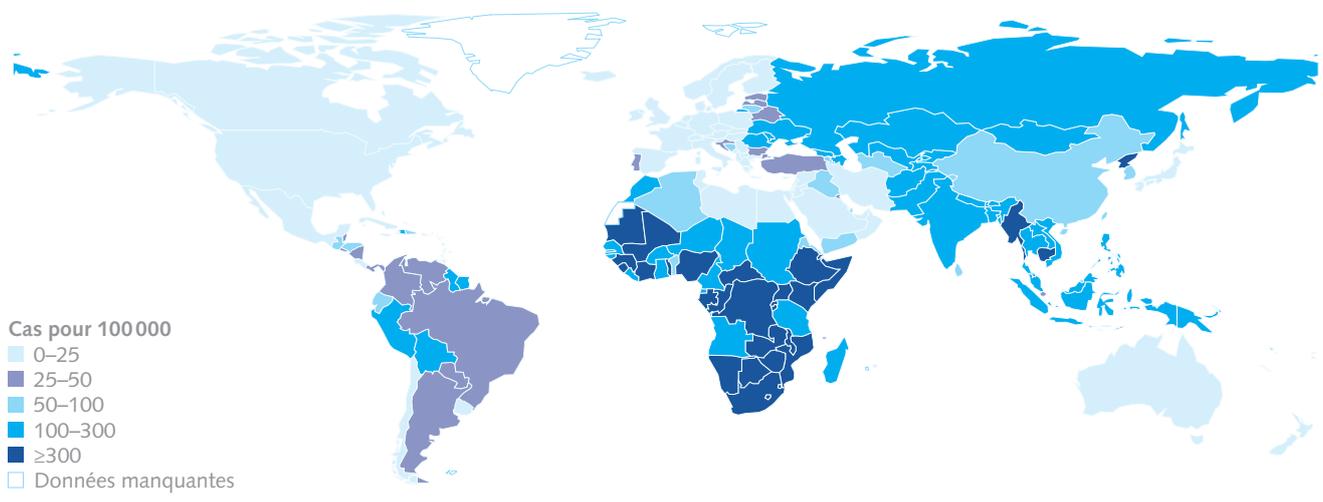
Ces dernières années, la tuberculose a continué de régresser au sein de la population autochtone suisse. Cette tendance à la baisse se constate dans tous les pays développés.

Dans des pays comme la Suisse, l'épidémiologie de la tuberculose est influencée par les flux migratoires. Le nombre total de cas varie en fonction du nombre et de l'origine des migrants. La hausse observée depuis 2007 – année où le nombre de cas de TB fut le plus bas – ne signifie pas que la tendance s'inverse dans la population autochtone. Comme la tuberculose se transmet rarement en dehors du cercle social proche, le danger de transmission à de larges couches de la population, est minime.

S'agissant des requérants d'asile, le dépistage de la TB pulmonaire contagieuse se fait par interview puis est complété si suspicion par des examens appropriés [11–13]. 6 % de tous les requérants d'asile ont été soumis, en 2009, à un examen médical assorti d'une radiographie et ce, sur la base de leur origine et/ou de symptômes. Le cas échéant, cet examen de dépistage permet de diagnostiquer un peu plus précocement une tuberculose pulmonaire. On peut ainsi s'attendre à ce que le risque de transmission et le nombre de cas secondaires se trouvent quelque peu réduits dans ce groupe [2, 14–16]. L'importance des mesures de dépistage est limitée pour la santé publique. Même si la majorité des immigrants ne sont pas soumis à un dépistage dans la plupart des pays, l'immigration n'a occasionné, dans aucun des pays développés, une hausse de la TB au sein de la population indigène.

Etant donné que trois quarts des cas de TB en Suisse sont recensés chez des personnes d'origine étrangère, des connaissances sur l'incidence de la TB (figure 5) sont importantes pour les médecins, afin de leur permettre de suspecter une tuberculose en présence des symptômes associés. Globalement, l'incidence de la tuberculose recule légèrement depuis 2004 [17]. Ce constat vaut dans

Figure 5 Incidence estimée de la tuberculose selon le pays en 2009 (OMS [17])



toutes les régions de l'OMS, hormis en Asie du Sud-est, où l'incidence stagne à environ 200 cas pour 100 000 habitants et par année.

L'Afrique subsaharienne enregistre les incidences les plus élevées en comparaison mondiale. Celles-ci se situent entre 200 et 400 cas pour 100 000 habitants et par année. Dans les pays du sud de l'Afrique, en relation avec des prévalences élevées de VIH, on enregistre même 1000 cas de tuberculose pour 100 000 habitants et par année (figure 5). L'infection VIH constitue le facteur de risque le plus important connu dans la progression d'une infection tuberculeuse en une tuberculose-maladie. En Suisse, le VIH ne joue toutefois qu'un rôle mineur dans l'épidémiologie de la TB.

Dans la plupart des pays qui constituaient l'Union soviétique ainsi qu'en Roumanie, l'incidence est nettement plus élevée qu'en Europe de l'Ouest (100 à 200 cas pour 100 000 habitants et par année). Les incidences sont bien plus basses dans les Pays baltes, en Pologne, dans les pays des Balkans et sur la péninsule Ibérique. Toutefois, elles sont la plupart du temps plusieurs fois plus élevées que celles que l'on trouve dans les pays de l'Europe du Nord-ouest.

Selon l'origine d'un patient, la question des résistances éventuelles aux antituberculeux se pose. Comme dans les autres pays d'Europe occidentale, l'apparition de résistances parmi les cas déclarés en Suisse dépend en premier lieu de la situation migratoire [18]. Le risque d'une multirésistance existe en Suisse chez les patients de toute origine, mais il est plus faible chez les autochtones âgés qui n'ont jamais subi de traitement antituberculeux. Le développement de résistances aux antituberculeux est un problème important dans les pays de l'ex-Union soviétique et en Roumanie [7, 17]. Dans plusieurs pays, entre 10 % et 20 % des cas encore jamais traités et entre 40 % et 50 % des cas ayant subi un traitement préalable sont dus à des bacilles multirésistants. En Chine, ce taux est estimé à 6 %, voire 26 %. De nombreux pays ne disposent d'aucune donnée ni estimation fiable.

Références

- 1 Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, Forssbohm M, Migliori GB, Schwoebel V, Leitch AG, Zellweger JP. Surveillance of tuberculosis in Europe. Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Respir J* 1996;9(5):1097–104.
- 2 Schneeberger Geisler S, Helbling P, Zellweger JP, Altpeter E. Screening for tuberculosis in asylum seekers: comparison of chest radiography with an interview-based system. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(11):1388–94.
- 3 McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis – the effect of visiting Asia. *Br J Dis Chest* 1984;78(3):248–53.
- 4 Cain KP, Benoit SR, Winston CA, Mac Kenzie WR. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 2008;300(4):405–12.
- 5 Rieder HL, Altpeter E. Elévation de l'âge médian de la tuberculose. *Bulletin OFSP* 2000; N° 7:144–5.
- 6 OFSP. La tuberculose en Suisse de 2001 à 2004. *Bulletin OFSP* 2006; N° 22:428–33.
- 7 WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. Geneva. 2010.
- 8 Causse M, Ruiz P, Gutierrez JB, Zerolo J, Casal M. Evaluation of new GenoType((R)) MTBDRplus for detection of resistance in cultures and direct specimens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(12):1456–60.
- 9 Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R, Blakemore R, Rustomjee R et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363(11):1005–15.
- 10 Rieder HL, Cauthen GM, Bloch AB, Cole CH, Holtzman D, Snider DE, Jr., Bigler WJ, Witte JJ. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome – Florida. *Arch Intern Med* 1989;149(6):1268–73.
- 11 OFSP, Rieder HL. Requérants d'asile et dépistage de la tuberculose active. *Bulletin OFSP* 2006; N° 1: 9–11.
- 12 OFSP. Dépistage de la tuberculose chez les requérants d'asile de 2000 à 2003. *Bulletin OFSP* 2006; N° 1: 12–3.
- 13 OFSP. Réorientation des mesures sanitaires de frontière. *Bulletin OFSP* 2006; N° 1:14–6.
- 14 Verver S, van Soolingen D, Borgdorff MW. Effect of screening of immigrants on tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(2):121–9.

- 15 Coker R, Bell A, Pitman R, Zellweger JP, Haldal E, Hayward A, Skulberg A, Bothamley G, Whitfield R, de Vries G et al. Tuberculosis screening in migrants in selected European countries shows wide disparities. *Eur Respir J* 2006;27(4):801–7.
- 16 de Vlas SJ, Meima A. Pulmonary tuberculosis incidence in migrants. Project ECDC.572, part C. Erasmus MC, Department of Public Health, Rotterdam. 2008.
- 17 World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2010. WHO/HTM/TB/2010.7. Geneva 2010.
- 18 Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multi-drug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006;61(2):158–63.

2 Etiologie, transmission et formes de la maladie

Les mycobactéries du complexe *tuberculosis* se transmettent d'une personne souffrant d'une tuberculose pulmonaire contagieuse à une personne saine par la projection de micro-gouttelettes de salive contenant des mycobactéries provenant des poumons du malade. Les micro-organismes inhalés se nichent dans les voies respiratoires et dans le système lymphatique, provoquant une réaction immunitaire. Après une infection primaire, une infection tuberculeuse latente ou active se déclare en fonction des défenses immunitaires du sujet. Lorsqu'une souche de bactéries viables reste à l'état latent, une réactivation peut encore se produire après des années, voire des décennies.

2.1 Etiologie

La tuberculose est causée par un micro-organisme aérobie à croissance lente de la famille des mycobactériacées. Chez l'homme comme chez l'animal, on distingue des formes pathogènes, occasionnellement pathogènes et des formes non pathogènes. Chez l'être humain, le *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) est la mycobactérie qui est le plus souvent à l'origine de la tuberculose. Parmi les mycobactéries du complexe *tuberculosis* figurent, outre le *M. tuberculosis*, les espèces *M. bovis*, *M. africanum*, ainsi que les très rares espèces que sont *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae* et *M. pinnipedii* [1, 2].

2.2 Transmission

La tuberculose est transmise par voie aérogène, d'une personne atteinte de tuberculose pulmonaire à une personne non infectée. L'infection se transmet par un aérosol de micro-gouttelettes de sécrétions bronchiques («droplet nuclei»), qui sont projetées dans l'air ambiant par la toux et sont inhalées par une personne saine entrant en contact avec les gouttelettes. 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, de la prédisposition de la personne en contact et en particulier de l'état de son système immunitaire.

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 une quan-

tité suffisante de bactéries tuberculeuses et que les particules de sécrétions soient projetées par la toux (ou éventuellement par les éternuements) dans l'air ambiant sous forme d'aérosol [3]. Mais parler et chanter peuvent aussi suffire à disperser des mycobactéries dans l'environnement. Des aérosols de mycobactéries peuvent aussi être projetés dans l'air ambiant dans les laboratoires (prélèvements) et les salles d'autopsie. On admet en général que, le plus souvent, il faut séjourner plusieurs heures dans une pièce insuffisamment aérée pour qu'une transmission ait lieu. Toutefois, chez les personnes immunosupprimées, il est possible qu'un contact de courte durée avec un malade suffise pour qu'elles soient infectées [4]. Les personnes souffrant de tuberculose qui sont au bénéfice d'un traitement antituberculeux approprié, en particulier lorsqu'elles ne toussent plus, peuvent être considérées comme n'étant plus contagieuses pour les personnes en bonne santé et immunocompétentes [5].

D'habitude, les mycobactéries présentes en grandes quantités, qui peuvent provoquer une contamination, peuvent être mises en évidence après coloration (Ziehl-Neelsen ou auramine) [6] par l'examen microscopique direct des expectorations (chapitre 4.4.2.1). La transmission directe à partir de formes extrapulmonaires (lésions cutanées, fistules en cas de tuberculose pleurale ou osseuse) est en principe possible, mais constitue en réalité une exception. En Europe occidentale, depuis l'éradication de la tuberculose bovine et la pasteurisation du lait, la transmission par voie orale (aliments contaminés) a disparu; par contre, elle n'est pas rare dans les pays où la tuberculose chez les animaux est endémique [7].

Etant donné que la maladie est rare dans notre pays, le risque d'une contamination de la population générale doit être considéré comme minime. En revanche, le risque de contamination est grand pour l'entourage des personnes atteintes de tuberculose lorsque la maladie n'a pas encore été diagnostiquée et donc pas traitée [8]. Ce risque accru touche surtout les proches faisant ménage commun avec une personne atteinte dont l'examen microscopique direct des expectorations est positif. Parmi les personnes qui sont en contact avec des cas non encore diagnostiqués, citons les professionnels de la santé, par exemple le personnel des services d'urgence des hôpitaux, des services d'endoscopie, des laboratoires et des instituts de pathologie [9–11] (chapitre 3.5). Le personnel des centres d'accueil de requérants d'asile, qui peut en-

trer en contact avec des personnes tuberculeuses dont l'infection n'a pas encore été diagnostiquée est également exposé à un risque de contamination accru. Les enfants atteints de tuberculose ne sont en règle générale pas contagieux. Plus ils sont jeunes, plus ils doivent être considérés comme non contagieux, car ils ne présentent pas de cavernes tuberculeuses et parce que, du point de vue physiologique, ils ne peuvent quasi pas expectorer de mycobactéries en cas de toux.

Les mesures visant à empêcher la transmission des microorganismes réduisent significativement la probabilité d'une infection, par exemple des mesures architectoniques appropriées, une aération adéquate, l'isolement des malades tuberculeux et le port de masques sans soupape d'expiration FFP2 ou FFP3 par le personnel hospitalier lorsqu'il effectue des soins à risque en milieu hospitalier [4, 12, 13] (chapitre 5.7.1). Il est recommandé aux personnes particulièrement exposées de se soumettre à un contrôle périodique de routine pour exclure une infection tuberculeuse latente (chapitre 3.5).

2.3 Infection

Chez certains sujets exposés, les mycobactéries inhalées dans les macrophages des voies respiratoires survivent et interagissent avec le système de défense immunitaire. La réaction intervient à l'intérieur des macrophages alvéolaires qui ont phagocyté les mycobactéries (*M. tuberculosis*) et libèrent des cytokines qui recrutent des cellules T et forment progressivement des granulomes. Ces

phénomènes aboutissent à la sensibilisation des lymphocytes T qui seront en mesure, quelques semaines après l'infection, de reconnaître les peptides antigéniques du complexe *M. tuberculosis* (complexe MTB). C'est sur cette réponse immunitaire que se fonde le test à la tuberculine et les tests IGRA (Interferon **G**amma **R**elease **A**ssay ou test de libération d'interféron gamma) de dépistage d'une infection tuberculeuse latente [14–16] (chapitre 3.1).

Sur un plan purement clinique, l'infection primaire ou primo-infection est souvent asymptomatique, mais dans de rares cas, on observe toutefois des symptômes généraux et de la toux. En principe, les sujets exposés à l'inhalation de *M. tuberculosis* peuvent présenter quatre réactions, respectivement évolutions suivantes:

- Elimination immédiate des mycobactéries
- Infection latente
- Apparition rapidement progressante d'une tuberculose active (tuberculose primaire progressive)
- Apparition d'une tuberculose active des années après la contamination (réactivation)

La majorité des sujets contaminés ne présentent aucun signe clinique de la maladie pendant des mois, voire des années. Après la phase initiale, les micro-organismes entrent dans une longue phase de latence caractérisée par un ralentissement de leur métabolisme [17]. L'infection se limite aux granulomes qui se sont constitués lors de la primo-infection [18, 19] et ne peut être détectée que par la présence de lymphocytes sensibilisés aux antigènes spécifiques du complexe *M. tuberculosis* (chapitre 3).

Figure 2.1 Facteurs influençant la réactivation de la tuberculose

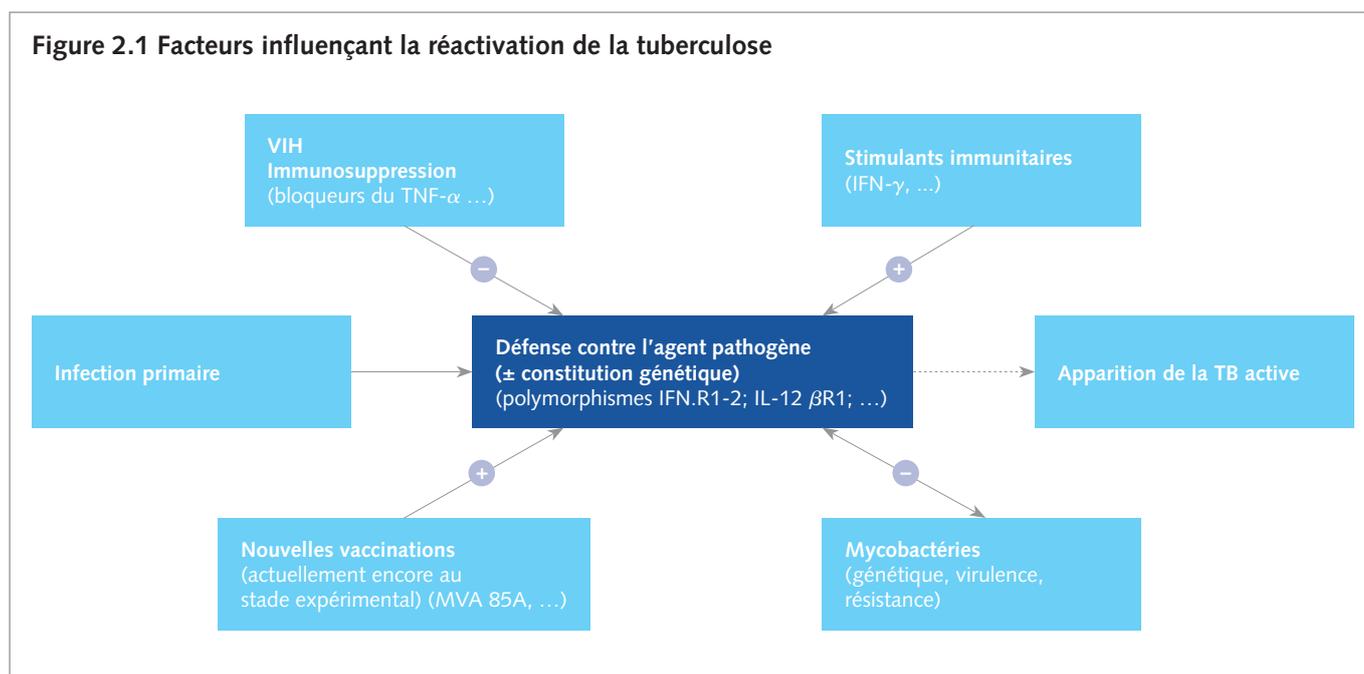
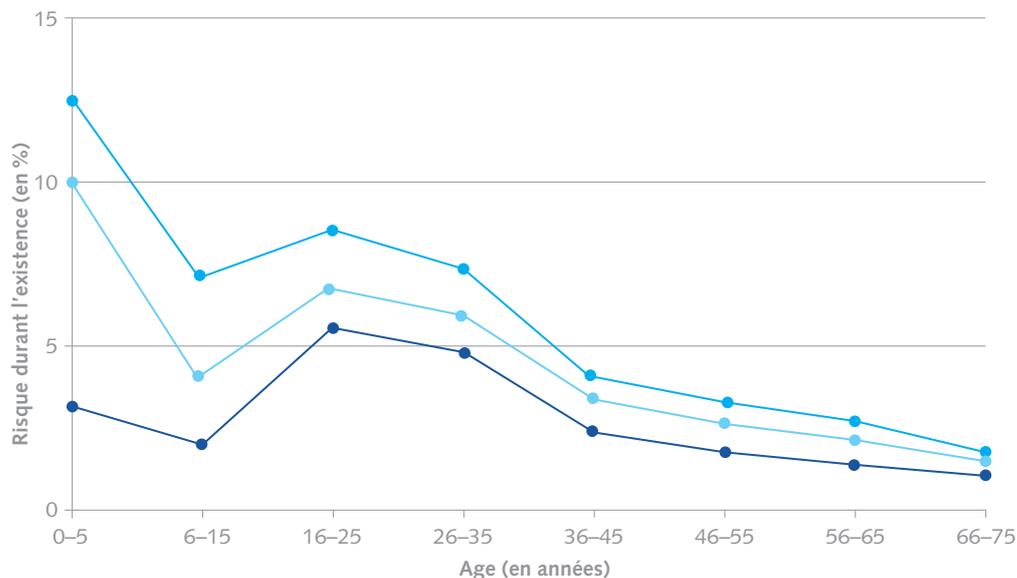


Figure 2.2 Risque de tuberculose en fonction de l'âge et du diamètre de la réaction au test tuberculinique [23]



2.4 Evolution de l'infection tuberculeuse latente vers la maladie déclarée

Dans environ 10 % des cas, les patients contaminés par *M. tuberculosis* souffriront d'une tuberculose active au cours de leur vie. Dans environ 5 % des cas, une tuberculose primaire se déclare en l'espace de quelques semaines ou de quelques mois. Il s'agit en premier lieu d'enfants en bas âge et de personnes immunodéficientes [20]. Un autre groupe, également estimé à 5 % des sujets infectés, ne présente une réactivation de la tuberculose qu'après plusieurs années [17, 21]. Par comparaison avec une contamination ancienne de très nombreuses années, une infection récente présente un risque significativement plus élevé d'évoluer vers une tuberculose active dans les deux à trois ans qui suivent. C'est chez les personnes infectées depuis plusieurs années et qui ne présentent aucun facteur favorisant (notamment de déficience immunitaire) que le risque de réactivation est le plus faible puisqu'il est d'environ un cas pour 1000 personnes par année [22]. Ce risque de réactivation dépend de facteurs immunologiques (figure 2.1) et de l'âge de la personne contaminée (enfants en bas âge et jeunes adultes) et il est corrélé au diamètre de l'induration au test à la tuberculine (figure 2.2) [23].

Le VIH constitue le facteur de risque le plus important pour l'évolution de l'infection tuberculeuse latente vers la maladie active [24]. Le risque le plus élevé s'observe dans les groupes de population où la prévalence simul-

tanée de l'infection au VIH et de l'infection tuberculeuse est élevée. Le diabète, la silicose, les hémodialyses, les traitements immunosuppresseurs (bénéficiaires d'une transplantation d'organe, traitement anti-TNF- α dans les cas de maladies auto-immunes) et le tabagisme constituent d'autres facteurs de risque connus favorisant la réactivation de la tuberculose [22, 25-29].

Chez plus de 90 % des adultes sans infection VIH, une réactivation d'un ancien foyer se produit des années après la contamination. La tuberculose pulmonaire guérie spontanément pour laquelle on constate des altérations fibrotiques à la radiographie constitue un facteur de risque important de réactivation future [31]. Plusieurs études récentes ont cependant démontré qu'une nouvelle infection peut se produire chez des personnes déjà infectées par la tuberculose. Plus souvent ces personnes sont exposées à une tuberculose (par exemple dans les pays à haute prévalence), plus elles ont un système immunitaire affaibli (par exemple VIH), et plus le risque augmente [32-34]. En d'autres termes, l'infection primaire ne protège pas les sujets d'une nouvelle infection. Cette dernière peut même aussi se produire après la fin du traitement d'une tuberculose [35, 36]. Une réapparition de la tuberculose chez les patients ayant récemment bénéficié d'un traitement ne constitue donc pas forcément la preuve que le traitement antituberculeux a échoué. Dans les pays à basse incidence, l'apparition d'une tuberculose est due le plus souvent à la réactivation d'une infection tuberculeuse antérieure et la réinfection est un événement très rare [37].

2.5 Pathologie

2.5.1 Primo-infection tuberculeuse

Sur le plan clinique, la primo-infection tuberculeuse est en règle générale asymptomatique. On observe une primo-infection tuberculeuse chez les enfants nouvellement infectés et chez les patients à infection VIH. Le diagnostic peut aussi occasionnellement être posé chez des adultes, en particulier dans le cadre d'enquêtes d'entourage. La plupart du temps, le diagnostic est associé à un test à la tuberculine, respectivement à un test IGRA positifs. Classiquement, on constate un infiltrat dans le parenchyme pulmonaire, où les bacilles de la tuberculose se sont nichés, ainsi qu'une adénopathie hilare unilatérale des ganglions lymphatiques (surtout chez les enfants). Par ailleurs, la tuberculose primaire peut s'accompagner d'un érythème noueux (petites tuméfactions dures de coloration rouge plus ou moins foncé, situées dans le derme ou l'épiderme).

2.5.2 Réactivation de la tuberculose pulmonaire

D'habitude, la tuberculose de réactivation se caractérise typiquement par une toux augmentant progressivement au fil des semaines ou des mois, cette toux n'attirant souvent pas particulièrement l'attention chez les fumeurs [38, 39]. La moitié aux deux tiers des patients tuberculeux ont de la fièvre et des sueurs nocturnes. L'examen médical physique n'apporte que peu d'indications d'une atteinte pulmonaire. Chez les patients présentant des symptômes suspects (toux persistante pendant des se-

maines, perte pondérale, sueurs nocturnes), le médecin doit penser à une éventuelle tuberculose, surtout s'il existe des facteurs de risque de cette maladie ou de réactivation d'une ancienne infection tuberculeuse (tableau 2.1). En règle générale, les résultats des analyses de laboratoires sont dans la norme. Mais parfois, on peut aussi il est vrai constater une accélération de la vitesse de sédimentation, une augmentation du taux de la protéine C-réactive (CRP), une légère leucocytose, une anémie ou encore une monocytose [40].

La majorité des patients souffrant de tuberculose présente des symptômes respiratoires ou généraux, en particulier lorsque la maladie est déjà à un stade avancé ou si les lésions pulmonaires sont étendues (formation de cavernes) [41, 42]. Toutefois, une partie des patients ne présente aucun symptôme, soit parce que la tuberculose est encore à un stade précoce, soit parce que le sujet ne présente pas ou peu de sensibilité à la maladie et à ses conséquences [43, 44].

2.5.3 Tuberculose chez l'enfant

Les enfants en bas âge développent beaucoup plus fréquemment que les adultes des formes extrapulmonaires de tuberculose. Or, ces dernières sont difficiles à diagnostiquer [45–47]. Chez l'enfant en bas âge, le risque d'une évolution vers une tuberculose est plus important que chez l'adulte. On redoute en particulier une méningite tuberculeuse et une tuberculose miliaire. Par ailleurs, les formes cliniques contagieuses, similaires à celles de

Tableau 2.1 Facteurs de risque accru de développer une tuberculose [30]
(OR = Odds Ratio [ou rapport des chances], RR = risque relatif)

Cas/pathologie		OR ou RR
Immunosuppression	VIH positif et TST positif	50–110
	Sida	110–170
	Transplantation d'organe	20–74
	Traitement anti-TNF- α	1,5–17
	Stéroïdes (>15 mg de prednisolone par jour sur >2 à 4 semaines)	4,9
Tumeur maligne		4–8
	Hématologique (leucémie, lymphome)	16
	Carcinome ORL ou pulmonaire	2,5–6,3
Gastrectomie		2,5
Bypass jéjunal		27–63
Silicose		30
Insuffisance rénale chronique/dialyse		10–25
Diabète		2–3,6
Tabagisme		2–3
Abus d'alcool		3
Poids en dessous de la norme		2–2,6
Age <5 ans		2–5

l'adulte, peuvent être constatées chez l'enfant d'âge scolaire et chez l'adolescent [48, 49].

2.5.4 Tuberculose extrapulmonaire

2.5.4.1 Lymphadénite tuberculeuse

La lymphadénite tuberculeuse est la manifestation extrapulmonaire la plus fréquente des atteintes extrapulmonaires. Il existe généralement peu de symptômes généraux. Classiquement, on assiste à une augmentation progressive et peu douloureuse des ganglions cervicaux et sous-mandibulaires. Certains sujets présentent une atteinte des ganglions médiastinaux et rétropéritonéaux.

2.5.4.2 Tuberculose pleurale

La tuberculose pleurale, due en général à l'extension directe d'un foyer pulmonaire et plus rarement à une dissémination par voie sanguine, se déclare normalement unilatéralement. Le diagnostic bactériologique est difficile à poser et repose le plus souvent sur l'examen de biopsies pleurales [50], sur les marqueurs de la tuberculose dans le liquide pleural [51] ou sur l'examen des expectorations induites en cas d'atteinte pulmonaire simultanée [52]. La mise en évidence d'adénosine désaminase ou d'interféron gamma dans le liquide pleural peut faire suspecter une origine pleurale de la tuberculose [53].

2.5.4.3 Tuberculose génito-urinaire

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

2.5.4.4 Tuberculose osseuse

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

2.5.4.5 Méningite tuberculeuse

La méningite tuberculeuse se manifeste par de la fièvre, des céphalées (maux de tête), des troubles de la conscience et le plus souvent par une altération rapidement progressive de l'état général [54, 55].

2.5.4.6 Tuberculose miliaire

La tuberculose miliaire (du latin milium, signifiant millet), qui fait suite à une dissémination hématogène de mycobactéries, reste l'une des formes les plus graves de tuberculose et, même si elle est traitée de manière appropriée, son pronostic est sombre [20, 56]. Elle se caractérise par une image radiologique typique comportant des centaines de granulations de quelques millimètres. Elle touche en priorité les enfants en bas âge, les personnes âgées et les sujets immunodéficients.

Tableau 2.2 Les différents stades de la tuberculose

Exposition à la tuberculose		Contact avec un patient tuberculeux contagieux
Primo-infection		Symptômes généraux, éventuellement toux épisodique peu frappante. Eventuellement signes radiologiques avec augmentation du hile pulmonaire et infiltrat
Infection tuberculeuse latente		Aucun signe manifeste de maladie. Sensibilisation des lymphocytes T (mise en évidence par test à la tuberculine ou test IGRA)
Apparition de la tuberculose	Tuberculose primaire	Apparition de la maladie peu après la contamination (souvent chez les personnes immunodéficientes et les enfants en bas âge), fièvre, toux, grossissement des ganglions lymphatiques, épanchement pleural
	Réactivation	Atteinte pulmonaire et/ou extrapulmonaire avec signes cliniques et/ou radiologiques
	Séquelles de tuberculose	Lésions fibreuses, bronchectasies, calcifications, cicatrices, pas d'activité bactérienne, le plus souvent aucun symptôme sauf les bronchectasies

Références

- 1 Mostowy S, Behr MA. The origin and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):207–2vi.
- 2 Bloom BR, Small PM. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1998;338(10):677–678.
- 3 Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. La transmission du bacille tuberculeux. L'effet des antibiotiques. *Rev fr Mal Respir* 1976;4:241–272.
- 4 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.
- 5 Noble RC. Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy. *Am J Infect Control* 9, 6–10. 1981.
- 6 Riley RL. Transmission and environmental control of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis*. New York: M. Dekker, 1993:123–136.
- 7 Lo Bue *IJTL* 2010;14(9):1075–78.
- 8 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.
- 9 Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *New Engl J Med* 1995;332:92–98.
- 10 Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann Intern Med* 1996; 125(10):826–834.
- 11 Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part II. *Ann Intern Med* 1996; 125(11):917–928.
- 12 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.
- 13 Catanzaro A. Preventing nosocomial transmission of tuberculosis. *Lancet* 1995;345:204–205.
- 14 Maes HH, Causse JE, Maes RF. Tuberculosis I: a conceptual frame for the immunopathology of the disease. *Med Hypotheses* 1999;52(6):583–593.
- 15 Dheda K et al. *Respirology* 2010;15:433–450.
- 16 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.
- 17 Cardona PJ, Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis*-latent bacilli. *The European Respiratory Journal* 2004;24(6):1044–1051.
- 18 Salgame P. Host innate and Th1 responses and the bacterial factors that control *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Curr Opin Immunol* 2005; 17(4):374–380.
- 19 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.
- 20 Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5(7):415–430.
- 21 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.
- 22 Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick D, FitzGerald JM. Risk factors for developing tuberculosis: a 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(9):1112–9.
- 23 Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350(20):2060–2067.
- 24 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.
- 25 Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:529–533.
- 26 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.
- 27 Bothamley GH. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? *Thorax* 2005;60(7):527–528.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, Migliori GB, Rieder HL, Zellweger JP, Lange C. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010;36(4):925–49.
- 31 Norregaard J, Heckscher T, Viskum K. Abacillary pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990; 71:35–38.

- 32 Bates JH. Reinfection Tuberculosis. How important is it? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3):600–601.
- 33 Fine PE, Small PM. Exogenous reinfection in tuberculosis. *N Engl J Med* 1999;341(16):1226–1227.
- 34 Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godrey-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.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 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.
- 38 Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis. *Respiration* 1998;65(2):97–105.
- 39 Janssens JP, Zellweger JP. Epidémiologie clinique et traitement de la tuberculose chez les personnes âgées. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:80–89.
- 40 Bastos LG, Fonseca LS, Mello FC, Ruffino-Netto A, Golub JE, Conde MB. Prevalence of pulmonary tuberculosis among respiratory symptomatic subjects in an out-patient primary health unit. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007 Feb;11(2):156–60.
- 41 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.
- 42 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.
- 43 Monney M, Zellweger JP. Active and passive screening for tuberculosis in Vaud Canton, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005;135(31–32):469–474.
- 44 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.
- 45 Hesselning 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.
- 46 Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005;26(2):295–312, vii.
- 47 Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning 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.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 Gopi A. Diagnosis and Treatment of Tuberculous Pleural Effusion. *Chest* 2007;131:880–889.
- 54 Waecker NJ. Tuberculous Meningitis in Children. *Curr Treat Options. Neurol* 2002;4(3):249–257.
- 55 Byrd T, Zinser P. Tuberculosis Meningitis. *Curr Treat Options. Neurol* 2001;3(5):427–432.
- 56 Hussain SF, Irfan M, Abbasi M, Anwer SS, Davidson S, Haqqee R et al. Clinical characteristics of 110 miliary tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):493–499.

3 L'infection à *M. tuberculosis*

3.1 Mise en évidence d'une infection tuberculeuse latente (ITBL)

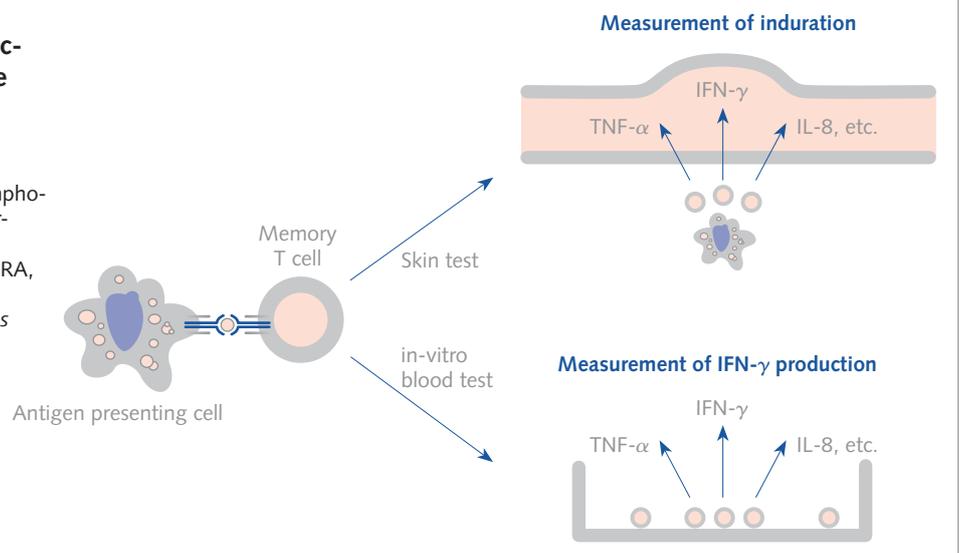
Après une infection par des mycobactéries, la plupart des individus développent une réaction immunitaire dite retardée, due à la sensibilisation des lymphocytes T à des antigènes mycobactériens. Cette sensibilisation peut être mise en évidence par la réaction cutanée à une injection intradermique de tuberculine (intradermoréaction à la tuberculine ou test de Mantoux) ou par la mesure de la libération d'interféron gamma à partir de lymphocytes T stimulés *in vitro* (appelé Interferon Gamma Release Assay, ou IGRA). La mise en évidence d'une sensibilisation à des antigènes de mycobactéries du complexe *tuberculosis* constitue un indice indirect que l'individu a contracté une infection à *M. tuberculosis* après un contact avec un cas de tuberculose contagieuse. Ni le test à la tuberculine ni les tests IGRA ne sont appropriés pour confirmer ou infirmer la maladie tuberculeuse en cas de suspicion radiologique ou clinique. Ils ne sont donc pas indiqués pour confirmer ou exclure une tuberculose dans les cas cliniquement ou radiologiquement suspects. En outre, ils ne permettent pas non plus de distinguer une infection tuberculeuse latente (ITBL) d'une tuberculose déclarée.

Tous les individus qui développent une tuberculose ont été une fois contaminés, et sont porteurs d'une tuberculose latente acquise récemment ou depuis longtemps. Le risque de développer la maladie après une contamination dépend de nombreux facteurs de risque individuels (chapitre 3.2). Pour déterminer l'importance du risque et l'approche thérapeutique appropriée, il est important d'élucider qui sont, parmi les personnes qui ont été exposées à la tuberculose, celles qui l'ont été récemment. Cette situation se rencontre surtout au sein de groupes de population qui présentent un faible risque d'infection et qui n'ont pas été contaminés déjà longtemps auparavant. Actuellement, l'on ne dispose que de tests indirects qui ne permettent pas de mettre en évidence des mycobactéries encore vivantes dans l'organisme. Il est possible qu'une partie des personnes pour lesquelles ces tests indirects sont positifs ne présentent pas d'ITBL, mais une réaction immunitaire prolongée à des mycobactéries tuberculeuses (Lasting Tuberculosis Immune Response) [1].

On dispose aujourd'hui de 2 types de tests pour mettre en évidence une infection tuberculeuse, à savoir le test à la tuberculine et les tests IGRA. L'interprétation des tests et l'approche thérapeutique qui en découle dépendent notamment des facteurs de risque individuels de la personne atteinte.

Figure 1 Principe du test de détection d'une infection tuberculeuse latente

Les deux tests mettent en évidence la libération d'Interféron gamma par les lymphocytes T sensibilisés. Lors du test à la tuberculine, on injecte un mélange de quelque 200 antigènes alors que, pour les tests IGRA, on n'utilise que 2 (ou 3) antigènes spécifiques pour le complexe *tuberculosis* (adapté d'après la réf [2]).



3.1.1 Le test à la tuberculine

3.1.1.1 Principe du test

En Suisse on utilise de manière standard la tuberculine PPD RT23 (PPD signifie «Purified Protein Derivative») du Statens Serum Institut de Copenhague pour les tests à la tuberculine. On effectue le test intradermique selon la technique de Mantoux [3].

On injecte 0,1 ml de la solution de tuberculine PPD RT23, soit 2 unités, par voie intradermique sur la face interne de l'avant-bras au moyen d'une seringue à tuberculine (1 ml) munie d'une aiguille fine (26G) à biseau court, l'orifice de l'aiguille étant dirigé vers le haut. La peau ne doit pas être désinfectée auparavant. L'injection, strictement intradermique, provoque une papule blanche qui disparaît spontanément après quelques minutes. Il ne faut pas mettre de sparadrap sur le site d'injection.

La lecture s'effectue au plus tôt 48 heures mais de préférence 72 heures après l'injection. Le résultat est exprimé par la dimension en millimètres (mm) du diamètre transverse (perpendiculaire à l'axe du bras) de l'induration palpable, sans tenir compte du diamètre d'un éventuel érythème. L'induration doit être clairement reconnaissable, donc nette et présenter une hauteur d'environ 1 mm. Une induration à peine perceptible doit être interprétée comme une réaction douteuse et non pas positive au test. Il convient absolument d'inscrire le résultat en millimètres d'induration. On peut procéder à la lecture de ce test jusqu'à sept jours après l'avoir effectué, en tenant compte cependant du fait que la netteté des bords de l'induration s'atténue à partir du troisième jour déjà. La répétition du test à la tuberculine peut, à elle seule, provoquer une réaction plus prononcée (effet booster).

3.1.1.2 Interprétation du test

La sensibilité et la spécificité du test à la tuberculine ne sont pas satisfaisantes [4]. Le résultat du test à la tuberculine peut apparaître comme faussement positif pour des raisons autres qu'une infection tuberculeuse. Ce résultat peut être dû à une infection par des mycobactéries de l'environnement [5] ou à une vaccination au BCG [6–8] (chapitre 7).

A l'inverse, le résultat peut être faussement négatif en raison d'une déficience passagère de l'immunité cellulaire (par exemple lors d'une infection virale) ou parce que le test est effectué dans un délai trop court après l'exposition à la tuberculose. C'est pour toutes ces raisons que le résultat du test doit toujours être interprété dans le contexte actuel et en tenant compte de l'anamnèse de la personne testée.

Le diamètre à partir duquel un test est considéré comme positif (et donc fait suspecter une possible infection

tuberculeuse) est défini en fonction du risque relatif d'infection dans le groupe de population auquel appartient le sujet testé. Les nouvelles directives internationales (par exemple les directives américaines, anglaises et allemandes) tendent à considérer actuellement toute réaction ≥ 5 mm comme positive [9, 10–13] chez tous les groupes d'âge. Cela s'explique par le fait que la proportion de personnes vaccinées avec le BCG diminue continuellement dans les pays occidentaux. En outre, le risque de réactivation d'une tuberculose existe déjà lorsque le diamètre de l'induration dépasse 5 mm. Précisons qu'un résultat faussement négatif du test à la tuberculine n'exclut pas une infection à *M. tuberculosis* [14]. Chez les personnes qui ont été récemment (<8 semaines) en contact avec un cas de tuberculose contagieuse, le test tuberculinique peut être encore négatif [15, 16].

3.1.1.3 Valeur prédictive du test à la tuberculine

Le risque de réactivation tuberculeuse chez les sujets dont le test à la tuberculine est positif est connu. Il dépend du diamètre de la réaction, de l'âge du sujet, de la qualité des défenses immunitaires ainsi que de l'intensité du contact avec un sujet contagieux et du temps qui s'est écoulé depuis ce contact [17, 18]. Ce risque qui, d'après des estimations portant sur toute la durée de vie, s'élève à quelque 10 % est plus élevé durant les deux premières années qui suivent la contamination et s'abaisse progressivement au cours des années suivantes, jusqu'à se stabiliser après 7 à 10 ans [19]. La plupart des personnes présentant un résultat positif au test n'auront donc jamais la maladie. Parmi les sujets atteints de VIH, seuls des sujets présentant un test positif à la tuberculine ont développé la maladie durant la période d'observation [20]. D'un autre côté, le résultat du test à la tuberculine peut être négatif même chez les malades atteints de tuberculose active.

3.1.2 Tests sanguins (Interferon Gamma Release Assays; IGRA)

3.1.2.1 Principe des tests et caractéristiques techniques

Les tests sont fondés sur la mesure *in vitro* de la libération d'interféron gamma (IFN- γ) par des lymphocytes T stimulés par des peptides (ESAT-6 et CFP-10) qui sont spécifiques aux mycobactéries du complexe *tuberculosis*, mais qui sont absents chez *M. bovis* BCG et chez la plupart des mycobactéries non tuberculeuses [21–23]. Les tests IGRA 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 [24, 25]. Ils présentent l'avantage, par rapport au test à la tuberculine, d'éviter le risque d'un résultat faussement positif en raison d'une vaccination au BCG antérieure [6, 26] ou d'un contact avec des mycobactéries non tuberculeuses [27].

Les résultats des IGRA sont en outre reproductibles sans effet booster et leur interprétation est objective et indépendante du lecteur du test. La stabilité des résultats lorsque les tests sont répétés est satisfaisante [28] mais une injection de tuberculine (THT) peut, après une semaine, provoquer une légère augmentation de l'intensité de la réaction IGRA [29]. C'est pourquoi il est recommandé d'effectuer le test IGRA peu après le test à la tuberculine et de ne pas attendre plusieurs semaines, car le test à la tuberculine peut alors légèrement influencer le résultat.

Les tests IGRA peuvent s'avérer être ininterprétables si le prélèvement ne contient pas de lymphocytes vivants ou que l'on ne peut les stimuler (en raison d'une erreur technique, d'un transport inapproprié ou d'une lymphopénie marquée) [23, 25, 26, 30]. Les valeurs des tests IGRA peuvent s'abaisser spontanément ou après un traitement antituberculeux [27–29]. Le fait que ce phénomène soit lié à une diminution du nombre de mycobactéries vivantes dans l'organisme est contesté [31, 32].

Les tests IGRA montrent, en particulier chez les personnes vaccinées au BCG, une meilleure corrélation avec l'intensité du contact avec la tuberculose que le test à la tuberculine [33–35].

Chez les sujets immunodéficients, on observe une moindre dépendance du nombre de cellules CD4 pour le test IGRA que pour le test à la tuberculine [36–40]. Pour certains groupes de patients (sujets ayant subi une transplantation d'organe, hémopathies malignes), la sensibilité du test à la tuberculine et du test IGRA est abaissée mais, cependant, le test IGRA est plus souvent positif que le test à la tuberculine [41].

Chez les enfants – surtout s'ils ont moins de 5 ans – exposés à la tuberculose ou qui ont développé la maladie, les tests IGRA ne sont pas recommandés, ceci en raison de données insuffisantes (CDC) ou seulement à titre de complément au test à la tuberculine (NICE) [42]. Il existe néanmoins de fréquentes discordances, qui se manifestent en général par un résultat négatif du test IGRA chez un enfant qui présente une réaction positive au test à la tuberculine [43]. Relevons en outre qu'il ne convient pas d'effectuer de tests IGRA (en particulier le QuantiFERON-TB® Gold In-Tube) à la place d'un test à la tuberculine chez les enfants car, pour des raisons physiologiques, le résultat ne peut souvent pas être interprété comme clairement positif ou négatif («résultat indéterminé»), en particulier chez les enfants de moins de 5 ans [43–48].

3.1.2.2 Tests IGRA enregistrés

Deux tests du commerce sont actuellement enregistrés chez Swissmedic et figurent sur la liste d'analyses de l'Office fédéral de la santé publique:

- Le test T-SPOT®.TB
- Le test QuantiFERON-TB® Gold In-Tube

Les tests IGRA sont plus onéreux que les tests à la tuberculine et ne peuvent être effectués que par des laboratoires équipés du matériel nécessaire. Certaines conditions techniques doivent être remplies (prélèvements sanguins de sang veineux dans des tubes spéciaux, transport rapide au laboratoire sans exposition au froid). La prise en charge des coûts par l'assurance de base obligatoire n'est possible que pour des indications cliniques bien définies (chapitre 10).

3.1.2.3 Interprétation du test

Les résultats des tests indiquent la quantité d'interféron gamma libérée au sein d'un prélèvement sanguin (QuantiFERON-TB® Gold In-Tube) ou le nombre de lymphocytes produisant de l'interféron gamma après stimulation (T-SPOT®.TB). Pour les deux méthodes, le résultat est décrit comme étant négatif, positif ou douteux (pas de réaction au contrôle positif ou réaction non spécifique au contrôle négatif ou encore résultat proche du seuil) [49]. Occasionnellement, chez des sujets sains qui présentent une réaction négative au test à la tuberculine, on constate un résultat positif du test IGRA, ce qui est peut-être dû à une plus grande sensibilité du test à la tuberculine (âge du sujet, maladie virale) [50].

3.1.2.4 Valeur prédictive du test IGRA

Contrairement au test à la tuberculine, on ne constate pour les tests IGRA aucun résultat faussement positif dû à l'influence de la vaccination BCG ou de mycobactéries de l'environnement. Un test positif indique donc en pratique une infection tuberculeuse. Le risque d'une atteinte de tuberculose tardive est vraisemblablement plus élevé chez les sujets présentant un test IGRA positif que chez ceux qui ont une réaction positive au test à la tuberculine. Par contre, le risque semble très faible pour les sujets dont le test IGRA est négatif [48, 50].

3.1.2.5 Avantages et inconvénients des test IGRA par rapport au test à la tuberculine

Avantages

- Il n'est influencé ni par le vaccin BCG ni par des mycobactéries non tuberculeuses
- Pas d'effet booster en cas de tests répétés (par exemple chez le personnel de santé)
- Plus faible risque d'erreurs de lecture ou d'erreur systématique
- Pas de résultats faussement positifs, ce qui permet d'éviter des contrôles et des traitements inutiles

Inconvénients

- Nécessité de faire un prélèvement de sang veineux, éventuellement au moyen d'un système de prélèvement spécial
- Temps limité pour la manipulation du prélèvement sanguin, nécessité d'une logistique en matière de transport (température, entreposage)
- La signification des degrés de positivité n'est pas connue
- On connaît mal l'influence du traitement médicamenteux
- On ne connaît pas encore suffisamment l'interprétation d'un test positif en ce qui concerne le risque de développement d'une tuberculose, contrairement au test à la tuberculine

3.1.3 Indications des tests à la tuberculine et des tests IGRA

Les recommandations actuelles (USA, GB, D) concernant l'utilisation de tests indirects pour mettre en évidence une contamination tuberculeuse décrivent toutes les mêmes limites de la sensibilité de ces tests, qu'il s'agisse du test à la tuberculine ou du test IGRA [10, 12, 42]. Cela implique que tant le résultat du test à la tuberculine que ceux des tests IGRA peuvent, en cas de tuberculose latente ou d'une tuberculose active, s'avérer faussement

négatifs. Les tests IGRA présentent, en raison de l'absence de réactivité croisée, une plus haute spécificité que le test à la tuberculine, en particulier chez les sujets vaccinés au BCG. Selon les recommandations actuelles du Center for Disease Control (CDC) [42], tant le test à la tuberculine que les tests IGRA peuvent être utilisés chez des adultes en bonne santé. Les tests IGRA ne sont pas recommandés pour les enfants, surtout s'ils ont moins de 5 ans, parce qu'on ne dispose pas pour l'instant de données suffisantes, parce que les enfants présentent une immaturité immunologique liée à l'âge et que les taux de résultats indéterminés est significativement plus élevé. Par conséquent, et de concert avec le National Institute for Clinical Excellence (NICE) [10], il est recommandé en Suisse, de manière générale, d'utiliser en premier recours le test à la tuberculine, les tests IGRA constituant un second recours chez les sujets âgés de plus de 12 ans avec un résultat positif au test à la tuberculine. Cette manière de procéder en deux étapes permet de confirmer l'infection tuberculeuse et d'éviter d'inutiles traitements de l'ITBL. Elle s'avère en outre une stratégie efficiente en matière de coût [51, 52]. Sur la base de nouvelles études, il est recommandé d'effectuer les tests IGRA également chez les sujets de moins de 12 ans présentant une réaction à la tuberculine d'un diamètre ≥ 5 mm [13].

Le test à la tuberculine et les tests IGRA peuvent contribuer à mettre en évidence une infection tuberculeuse chez les sujets suivants:

	Test à la tuberculine	Tests IGRA
Sujets ayant eu un contact avec un patient tuberculeux contagieux (enquête d'entourage, exposition professionnelle)	Oui, en tenant compte de l'âge et de l'intervalle entre le contact et le test (conversion). Des tests à la tuberculine répétés peuvent aboutir à une réaction faussement positive (effet booster)	En cas de réaction positive au test à la tuberculine, afin d'exclure une réaction faussement positive (chapitre 3.1.1)
Sujets présentant une réaction positive au test à la tuberculine sans que l'on connaisse le moment de la conversion du Mantoux	Non	En vue d'exclure un résultat faussement positif du test à la tuberculine (chapitre 3.1.1)
Sujets immunodéficients Sujets pour lesquels un traitement immunosuppresseur est prévu ou est en cours (transplantation, traitement anti-TNF- α)	Les tests IGRA sont plus souvent positifs que les tests à la tuberculine. Les deux tests peuvent présenter des résultats faussement négatifs.	

3.2 Facteurs de risque d'infection tuberculeuse

Le test à la tuberculine et les tests IGRA visent à identifier les sujets qui présentent une infection tuberculeuse latente – et donc un risque accru de présenter plus tard une tuberculose déclarée – et chez qui l'on peut diminuer le risque de déclaration de la maladie grâce à un traitement de l'ITBL. Cela concerne les sujets ayant eu récemment un contact avec un sujet tuberculeux contagieux, les sujets immunosupprimés (immunosuppression naturelle, médicamenteuse ou virale) ainsi que les sujets dont la profession les met en contact avec des personnes tuberculeuses non traitées.

Le risque de contamination dépend naturellement de la probabilité du contact avec un sujet tuberculeux. Il dépend, d'une part, de la concentration de bactéries dans l'air à proximité de la personne atteinte et, d'autre part, de l'intensité ainsi que de la durée du contact [17, 53, 54]. Les facteurs suivants influent sur le risque de contamination et doivent être pris en considération lors de l'organisation d'une enquête d'entourage (chapitre 3.3):

3.2.1 Facteurs de risque concernant le sujet atteint

3.2.1.1 Extension de la maladie

Seule la tuberculose des voies respiratoires est contagieuse. La formation d'aérosols de bacilles tuberculeux intervient par la toux, la conversation, les éternuements ou le chant [55, 56]. Les expectorations expulsées par la toux, qu'elles soient spontanées ou induites, qui contiennent des mycobactéries visibles à l'examen microscopique direct [57] sont donc particulièrement contaminantes. Les sécrétions bronchiques obtenues par une méthode invasive (bronchoscopie) et qui sont positives à la microscopie peuvent constituer un indice de l'infectiosité, mais aucune étude ne le prouve clairement. Les cas où seule la culture ou l'amplification moléculaire (p. ex. PCR) est positive doivent être considérés comme moins contagieux [58, 59]. Chez les patients présentant des cavernes pulmonaires, l'examen microscopique des expectorations est le plus souvent positif.

3.2.1.2 Proximité de l'exposition au sujet atteint

La cohabitation dans le même logement, et en particulier dans la même chambre que le cas index, constitue un risque majeur. Dans l'environnement de ces patients, l'infection peut toucher jusqu'à la moitié des personnes en contact [57, 60, 61] et les examens permettent parfois de déceler d'autres cas de tuberculose [60]. L'élément déterminant est la combinaison entre la durée du contact et une aération insuffisante. Une exposition longue ou répétée dans une pièce non aérée augmente le risque de contamination. En revanche, une contamination en plein air est très improbable.

3.2.1.3 Durée de l'exposition au sujet atteint

Le risque infectieux augmente avec la durée d'exposition. On considère, sur la base d'études faites au sujet de contamination en milieu fermé, qu'une contagion est possible lorsqu'une personne est en contact étroit pendant une durée totale de huit heures avec une personne tuberculeuse dont les expectorations sont positives [35, 62, 63].

Les personnes qui ont été en contact proche avec un sujet tuberculeux peu contagieux (seulement culture et/ou amplification moléculaire positives) peuvent être contaminées s'il y a exposition de plus longue durée (>40 heures au total) [58, 64, 65].

Dans des cas beaucoup plus rares, un contact bref mais intense peut engendrer un risque élevé de contracter une infection tuberculeuse (personnel exposé pendant une bronchoscopie, une autopsie ou des soins dentaires) [66].

3.2.2 Facteurs de risque pour les sujets ayant été en contact avec une personne contagieuse

Certaines personnes sont particulièrement en danger et risquent de développer une tuberculose en cas de contamination. C'est pourquoi, lors d'une enquête d'entourage, il convient de commencer par les personnes qui, en raison de leur jeune âge ou de leur état immunitaire, sont les plus susceptibles de développer la maladie. Le facteur le plus connu susceptible de provoquer une tuberculose après une contamination est l'infection VIH, mais il existe d'autres formes d'immunosuppression, spontanée ou provoquée par des médicaments, qui doivent bien sûr être prises en considération. Le risque est également plus élevé chez les enfants de moins de 5 ans, chez qui une exposition de faible intensité peut déjà provoquer la maladie [17, 67, 68].

3.3 Enquête d'entourage

L'enquête d'entourage vise à identifier d'autres personnes atteintes ou récemment contaminées [69, 70]. L'enquête d'entourage constitue par conséquent une deuxième mesure importante – outre le traitement de la personne atteinte – et peut permettre d'éviter la dissémination de la maladie au sein d'une population [65].

Indications à la mise en route d'une enquête d'entourage

- Cas index atteint d'une tuberculose pulmonaire dont l'expectoration ou le LBA est positif à l'examen microscopique direct (S+)
- Cas index atteint d'une tuberculose pulmonaire dont l'expectoration ou le LBA est positif uniquement à la culture (C+) ou dans un test d'amplification génétique (enquête d'entourage limitée aux proches contacts et aux enfants en bas âge)

3.3.1 Marche à suivre dans les cas normaux

En Suisse, ce sont les Médecins cantonaux qui sont responsables des enquêtes d'entourage [71]. La décision d'effectuer cette enquête se fonde sur les informations fournies par le laboratoire et le médecin qui ont annoncé le cas. L'annonce d'un cas de tuberculose au Médecin cantonal (chapitre 6) constitue par conséquent une première étape sur laquelle on se fonde pour déterminer les étapes suivantes. Les enquêtes d'entourage devraient être organisées par du personnel dûment formé et expérimenté (Ligues pulmonaires cantonales, services du Médecin cantonal) et effectuées en étroite collaboration avec le médecin traitant.

Les personnes chargées de l'enquête d'entourage établissent une liste précise avec le sujet index, en connaissance de ses données médicales (copie de la déclaration, chapitre 6). Sur cette liste doivent figurer toutes les personnes qui ont été en contact avec le sujet atteint au cours des deux à trois mois avant le début du traitement antituberculeux [65].

Si le sujet atteint vit dans un cadre institutionnel (hôpital, EMS, centre d'accueil pour immigrants), la liste est établie en collaboration avec le sujet atteint et une des personnes responsables de l'institution [72]. La liste doit être établie dans les meilleurs délais (dans les jours qui suivent le diagnostic) afin que l'enquête d'entourage puisse être planifiée en tenant compte des facteurs de risque énoncés plus haut [73]. Il arrive que cette procédure mette sur la piste d'un autre cas infectieux. Dans ce contexte, la période d'apparition des symptômes et l'intensité du contact sont cruciaux. Selon la provenance de la personne atteinte, il conviendra de faire appel à un interprète communautaire ayant les connaissances linguistiques et culturelles nécessaires.

Il convient d'enquêter auprès des personnes suivantes:

- Les personnes qui ont été en contact très étroit avec le sujet atteint (membres de la famille)

- Les personnes qui se sont régulièrement tenues dans la même pièce que le sujet atteint
- Les personnes qui ont été exposées plus de huit heures (cumulées) à un sujet atteint présentant des expectorations positives ou plus de 40 heures à un sujet dont seule la culture des prélèvements était positive
- Les personnes qui ont été exposées brièvement mais intensément

Les personnes exposées qui doivent être examinées immédiatement et en priorité – indépendamment de l'intensité et de la durée du contact – sont les enfants de moins de 12 ans et les personnes immunodéficientes. Il convient dans ce contexte de les soumettre sans tarder à un examen médical. Toutes les autres personnes seront examinées huit semaines après le dernier contact avec le sujet atteint [63, 65].

Les personnes ayant eu les contacts les plus étroits avec le sujet atteint subiront d'abord un test à la tuberculine. Si le résultat du test est positif, il sera confirmé par un test IGRA (cf. algorithme en page 32). Seules les personnes contaminées devront subir des examens complémentaires et bénéficieront d'un éventuel traitement (excepté les enfants de moins de 5 ans). Les indications et les valeurs de référence du test à la tuberculine et du test IGRA figurent au chapitre 3.1.3. Selon les résultats des examens effectués sur les personnes qui ont été en contact le plus étroit avec le sujet atteint, on étendra les examens à un cercle de personnes plus étendu. On peut illustrer cela par l'image de cercles concentriques partant du sujet atteint. Plus le cercle s'élargit, moins l'exposition a été intense.

L'enquête d'entourage se poursuit de cercle concentrique en cercle concentrique aussi longtemps que l'on découvre des sujets contaminés.

Les enfants atteints de tuberculose ne sont en règle générale pas contagieux, d'autant qu'ils ne présentent pas de cavernes et que plus ils sont jeunes, moins ils expectorent (phénomène physiologique). Chez un enfant atteint de tuberculose, il convient par contre de toujours rechercher la source de la contagion, à savoir un adulte tuberculeux avec lequel il a été en contact.

Les personnes exposées qui sont considérées comme infectées en raison d'un test à la tuberculine ou d'un test IGRA positif et celles qui présentent des symptômes doivent subir un examen médical. D'une manière générale, une radiographie thoracique est indiquée chez les personnes contaminées. Son objectif est d'exclure une tuberculose active qui devrait être traitée par un traitement standard. Si la radiographie thoracique est anormale ou que le sujet présente des symptômes faisant

suspecter une tuberculose, deux analyses des expectorations à la recherche de mycobactéries doivent être effectuées. Il est par conséquent déconseillé d'effectuer une radiographie thoracique avant même de disposer du résultat du test à la tuberculine ou du test IGRA. Le cliché thoracique n'aide pas à poser un diagnostic chez les personnes asymptomatiques dont le test à la tuberculine reste négatif (sauf chez les patients VIH). Les examens cliniques et de laboratoire tels que l'hémogramme, la vitesse de sédimentation (VS), etc. ne sont pas pertinents chez les sujets contaminés.

Il convient d'informer le sujet vraisemblablement contaminé qu'il risque de développer la maladie plus tard et de lui proposer un traitement de l'infection tuberculeuse latente [74, 75].

3.3.2 Situations particulières

3.3.2.1 Nouveau-nés et enfants âgés de moins de 12 ans

Les nouveau-nés et les enfants âgés de moins de 5 ans présentent un risque accru de développer une forme grave de tuberculose (méningite tuberculeuse, tuberculose miliaire), ceci avant que l'infection puisse être décelée. C'est pourquoi l'on recommande chez eux, outre des tests précoces, un traitement préventif immédiat (chapitre 3.6.1.2).

Pour les enfants de plus de 5 ans, le risque d'évolution vers la maladie est bien moindre. Pour ce groupe d'âge, il convient d'effectuer immédiatement un test à la tuberculine. Si le diamètre de l'induration est inférieur à 5 mm, il faut répéter le test après huit semaines. Si le second test montre une conversion et que l'on peut exclure une tuberculose active, il est recommandé d'instaurer un traitement de l'ITBL (chapitre 3.6.1.2).

3.3.2.2 Recherche de la source de contamination (recherche centripète)

Dans certains cas, en particulier chez les enfants, il peut être nécessaire, après avoir diagnostiqué la maladie, de rechercher la source de la contamination. Une radiographie thoracique doit être effectuée chez les personnes de l'entourage immédiat (pas de test à la tuberculine ni de test IGRA). En cas d'altérations suspectes, il convient d'effectuer une analyse bactériologique des expectorations.

3.3.2.3 Examens en milieu hospitalier

Certains cas de tuberculose sont découverts au cours d'une hospitalisation, ce qui constitue un risque de contamination du personnel hospitalier, des visiteurs et des autres patients. Dans un tel cas, une enquête d'entourage doit être effectuée par le département compétent de l'hôpital, en accord avec le Médecin cantonal. Si l'hôpital ne dispose pas d'un tel département, c'est le Médecin cantonal qui mandate en règle générale la Ligue pulmo-

naire cantonale pour procéder à l'enquête d'entourage. Dans ce contexte, il convient d'apporter une attention particulière à une possible contamination tuberculeuse de patients immunodéficients.

3.3.2.4 Examens en milieu scolaire

La découverte d'un cas de tuberculose dans une école suscite toujours beaucoup de questions, de craintes et de sentiments d'insécurité, et ce tant chez les élèves que chez leurs parents et les enseignants. L'organe responsable doit prendre tous ces éléments en considération lors de l'organisation de l'enquête d'entourage. Il doit s'assurer en particulier (en accord avec le Médecin cantonal et la direction de l'établissement scolaire) que soit diffusée une information objective portant sur la maladie, la situation épidémiologique et les mesures prises, éventuellement en faisant appel aux médias.

3.3.2.5 Examens chez les passagers de vols aériens

Il est possible d'être contaminé lors d'un voyage. Une directive de l'OMS à ce sujet se limite aux vols aériens, même si l'aération dans les avions modernes est très bonne, comparée à celle d'autres moyens de transport [76]. Il convient de clarifier la situation pour les passagers exposés lors de vols au long cours (8 heures et plus) qui remontent à moins de trois mois. Les passagers des +/-2 rangées autour du sujet index seront examinés. La directive la plus récente en la matière de l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) est plus restrictive [77]. Il faut en effet qu'il existe des indices de contamination parmi les passagers qui ont voyagé à proximité et le sujet contaminé doit présenter un résultat positif à l'examen microscopique d'un prélèvement respiratoire. En Suisse, on suit en général la directive de l'ECDC. La limitation à trois mois après le vol énoncée par les deux directives susmentionnées se fonde surtout sur des considérations pratiques. Il est vrai aussi que cette limite peut être dépassée, d'autant plus que dans notre pays, les résultats de l'enquête d'entourage concernant le premier cercle ne sont souvent accessibles qu'après plusieurs semaines. C'est l'Office fédéral de la santé publique qui est l'interlocuteur désigné des autorités sanitaires en Suisse et à l'étranger ainsi que de la compagnie aérienne concernée.

3.4 Examen préventif des sujets immunodéficients ou immunosupprimés en vue d'un éventuel traitement ITBL

Les sujets immunodéprimés courent un risque beaucoup plus élevé de développer une tuberculose après une infection à *M. tuberculosis* que les sujets immunocompétents. Un test à la tuberculine [20] ou un test IGRA [78]

positif chez un sujet VIH positif (séropositif) pose donc l'indication au traitement ITBL après exclusion d'une tuberculose active. Par ailleurs, les personnes chez qui l'on prévoit un traitement immunosuppresseur (inhibiteurs TNF- α , transplantation, chimiothérapie oncologique) courent également un risque accru de réactivation d'une ITBL. Nombre d'entre eux souffrent d'une autre maladie de base ou suivent un traitement qui peut modifier le résultat du test à la tuberculine ou du test IGRA. Chez les sujets immunodéficients, les tests IGRA sont plus souvent positifs que les tests à la tuberculine [3, 20, 37]. Si, chez les sujets immunodéficients [59, 60, 79, 80], il était autrefois recommandé d'effectuer un test à la tuberculine, aujourd'hui, on lui préférera en règle générale des tests IGRA.

3.5 Examen préventif chez le personnel en contact avec des malades tuberculeux pour des raisons professionnelles

3.5.1 Examen médical d'embauche

Il est recommandé, lors de l'examen médical d'embauche, de préciser l'état tuberculinique des personnes qui, de par leur profession (tableau 3.1), sont susceptibles d'être exposées à des malades tuberculeux afin de permettre une comparaison ultérieure en cas d'exposition documentée à la tuberculose.

Si l'examen lors de l'entrée en service est négatif, il conviendra de décider de répéter le test (par exemple annuellement) en fonction du degré de risque [81]. Il est par ailleurs indiqué d'effectuer un test après un contact avec un sujet souffrant d'une tuberculose contagieuse, ceci afin d'élucider s'il y a eu contamination [82, 84].

Vu la grande proportion de tests tuberculiques faussement positifs dans le personnel soignant – dont une grande partie a été vaccinée au 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 IGRA ou d'effectuer d'emblée un test IGRA [10, 84].

Chez les sujets dont un test tuberculinique positif n'est pas confirmé par un test IGRA (faux positif), il est indiqué de répéter ultérieurement uniquement le test sanguin IGRA en vue du suivi du traitement.

Il n'y a pas d'indication à répéter un test tuberculinique ou IGRA positif.

3.5.2 Examens de contrôle

Les personnes qui, de par leur profession, entrent en contact avec des sujets tuberculeux, en particulier avant que le diagnostic soit posé, présentent un risque accru de contamination. Il s'agit essentiellement des personnes travaillant dans le domaine de la santé (par exemple en pneumologie ou infectiologie) [66, 85, 86], mais aussi des travailleurs sociaux en contact avec des groupes de personnes à haut risque (par exemple les requérants d'asile provenant de pays à haute prévalence). Il convient donc de procéder à des contrôles réguliers chez les personnes particulièrement exposées afin de détecter une éventuelle infection tuberculeuse dans les meilleurs délais [81, 87, 88].

Tableau 3.1 Lieux et circonstances à risque de contact avec un malade tuberculeux [81]

Services d'urgences et d'admissions des grands hôpitaux
Départements ou divisions de pneumologie (en particulier lors des bronchoscopies et de l'induction des expectorations)
Thérapies respiratoires produisant des aérosols
Services pour patients tuberculeux
Unités de soins intensifs
Services des maladies infectieuses
Instituts d'anatomo-pathologie/méxico-légaux (autopsies)
Laboratoires de microbiologie (mycobactériologie)
Service des urgences (secouristes/ambulanciers)
Centres spécialisés pour patients séropositifs
Centres pour personnes toxico-dépendantes
Centres d'enregistrement et de procédure de la Confédération pour les requérants d'asile
Autres organes

Algorithme de l'enquête d'entourage cf. page 32

Voir aussi:

- Déroulement d'une enquête d'entourage (chapitre 9)
- Formules modèles pour une enquête d'entourage (chapitre 11)
- Traitement de l'infection tuberculeuse latente (chapitre 3.6)

3.6 Traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITBL)

L'objectif du traitement de l'ITBL est d'éliminer les mycobactéries qui peuvent survivre dans un organisme après une infection [4, 70, 89]. Le traitement approprié de l'ITBL permet, dans 90 % des cas, d'éviter l'apparition ultérieure d'une tuberculose [89–92]. Toutefois, une réinfection après une nouvelle exposition reste possible. Il est démontré que le traitement de l'ITBL est rentable dans certaines situations bien déterminées [75].

L'indication à un traitement de l'ITBL dépend de l'état clinique (âge du patient, facteurs de risque de réactivation de la maladie, durée de l'infection) et de l'ampleur de la réaction au test à la tuberculine ou au test IGRA. Chez les adultes, l'infection tuberculeuse doit, dans la mesure du possible, être démontrée par le biais d'un test IGRA avant l'instauration d'un traitement de l'ITBL, ceci afin d'éviter des examens et un traitement inutiles en raison d'un résultat faussement positif au test à la tuberculine [93] (chapitre 3.1.1). Un traitement de l'ITBL ne doit être prescrit que si l'on a pu exclure une tuberculose active par des examens radiologiques et bactériologiques appropriés (chapitre 4).

3.6.1 Indications au traitement de l'ITBL

Le traitement est indiqué chez les personnes récemment infectées (chez qui il existe un risque accru de réactivation dans les premières années après l'infection) et les personnes qui, en raison de l'existence d'une autre maladie, présentent un risque accru de tuberculose.

Les risques de réactivation figurent en ordre décroissant sur la liste ci-dessous:

3.6.1.1 Patients séropositifs (VIH positifs)

Lorsque ces sujets sont infectés par une mycobactérie du complexe *tuberculosis*, ils présentent un risque accru de développer par la suite une tuberculose active. C'est pourquoi ils devraient recevoir un traitement de l'ITBL [94, 95]. Un traitement de l'ITBL après un contact avec un sujet atteint de tuberculose contagieuse avec un résultat négatif au test à la tuberculine [96] ou au test IGRA est controversé.

3.6.1.2 Personnes se trouvant dans l'entourage d'un sujet atteint de tuberculose contagieuse

Nouveau-nés: en cas d'exposition avérée, les nouveau-nés doivent être immédiatement examinés et traités. Il est judicieux de demander le conseil d'un spécialiste. Les enfants doivent être protégés par un traitement si leur mère souffre de tuberculose pulmonaire.

Enfants (de l'âge de 1 mois à ≤5 ans): il convient de prescrire une chimiothérapie préventive à l'isoniazide après avoir exclu une tuberculose active (chapitre 4). En présence d'une conversion du second test effectué après huit semaines (chapitre 3.6.1.3), il convient d'effectuer des examens complémentaires pour confirmer ou infirmer une tuberculose et d'instaurer le traitement qui convient. Chez les enfants présentant une conversion, si l'examen clinique n'est pas concluant, il convient d'instaurer un traitement prophylactique (INH) de l'ITBL. S'il n'y a pas de conversion après huit semaines, le traitement prophylactique peut être arrêté.

Enfants (de 5 à 12 ans): si le diamètre de l'induration du premier ou du second test à la tuberculine est supérieur à 5 mm et que l'on peut exclure une tuberculose active, il est recommandé d'instaurer un traitement de l'ITBL.

Sujets âgés de plus de 12 ans ayant été exposés: un traitement de l'ITBL est recommandé – mais toujours après avoir exclu une tuberculose active – si le résultat du test antérieur à la tuberculine n'est pas connu et que l'induration lors du test effectué huit semaines après le dernier contact est ≥ 5 mm, ou encore si le résultat du test IGRA est positif. Si l'on connaît la réaction au test antérieur et qu'elle n'a pas changé après l'exposition au sujet contagieux, il n'est pas nécessaire d'instaurer un traitement de l'ITBL. S'il s'agit d'un sujet de moins de 35 ans ou s'il existe un risque de réactivation de la tuberculose, on peut envisager un traitement de l'ITBL.

3.6.1.3 Conversion récente du test à la tuberculine en présence d'une radiographie thoracique normale

Une augmentation de la taille de l'induration de plus de 10 mm lors du test à la tuberculine dans les deux années précédentes est considérée comme une conversion et peut être un signe d'infection tuberculeuse. Relevons que cette augmentation n'est pas rare chez les sujets vaccinés au BCG; il convient alors d'effectuer un test IGRA pour confirmer cette suspicion. Dans de tels cas, la question du contact probable ou avéré avec une source d'infection est plus importante que celle d'une vaccination antérieure au BCG. Si le résultat d'un test IGRA effectué dans le cadre d'un contrôle (par exemple pour le personnel des hôpitaux qui a été exposé à un cas de tuberculose) est positif, il peut être le signe d'une contamination. Il convient d'élucider la situation au cas par cas (recherche de facteurs augmentant le risque de développer ultérieurement une tuberculose).

Pour des raisons biologiques (réaction immunologique) et logistiques (délais souvent dépassés et coûts), on n'effectue un seul contrôle huit semaines après le dernier contact avec le sujet tuberculeux. Tout résultat positif au test à la tuberculine doit autant que possible être confirmé par un

test IGRA avant l'instauration d'un traitement de l'ITBL. Si, pour des raisons d'assurance, la conversion du test à la tuberculine doit être confirmée chez une personne à risque en raison de sa profession, le test effectué lors de l'entrée en fonction du collaborateur (test à la tuberculine avec confirmation par un test IGRA ou par un test IGRA seul) sert de test de référence [81] (chapitre 3.5).

3.6.1.4 Sujets présentant un foyer radiologique résiduel

Chez les personnes présentant un foyer pulmonaire compatible avec une ancienne tuberculose non traitée, il existe un risque accru de réactivation de la maladie. Ce risque peut être abaissé par un traitement de l'ITBL [89, 91, 97]. Si l'on suspecte une tuberculose active, il convient d'effectuer un examen bactériologique et d'instaurer un traitement combiné comme pour une tuberculose, jusqu'au résultat de la culture. Si ce résultat est positif ou que l'on observe une régression des lésions radiologiques sous traitement, ce dernier doit être poursuivi jusqu'à son terme. Dans le cas contraire, on peut passer à une monothérapie (chapitre 3.6.2.1) ou arrêter le traitement, pour autant toutefois qu'une trithérapie vienne d'être suivie pendant deux mois au moins.

3.6.1.5 Autres personnes présentant des facteurs de risque accrus de réactivation d'une tuberculose

Il existe un risque accru [65] (chapitre 2, tableau 2.1) chez les sujets présentant une réaction de 5 mm et plus au test à la tuberculine ou une réaction positive au test IGRA et simultanément

- une silicose, un diabète, une insuffisance rénale (avec hémodialyse) ou une perte pondérale significative, ou
- un traitement stéroïdien à hautes doses sur le long terme (équivalent à >15 mg de prednisone/jour durant plus de trois semaines), ou
- un traitement immunosuppresseur.

Les fumeurs présentent un risque plus élevé de réactivation de la tuberculose que les non-fumeurs [98–100]. Pour les sujets sous traitement immunosuppresseur, par exemple après une transplantation ou un traitement par inhibiteurs TNF- α , certains auteurs recommandent d'instaurer un traitement en présence d'une réaction au test à la tuberculine de 5 mm et plus [69, 79, 80]. La mise en évidence par un test IGRA est recommandée afin d'éviter de devoir procéder à un traitement inutile.

En cas d'immunosuppression (médicamenteuse ou non), la sensibilité du test diagnostique de l'ITBL diminue, ce qui implique qu'un test négatif n'exclut nullement une ITBL.

Si une personne immunosupprimée est en contact avec un tuberculeux déclaré, ou provient d'un pays à haute prévalence de tuberculose ou est porteuse de changements radiologiques suspects de tuberculose, on peut

également envisager un traitement préventif sans preuve formelle de l'ITBL. Un traitement de l'ITBL n'élimine certes pas complètement le risque de la réactivation de tuberculose, mais le risque diminue néanmoins [101, 102].

3.6.1.6 Sujets âgés de moins de 35 ans

Pour les sujets faisant une réaction à la tuberculine de ≥ 10 mm et présentant un cliché thoracique normal, certains auteurs recommandent un traitement de l'ITBL même chez les personnes vaccinées au BCG, surtout lorsqu'un contact antérieur avec un sujet tuberculeux est plausible (par exemple enfants nés dans un pays à haute incidence de tuberculose) [4]. Il convient de confirmer la suspicion par un test IGRA.

3.6.1.7 Sujets âgés de plus de 35 ans

On peut envisager un traitement de l'ITBL chez les personnes présentant des facteurs de risque de réactivation tuberculeuse ou dont la réaction positive à la tuberculine a été confirmée par un test IGRA. Il convient de tenir compte de l'augmentation du risque d'effets secondaires avec l'âge [103].

3.6.2 Protocoles de traitement de l'infection tuberculeuse latente

3.6.2.1 Schéma thérapeutique recommandé

Isoniazide, en une seule prise journalière: 5 mg/kg (10 mg/kg chez les enfants en bas-âge, chapitre 4) jusqu'à une dose maximale de 300 mg pendant neuf mois, indépendamment du status VIH [90]. Un traitement de six mois permet une diminution significative du risque de réactivation, mais toutefois moindre qu'avec un traitement de 12 mois [104]. La recommandation usuelle de faire un traitement de neuf mois repose sur un équilibre coûts/bénéfices [105]. Il convient d'administrer simultanément de la vitamine B6 en cas de grossesse, d'éthylisme, de sous-alimentation, d'infection VIH, de pathologies chroniques du foie ainsi que chez les nourrissons allaités.

3.6.2.2 Schémas thérapeutiques alternatifs

Rifampicine: 10 mg/kg/jour (au maximum 600 mg/jour) pendant quatre mois. Il a été démontré dans un groupe de patients souffrant de silicose que le traitement à la rifampicine était tout aussi efficace que le traitement à l'isoniazide [106, 107]. Il semble que ce traitement soit mieux suivi et mieux supporté que le traitement à l'isoniazide. Les coûts de ces traitements sont comparables [108–110]. Actuellement, c'est souvent le traitement à la rifampicine qui est prescrit aux patients pour lesquels le suivi thérapeutique peut poser problème (par exemple chez les migrants et les migrantes). Il conviendra toutefois de tenir compte de possibles contre-indications ainsi que des interactions avec d'autres médicaments (tels que contraceptifs oraux, méthadone ou anticoagulants).

Prise **quotidienne** d'isoniazide et de rifampicine pendant trois mois. Ce schéma thérapeutique est proposé dans les recommandations britanniques (www.nice-org), même si sa validité n'est pas encore suffisamment documentée et qu'il ne se fonde que sur une étude [111]. Deux études effectuées chez des enfants ont montré un excellent taux de succès [112, 113].

On peut administrer aux patients qui présentent un risque élevé de tuberculose et chez qui on suspecte une compliance thérapeutique médiocre un traitement contrôlé (directly observed preventive treatment, DOPT) à l'isoniazide à raison de deux doses hebdomadaires pendant neuf mois: enfants 20–40 mg/kg; adultes 15 mg/kg (au maximum 900 mg par dose).

Un traitement de l'ITBL à la rifampicine et au pyrazinamide a été utilisé en raison de son efficacité et de sa courte durée (deux mois seulement) [114, 115], mais il n'est plus conseillé actuellement en raison de ses graves effets secondaires, en particulier pour les patients VIH [116].

3.6.2.3 Schéma de traitement de l'ITBL après contact avec un cas de tuberculose multirésistante

On ne peut recourir à un traitement de l'ITBL à l'isoniazide et à la rifampicine pour les bactéries multirésistantes qui sont, par définition, au moins résistantes à ces deux molécules. Du fait qu'il n'existe aucune étude prospective sur les autres options thérapeutiques, le traitement de l'ITBL chez les personnes contaminées est donc empirique [105, 117]. Il existe par ailleurs de grandes différences entre les diverses recommandations existantes [118]. Si un traitement de l'ITBL revêt un caractère d'urgence, on recommande alors de traiter pendant six mois au moyen d'une association de deux médicaments dont l'efficacité contre la tuberculose du patient à l'origine de la contamination est démontrée, par exemple, prise simultanée d'éthambutol et de pyrazinamide ou d'éthambutol et une quinolone [103, 106]. Comme autre solution possible, on peut attendre en observant l'évolution.

3.6.2.4 Interactions et effets secondaires

Il est impératif de procéder à un contrôle clinique mensuel afin de s'assurer de la compliance du patient, qu'il prend correctement ses médicaments et qu'il les tolère bien, puis de rechercher d'éventuels effets secondaires (perte d'appétit, nausées, vomissements, urines foncées, ictère, troubles neurologiques). L'hépatite médicamenteuse et la neuropathie périphérique sont des effets secondaires bien documentés, mais qui restent rares [119]. Le risque de complications augmente avec l'âge et avec la durée du traitement [120], mais il semble avoir diminué au cours de ces 30 dernières années [121].

Il convient de mesurer les transaminases avant le début du traitement afin d'exclure un problème hépatique non encore diagnostiqué. En l'absence de signes cliniques d'effets secondaires, il n'est pas nécessaire de procéder à un contrôle mensuel des transaminases ni chez l'adulte ni chez les enfants asymptomatiques. Une élévation passagère des transaminases (jusqu'à cinq fois la norme) n'a rien d'inhabituel et ne justifie pas la cessation précoce du traitement de l'ITBL. Toutefois, il convient dans ce cas d'effectuer des contrôles plus fréquents [122].

3.6.2.5 Compliance au traitement de l'ITBL

Une des difficultés les plus fréquentes concernant le traitement de l'ITBL consiste à motiver un sujet qui ne présente pas de symptômes apparents à suivre le traitement pendant plusieurs mois. L'utilité immédiate du traitement est, il est vrai, peu concrète du fait qu'il s'agit de minimiser des risques futurs. Une bonne compliance est donc d'autant plus importante que l'effet préventif du traitement ne peut être obtenu que si une certaine proportion des médicaments est absorbée (au moins 80 %) [89]. Des effets secondaires peuvent survenir même pendant un traitement de courte durée. La compliance thérapeutique varie selon les groupes de population (entre 13 et 89 % selon une récente méta-analyse où l'on a pris pour dénominateur les «traitements commencés» mais pas les «sujets a priori réticents au traitement») [123]. On observe une meilleure compliance pour les traitements de courte durée (rifampicine pendant quatre mois) que pour ceux de longue durée (isoniazide durant neuf mois) [98, 112]; dans ce contexte, la motivation tant du personnel soignant que des sujets traités est importante [124]. Il n'est pas possible de prévoir le degré de compliance thérapeutique; toutefois, certains critères tels que la régularité des consultations de contrôle influent sur le succès thérapeutique [125]. Une surveillance directe de la prise des médicaments ne se justifie en règle générale qu'exceptionnellement (par exemple au sein d'institutions avec du personnel d'encadrement).

Références

- 1 Mack U, Migliori GB, Sester M et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33(5):956–973.
- 2 Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356(9235):1099–1104.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT. Identification of tuberculous infected. Dual tests and density of reaction. *Am Rev Respir Dis* 1973;108(6):1334–1339.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: 2006.
- 11 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.
- 12 Diel R, Forssbohm M, Loytved G et al. [Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose]. *Pneumologie* 2007.
- 13 Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and Positive Predictive Value of a Whole-Blood IGRA for Developing Active TB – An Update. *Am J Respir Crit Care Med* 2010.
- 14 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.
- 15 Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. 1 ed. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
- 16 Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):15–21.
- 17 Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick DM, Fitzgerald JM. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(9):1014–1020.
- 18 Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick D, Fitzgerald JM. Risk factors for developing tuberculosis: a 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(9):1112–1119.
- 19 Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350(20):2060–2067.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 Dheda K, Chang JS, Kim LU et al. Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005;5(6):324–325.
- 23 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.
- 24 Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149(3):177–184.
- 25 Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):736–742.
- 26 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.
- 27 Detjen AK, Keil T, Roll S et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):322–328.

- 28 Detjen AK, Loebenberg L, Grewal HM et al. Short-term Reproducibility of a Commercial Interferon-gamma Release Assay. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(8):1170–75.
- 29 van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS ONE* 2009;4(12): e8517.
- 30 Beffa P, Zellweger A, Janssens JP, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Indeterminate test results of T-SPOT.TB performed under routine field conditions. *Eur Respir J* 2008;31(4):842–846.
- 31 Andersen P, Doherty TM, Pai M, Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends Mol Med* 2007;13(5):175–182.
- 32 Pai M, O'Brien R. Serial testing for tuberculosis: can we make sense of T cell assay conversions and reversions? *PLoS Med* 2007;4(6):e208.
- 33 Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S, de Senarclens 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.
- 34 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.
- 35 Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest* 2009;135(4):1010–1018.
- 36 Dheda K, Lalvani A, Miller RF et al. Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS* 2005;19(17):2038–2041.
- 37 Rangaka MX, Diwakar L, Seldon R et al. Clinical, immunological, and epidemiological importance of antituberculosis T cell responses in HIV-infected Africans. *Clin Infect Dis* 2007;44(12):1639–1646.
- 38 Mandalakas AM, Hesselring AC, Chegou NN et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(4):417–423.
- 39 Karam F, Mbow F, Fletcher H et al. Sensitivity of IFN-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection is retained in HIV-infected patients but dependent on HIV/AIDS progression. *PLoS ONE* 2008;3(1):e1441.
- 40 Karam Bechara J, Sosa R, Naime Libien JE, Posada Maldonado EE. [Tuberculous meningitis: a 10-year analysis at the «Dr. Federico Gomez» Children's Hospital of Mexico]. *Salud Publica Mex* 1991;33:70–76.
- 41 Richeldi L, Losi M, D'Amico R et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest* 2009; 136(1):198–204.
- 42 Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium Tuberculosis Infection – United States 2010. *MMWR* 2010;59, RR-5 (25 June):1–26.
- 43 Connell TG, Ritz N, Paxton GA, BATTERY JP, Curtis N, Ranganathan SC. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. *PLoS ONE* 2008;3(7):e2624.
- 44 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.
- 45 Nicol MP, Davies MA, Wood K et al. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. *Pediatrics* 2009;123(1):38–43.
- 46 Bergamini BM, Losi M, Vaienti F et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2009;123(3):e419–e424.
- 47 Hausteiner T, Ridout DA, Hartley JC et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(8):669–673.
- 48 Powell DA. Interferon gamma release assays in the evaluation of children with possible Mycobacterium tuberculosis infection: a view to caution. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(8):676–677.
- 49 Nienhaus A, Schablon A, Diel R. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection-analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS ONE* 2008; 3(7):e2665.
- 50 Diel R, Goletti D, Ferrara G et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent M. tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37(1):88–99.
- 51 Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006;28:45–50.
- 52 Pooran A, Booth H, Miller RF et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulm Med* 2010;10:7.

- 53 Beggs CB, Noakes CJ, Sleigh PA, Fletcher LA, Siddiqi K. The transmission of tuberculosis in confined spaces: an analytical review of alternative epidemiological models. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(11):1015–1026.
- 54 Riley RL. The contagiousness of tuberculosis. *Schweiz Med Wochenschr* 1983;113:75–79.
- 55 Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev Tuberc* 1954;69(5):724–732.
- 56 Meijer J, Barnett GD, Kubik A, Styblo K. Identification of sources of infection. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1971;45:5–50.
- 57 Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50(1):90–106.
- 58 Behr MA, Warren SA, Salamon H et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;353(9151):444–449.
- 59 Paranjothy S, Eisenhut M, Lilley M et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from 9 year old child with pulmonary tuberculosis and negative sputum smear. *BMJ* 2008;337:a1184.
- 60 Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008;8(6):359–368.
- 61 Zangger E, Gehri M, Krahenbuhl JD, Zuberbuhler D, Zellweger JP. Epidemiological and economical impact of tuberculosis in an adolescent girl in Lausanne (Switzerland). *Swiss Med Wkly* 2001;131(27–28):418–421.
- 62 Kenyon TA, Valway SE, Ihle WW, Onorato IM, Castro KG. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during a long airplane flight. *N Engl J Med* 1996;334:933–938.
- 63 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.
- 64 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.
- 65 Erkens C, Kamphorst M, Abubakar I et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Resp J*. 2010; 36(4):925–949.
- 66 Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med* 2006;3(12):e494.
- 67 Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005;26(2):295–312.
- 68 Nakaoka H, Lawson L, Squire SB et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9):1383–1388.
- 69 American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 2):S221–S247.
- 70 Hopewell PC. Targeting tuberculosis prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2017–2018.
- 71 Département fédéral de l'intérieur. Loi fédérale sur les épidémies. Loi du 18 déc. 1970.
- 72 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.
- 73 Althaus F, Hudelson P, Domenig D, Green AR, Bodenmann P. Compétence transculturelle et pratique médicale. *Swiss Medical Forum* 2010; 10(5):79–83.
- 74 Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006;6(11):710–725.
- 75 Diel R, Schaberg T, Loddenkemper R, Welte T, Nienhaus A. Enhanced cost-benefit analysis of strategies for LTBI screening and INH chemoprevention in Germany. *Respir Med* 2009;103(12):1838–1853.
- 76 World Health Organization. Tuberculosis and air travel. Guidelines for prevention and control. WHO/HTM/TB/2008.399.
- 77 European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Guidance. Risk assessment guidelines for diseases transmitted on aircraft. Part 2: Operational guidelines for assisting in the evaluation of risk for transmission by disease. Stockholm 2009.
- 78 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.
- 79 Beglinger C, Dudler J, Mottet C et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly* 2007;137(43–44):620–622.
- 80 Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ et al. The risk of tuberculosis related to TNF antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010.
- 81 Jost M, Merz B, Ruedger M et al. Tuberculose am Arbeitsplatz, Gefährdung und Prävention. 2nd edition ed. SUVA Luzern: 2010.
- 82 Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-17):1–141.

- 83 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.
- 84 Nienhaus A, Schablon A, Bacle CL, Siano B, Diel R. Evaluation of the interferon-gamma release assay in healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81(3):295–300.
- 85 Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann Intern Med* 1996;125(10):826–834.
- 86 Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part II. *Ann Intern Med* 1996;125(11):917–928.
- 87 Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(6):593–605.
- 88 Schablon A, Harling M, Diel R, Nienhaus A. Risk of latent TB infection in individuals employed in the healthcare sector in Germany: a multicentre prevalence study. *BMC Infect Dis* 2010;10:107–17.
- 89 Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(12):1352–1364.
- 90 Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane review). Oxford: The Cochrane Library, 1999 Issue 4.
- 91 Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res* 1970;17:28–106.
- 92 Dooley KE, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection: challenges and prospects. *Clin Chest Med* 2005;26(2):313–26.
- 93 Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Cost-effectiveness of Interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2007;30(2):321–332.
- 94 Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3.
- 95 Grant AD, Charalambous S, Fielding KL 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.
- 96 Gordin FM, Matts JP, Miller C et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 1997;337(5):315–320.
- 97 Norregaard J, Heckscher T, Viskum K. Abacillary pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990;71:35–38.
- 98 Pai M, Mohan A, Dheda K et al. Lethal interaction: the colliding epidemics of tobacco and tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(3):385–391.
- 99 Slama K, Chiang CY, Enarson DA et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(10):1049–1061.
- 100 Bothamley GH. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? *Thorax* 2005; 60(7):527–528.
- 101 Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009;161(4):797–800.
- 102 Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P et al. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):1952–1956.
- 103 Salpeter SR, Sanders GD, Salpeter EE, Owens DK. Monitored isoniazid prophylaxis for low-risk tuberculin reactors older than 35 years of age: a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1997;127:1051–1061.
- 104 Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1986;255:1579–1583.
- 105 Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10):847–850.
- 106 Hong Kong Chest Service TRCM. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36–41.
- 107 Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, Stout JE. Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(11):1055–1060.
- 108 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.
- 109 Page KR, Sifakis F, Montes de OR et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1863–1870.

- 110 Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):670–676.
- 111 Sterling TR. New approaches to the treatment of latent tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29(5):532–541.
- 112 Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007;45(6):715–722.
- 113 Bright-Thomas R, Nandwani S, Smith J, Morris JA, Ormerod LP. Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid chemoprophylaxis for the treatment of latent tuberculosis infection in children. *Arch Dis Child* 2010;95(8):600–602.
- 114 Narita M, Kellman M, Franchini DL, McMillan ME, Hollender ES, Ashkin D. Short-course rifamycin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection in patients with HIV infection: the 2-year experience of a comprehensive community-based program in Broward County, Florida. *Chest* 2002;122(4):1292–1298.
- 115 Gordin F, Chaisson RE, Matts JP et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA* 2000;283(11):1445–1450.
- 116 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.
- 117 Passannante MR, Gallagher CT, Reichman LB. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis. A delphi survey. *Chest* 1994;106:431–434.
- 118 Cain KP, Nelson LJ, Cegielski JP. Global policies and practices for managing persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(3):269–274.
- 119 Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:991–1001.
- 120 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.
- 121 Snider DE, Jr., Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:494–497.
- 122 Patel AN, McKeon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculous drugs. *Drug safety* 1995;12:1–25.
- 123 Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(11):1235–1254.
- 124 Racine-Perreaud E, Zellweger JP. Chimiothérapie antituberculeuse préventive chez 250 patients du Dispensaire antituberculeux de Lausanne. *Schweiz med Wschr* 1994;124:705–11.
- 125 Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, Menzies D. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(5):551–559.

4 Diagnostic de la maladie

Le diagnostic de la tuberculose active repose sur la mise en évidence de mycobactéries du complexe *tuberculosis* («complexe MTB») dans des prélèvements (expectorations ou autres) et donc d'un cas de tuberculose confirmée. Ni l'examen clinique ni la radiologie ne permettent d'apporter la preuve formelle de la présence d'une tuberculose active (on parle alors de cas suspect ou de cas non confirmé).

Le test à la tuberculine ou les nouveaux tests IGRA (chapitre 3) fournissent des indices d'une infection à MTB mais ne permettent pas de poser un diagnostic d'une tuberculose active.

4.1 Recherche passive et active de la maladie

Par recherche passive, on entend la recherche de la maladie chez des individus qui ont spontanément recours au médecin en raison de leurs symptômes. C'est ce qui se passe en règle générale.

Par opposition, on entend par recherche active une série d'examens effectués indépendamment des symptômes. En Suisse, ces examens ne sont effectués que pour les groupes de population qui présentent une prévalence élevée en comparaison de la population générale. Ils sont efficaces dans la mesure où il est possible d'atteindre la totalité du groupe-cible (chapitre 8).

Dans les pays industrialisés, on effectue en premier lieu une radiographie thoracique qui, si elle est pathologique, est suivie d'analyses bactériologiques.

4.2 Radiologie

Les anomalies visibles sur le cliché thoracique constituent le signe le plus probant de la présence d'une tuberculose et, s'il s'agit d'une tuberculose, leur extension est corrélée au résultat des examens bactériologiques des expectorations [1].

Des infiltrats unilatéraux des lobes supérieurs ou des segments apicaux du lobe inférieur, en particulier si l'on constate des cavernes ou une image miliaire, sont également évocateurs d'une tuberculose. Un cliché radiologique normal s'observe rarement en cas de tuberculose avérée, en pratique seulement dans la tuberculose primaire et chez les sujets immunodéficients. Les individus atteints de sida présentent le plus souvent une image radiologique atypique avec des adénopathies hilaires et médiastinales unilatérales ainsi que des infiltrats dans les zones moyennes et inférieures des poumons, 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 et, d'autre part, en raison de la mauvaise reproductibilité de la lecture entre divers observateurs, et même lors de la relecture par le même observateur [2]. De nouvelles analyses ont cependant montré que les constats radiolo-

Tableau 4.1 Classification des cas selon des critères diagnostiques (selon l'OMS)

Cas confirmé	Présence démontrée de mycobactéries du complexe MTB dans les prélèvements; ou présence démontrée de BAAR (bacilles acido-alcool-résistants) à l'examen microscopique avec simultanément mise en évidence de la présence de séquences d'acides nucléiques spécifiques au MTB dans les prélèvements.
Cas vraisemblable (diagnostic sans preuve bactériologique)	L'examen clinique est compatible avec une tuberculose et il existe d'autres indices de la maladie (par exemple des indices radiologiques et/ou la mise en évidence de la présence de BAAR ou d'une PCR positive).

giques étaient fiables et permettaient la détection de la tuberculose avec un degré élevé de certitude. Toutefois, l'aspect radiologique ne permet pas de distinguer les cas de tuberculose en activité bactériologique des cas anciens, inactifs ou déjà traités [3, 4].

4.3 Prélèvement d'échantillons

Pour le diagnostic de la tuberculose, il est très important d'effectuer des prélèvements d'un organe atteint. Pour ce qui est de la tuberculose pulmonaire, le prélèvement d'expectorations – de préférence le matin à jeun, au lever – est indispensable, car il fournit une indication sur le caractère infectieux du cas. Bien que la plupart des patients souffrant d'une tuberculose à un stade avancé présentent une toux productive et soient donc en mesure de fournir des expectorations, ce n'est pas toujours le cas lorsque la maladie est à un stade moins avancé, et ce même s'il existe des signes déjà visibles à la radiographie. Par ailleurs, certains patients ne sont, pour des raisons psychologiques ou culturelles, pas capables d'expectorer. Il convient de donner au patient des instructions adaptées [5], éventuellement en recourant à un physiothérapeute [6]. L'induction d'expectorations par le biais d'un aérosol d'eau salée hypertonique (additionnée de salbutamol) [7, 8] est une alternative aux expectorations produites spontanément. Cette manière de procéder est aussi appropriée pour les enfants en bas âge [9] et permet souvent d'éviter d'effectuer une bronchoscopie [6, 10, 11]. Chez les enfants en bas âge, les prélèvements dans le suc gastrique ont aussi fait leurs preuves. En pratique, on prélève trois jours de suite du suc gastrique par tubage gastrique sur le patient à jeun, puis on neutralise le prélèvement [7].

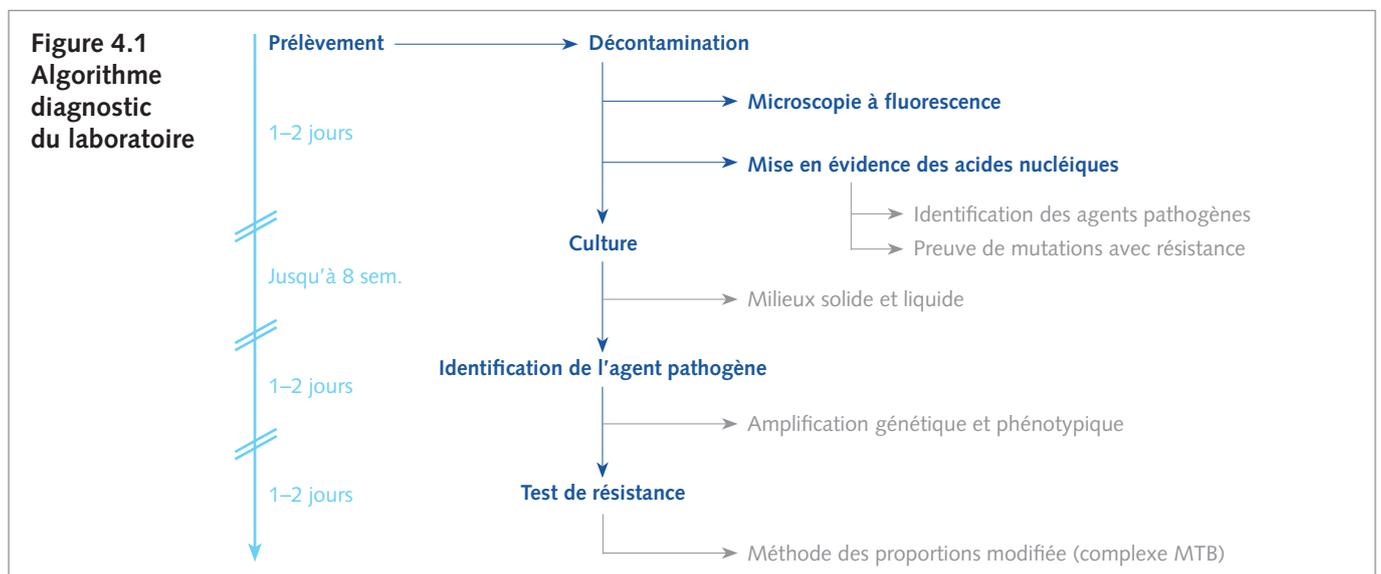
4.4 Microbiologie

Le diagnostic d'une tuberculose active est posé en apportant la preuve de la présence de mycobactéries du complexe *tuberculosis* («complexe MTB») dans un prélèvement. Cette mise en évidence peut être apportée par une méthode génético-moléculaire et/ou par les cultures. La présence de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) ne suffit pas à elle seule à apporter la preuve que l'on est en présence d'une tuberculose.

4.4.1 Bactériologie

Le genre *Mycobacterium* englobe actuellement plus de 130 espèces connues. Font partie des mycobactéries du complexe MTB: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* et *M. bovis* BCG (souche vaccinale), *M. caprae*, *M. canettii*, *M. microti* et *M. pinnipedii*. Les autres espèces du genre *Mycobacterium* font partie des mycobactéries non-tuberculeuses (MNT ou NTM).

La différence entre les complexes MTB et NTM a une importance épidémiologique, clinique et thérapeutique [12–14]. Concernant les NTM à prendre en considération pour le diagnostic différentiel en Suisse, il s'agit de mycobactéries qui apparaissent de manière ubiquitaire et qui ne sont pas forcément pathogènes pour l'être humain. Les organes touchés sont très fréquemment les poumons et les ganglions lymphatiques. Des infections disséminées surviennent, spécialement chez les personnes immunocompromises. L'évaluation de la pertinence clinique de la mise en évidence de NTM repose sur des critères cliniques et microbiologiques. Le traitement se fonde sur les recommandations publiées ou sur les rapports d'expériences. Un test de résistance n'est que rarement



indispensable en cas de présence de NTM, ce qui n'est pas le cas pour les MTB [13, 14].

D'une manière générale, il existe deux NTM importants, bien que très rarement observés en Suisse, à savoir le *Mycobacterium leprae*, agent pathogène de la lèpre [15], et le *Mycobacterium ulcerans*, agent pathogène de l'ulcus tropicum (ulcère de Buruli) [16].

4.4.2 Diagnostic microbiologique

La figure 4.1 présente, à titre d'exemple, un algorithme de laboratoire classique concernant les différentes étapes de l'analyse des prélèvements et leur déroulement dans le temps (axe temps). On constate alors que l'on obtient les résultats de la microscopie et de l'amplification des acides nucléiques (test moléculaire) en un à deux jours ouvrables après l'arrivée des prélèvements au laboratoire. Par contre, la mise en évidence de mycobactéries dans les cultures peut demander plusieurs semaines.

Dès sa réception, le prélèvement est homogénéisé, les éventuelles mycobactéries qu'il contient sont enrichies par centrifugation et la flore d'accompagnement est tuée (on appelle cela une «décontamination»). L'échantillon ainsi obtenu («sédiment») constitue le matériel de base utilisé pour les autres analyses microbiologiques [17].

4.4.2.1 Mise en évidence de l'agent pathogène par microscopie

La mise en évidence de bacilles acido-alcool-résistants intervient par le biais d'un colorant fluorescent (auramine) ou par une coloration de Ziehl-Nielsen. La limite de détection microscopique se situe à environ 10^4 germes par millilitre de prélèvement [18]; par conséquent, une microscopie négative n'exclut aucunement l'existence d'une tuberculose ou d'autres mycobactéries. Les patients chez qui une tuberculose vient d'être découverte et chez qui on a démontré la présence de BAAR dans les expectorations (autrefois, on appelait ce stade «tuberculose ouverte») sont contagieux pour leur environnement et doivent être placés en isolement [12].

4.4.2.2 Mise en évidence génético-moléculaire d'agents pathogènes et de résistances

La mise en évidence génético-moléculaire rapide d'acides nucléiques de MTB fait aujourd'hui partie intégrante de l'élucidation microbiologique lors d'une suspicion clinique de tuberculose active; il convient alors d'analyser au moins un prélèvement respiratoire par la méthode génético-moléculaire [19]. Il existe aussi aujourd'hui, en plus des méthodes dites in-house, divers systèmes [20] commerciaux, dont les caractéristiques de performances peuvent être directement demandées aux laboratoires qui les proposent. De manière générale cependant, la méthode génético-moléculaire montre une sensibilité

quelque peu inférieure à celle de la culture, qui continue d'être l'examen de choix.

Pour les MTB, le phénotype résistant est, en règle générale, associé à des mutations qui peuvent être mises en évidence par séquençage des gènes mycobactériens respectifs ou par sonde ADN. Les tests [16] disponibles sur le marché présentent des performances variées (que l'on doit alors demander aux laboratoires en question) et répondent en gros simultanément aux deux questions suivantes: le MTB peut-il être mis en évidence dans le prélèvement? Et, dans l'affirmative, existe-t-il une résistance, par exemple à la rifampicine? Depuis peu, ces tests sont complétés par un système PCR aux caractéristiques de performances remarquables [21] en temps réel, intégré, flexible et rapide, développé pour l'analyse des expectorations. L'analyse demande deux heures et donc un peu moins qu'une analyse microscopique effectuée dans les règles de l'art, mais elle donne des résultats notablement plus concrets (chapitre 4.4.2.3). Ces systèmes génético-moléculaires modernes réduisent donc considérablement le temps nécessaire à l'identification d'isolats de MTB résistants. En ce qui concerne la mise en évidence génético-moléculaire de mutations résistantes, il ne s'agit cependant que d'une constatation *indirecte* au sujet du phénotype sensible ou résistant; cette constatation doit être confirmée par une recherche conventionnelle de résistances (voir ci-dessous).

4.4.2.3 Synopsis: interprétation des premiers résultats de laboratoire

On obtient en règle générale les résultats des examens microscopiques et des tests génético-moléculaires après un à deux jours ouvrables (figure 4.1). Ils peuvent donc fournir rapidement des indications utiles et contribuer à prendre une décision concernant la marche à suivre [19]. Toutefois, ces résultats ont évidemment un caractère provisoire et devront bien entendu être confirmés par les résultats des cultures et des tests de résistance (chapitres 4.4.2.4–6).

4.4.2.4 Mise en évidence de l'agent pathogène par culture

La mise en évidence de mycobactéries par culture inclut aujourd'hui, de manière standard, l'inoculation sur milieu solide et liquide. Non seulement ces derniers sont plus sensibles, mais ils permettent une croissance plus rapide des cultures que les milieux solides traditionnels. Relevons que les procédures en matière de cultures visant à la mise en évidence de MTB sont optimisées. C'est pourquoi certaines données sur le contexte clinique de l'examen peuvent être décisives pour la réussite de l'analyse microbiologique, en particulier lorsqu'il s'agit de mettre en évidence des mycobactéries à croissance difficile (notamment *M. marinum*, *M. haemophilum* et autres).

A Mise en évidence d'agents pathogènes

Microscopie	Examens biologiques moléculaires	Interprétation
POSITIF	POSITIF	Probable tuberculose, instauration de l'antibiothérapie antituberculeuse*
Négatif	POSITIF	Appréciation clinique: convient-il d'effectuer d'autres examens? S'il est plausible – sur la base des informations à disposition – que l'on soit en présence d'une tuberculose, un traitement antituberculeux* doit être instauré. Si l'analyse génético-moléculaire (répétée sur 2 échantillons au moins) est probante, il est probable que l'on est en présence d'une tuberculose même en cas de microscopie négative. Un traitement antituberculeux* doit alors être instauré.
POSITIF	Négatif	Les examens de laboratoire excluent-ils une inhibition de la réaction d'amplification dans les prélèvements du patient (au besoin, on demandera des précisions au laboratoire)? Si ce n'est pas le cas, le résultat génético-moléculaire n'est pas valide. Dans l'affirmative, la marche à suivre dépend de l'appréciation clinique. Convient-il d'effectuer d'autres examens? Une infection à mycobactéries non-tuberculeuses (NTM) est-elle plausible? Un traitement antituberculeux doit-il quand même être instauré?
Négatif	Négatif	Appréciation clinique: convient-il d'effectuer d'autres examens? S'il est peu plausible – sur la base des informations à disposition – que l'on soit en présence d'une tuberculose, il convient d'effectuer un diagnostic différentiel et d'explorer d'autres pistes; une tuberculose ne peut cependant être totalement exclue.

* en se fondant sur les résultats de la recherche de mutations résistantes (cf. ci-dessous)

B Elucidation de la résistance

Mutations du gène rpoB	Interprétation
Non démontrée	Résistance à la rifampicine et donc MDR-TB peu vraisemblable; instauration du traitement standard avec quatre médicaments (isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide).
DÉMONTRÉE	Résistance à la rifampicine et donc MDR-TB vraisemblable; le traitement standard avec quatre médicaments (HREZ) est insuffisant. Il est hautement recommandé de consulter un expert dans le traitement de la MDR-TB.

MDR-TB: Multidrug-resistant tuberculosis (chapitre 5.5.11)

4.4.2.5 Identification de mycobactéries mises en évidence par les cultures

L'identification de mycobactéries mises en évidence par les cultures intervient par les méthodes phénotypiques et/ou génético-moléculaires. Les méthodes phénotypiques demandent beaucoup de temps. Elles sont donc de plus en plus remplacées par les méthodes génético-moléculaires. Au nombre des exceptions, citons l'analyse

des acides mycoliques de mycobactéries par chromatographie en phase liquide à haute performance (high performance liquid chromatography HPLC) [22] et par la mise en évidence, par immunochromatographie, de MPT64, un antigène produit par le complexe MTB lors de la croissance en milieu de culture [23]. Alors que la HPLC permet l'identification en un jour de la plupart des mycobactéries cliniquement pertinentes, la mise en évi-

dence de l'antigène MPT64 permet l'identification du complexe MTB en 15 minutes seulement. Les méthodes génético-moléculaires d'identification incluent de plus en plus, outre le séquençage partiel ou total d'un [24] ou de plusieurs gènes dit «house-keeping» (notamment le gène rRNA 16S, le gène 65kD *hsp*), des tests du commerce qui permettent l'identification de mycobactéries par sondes ADN [20]. Alors qu'aucun de ces tests n'identifie de manière erronée un MTB comme étant une NTM, il est arrivé, à l'inverse, qu'une NTM soit décrite comme un complexe MTB. C'est surtout dans des domaines où il existe encore des incertitudes taxonomiques (par exemple pour le complexe *M. avium* ou le groupe *M. fortuitum*) que le recours à de telles méthodes de test peut mener à des erreurs d'identification. De plus, certaines méthodes n'identifient pas avec certitude toutes les espèces de mycobactéries [25].

4.4.2.6 Test de résistance

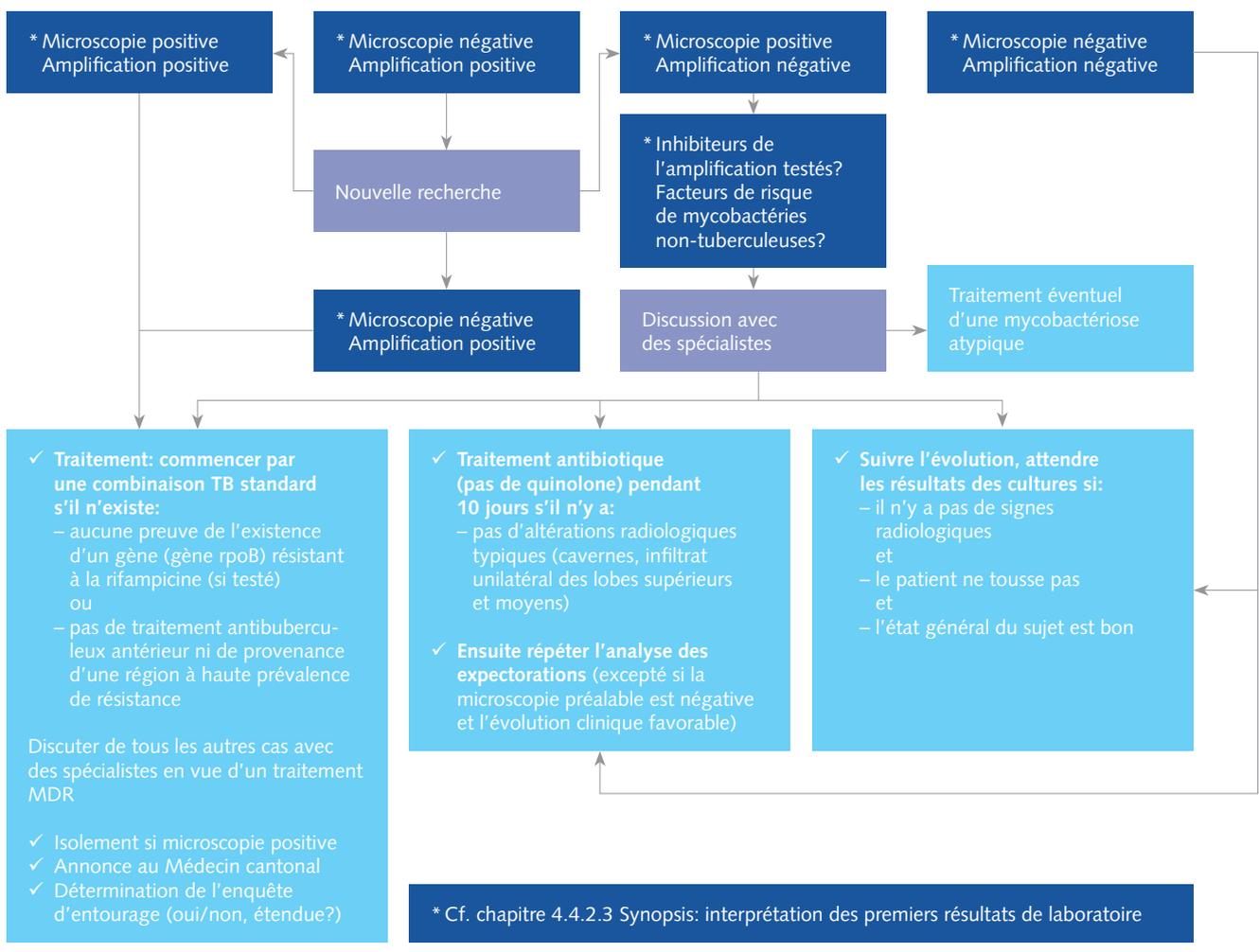
Après la mise en évidence de mycobactéries du complexe MTB, il est obligatoire d'effectuer des tests de résistance, au moins aux médicaments antituberculeux de premier choix (isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide). Les résultats de ces tests doivent être annoncés à l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Ils permettent la surveillance de la situation en matière de résistances et servent de base pour la mise à jour des recommandations concernant le traitement empirique en Suisse. Les laboratoires envoient les isolats du complexe MTB résistant à la rifampicine au Centre national des mycobactéries pour une typisation génético-moléculaire (chapitre 6.2). Il est ainsi possible de disposer précocement d'indices de l'existence de chaînes d'infection éventuelles et d'empêcher autant que possible la dissémination de souches multirésistantes (chapitre 5.5.11).

Tuberculose des poumons: élucidation et traitement

La présence d'un interprète est-elle nécessaire en vue de l'anamnèse?

- Toux? Durant deux semaines ou davantage? Expectoration? Tabagisme?
- Perte de poids au cours des derniers mois?
- Sueurs nocturnes? Douleurs au niveau du thorax?
- Provenance? Flux migratoire (requérants d'asile «sortant du lot»)
- Cas de tuberculose dans un contexte social?
- Diagnostic antérieur? Traitement antérieur? Durée?

- Radiographie du thorax
- Prélèvement des expectorations lorsque la radiographie du thorax présente des anomalies ou en cas de forte suspicion de tuberculose (instruction, accompagnement). Si possible une expectoration matinale, au besoin inhalation d'une solutinsaline (à 3 %, aérosol)
- Mandat au laboratoire: recherche de mycobactéries du complexe TB et de résistances possibles (mises en évidence microscopique et préparation de cultures d'au moins un prélèvement: méthode d'amplification génétique et test de résistance moléculaire)
- Lorsqu'une expectoration induite n'est pas possible et qu'il existe une forte suspicion de tuberculose: bronchoscopie



Références

- 1 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.
- 2 Toman K. Mass radiography in tuberculosis control. *WHO Chronicle* 1976;30:51–57. Diagnostik der Erkrankung 4 Seite 30 Handbuch Tuberkulose I Mai 2007 Lungenliga Schweiz.
- 3 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.
- 4 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 Khan MS, Dar O, Sismanidis C, Shah K, Godfrey-Faussett P. Improvement of tuberculosis case detection and reduction of discrepancies between men and women by simple sputum-submission instructions: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9577):1955–1960.
- 6 Bell DJ, Dacombe R, Graham SM et al. Simple measures are as effective as invasive techniques in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(1):99–104.
- 7 Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Clin Infect Dis* 2007; 44(11):1415–1420.
- 8 Chang KC, Leung CC, Yew WW, Tam CM. Supervised and induced sputum among patients with smear-negative pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 2008; 31(5):1085–1090.
- 9 Zar HJ et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365:130–134.
- 10 Hatherill M, Hawkrigde T, Zar HJ et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 2009;94(3):195–201.
- 11 Morse M, Kessler J, Albrecht S et al. Induced sputum improves the diagnosis of pulmonary tuberculosis in hospitalized patients in Gaborone, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(11):1279–1285.
- 12 American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376–1395.
- 13 Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:906–910.
- 14 Griffith DE et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367–416.
- 15 <http://www.who.int/wer/2008/wer8333.pdf>
- 16 <http://www.who.int/buruli/en>
- 17 Kent PT, Kubica GP. 1985. Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.
- 18 Groothuis DG, Yates MD, ed. Diagnostic and Public Health Mycobacteriology. 2nd ed., 1991. Bureau of Hygiene and Tropical Diseases. London, England.
- 19 CDC. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR* 2009;58:7–10.
- 20 Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;1–9.
- 21 Boehme CC et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005–1015.
- 22 Butler WR, Guthertz LS. Mycolic acid analysis by High-Performance Liquid Chromatography for identification of *Mycobacterium* species. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:704–726.
- 23 Park Y et al. Evaluation of an immunochromatographic assay kit for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2009;47:481–4.
- 24 Rogall T et al. Differentiation of *Mycobacterium* species by direct sequencing of amplified DNA. *J Gen Microbiol* 1990;136:1915–1920.
- 25 Tortoli E et al. Commercial DNA probes for mycobacteria incorrectly identify a number of less frequently encountered species. *J Clin Microbiol* 2010;48:307–310.

5 Traitement de la tuberculose

Lorsque la tuberculose est traitée correctement, il est possible:

- d'éviter des décès dus à la maladie;
- de guérir les personnes atteintes;
- de freiner la transmission de mycobactéries de personnes tuberculeuses à des personnes saines;
- d'empêcher qu'apparaissent des mycobactéries résistantes qui peuvent engendrer des échecs de traitement ou des récédives.

Du point de vue de la santé publique, le traitement de patients contagieux est donc la mesure la plus efficace et la meilleure prévention de la tuberculose. Il est du devoir de la santé publique de s'assurer que les sujets tuberculeux sont traités. En Suisse, cette tâche est du ressort des cantons. Les principes de traitement font d'ailleurs partie d'une stratégie recommandée par l'OMS pour lutter contre la tuberculose [1]. L'objectif de cette stratégie est de guérir, dans le monde entier, 85 % des cas de tuberculose avec expectorations positives. En cas de traitement non approprié (par exemple dosage insuffisant des médicaments ou association médicamenteuse inappropriée), les agents pathogènes naturellement résistants aux médicaments antituberculeux peuvent se multiplier, muter et devenir résistants à plusieurs antibiotiques. Ce risque justifie les principes fondamentaux de traitement de la tuberculose. Tous les principes exposés dans le présent chapitre correspondent aux Directives 2010 de l'OMS [1] ainsi qu'aux standards internationaux de traitement de la tuberculose [2].

Principes fondamentaux de traitement de la tuberculose

- Traitement intensif au stade initial de la maladie avec une combinaison de plusieurs antituberculeux, l'objectif étant d'abaisser rapidement le nombre de mycobactéries.
- Traitement sur le long terme afin d'éliminer les mycobactéries résiduelles à croissance lente également là où les médicaments ne pénètrent pas de manière optimale.
- Sélection de combinaisons fixes de médicaments qui simplifie le traitement en vue d'augmenter la compliance du patient. Lorsque l'on prescrit plusieurs substances isolées, le patient risque de ne pas prendre tous les médicaments ou de combiner les médicaments de manière inappropriée, ce qui augmente le risque de résistance des germes pathogènes aux médicaments.
- S'assurer que les médicaments sont pris, en recourant dans certaines circonstances à des mesures supplémen-

taires telles que la prise surveillée des médicaments (DOT, chapitre 5.7.2) ou à des mesures de soutien (par exemple prise en charge des frais de transport, bon pour repas).

La présence d'une éventuelle souche de mycobactéries résistante à un ou plusieurs médicaments antituberculeux – par exemple en raison d'un traitement antérieur de la tuberculose ou parce que le patient provient d'une région à haut taux de résistance aux antituberculeux (chapitre 1) – est déterminante dans le choix de l'association de médicaments.

5.1 Examens préalables au traitement

Evaluation du risque de résistance aux médicaments

Il convient de toujours vérifier si le patient a déjà suivi un traitement antituberculeux auparavant, d'où le patient provient et s'il a séjourné dans des régions à haut risque de contamination par des mycobactéries résistantes (prison, pays à haute prévalence, pays à haute prévalence de résistances multiples [selon les données de l'OMS] [3]).

Recherche de mycobactéries

Avant d'instaurer un traitement antituberculeux, il est indispensable de rechercher et d'identifier le micro-organisme en cause ainsi que d'effectuer des tests appropriés pour déterminer sa sensibilité aux médicaments. En Suisse, toutes les cultures ayant mis en évidence des mycobactéries subissent un test de sensibilité aux principaux antituberculeux. Lorsqu'il existe une suspicion fondée de résistance à des médicaments, il convient de faire effectuer par un laboratoire spécialisé des tests de sensibilité de la mycobactérie identifiée aux antituberculeux de réserve. On peut recourir à une analyse génétique (chapitre 4.4.2.4).

Examens sanguins

Il est recommandé d'effectuer un dosage initial des transaminases et de la créatinine en prévision d'éventuels effets secondaires du traitement. En cas de suspicion d'une hépatite (anamnèse ou origine), il convient de rechercher les marqueurs des hépatites B et C. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, on examinera la clairance de la créatinine. Les autres examens de laboratoire n'ont qu'une valeur indicative et n'ont pas d'influence sur le schéma de traitement choisi.

Test VIH

La co-infection VIH/tuberculose est grevée d'une mortalité élevée et d'un risque important de rechute, sans compter que l'on observe plus souvent des effets indésirables et des interactions médicamenteuses en cours de traitement chez les sujets séropositifs. Par ailleurs, les personnes tuberculeuses séropositives souffrent souvent de formes disséminées de la tuberculose, respectivement de formes pour lesquelles le résultat est négatif à l'examen microscopique direct. Voilà pourquoi il est recommandé de procéder à un test VIH **chez tous** les patients atteints de tuberculose.

5.2 Médicaments antituberculeux

Les quatre médicaments antituberculeux majeurs sont

- isoniazide = INH ou H
- rifampicine = RMP ou R
- pyrazinamide = PZA ou Z
- éthambutol = EMB ou E

L'isoniazide (H) et la rifampicine (R) sont de puissants bactéricides actifs contre tous les types de mycobactéries tuberculeuses (complexe *M. tuberculosis*). L'éthambutol (E) est un bactériostatique. Le pyrazinamide (Z) est actif en milieu acide et agit efficacement contre les bacilles intracellulaires. Associé à trois autres antituberculeux majeurs, Z permet d'abrèger la durée du traitement. La pénétration des antituberculeux dans les méninges et le liquide céphalorachidien est limitée. Cette pénétration est bonne pour H et Z, moins bonne pour R et E, qui pénètrent surtout lorsque les méninges sont enflammées ou lors des stades précoces de la maladie. Ces propriétés pharmacocinétiques ont été déterminantes pour définir les schémas thérapeutiques actuellement standardisés par catégories de cas [4–6].

La posologie des médicaments antituberculeux figure dans le tableau 5.1.

5.3 Catégories de traitement et schémas de traitement standard

Plusieurs protocoles de traitement efficaces ont été validés [5–8]. L'OMS recommande d'appliquer une stratégie de traitement standardisée à laquelle la plupart des pays se sont ralliés [1]. Les directives suisses concordent avec les recommandations européennes [9], britanniques [10] et américaines [11, 12], ainsi qu'avec les directives de l'International Union against Tuberculosis and Lung Disease (L'Union) [13].

Le traitement de la tuberculose nécessite l'administration de plusieurs médicaments pendant plusieurs mois afin d'éradiquer totalement les mycobactéries présentes dans l'organisme et de 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 de traitement dépend de l'existence d'un traitement antituberculeux antérieur chez le patient. En effet, les patients qui ont déjà été traités présentent un risque plus élevé d'infections à mycobactéries résistantes [1, 14]. Le chapitre 5.5 ci-après traite des cas spéciaux en matière de traitement.

Le schéma standard et le traitement intermittent (chapitre 5.4) sont appropriés pour les infections dues aux mycobactéries du complexe *M. tuberculosis*, mais pas pour les infections à mycobactéries non tuberculeuses. A noter que *M. bovis* présente en général une résistance naturelle au pyrazinamide.

Tableau 5.1 Posologie des médicaments antituberculeux standard (d'après l'OMS [1])

	Administration quotidienne en mg/kg (doses minimale et maximale)	Administration intermittente (3 fois/semaine) en mg/kg (doses minimale et maximale)
Isoniazide (H)	5 (4–6) max. 300 Chez l'enfant: 10 mg/kg (max. 300 mg)	10 (8–12) max. 900
Rifampicine (R)	10 (8–12) max. 600	10 (8–12) max. 600
Pyrazinamide (Z)	25 (20–30)	35 (30–40)
Ethambutol (E)	15 (15–20)	30 (20–35)

Le chapitre 3.2, consacré au traitement de l'infection tuberculeuse latente, décrit le traitement des porteurs de foyers résiduels, des personnes présentant une conversion du test tuberculinique, ainsi que des personnes ayant eu un contact avec un patient tuberculeux.

5.3.1 Nouveaux cas de tuberculose

Est réputé nouveau cas toute personne qui n'a jamais été soumise à un traitement antituberculeux ou qui l'a été pour une durée inférieure à quatre semaines. Dans ce cas, la présence d'une résistance est peu probable sauf si le sujet a été contaminé par une personne présentant une tuberculose résistante. Dans la phase initiale, on administre simultanément quatre antituberculeux de première instance pendant deux mois, puis deux médicaments pendant quatre mois, ce qui signifie que le traitement médicamenteux se poursuit au total pendant six mois.

Phase initiale du traitement

4 médicaments (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) pendant 2 mois (2 HRZE),

puis

Phase de consolidation

2 médicaments (isoniazide et rifampicine) pendant 4 mois (4 HR)

L'OMS ne recommande plus le traitement au moyen de trois médicaments (isoniazide, rifampicine et pyrazinamide) dans la phase initiale en cas d'atteinte tuberculose peu prononcée ou de sensibilité connue des mycobactéries. En revanche, elle recommande de maintenir le schéma de traitement au moyen de quatre médicaments (HRZE) durant toute la phase initiale, sans interrompre l'administration d'éthambutol même après le résultat du test de résistance. D'autres organismes [12, 15] continuent à recommander l'association de trois médicaments en cas d'atteinte peu prononcée ou de sensibilité connue des mycobactéries étant donné que les résultats du traitement dans ces cas sont comparables à ceux obtenus avec l'association de quatre médicaments [5]. C'est pourquoi, si ces médicaments sont bien tolérés par le patient aux doses recommandées, ce schéma thérapeutique est encore appliqué dans certains cas.

Le traitement standardisé sera administré jusqu'à ce que l'on connaisse le résultat des tests de sensibilité des mycobactéries. Il pourra ensuite éventuellement être adapté. En cas de suspicion de résistance envers un ou plusieurs antituberculeux (chapitre 1), il conviendra d'éclaircir la situation par une analyse génétique en laboratoire (chapitre 4.4.2.4).

5.3.2 Patients tuberculeux traités antérieurement

Il s'agit de cas de tuberculose qui ont déjà reçu un traitement antituberculeux pendant un mois ou plus. On trouve plus souvent chez eux des souches de mycobactéries résistantes aux antituberculeux de première instance que chez les sujets qui n'ont jamais été traités (15,3 % par rapport à 2,9 %, selon une estimation de l'OMS [1]). Il est par conséquent indispensable d'effectuer le plus rapidement possible des tests de sensibilité afin de pouvoir opter pour les médicaments encore efficaces contre les mycobactéries. Lorsqu'il existe une suspicion fondée de résistance à un ou plusieurs médicaments, il faut impérativement la confirmer ou l'infirmier par le biais d'un test de résistance à la rifampicine et – mieux encore – également à l'isoniazide [1].

Les cas déjà traités sont définis selon les catégories suivantes

- On parle de **rechute** lorsqu'un cas qui a été déclaré guéri après un traitement antituberculeux complet redevient ultérieurement positif à l'examen microbiologique. Il peut s'agir de la réactivation d'une ancienne tuberculose par le même agent pathogène ou d'une nouvelle contamination par un autre agent pathogène (réinfection).
- On parle d'**échec du traitement** lorsqu'un cas reste ou redevient positif à l'examen microbiologique après cinq mois de traitement.
- Pour qu'il y ait **traitement après interruption**, le traitement doit avoir été interrompu pendant au moins deux mois avant le terme prévu.
- On parle de **tuberculose chronique** lorsque l'on peut encore mettre des bactéries en évidence après un second traitement sous supervision. En règle générale, il s'agit d'une multirésistance des bactéries (résistance à la fois contre l'isoniazide **et** contre la rifampicine = MDR-TB).

La Suisse se rallie aux recommandations de l'OMS pour le traitement des cas déjà traités au préalable. Tant que l'on n'a pas encore les résultats du test de sensibilité des mycobactéries, il convient de mettre en œuvre l'une des deux approches thérapeutiques suivantes:

5.3.2.1 Faible suspicion de résistance aux médicaments

Le risque d'une résistance multiple est considéré comme faible lorsque le cas correspond à la définition de la rechute ou d'un traitement après une interruption.

Dans de tels cas, il convient d'instaurer un traitement avec au moyen cinq médicaments pendant deux mois, puis avec quatre médicaments pendant un mois et enfin avec trois médicaments pendant cinq mois (2 SHRZE / 1 HRZE / 5 HRE). Le traitement doit être adapté dès que l'on dispose des résultats du test de sensibilité des mycobactéries.

Etant donné qu'en Suisse, la streptomycine (S) n'est pas enregistrée, elle peut être remplacée par l'amikacine (A), qui présente un spectre d'action similaire bien qu'elle soit d'un coût beaucoup plus élevé [16] et qu'elle provoque des effets secondaires plus prononcés (néphrotoxicité et ototoxicité).

5.3.2.2 Suspicion élevée, respectivement mise en évidence d'une résistance médicamenteuse

Le risque d'une résistance multiple est considéré comme important lorsqu'un cas correspond à la définition d'un échec de traitement. Cela vaut aussi en cas d'exposition à un cas connu de MDR et lorsque le sujet provient d'une région à haute incidence de tuberculose multirésistante ou y a séjourné [1, 17–19].

Les erreurs de traitement peuvent induire d'autres résistances à des médicaments. Voilà pourquoi il est recommandé de commencer dans ce cas par un schéma de traitement couvrant aussi le risque de multirésistance, traitement que l'on maintient jusqu'à l'obtention des tests de sensibilité. Le schéma suivi pour la suite du traitement dépend du résultat des tests de sensibilité. Si l'on détecte une résistance à un ou plusieurs antituberculeux, il convient de discuter du traitement avec un spécialiste expérimenté. Par ailleurs, il convient de prendre des mesures maximales d'isolement respiratoire du sujet atteint (chapitres 5.5.11 et 5.7.1). Le traitement d'une MDR-TB doit obligatoirement être effectué dans un centre spécialisé disposant à la fois de chambres d'isolement appropriées (chapitre 5.7.1) et de spécialistes expérimentés dans le traitement de la MDR.

5.4 Principes de traitement

Les médicaments sont administrés en une dose quotidienne afin de garantir un taux sérique suffisant. En raison d'interactions possibles (surtout avec la rifampicine) avec l'absorption d'aliments, il est recommandé de prendre les médicaments à jeun ou plusieurs heures après un repas riche en lipides. La prise des médicaments au cours d'un repas léger amène souvent une amélioration en cas de grave intolérance gastro-intestinale des médicaments. Si la situation ne s'améliore pas, on peut prescrire un anti-émétique.

Il est recommandé d'administrer des préparations combinées comprenant plusieurs (deux, trois ou quatre) médicaments antituberculeux.

Il est également possible d'adopter un schéma de traitement à trois fois par semaine (traitement intermittent), mais il implique toutefois une adaptation de la posologie. Le taux de rechute lors d'un traitement intermittent

semble être supérieur à celui de l'administration quotidienne des médicaments, surtout lorsqu'il existe des cavernes tuberculeuses. Chez ces patients, on observe un taux de rechute de 7,8 % après un traitement intermittent par rapport à un taux de 3,3 % pour l'administration quotidienne de médicaments [20]. Par ailleurs, l'administration quotidienne de médicaments permet d'obtenir plus rapidement une bactériologie négative que le traitement intermittent [7, 21]. C'est pourquoi l'OMS ne recommande le traitement intermittent que lorsque la surveillance directe (DOT) de la prise de médicaments peut être garantie. La prise des médicaments deux fois par semaine augmente le risque de sous-dosage au cas où le patient oublie de prendre une dose. C'est la raison pour laquelle l'OMS ne recommande pas ce schéma de traitement [1].

La prise quotidienne de médicaments est de loin préférable, du moins durant la phase initiale du traitement. On recommande par ailleurs la surveillance de la prise des médicaments, tout au moins au début du traitement et chez certains patients (chapitre 5.7.2), ainsi qu'en particulier lors d'un traitement intermittent et d'un nouveau traitement après une interruption (chapitre 5.3).

5.5 Situations thérapeutiques particulières

5.5.1 Méningite ou encéphalite tuberculeuses

La durée de traitement globale recommandée pour la méningite tuberculeuse ou l'encéphalite tuberculeuse est de douze mois en raison de la pénétration aléatoire des médicaments dans le liquide céphalorachidien (LCR) [22]. L'OMS recommande de remplacer l'éthambutol – dont la pénétration dans l'espace subarachnoïdal est aléatoire – par la streptomycine (en Suisse, amikacine), alors que l'Académie américaine de pédiatrie recommande le prothionamide en lieu et place de l'éthambutol [23]. La phase de consolidation de la thérapie (bithérapie) est portée à dix mois, la phase initiale (deux mois de quadrithérapie) restant inchangée [24, 25].

5.5.2 Tuberculose disséminée

En cas de tuberculose disséminée (par exemple tuberculose miliaire), il convient de rechercher des signes d'atteinte méningée. En cas de suspicion, une ponction lombaire et/ou une IRM permettra d'élucider une éventuelle atteinte du système nerveux central et d'adapter en conséquence la durée du traitement.

5.5.3 Tuberculose vertébrale

Il existe souvent une spondylodiscite (inflammation du disque intervertébral et des corps vertébraux) à plusieurs niveaux. En cas de doute sur l'attitude clinique et si l'approche bactériologique ne peut être déterminée de ma-

nière sûre, le traitement peut être prolongé sur neuf ou douze mois.

Il est indispensable de procéder à une observation clinique de l'évolution (en cours de traitement, des atteintes cervicales ou dorsales peuvent survenir et engendrer des complications neurologiques); il convient également d'effectuer un contrôle radiologique au plus tard après deux mois de traitement (formation d'abcès en cours de traitement). En cas de spondylodiscite, on n'optera pour un traitement chirurgical que si l'on est en présence de symptômes neurologiques de compression. S'il existe de graves difformités du rachis, il convient impérativement de consulter un orthopédiste (stabilisation, corset?).

5.5.4 Tuberculose ganglionnaire

Au cours du traitement – plus rarement après ce dernier – d'une tuberculose ganglionnaire, jusqu'à 25 % des sujets peuvent présenter une augmentation de volume ou une fistule des ganglions lymphatiques. Cette réaction paradoxale peut aussi se produire dans un ganglion lymphatique de taille normale et ne constitue pas un signe d'échec thérapeutique. Aussi informera-t-on les patients au début de leur traitement. En cas de suspicion de résistance médicamenteuse, on peut envisager un nouveau prélèvement bactériologique. Les stéroïdes et les AINS n'ont pas d'influence sur une telle augmentation de volume des ganglions lymphatiques. Un drainage lymphatique local peut parfois soulager le patient, mais il convient, dans la mesure du possible, d'éviter une ablation chirurgicale.

5.5.5 Traitement de la tuberculose en cas de pathologies hépatiques

En cas d'atteinte hépatique chronique, le pyrazinamide (Z) ne doit pas être prescrit. En revanche, on peut recourir à l'isoniazide (H), à la rifampicine (R) et à un ou deux autres médicaments non hépatotoxiques, tels que la streptomycine (S), l'amikacine (A), l'éthambutol (E) ou une quinolone avec un traitement de neuf mois au total [26, 27].

En cas d'hépatite aiguë associée (par exemple hépatite virale) et si le traitement ne peut être différé, on peut opter pour une combinaison S ou A, E avec une quinolone (trois mois au plus). Le sujet peut ensuite être traité avec H et R durant six mois. Chez les sujets porteurs du virus de l'hépatite B/C, les altérations de la fonction hépatique sont fréquentes [28], mais ces troubles peuvent être atténués en remplaçant les médicaments hépatotoxiques par des antituberculeux moins toxiques (amikacine, levofloxacine, moxifloxacine).

5.5.6 Traitement de la tuberculose en cas d'insuffisance rénale

H et R sont excrétés par voie biliaire et peuvent être administrés sans modification de la posologie en cas d'insuffisance rénale (définie comme étant une réduction de la clairance de la créatinine à <30 ml/min). S, A et E sont excrétés par les reins et la posologie doit être réduite. En cas d'insuffisance rénale grave, le schéma recommandé est 2 HRZ / 6 HR [29].

5.5.7 Tuberculose chez l'enfant

Les manifestations cliniques de la tuberculose chez l'enfant ne sont pas les mêmes que chez l'adulte: chez les enfants en bas âge, les formes disséminées et extrapulmonaires sont plus fréquentes [30]. Le traitement de la tuberculose de l'enfant est cependant essentiellement identique à celui de l'adulte [31–33]. Chez l'enfant, la durée de traitement de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire est en règle générale de six mois au moyen d'isoniazide et de rifampicine avec, les deux premiers mois, adjonction de pyrazinamide et éventuellement d'éthambutol. Dans la plupart des cas, l'association de trois médicaments suffit pour le traitement de la tuberculose (isoniazide, rifampicine [10 mg/kg/jour], pyrazinamide [25 mg/kg/jour]). S'il existe une suspicion de résistance à certains antituberculeux, il y aura lieu d'instaurer d'emblée un traitement associant quatre médicaments (ajout d'éthambutol ou d'un aminoglycoside). L'isoniazide est plus rapidement métabolisé chez l'enfant que chez l'adulte [34, 35]. C'est pourquoi on recommande généralement une posologie plus élevée chez l'enfant en bas âge (10 mg/kg/jour; max. 300 mg) que chez l'adolescent ou l'adulte (5 mg/kg). Par ailleurs, chez les enfants de moins de 4 ans, il convient d'utiliser l'éthambutol avec prudence car chez l'enfant de cet âge, il est difficile de déceler à temps l'un des effets secondaires possibles, à savoir la névrite optique avec troubles de la vision colorée. Toutefois, de récentes études démontrent que cet effet secondaire reste très rare et que l'éthambutol peut être prescrit lorsque l'indication est justifiée [36, 37]. Chez l'enfant en bas âge, il convient de n'introduire l'éthambutol qu'après en avoir évalué les avantages et les risques (résistance à l'isoniazide; tuberculose du SNC vs troubles visuels). Du fait d'un métabolisme plus rapide, il est recommandé d'augmenter la posologie de l'éthambutol chez l'enfant à 20 (15–25) mg/kg par jour [38].

En cas de méningite tuberculeuse, le traitement initial à l'isoniazide, à la rifampicine et au pyrazinamide sera complété par de la streptomycine (20 mg/kg/jour) ou de l'éthionamide (Eth). C'est le médecin spécialiste qui décidera du traitement approprié, l'instaurera et posera une éventuelle indication à des stéroïdes [33, 38]. L'OMS recommande une durée totale de traitement de six mois

tandis que l'American Academy of Pediatrics (AAP) recommande un traitement de neuf à douze mois.

Les effets secondaires des médicaments sont beaucoup plus rares chez l'enfant que chez l'adulte. Lorsque l'on est en présence d'une tuberculose asymptomatique, un contrôle clinique suffit. Lorsque des symptômes hépatiques se manifestent au cours du traitement ou en cas d'augmentation des transaminases dépassant cinq fois la norme supérieure, l'administration des médicaments doit être suspendue jusqu'à leur disparition et à la normalisation des valeurs hépatiques. L'administration additionnelle de pyridoxine (vitamine B6) est recommandée chez les enfants allaités, les enfants en sous-charge pondérale, ou les enfants séropositifs, ainsi que chez les adolescents de plus de 12 ans (5 à 10 mg/jour).

5.5.8 Tuberculose pendant la grossesse et l'allaitement

Pour les femmes tuberculeuses enceintes ou qui allaitent, on peut appliquer le schéma de traitement standard (2 HRZE / 4 HR) [1, 39]. En cas de résistance ou d'intolérance aux antituberculeux, on peut aussi utiliser des médicaments de deuxième instance [39]. Un apport de vitamine B6 pendant la grossesse et la période d'allaitement est recommandé. Tous les médicaments antituberculeux peuvent être utilisés pour les mères qui allaitent. Relevons toutefois que la concentration des médicaments est insuffisante pour traiter une éventuelle infection tuberculeuse de l'enfant. C'est pourquoi le nouveau-né et les enfants de <5 ans d'une mère tuberculeuse contagieuse doivent bénéficier d'un traitement prophylactique [38].

5.5.9 Tuberculose et immunosuppression (naturelle, virale ou médicamenteuse)

Les sujets tuberculeux immunosupprimés sont traités selon le même schéma thérapeutique standardisé que les sujets immunocompétents [40, 41]. Chez les patients séropositifs présentant une tuberculose non résistante, une prolongation de la durée du traitement permet parfois d'atteindre un meilleur taux de succès thérapeutique et une diminution du taux de rechute [42]. Si la réponse thérapeutique est lente ou sub-optimale, le traitement sera prolongé au cas par cas. En revanche, le traitement a plus souvent des effets secondaires chez les sujets séropositifs que chez les autres patients. Les principaux effets secondaires indésirables rapportés [41, 42] sont les éruptions cutanées (28 %), les nausées (26 %), les neutropénies et leucopénies (20 %) ainsi que les diarrhées (19 %).

L'interaction avec une éventuelle trithérapie antivirale (HAART) constitue un autre problème majeur lié au traitement antituberculeux chez les patients séropositifs. La rifampicine est un inducteur du cytochrome P450, qui accélère l'inactivation des médicaments antiviraux inhibiteurs des protéases. Inversement, ces inhibiteurs des

protéases inhibent le cytochrome P450, bloquant ainsi le métabolisme de la rifampicine et augmentant sa toxicité. Jusqu'à présent, on recommandait d'instaurer une thérapie antirétrovirale deux à huit semaines après le début du traitement aux antituberculeux. On suggérait alors de remplacer la rifampicine par de la rifabutine (un inducteur moins puissant du cytochrome P450). La posologie de la rifabutine doit être diminuée en cas d'association avec des inhibiteurs des protéases alors qu'elle doit être augmentée en cas d'association avec des inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques. Dans tous les cas, il convient de recourir aux conseils d'un médecin spécialiste.

Une étude récente conclut qu'en dépit d'une interaction possible entre une thérapie antirétrovirale et un traitement antituberculeux, l'introduction en parallèle de ces deux traitements présente des avantages sur le plan du pronostic [43].

S'agissant des autres antiviraux ainsi que des interactions entre les médicaments antituberculeux et antiviraux, le lecteur voudra bien se référer aux publications spécialisées, par exemple celles de l'OMS [40] (www.hiv-drug-interaction.org).

Le syndrome de reconstitution immunitaire (Immune Reconstitution Disease [IRD] ou Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome [IRIS]) [44, 45] est l'un des problèmes qui peuvent survenir au cours du traitement de la tuberculose chez les patients séropositifs sous traitement antiviral. Les symptômes cliniques peuvent rappeler la réactivation d'une tuberculose; selon les circonstances, ce syndrome peut être accompagné de signes inflammatoires et même d'une extension momentanée des lésions tuberculeuses. Un traitement anti-inflammatoire ou stéroïdien peut atténuer les symptômes.

Les patients sous traitement immunosuppresseur (par ex. chimiothérapie oncologique, anti-TNF- α) présentent plus souvent une tuberculose que les patients immunocompétents, et la maladie se présente fréquemment sous une forme disséminée. Le traitement de la tuberculose est identique, mais la guérison peut être plus lente et nécessiter un traitement prolongé [46–48].

5.5.10 Indication à un traitement aux corticostéroïdes

L'adjonction d'un stéroïde est indiquée au début du traitement, dans les cas graves de tuberculose cérébrale ou méningée avec signes d'hypertension intracrânienne [49, 50] ainsi que dans les cas de tuberculose bronchique sténosante – en particulier chez l'enfant – et de péricardite. En revanche, l'efficacité des stéroïdes n'est pas démontrée pour la pleurésie tuberculeuse [51]. Il est par contre recommandé d'effectuer un drainage pleural

aussi complet que possible en cas d'épanchement pleural important, ceci afin d'éviter des séquelles fonctionnelles.

5.5.11 Tuberculose résistante et multirésistante

Résistance limitée à l'INH

Lorsque la résistance se limite à l'INH, la poursuite pendant six mois d'une trithérapie (R + E + Z ou HRE) où deux médicaments au moins sont efficaces – éventuellement en association avec de l'isoniazide à doses élevées par intermittences – permet d'obtenir les mêmes taux de guérison que chez les patients dont les mycobactéries ne présentent pas de résistance médicamenteuse [52, 53]. Les erreurs de traitement, comme le traitement en phase de consolidation au moyen d'isoniazide et de rifampicine – qui correspond pratiquement à une monothérapie à la rifampicine – peuvent engendrer de nouvelles résistances médicamenteuses [54].

La tuberculose multirésistante (MDR-TB)

La tuberculose multirésistante (MDR-TB), définie comme une résistance à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine, constitue une forme grave de tuberculose et une menace sérieuse tant pour le sujet atteint que pour son entourage. La mortalité de cette forme de tuberculose est élevée et il convient d'instaurer un traitement prolongé. Par ailleurs, le choix des antituberculeux doit être déterminé d'un cas à l'autre sur la base de l'antibiogramme.

- Lorsqu'il existe une suspicion de tuberculose multirésistante (anamnèse de traitements répétés et/ou erratiques, provenance de zones à haut risque, contact avec un cas de tuberculose multirésistante), il convient d'instaurer un traitement initial avec une association empirique de six antibiotiques (schéma de traitement standard H + R + E + Z plus un aminoglycoside et une quinolone) en attendant le résultat de l'antibiogramme [1]. En cas de suspicion de multirésistance, il est judicieux de l'élucider par le biais d'un examen moléculaire afin de pouvoir confirmer ou infirmer rapidement la suspicion en quelques heures ou quelques jours [55].
- Lorsque l'on dispose de l'antibiogramme des mycobactéries, le schéma de traitement doit être élaboré en fonction des principes suivants [56–59]:
 1. Utilisation de tous les médicaments de première instance contre lesquels il n'existe aucune résistance
 2. Utilisation d'un médicament injectable (amikacine, capreomycine ou kanamycine) qui, pour autant que la culture à la recherche de résistances s'avère négative, peut être administré pour les six mois suivants
 3. Utilisation d'une quinolone (éviter la ciprofloxacine)
 4. Adjoindre des médicaments de réserve (tableau 5.2)
 5. Traitement avec une association de cinq médicaments actifs ou partiellement actifs jusqu'à la conversion bactérienne (négativisation des cultures). Après la conversion, poursuivre le traitement médicamenteux avec trois médicaments durant 18 mois (trithérapie).

Tableau 5.2 Médicaments utilisables dans le traitement de la tuberculose multirésistante (MDR-TB)

1. Médicaments de première instance

- a. isoniazide
- b. rifampicine
- c. pyrazinamide
- d. éthambutol

2. Injectables

- a. streptomycine, amikacine
- b. capreomycine, kanamycine

3. Fluoroquinolones

- a. levofloxacine, moxifloxacine
- b. gatifloxacine, sparfloxacine
- c. (ciprofloxacine, ofloxacine)

4. Bactériostatiques

- a. éthionamide, prothionamide
- b. cycloserine
- c. PAS

5. Autres

- a. rifabutine
- b. amoxicilline/acide clavulanique
- c. linezolid
- d. clarithromycine
- e. thioacétazone
- f. isoniazide à hautes doses par intermittence
- g. clofazimine

Certains experts recommandent de poursuivre l'administration d'isoniazide à hautes doses dans le cadre d'un schéma de traitement intermittent (par ex. 900 mg trois fois par semaine); ils se réfèrent à des études ayant démontré un effet potentiellement favorable [60].

Les effets secondaires du traitement de la tuberculose multirésistante sont fréquents et peuvent être graves [61]. Le traitement d'une tuberculose multirésistante ne devrait être instauré qu'après consultation d'un spécialiste expérimenté et après avoir pris contact avec le Centre de compétence tuberculose de la Ligue pulmonaire suisse. Il est recommandé aux médecins traitants de participer au Groupe national d'intervention. Ce groupe permet aux médecins d'échanger leurs expériences et d'obtenir des conseils relatifs au traitement de cas de tuberculose multirésistante (enregistrement et documentation auprès de la Ligue pulmonaire suisse, sur www.tbinfo.ch > closed user group).

Médicaments de réserve

Sur le marché suisse, la disponibilité des médicaments de réserve (second-line drugs) est restreinte. La plupart de ces médicaments sont si rarement utilisés que les laboratoires et entreprises pharmaceutiques n'ont pas requis d'enregistrement en Suisse. Dans les cas individuels et pour un patient précis, le médecin traitant peut cependant commander ces médicaments en pharmacie. Les médicaments non enregistrés en Amérique du Nord, en Europe, en Australie, en Nouvelle-Zélande ou au Japon nécessitent une autorisation spéciale de Swissmedic pour leur importation et leur utilisation. Le Centre de compétence tuberculose de la Ligue pulmonaire suisse fournit, sur demande, les informations nécessaires sur les médicaments et préparations (www.tbinfo.ch > adresses utiles). Les médicaments rarement utilisés peuvent bénéficier, sur demande, du statut d'«orphan drugs» et être alors pris en charge par l'assurance-maladie.

5.6 Perspectives d'avenir

5.6.1 Nouveaux médicaments pour le traitement de la tuberculose

Aujourd'hui, après une longue période sans nouveaux médicaments antituberculeux, l'arsenal thérapeutique se modifie rapidement [62, 63]. Certains médicaments déjà connus sont employés avec une nouvelle indication thérapeutique (quinolones [64], linezolid [65]). D'autres sont nés de modifications de médicaments existants (rifabutine, rifapentine) et d'autres sont entièrement nouveaux; ils sont en phase II ou III des essais thérapeutiques. De tous les nouveaux médicaments, la moxifloxacine semble actuellement être le plus prometteur, avec une activité bactéricide comparable à celle de l'isoniazide et pourrait permettre d'abrèger la durée du traitement [64]. La rifapentine a une très longue demi-vie et permet un traitement intermittent à raison d'une fois par semaine [66]. L'association de meropenem et d'acide clavulanique s'est également avérée efficace contre les mycobactéries sensibles et multirésistantes [67]. A l'heure actuelle, de nouveaux antibiotiques se trouvent en phase de tests et pourraient être introduits sur le marché ces prochaines années [68, 69].

5.6.2 Autres options de traitement

De nombreux groupes de travail recherchent des possibilités d'accélérer la guérison ou de renforcer les défenses immunitaires du sujet au moyen de traitements immunostimulants. Parmi les produits disponibles, l'interféron gamma (IFN- γ), l'interleukine 2 (IL-2) et l'anti-TNF- α ont déjà été testés [70]. L'étanercept et la prednisolone à hautes doses [71] semblent avoir un effet favorable sur la guérison bactériologique ainsi que sur la vitesse de régression des symptômes cliniques et des signes radiologiques chez les sujets co-infectés par le VIH. La cause en est vraisemblablement leur action inhibitrice sur la formation des granulomes qui protègent les mycobactéries de l'action des médicaments antituberculeux [72]. La stimulation immunitaire au moyen d'extraits de mycobactéries pourrait aussi améliorer les résultats thérapeutiques [72].

En recherche, on étudie aussi si l'administration d'antibiotiques en inhalations pourrait entraîner une augmentation de la concentration dans l'organe visé et avoir un effet sur les mycobactéries dans les granulomes, comme c'est le cas pour d'autres maladies infectieuses pulmonaires [73].

Toutefois, aucun de ces traitements n'est pour l'instant recommandé dans la pratique clinique.

5.7 Monitoring du patient

5.7.1 Isolement en milieu hospitalier

La décision d'hospitaliser un patient tuberculeux ne constitue ni une obligation légale ni une nécessité médicale et n'a en soi pas d'influence sur le pronostic de la maladie. L'isolement, qui peut être réalisé tant à l'hôpital qu'à domicile, sert à éviter la transmission des mycobactéries dans l'environnement et à protéger la population d'une éventuelle source de contagion. La prise des médicaments appropriés pendant une durée suffisante est impérative pour le succès du traitement et la guérison. Lorsque la tuberculose n'est pas contagieuse et pour autant que les patients ne présentent pas de pathologies concomitantes et qu'ils vivent dans un milieu social stable, sans risque de contacts avec des sujets immunosupprimés, on peut effectuer le traitement en milieu ambulatoire. Le traitement ambulatoire ne présente aucun risque ni pour le sujet atteint, ni pour son entourage, pour autant toutefois que les médicaments soient pris correctement. On instaurera au besoin une supervision de la prise des médicaments (chapitre 5.7.2). Voir à ce sujet également les recommandations de la SUVA [74].

Indications à l'isolement des sujets tuberculeux en milieu hospitalier

En cas de:

- pathologies physiques ou psychiques concomitantes
- risque inévitable de transmission à des tiers (par exemple logement en foyers ouverts de requérants d'asile)
- MDR-TB contagieuse (expectorations positives)
- présence de personnes immunosupprimées dans l'entourage social
- prise médicamenteuse incertaine

Observation:

En Suisse, nul ne peut être contraint de suivre un traitement, mais le sujet tuberculeux peut être isolé aussi longtemps qu'il est considéré comme contagieux.

Dans un établissement hospitalier, l'isolement devrait être conçu de manière à ce que le patient soit installé dans une chambre à un lit avec une antichambre séparée par une seconde porte (sas). L'air ambiant devrait être renouvelé plusieurs fois par heure et l'air vicié évacué à l'extérieur 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 filtré au préalable. En pénétrant dans la chambre du tuberculeux, le personnel soignant et les visiteurs doivent porter un masque FFP2 ou FFP3. Lorsqu'un enfant tuberculeux est hospitalisé, il convient d'être sûr que les parents et les visiteurs ne constituent pas la source de contagion. Jusqu'à ce que l'on soit en possession de toutes les garanties à ce sujet, ils porteront toujours un masque FFP2 dans l'enceinte de l'hôpital. Au cas où le patient encore contagieux doit quitter sa chambre d'isolement pour des raisons diagnostiques ou thérapeutiques (radiographies, analyses bactériologiques), il doit impérativement porter un masque FFP2.

Conditions d'isolement des patients atteints de tuberculose pulmonaire contagieuse (en particulier multirésistante)

- Renouvellement de l'air au moins six fois par heure
- 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 critères mentionnés ci-dessous. Une diminution de la concentration de mycobactéries à l'examen direct des expectorations constitue une indication de réponse thérapeutique [75, 76]. Une négativation microscopique des expectorations est judicieuse lorsqu'il est prévu que le patient tuberculeux retourne dans un milieu social où il se peut qu'il soit en contact avec des personnes immunosupprimées ou avec des enfants en bas âge. L'évolution radiologique ne constitue pas un critère de levée de l'isolement, car l'image radiologique n'évolue pas aussi rapidement.

Critères de levée de l'isolement

- Prise de médicaments supervisée depuis au moins quatorze jours, bien tolérée
- Compliance du patient garantie (si nécessaire, un traitement sous supervision est organisé)
- Toux faible ou inexistante
- Réponse clinique au traitement
- Pas d'indice anamnestique ni preuve de résistance des mycobactéries aux médicaments anti-tuberculeux (provenance, voyage dans un pays à haut risque, traitement antituberculeux antérieur)
- La poursuite du traitement est assurée et il n'existe aucun obstacle médical, social ou administratif

Avant de libérer un patient, il convient de planifier soigneusement la suite de son traitement. Avant la sortie du patient de l'hôpital, un/une spécialiste de la tuberculose de la Ligue pulmonaire cantonale ou du Service du Médecin cantonal se mettra en relation avec le patient et planifiera le suivi pendant la phase de traitement ambulatoire. Le domicile du patient doit être connu. En effet, la nécessité d'un éventuel traitement sous surveillance directe (DOT) doit être discutée et planifiée avec la personne qui contrôle le déroulement du traitement (moniteur de traitement) afin d'éviter impérativement toute interruption du traitement (chapitre 9.1). Le médecin de l'hôpital ainsi que le spécialiste de la tuberculose informeront personnellement le médecin traitant responsable de la suite du traitement en milieu ambulatoire.

5.7.2 Compliance du patient (observance thérapeutique) et supervision directe du traitement (DOT = Directly Observed Treatment)

Les taux de succès thérapeutique varient selon les pays et ne concordent pas toujours avec les résultats escomptés par l'OMS [77]. Cette variabilité s'explique notamment par les taux de compliance (observance thérapeutique) qui varient non seulement selon les pays, mais

aussi selon les groupes de population. Il n'est pas dans la nature humaine de prendre des médicaments durant plusieurs mois après que les symptômes de la maladie se sont atténués ou ont disparu, surtout lorsque les effets secondaires du traitement sont plus désagréables que les symptômes encore présents de la maladie. De nombreux facteurs influencent négativement l'observance thérapeutique des patients tuberculeux; ainsi, les interruptions de traitement et les erreurs de dosage peuvent engendrer des résistances des mycobactéries aux médicaments, un échec thérapeutique et des rechutes [78].

Il importe par conséquent, tant au début du traitement que par la suite, d'élucider avec chaque patient dans quelle mesure il sera capable de suivre son traitement de manière fiable. Pour assurer un meilleur contrôle de l'observance thérapeutique, l'OMS préconise une supervision directe du traitement (DOT) ainsi que le recours à des associations médicamenteuses fixes [1, 79]. La supervision directe du traitement a pour avantage principal de diminuer le risque d'échec et d'apparition de résistances aux médicaments [80].

Le DOT signifie que le patient absorbe ses comprimés sous les yeux d'une personne spécialement formée pour cette tâche (moniteur de traitement) et donc que le patient ou le moniteur de traitement se déplace auprès de l'autre personne. Le moniteur de traitement peut déléguer le DOT à un autre service en vue de la remise de médicaments, mais il reste néanmoins administrativement responsable du traitement. De tels problèmes pratiques augmentent les coûts indirects du traitement. A cela s'ajoute le fait que la supervision de la prise médicamenteuse est rapidement ressentie comme un traitement sous contrainte, ce qui, dans notre environnement culturel, est souvent mal accepté. Il est souvent nécessaire d'organiser les horaires du personnel pour accueillir les patients qui travaillent ou assurer une forme de permanence (par exemple en clinique ou en hôpital) [81]. Les frais supplémentaires sont contrebalancés par une diminution du nombre de rechutes et, par voie de conséquence, par le recul du risque de contamination pour l'environnement. Ainsi, les coûts liés à des réhospitalisations et à des traitements additionnels – principalement en raison de l'apparition de mycobactéries résistantes – régressent [82]. Le DOT semble rentable dans les situations où l'on doit craindre un manque de collaboration du sujet [83]. Les quelques études comparant le traitement directement supervisé et le traitement de la tuberculose autogéré révèlent des taux de succès comparables [84], mais leurs résultats sont contestés [85, 86].

Pour toutes ces raisons, le DOT est recommandé dans des situations particulières [87], notamment:

- lorsqu'il existe des problèmes de communication (immigrés, personnes âgées, malades psychiatriques);
- chez des sujets socialement ou personnellement instables (sans domicile fixe, réfugiés en cours de placement, troubles de la personnalité, dépendance à l'alcool ou à des stupéfiants, adolescents);
- lorsque le traitement est administré de manière intermittente (chapitre 5.3);
- en cas de récurrence de la maladie ou de résistance médicamenteuse, en particulier de tuberculose multirésistante.

Dès lors, nous recommandons de planifier et d'instaurer le DOT dès le début de la prise en charge, en collaboration avec les structures mandatées par le Service du Médecin cantonal pour lutter contre la tuberculose.

D'autres indicateurs de l'observance thérapeutique peuvent être utilisés, notamment:

- dosage de l'isoniazide dans les urines (bandelettes-test)
- contrôle de la coloration orangée des urines par la rifampicine
- utilisation d'un contenant à médicaments muni d'un compteur électronique enregistrant chaque ouverture du contenant [88]

Voir également

- Processus de remise de médicaments sous contrôle direct (chapitre 9)
- Formulaire modèles (chapitre 11)

5.7.3 Contrôles cliniques en cours de traitement

Afin de pouvoir déceler rapidement d'éventuels effets secondaires et d'améliorer la compliance du patient (observance thérapeutique), il est recommandé de voir régulièrement le patient pour des contrôles, à savoir toutes les deux semaines pendant la phase initiale, puis au moins une fois par mois jusqu'à la fin du traitement. Lors de la consultation, on recherchera en particulier des signes d'atteinte hépatique, neurologique ou visuelle (tableau 5.4 et tableau 5.5) [89]. Dans la phase initiale du traitement (association de quatre médicaments), on observe souvent (23 % selon une étude allemande) [90] l'apparition d'effets secondaires nécessitant une modification du traitement. Toutefois, les effets secondaires sont moins fréquents lors de la phase suivante du traitement (lorsque ce dernier ne comporte le plus souvent que deux médicaments) [91].

5.7.4 Contrôles des expectorations en cours de traitement

La concentration de mycobactéries dans les expectorations diminue en général après quelques jours seulement lorsque le traitement est approprié. L'examen des expectorations des patients porteurs d'une tuberculose pulmo-

naire positive à l'examen direct permet de vérifier l'effet du traitement et de déceler une éventuelle résistance, même si la sensibilité et la spécificité de l'examen ne sont pas optimales [92].

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

- à la fin de la phase initiale (fin du deuxième mois)
- durant la poursuite du traitement (fin du cinquième mois)

Si l'examen direct ou la culture sont positifs après le cinquième mois de traitement, on parle d'échec thérapeutique selon la définition de l'OMS. Il est alors nécessaire de modifier le traitement en se fondant sur les résultats du test de sensibilité des mycobactéries (chapitre 5.3.2).

5.7.5 Radiographie thoracique en cours de traitement

La radiographie thoracique peut être utile pour le suivi d'une tuberculose pulmonaire et permet également d'évaluer indirectement la réponse au traitement, mais elle n'est pas absolument indispensable. Il est cependant recommandé d'effectuer une radiographie thoracique:

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

5.7.6 Contrôle après la fin du traitement antituberculeux

Une tuberculose correctement traitée ne récidive que très rarement. Une surveillance clinique après la fin du traitement n'est dès lors pas absolument indispensable. Il convient d'avertir les sujets tuberculeux qu'ils doivent consulter immédiatement leur médecin traitant en cas d'apparition de symptômes suspects. Pour les sujets séropositifs ou immunosupprimés, une surveillance prolongée est en revanche indiquée en raison du risque accru de rechute et de réinfection [93–95].

5.7.7 Résultats du traitement

Pour des raisons épidémiologiques, il importe de connaître le résultat du traitement des sujets tuberculeux d'un pays ou d'une région selon des critères standardisés, ceci afin de déceler d'éventuels problèmes dans l'approche de la tuberculose [96]. Par ailleurs, la comparaison systématique des résultats du traitement revêt une importance significative pour la surveillance de la tuberculose multi-résistante [97]. Une étude a en effet montré des différences significatives entre les pays européens en matière de résultats [77].

L'OMS, l'Union internationale contre la tuberculose et un groupe de consensus européen recommandent de répertorier les résultats du traitement des tuberculoses pulmo-

naires en **huit** catégories mutuellement exclusives [1, 96] (tableau 5.3). En Suisse, cette classification des résultats de traitement a été testée à l'échelon fédéral en 1996/1997 dans le cadre d'une étude menée sur une année, étude qui a démontré que ce sont les requérants d'asile qui interrompent le plus souvent leur traitement [98]. Une étude genevoise récente révèle un taux de succès de 80 % chez les patients traités pour tuberculose pulmonaire [99].

Il est recommandé de faire systématiquement enregistrer les résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire positive à la culture par les Ligues pulmonaires cantonales, à la demande de l'Office du Médecin cantonal. La Ligue pulmonaire suisse fournira des résultats consolidés. Les taux d'échecs et d'interruptions du traitement consti-

Tableau 5.3 Saisie du succès thérapeutique (selon l'OMS [1])

- 1. Guérison**
Traitement achevé et documenté, avec négativation dans les cultures
- 2. Traitement achevé**
Traitement mené à terme et documenté sans mise en évidence d'une conversion (négativation) des cultures
- 3. Traitement interrompu**
Interruption du traitement pendant deux mois au moins ou traitement n'ayant pas été mené à terme dans un délai de neuf mois (pour une durée thérapeutique prévue de six mois) ou prise des médicaments à une dose équivalant à <80 %.
- 4. Echec du traitement**
Persistance ou réapparition des cultures positives pour *M. tuberculosis* après ≥5 mois de traitement
- 5. Décès dû à la tuberculose**
Décès dû à la tuberculose avant ou durant le traitement de la tuberculose
- 6. Décès dû à une autre raison**
Décès dû à une autre cause que la tuberculose avant ou durant le traitement de la tuberculose
- 7. Transfert**
Patient transféré dans un autre service et pour lequel on ignore le résultat du traitement
- 8. Autres résultats**
(par exemple, poursuite du traitement d'un cas MDR)

tuent sans aucun doute les critères les plus importants puisqu'ils indiquent le risque de résistances et posent une indication à une action intensive sur les plans médical et social. Par ailleurs, une collaboration étroite entre les médecins traitants, les Ligues pulmonaires cantonales et les Médecins cantonaux est indispensable.

5.7.8 Effets secondaires des médicaments antituberculeux

Les antituberculeux peuvent provoquer des effets secondaires de gravité variable. On peut traiter symptomatiquement par des médicaments les effets secondaires légers qui ne présentent pas de danger pour le patient. En revanche, en présence d'effets secondaires graves, il convient d'interrompre le traitement ou d'opter (momentanément ou durablement) pour une autre association de médicaments antituberculeux [26, 100].

Une publication de Global Alliance for TB Drug Development répertorie une liste complète de tous les antituber-

culeux, de leur pharmacologie et de leurs effets secondaires possibles. On la trouve sur www.sciencedirect.com ou <http://elsevierhealth.com/journals/tube> [4].

5.7.8.1 Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité induite par H, R et Z [101] constitue l'effet secondaire le plus fréquent. D'ailleurs, l'hépatotoxicité liée à H augmente avec la dose, l'âge du sujet (très rare chez le sujet jeune, mais environ 2 % dès 50 ans), l'abus d'alcool ainsi que la malnutrition. Elle est plus fréquemment présente chez les femmes africaines en post-partum et chez les patients acétylateurs lents de la N-acétyltransférase 2 [91, 100, 102–104]. R potentialise l'hépatotoxicité de H mais n'est que peu hépatotoxique par elle-même (occasionnellement inductrice de cholestase). Z peut causer de rares hépatites fulminantes de nature immuno-allergique. Voilà pourquoi il ne convient pas de recourir à nouveau à ce traitement médicamenteux lorsqu'il a été suspecté d'être à l'origine de graves

Tableau 5.4 Approche symptomatique des mesures à prendre en cas d'apparition d'effets secondaires en cours de traitement antituberculeux

Effets secondaires	Médicament(s) probablement responsable(s)	Mesures
Sévères		Arrêt de l'administration du ou des médicament(s) probablement responsable(s) et hospitalisation en urgence
Eruption cutanée avec ou sans prurit	Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, streptomycine	Arrêter l'administration des médicaments antituberculeux
Ictère (autres causes exclues), hépatite	Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide	Arrêter l'administration des médicaments antituberculeux
Etat confusionnel (en cas d'ictère, songer à une insuffisance hépatique aiguë induite par un médicament)	La plupart des médicaments antituberculeux	Arrêter l'administration des médicaments antituberculeux
Troubles de la vision (autres causes exclues)	Ethambutol	Arrêter l'éthambutol
Choc, purpura, insuffisance rénale aiguë	Rifampicine	Arrêter la rifampicine
Réduction du volume urinaire	Streptomycine	Arrêter la streptomycine
Surdité	Streptomycine	Arrêter la streptomycine
Vertiges (vertiges rotatoires et nystagmus)	Streptomycine	Arrêter la streptomycine
Faibles		Continuer à administrer des médicaments antituberculeux, mais vérifier la posologie
Anorexie, nausées, douleurs abdominales	Pyrazinamide, rifampicine, isoniazide	Administrer les médicaments avec de l'eau ou avec de petits repas ou juste avant le coucher. Si les symptômes persistent ou s'aggravent ou en cas de nausées à répétition ou d'hématémèse: hospitalisation immédiate
Douleurs articulaires	Pyrazinamide	Aspirine ou autre anti-inflammatoire non-stéroïdien ou paracétamol
Sensation de brûlures, de surdité, fourmillement dans les mains ou dans les pieds	Isoniazide	Pyridoxine 50 à 75 mg/jour
Hébétéude, vertiges	Isoniazide	Calmer. Prise des antituberculeux au coucher.
Urine de couleur orangée ou rouge	Rifampicine	Calmer. Informer le patient que ce phénomène est normal et qu'il n'est pas inquiétant.
Syndrome grippal (fièvre, frissons, céphalées, douleurs osseuses)	Posologie intermittente de rifampicine	Passer d'une posologie intermittente de rifampicine à une posologie quotidienne.

troubles de la fonction hépatique lors d'un traitement antérieur. Globalement, la fréquence des élévations sévères des transaminases est évaluée à 6,9 % chez les sujets porteurs de l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessus contre 0,4 % chez les sujets sans facteur de risque [103].

Les patients doivent être informés de la nature des symptômes de l'hépatite médicamenteuse et de la nécessité d'arrêter leur médication et de prendre contact immédiatement avec leur médecin si ces symptômes surviennent. Nous recommandons de contrôler les transaminases (ALAT) lors de chaque examen du patient en cas de maladie hépatique chronique sous-jacente (hépatite B ou C) ou de séropositivité VIH en raison des risques accrus d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses. Il en va de même en cas de symptômes gastro-intestinaux, de malnutrition, de diabète, d'alcoolisme et de grossesse [27, 102].

Une augmentation asymptomatique des transaminases allant 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. Néanmoins, 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. On pourra ensuite en règle générale réintroduire le même schéma thérapeutique en excluant toutefois le pyrazinamide. En cas d'hépatite médicamenteuse sévère symptomatique, l'interruption doit être définitive. Dans ce cas, nous recommandons un traitement quotidien empirique de la tuberculose comprenant trois médicaments sans toxicité hépatique (S ou amikacine, une quinolone et E) pendant deux mois, suivi d'une bithérapie *per os* pendant dix mois, complété si possible par l'administration prudente de R au cours des deux premiers mois. Il va de soi que de tels traitements relèvent de la compétence d'un médecin spécialiste.

5.7.8.2 Neurotoxicité

L'isoniazide peut provoquer une neuropathie périphérique. Les facteurs suivants augmentent ce risque: grossesse, éthyliisme, malnutrition, infection VIH et pathologie hépatique chronique. La neuropathie périphérique liée à l'isoniazide peut être prévenue par l'administration quotidienne de vitamine B6 (40 mg par jour). C'est pourquoi, dans de telles situations, on conseille l'administration systématique de vitamine B6. L'éthambutol est toxique pour le nerf optique en cas de traitement sur le long terme ou en cas de doses égales ou supérieures à 25 mg/kg. Dans ces cas, il convient de procéder à un électrorétinogramme ou à une évaluation de la vision en début de traitement, puis mensuellement pour détecter précocement une névrite optique débutante, bien que

les symptômes puissent se manifester en dehors des contrôles [105]. Il y a lieu d'attirer l'attention des patients traités pendant deux mois seulement avec une dose moindre (15 à 20 mg/kg) sur les effets secondaires possibles du médicament (en particulier sur la perte de la vision des couleurs) et d'effectuer chez eux des contrôles cliniques. Chez les patients sous aminoglycosides (streptomycine, amikacine), il convient d'effectuer un audiogramme mensuel (et plus fréquemment s'ils présentent des pathologies concomitantes) et de contrôler la fonction rénale.

5.7.8.3 Arthrite

L'administration de pyrazinamide s'accompagne habituellement d'une élévation de l'acide urique, mais en général sans conséquences cliniques. 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.

5.7.8.4 Réactions cutanées

Le risque de tels effets secondaires diffère de fait d'un cas à l'autre. Si un patient se plaint de prurit sans lésions cutanées visibles, nous recommandons un traitement symptomatique par antihistaminique mais sans toutefois modifier le traitement antituberculeux. Si, par contre, l'on est en présence de lésions cutanées visibles, le traitement aux antituberculeux devrait être interrompu et les médicaments n'être réintroduits un par un qu'après la disparition des lésions cutanées. La réintroduction du traitement antituberculeux doit être progressive, à savoir sur trois jours pour chacun des médicaments [26].

5.7.9 Interactions médicamenteuses

La rifampicine et, dans une moindre mesure, l'isoniazide sont les médicaments antituberculeux qui présentent le plus d'interactions avec d'autres médicaments. Le tableau 5.5 récapitule ces interactions médicamenteuses. Chez les patients séropositifs qui sont par ailleurs traités au moyen d'une association de plusieurs médicaments antiviraux, ces interactions médicamenteuses sont difficiles à juguler (chapitre 5.5.9).

Tableau 5.5 Interactions médicamenteuses des principaux antituberculeux
(d'après l'OMS [1])

Médicament	Taux sanguin augmenté par	Taux sanguin réduit par	Augmente le taux sanguin de	Réduit le taux sanguin de
Isoniazide	Prednisolone Ethionamide	–	Phénytoïne Carbamazépine Coumarine Diazépam Probénécide	Enflurane Azoles
Pyrazinamide	–	–	Probénécide	–
Ethambutol	–	Hydralumine	–	–
Rifampicine	Inhibiteurs des protéases	PAS Kétoconazole	–	Coumarine Sulfonylurée Contraceptifs oraux Glucocorticoïdes Phénytoïne Diazépam Théophyllines Vitamine D Digitoxine Méthadone Inhibiteurs des protéases Cyclosporine

Références

- World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines. 4th edition. Geneva: World Health Organization, 2010WHO/HTM/TB/2009.420.
- Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006;6(11):710–725.
- World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). 2010 global report on surveillance and response. Geneva: 2010 WHO/HTM/TB/2010.3.
- Global Alliance for TB Drug Development. TB drugs database. *Tuberculosis* 2008;88(2):85–169.
- 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.
- Mitchison DA. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(7):699–706.
- Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multi-centre randomised trial. *Lancet* 2004;364(9441):1244–1251.
- Jindani A, Dore CJ, Mitchison DA. Bactericidal and sterilizing activities of antituberculosis drugs during the first 14 days. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(10):1348–1354.
- Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T 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.
- National Institute for Health and clinical excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. London 2006, www.nice.org.uk/CG033.
- Small PM, Fujiwara P. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001;345(3):189–200.
- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE 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.
- Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trebucq A. Management of tuberculosis. A guide for low income countries. 5th ed. Paris: IUATLD; 2001.
- 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.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: 2006.

- 16 Dartois V, Barry CE. Clinical Pharmacology and Lesion Penetrating Properties of Second- and Third-Line Antituberculous Agents used in the Management of Multidrug-Resistant (MDR) and Extensively-Drug Resistant (XDR) Tuberculosis. *Curr Clin Pharmacol [BSP/CCP/E-Pub/0001 pii]*. 2010.
- 17 Aziz MA, Wright A, Laszlo A et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006;368(9553):2142–2154.
- 18 Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006;61(2):158–163.
- 19 Zignol M, Hosseini MS, Wright A et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006;194(4):479–485.
- 20 Mwanduba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for treating tuberculosis in adults (Cochrane Review). [Issue 1]. 2003. Oxford: Update Software.
- 21 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.
- 22 Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW. Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(3):650–655.
- 23 American Academy of Pediatrics CoID. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992;89:161–165.
- 24 Byrd T, Zinser P. Tuberculosis Meningitis. *Curr Treat Options Neurol* 2001;3(5):427–432.
- 25 Waecker NJ, Jr., Connor JD. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 30 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:539–543.
- 26 Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tubercle Lung Dis* 1996;77:37–42.
- 27 Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8): 935–952.
- 28 Wong WM, Wu PC, Yuen MF et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000;31(1):201–206.
- 29 Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron* 1993;64(2): 169–181.
- 30 Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005;26(2):295–312.
- 31 Zellweger JP, Barben J, Hammer J. Diagnostic et traitement de la tuberculose chez l'enfant. *Paediatrica* 2007;18(4):22–24.
- 32 Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1078–1090.
- 33 American Academy of Pediatrics. Red Book. www.aapredbook.aapublications.org ed. 2009.
- 34 Schaaf HS, Parkin DP, Seifart HI et al. Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005;90(6):614–618.
- 35 McIlleron H, Willemse M, Werely CJ et al. Isoniazid plasma concentrations in a cohort of South African children with tuberculosis: implications for international pediatric dosing guidelines. *Clin Infect Dis* 2009;48(11):1547–1553.
- 36 Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(12):1318–1330.
- 37 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.
- 38 World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: WHO/HTM/TB/2006.371.
- 39 Raju B, Schluger N. Tuberculosis and pregnancy. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 1998;19(3):295–306.
- 40 Harries A, Maher D, Graham S. TB/HIV: a clinical manual. 2 ed. Geneva: WHO/HTM/TB/2004.329; 2004.
- 41 Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):7–12.
- 42 Khan FA, Minion J, Pai M et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 50(9):1288–1299.
- 43 Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362(8):697–706.
- 44 Breen RA, Smith CJ, Bettinson H et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004; 59(8):704–707.
- 45 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.
- 46 Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1766–1772.

- 47 Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ et al. The risk of tuberculosis related to TNF antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185–1206.
- 48 Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(6):714–720.
- 49 Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351(17):1741–1751.
- 50 Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. *Tuber Lung Dis* 1993;74:6–11.
- 51 Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001876.
- 52 Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest* 2001;119(6):1730–1736.
- 53 Seung KJ, Gelmanova IE, Peremitin GG 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.
- 54 Caminero JA. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(8):869–877.
- 55 Helb D, Jones M, Story E et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol* 2010;48(1):229–237.
- 56 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva: 2008 WHO/HTM/TB/2008.402.
- 57 Nathanson E, Lambregts-van WC, Rich ML et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006;12(9):1389–1397.
- 58 Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363(9407):474–481.
- 59 Chiang CY, Schaaf HS. Management of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(6):672–682.
- 60 Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, Mamtani M, Kulkarni H. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(2):139–145.
- 61 Bloss E, Kukša L, Holtz TH et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(3):275–281.
- 62 O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med* 2005;26(2):327–40.
- 63 Churchyard GJ, Friedland G, Fielding K, Nardell E. Opportunities afforded by new drugs for tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(6):368–369.
- 64 Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S et al. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(3):273–280.
- 65 Migliori GB, Eker B, Richardson MD et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDR-TB. *Eur Respir J* 2009;34:387–393.
- 66 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.
- 67 Hugonnet JE, Tremblay LW, Boshoff HI, Barry CE III, Blanchard JS. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2009;323(5918):1215–1218.
- 68 Lienhardt C, Vernon A, Raviglione MC. New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: review of the drug development pipeline and implications for national programmes. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16(3):186–93.
- 69 Spigelman M, Woosley R, Gheuens J. New initiative speeds tuberculosis drug development: novel drug regimens become possible in years, not decades. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(6):663–664.
- 70 Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):201–208.
- 71 Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A et al. Immuno-adjunct prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. *J Infect Dis* 2005;191(6):856–865.
- 72 Cardona PJ, Amat I, Gordillo S 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.
- 73 Muttli P, Wang C, Hickey AJ. Inhaled drug delivery for tuberculosis therapy. *Pharm Res* 2010;26(11):2401–16.
- 74 Jost M, Merz B, Ruegger M et al. Tuberkulose am Arbeitsplatz, Gefährdung und Prävention. 2nd edition ed. SUVA Luzern: 2010.

- 75 Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976;57:275–299.
- 76 World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. WHO/HTM/TB/2009.419 ed. 2009.
- 77 Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Tuberculosis treatment outcomes in Europe: a systematic review. *Eur Respir J* 2005;26(3):503–510.
- 78 Kliiman K, Altraja A. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(4):454–463.
- 79 Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 1995;122: 951–4.
- 80 Weis SE, Slocum PC, Blais FX et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330:1179–1184.
- 81 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.
- 82 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.
- 83 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.
- 84 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.
- 85 Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* [Issue 1]. 2003. Oxford. Update Software.
- 86 Pope DS, Chaisson RE. TB treatment: as simple as DOT? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(7):611–615.
- 87 Ormerod LP. Directly observed therapy (DOT) for tuberculosis: why, when, how and if? *Thorax* 1999;54(2):S42–S45.
- 88 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.
- 89 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.
- 90 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.
- 91 Dossing M, Wilcke JTR, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tubercle Lung Dis* 1996;77:335–340.
- 92 Horne DJ, Royce SE, Gooze L et al. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(6):387–394.
- 93 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.
- 94 Van Rie A., Warren R., Richardson M. et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *The New England Journal of Medicine* 1999;341(16):1174–1179.
- 95 Verver S, Warren RM, Beyers N 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.
- 96 Veen J, Raviglione M, Rieder HL et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998;12(2):505–510.
- 97 Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(6):640–645.
- 98 Helbling P, Medinger C, Altpeter E, Raebler PA, Beeli D, Zellweger JP. Outcome of treatment of pulmonary tuberculosis in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2002;132:517–522.
- 99 Kherad O, Herrmann FR, Zellweger JP, Rochat T, Janssens JP. Clinical presentation, demographics and outcome of tuberculosis (TB) in a low incidence area: a 4-year study in Geneva, Switzerland. *BMC Infect Dis* 2009;9:217.
- 100 Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(2):192–202.
- 101 Schaberg T. The dark side of antituberculosis therapy: adverse events involving liver function. *Eur Respir J* 1995;8(8):1247–1249.

- 102 Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995;8(8):1384–1388.
- 103 Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J 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.
- 104 Huang YS, Chern HD, Su WJ 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.
- 105 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.

6 Procédure de déclaration et surveillance épidémiologique

Les médecins ainsi que les laboratoires microbiologiques doivent obligatoirement déclarer la tuberculose (conformément à la loi sur les épidémies et à l'Ordonnance sur la déclaration des maladies transmissibles).

Les trois formulaires de déclaration de la tuberculose sont téléchargeables sur les sites Web www.bag.admin.ch ou www.tbinfo.ch.

Grâce au système de déclaration, il est possible de suivre la situation épidémiologique dans notre pays, et les autorités compétentes peuvent prendre les mesures appropriées pour la protection des personnes. L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) saisit les déclarations par voie électronique depuis 1988. Les données saisies correspondent aux consignes des Directives européennes de l'OMS et de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies pulmonaires (UITMP). Ces données peuvent ainsi être comparées à celles d'autres pays.

6.1 Corps médical

Le début d'un traitement médicamenteux avec trois antituberculeux ou davantage ou mise en évidence par culture de mycobactéries du complexe *M. tuberculosis* est le critère qui détermine s'il y a lieu ou non de faire une déclaration. Cette déclaration doit se faire dans un délai d'une semaine au moyen du formulaire intitulé «**Déclaration initiale du médecin**» au Médecin cantonal du canton de domicile du patient souffrant de tuberculose (lorsque cette personne n'a pas de domicile légal, c'est le canton dans lequel elle est traitée qui fait foi). Le médecin doit à nouveau déclarer les patients qui recommencent un traitement douze mois après le début du premier traitement ou dont une culture de mycobactéries est à nouveau positive. En revanche, le médecin n'a pas besoin de déclarer le traitement d'une infection tuberculeuse latente (réaction tuberculique positive et/ou test IGRA positif, foyer de fibrose résiduelle).

Dès qu'il a reçu la déclaration initiale, le Médecin cantonal requiert auprès du médecin compétent une **déclaration complémentaire de tuberculose** qui contient des informations indispensables pour les services de la santé publique.

Au-delà des déclarations obligatoires, les Ligues pulmonaires sont chargées par les services des Médecins can-

tonaux de requérir auprès du corps médical les résultats des traitements (conformément à l'article 1^{er} de la loi fédérale sur la lutte contre les maladies transmissibles de l'homme [loi sur les épidémies]).

6.2 Laboratoires

Les laboratoires ont l'obligation de déclarer au Médecin cantonal compétent et aussi directement à l'OFSP les cultures positives de mycobactéries du complexe *M. tuberculosis*. Les informations nécessaires doivent figurer sur le formulaire intitulé «**Déclaration laboratoire de tuberculose**». Les résultats positifs d'un examen direct d'expectoration doivent être déclarés immédiatement au Médecin cantonal, mais un patient tuberculeux n'a besoin d'être déclaré qu'une seule fois en l'espace de douze mois. A l'échéance d'une période de douze mois, le même patient devra cependant être déclaré encore une fois si les cultures sont à nouveau positives pour les mycobactéries du complexe *M. tuberculosis*. Les tests de sensibilité (résultat de l'antibiogramme) des antituberculeux à l'isoniazide, à la rifampicine, au pyrazinamide et à l'éthambutol doivent également être déclarés. Tous les isolats résistants à la rifampicine doivent être envoyés au Centre national des mycobactéries (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Gloriastrasse 30/32, 8006 Zurich) pour rechercher une multirésistance et fournir des indications éventuelles sur les voies de transmission au moyen d'une analyse génético-moléculaire.

6.3 Médecin cantonal

Le Médecin cantonal est responsable de la transmission des déclarations complémentaires de tuberculose remplies intégralement à l'OFSP. Aux termes des dispositions de la loi sur les épidémies, il est également compétent pour prendre d'autres mesures épidémiologiques locales qui s'imposent et c'est lui encore qui décide de la nécessité d'entreprendre une enquête d'entourage. La déclaration des médecins traitants et des laboratoires donne au Médecin cantonal des indications utiles sur l'ampleur des mesures à prendre (prise surveillée des médicaments [DOT], coordination du traitement par des spécialistes en tuberculose, informations à transmettre éventuellement aux autorités de migration à l'égard de requérants d'asile sous traitement d'antituberculeux, nécessité d'une enquête d'entourage).

6.4 L'Office fédéral de la santé publique (OFSP)

L'OFSP répond de l'organisation et de la coordination de la procédure de déclaration. Toutes les données des médecins et des laboratoires transmises à l'OFSP au sujet d'un patient sont regroupées en un seul fichier informatique sur la base de son nom et de sa date de naissance. Les analyses des données sont publiées dans le bulletin de l'OFSP. Ces données servent de bases décisionnelles aux médecins hospitaliers ainsi qu'aux autorités de santé publique, et de base pour l'élaboration de recommandations au corps médical et aux Médecins cantonaux.

6.5 Surveillance épidémiologique

Le système instauré pour les déclarations permet de suivre la situation épidémiologique (chapitre 1). Par ailleurs, on vise une saisie au fur et à mesure des résultats du traitement (chapitres 5.7.7 et 9), étant donné que ce fait est un indicateur pour la qualité du traitement et, partant, du risque de la formation de résistances aux antituberculeux. Dans la plupart des pays, cet enregistrement fait partie de la surveillance épidémiologique de la tuberculose selon les recommandations de l'OMS [1]. En Suisse, ce sont les Ligues pulmonaires cantonales compétentes qui recueillent et saisissent ces résultats, pour autant toutefois que le Médecin cantonal compétent leur en donne l'ordre.

6.6 Le Centre de compétence tuberculose

Le Centre de compétence tuberculose de la Ligue pulmonaire suisse est la plateforme nationale pour la coordination et l'information en matière de tuberculose. Le Centre de compétence tuberculose agit ici en tant que prestataire, puisqu'il a un mandat de prestations de l'Office fédéral de la santé publique (article 1^{er} de la loi sur les épidémies). Etablir des données statistiques complémentaires anonymes est l'une des tâches qui lui sont demandées en sus des autres fixées dans ladite loi. En font notamment partie des données recueillies au sujet des enquêtes d'entourage, de la DOT et des résultats des traitements selon les critères de l'OMS (chapitre 5.7.7). Pour faire leur travail, les Ligues pulmonaires cantonales utilisent un logiciel particulier. D'ailleurs, les activités déployées par les Ligues pulmonaires cantonales sont également régies par les dispositions de l'article 1^{er} de la loi sur les épidémies.

Voir aussi

Management de qualité (chapitre 9)

Références

- 1 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.

7 Vaccination BCG

La vaccination au BCG peut protéger le nourrisson et l'enfant en bas âge des formes de tuberculose disséminée (tuberculose miliaire), qui peuvent être mortelles. Cependant, comme il n'y a que de rares cas de telles formes de tuberculose en Suisse, la vaccination BCG n'est plus indiquée ni pour les enfants ni pour les adultes vivant dans notre pays. En revanche, elle reste indiquée pour les enfants de moins d'un an lorsqu'il est probable qu'ils vivront dans un pays à haute prévalence de tuberculose.

7.1 Utilité de la vaccination

Le vaccin BCG (bacille de Calmette-Guérin) est une souche atténuée de *Mycobacterium bovis*. Il est utilisé depuis les années 1940 sur le plan mondial et a été introduit en 1974 au sein du «Programme élargi de vaccination» (PEV) développé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1]. L'utilité de la vaccination au BCG contre les formes létales de tuberculose de l'enfant (méningite tuberculeuse et formes disséminées [miliaire]) est démontrée. La vaccination confère une protection significative contre ces formes de tuberculose qui peuvent apparaître chez les nourrissons. L'efficacité du vaccin est cependant nettement moindre chez l'enfant plus âgé et minime chez l'adulte. Tandis que, dans les pays en voie de développement et les pays à haute prévalence de tuberculose, la vaccination au BCG est systématiquement pratiquée, la plupart des pays industrialisés a renoncé à cette vaccination ou fortement restreint son utilisation [2–6]. De nouveaux vaccins pourront être introduits à une large échelle au plus tôt d'ici quelques années [7].

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

- La vaccination au BCG ne confère qu'une protection restreinte contre la tuberculose. Si elle réduit la probabilité d'évolution mortelle des formes disséminées (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 pour autant l'apparition d'une infection latente ni le développement de la forme habituelle de la tuberculose.
- La vaccination au BCG réduit le risque d'évolution vers l'une des formes sévères mentionnées ci-dessus chez les nourrissons et les enfants en bas âge dans une me-

sure qui diffère selon les populations et les pays, si bien que l'on ne peut pas établir de règles générales en matière d'efficacité du vaccin [8–12]. L'efficacité du vaccin en Suisse n'est pas connue. Il n'existe pas d'indication à la vaccination au BCG chez les enfants d'âge scolaire du fait que les formes de tuberculose disséminée deviennent plus rares au fur et à mesure que l'enfant grandit. On considère que la durée de la protection conférée par le vaccin au BCG se limite à quelques années [9]. La majorité des études prospectives menées chez l'adulte n'ont pas démontré d'effet protecteur pour cette tranche d'âge [11].

- La vaccination par le BCG 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 infantine de ces pays-là [13, 14].
- Le BCG est un vaccin vivant. Son utilisation est contre-indiquée chez les sujets immunodéficients, dont le nourrisson, chez qui l'immunodéficiência n'est souvent pas encore cliniquement décelable. En cas de vaccination au BCG chez ces enfants-là, il existe un risque non négligeable de complications. La vaccination au BCG peut engendrer des complications locales de gravité variable [15] et également, quoique rarement, des complications systémiques [16, 17].
- La positivité du test tuberculinique, observée essentiellement après une vaccination après la période néonatale, peut compliquer le diagnostic d'une infection tuberculeuse latente, notamment dans le cadre des enquêtes d'entourage [18, 19]. La vaccination par le BCG n'influence pas le résultat des tests IGRA (Interferon Gamma Release Assays).

La vaccination systématique au BCG n'est donc justifiée que dans les pays où les enfants sont exposés à un risque élevé d'infection tuberculeuse. Dans les pays comme la Suisse, dont l'incidence tuberculeuse est basse (par définition: <10 nouveaux cas/100 000 habitants/année) et où, par conséquent, la probabilité d'infection est faible et la tuberculose infantine exceptionnelle, la vaccination systématique de la population autochtone n'est plus indiquée. Toutefois, même dans les pays où l'incidence tuberculeuse est basse, la vaccination au BCG peut être envisagée 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 probablement exposés à un risque infectieux important.

7.2 Épidémiologie de la tuberculose chez les enfants de moins de 5 ans en Suisse

Dans les années 2005 à 2009, 47 cas de tuberculose concernant des enfants de moins de 5 ans – dont six cas graves – ont été déclarés à l'OFSP. De fait, il s'agissait de cinq cas de méningite et d'un cas d'une tuberculose disséminée. L'un de ces cas a connu une issue mortelle. La statistique des cas de décès établie par l'Office fédéral de la statistique pour la période de 1990 à 2007 mentionne également le décès d'un enfant de moins de 15 ans. Relevons que seuls trois des six enfants gravement atteints provenaient d'un pays présentant une prévalence de >20/100 000 habitants [20].

C'est pourquoi, en Suisse, la vaccination systématique au BCG n'est recommandée pour aucun groupe de population.

7.3 Indications

Vaccination recommandée

La vaccination au BCG est recommandée chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 12 mois qui séjourneront plus tard dans des pays à incidence de tuberculose élevée, où ils seront exposés à un risque d'infection élevé (incidence évaluée à ≥ 50 [20]; voir carte géographique au chapitre 1: en principe Afrique, Asie, régions de l'Amérique latine, Europe de l'Est).

Vaccination non recommandée

La vaccination au BCG n'est pas indiquée pour les enfants de plus de 12 mois, ni pour les adultes exposés à la tuberculose dans le cadre de leur activité professionnelle, de même que pour ceux séjournant pour de courtes périodes dans des zones d'endémie élevée [21].

Contre-indications

- Déficit immunitaire cellulaire
- Infection VIH déclarée

7.4 Considérations pratiques

Technique de la vaccination BCG

- Il convient de suivre systématiquement les instructions (mise en solution du vaccin, protection contre la lumière, type de seringue et d'aiguille) données par le fabricant 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 fabricant, la dose à administrer peut varier 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, lorsque l'enfant n'est plus en unité de néonatalogie ou lorsque la sortie est imminente.
- La revaccination par BCG n'a aucune utilité démontrée et ne devrait par conséquent jamais être pratiquée.
- La revaccination par BCG n'est pas indiquée en cas de présence d'une cicatrice de vaccination antérieure.

Test tuberculinique ou test IGRA avant la vaccination

Chez l'enfant de ≤ 12 mois, aucun test tuberculinique ou test IGRA ne doit être effectué avant la vaccination au BCG.

Test tuberculinique ou test IGRA après la vaccination

L'absence de corrélation entre l'effet protecteur du BCG et le résultat du test tuberculinique post-vaccinal [22] ou du test IGRA rend le résultat de ces tests illusoire. Par conséquent, effectuer un test tuberculinique ou un test IGRA pour contrôler le succès de la vaccination n'a aucun sens, car il est inutile dans ces circonstances.

Administration du BCG en même temps que d'autres vaccinations

- Aucune interaction n'est connue entre l'administration simultanée de la vaccination au BCG et d'autres vaccins.
- La vaccination au BCG et une vaccination avec un vaccin vivant peuvent être effectuées simultanément ou avec un intervalle minimal d'un mois. Par rapport au BCG, les vaccins inactivés peuvent être administrés à tout moment.

7.5 Complications vaccinales

Des complications locales ou régionales sont possibles sous formes d'ulcérations ou d'adénites (ganglions de drainage) [14]. Ces complications peuvent être prolongées ou même persistantes. Une ostéomyélite et une infection disséminée par BCG sont rarissimes (1:10 000 à 1:1 000 000) [23, 24], excepté lorsque le sujet présente un syndrome immuno-déficitaire congénital ou acquis [17].

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 (tout comme *Mycobacterium bovis* dont il dérive) est naturellement résistant au pyrazinamide. Dans toutes ces situations, il est recommandé de consulter un spécialiste en infectiologie.

Références

- 1 BCG vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2004;79(4):27–38.
- 2 Infuso A, Falzon D. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. *Euro Surveill* 2006;11(3):6–11.
- 3 Bruhl DL, Paty MC, Antoine D, Bessette D. Recent changes in tuberculosis control and BCG vaccination policy in France. *Euro Surveill* 2007;12(9):E070913.
- 4 Watson JM. Tuberculosis and BCG in Europe. *Euro Surveill* 2006;11(3):3–4.
- 5 Salo EP. BCG in Finland: changing from a universal to a selected programme. *Euro Surveill* 2006;11(3):18–20.
- 6 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.
- 7 Parida SK, Kaufmann SH. Novel tuberculosis vaccines on the horizon. *Curr Opin Immunol* 2010;22(3):374–384.
- 8 Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS et al. Efficacy of BCG Vaccine in the Prevention of Tuberculosis. *JAMA* 1994;271(9):698–702.
- 9 Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995;96:29–35.
- 10 Fine PEM, Vynnycky E. The effect of heterologous immunity upon the apparent efficacy of (e.g. BCG) vaccine. *Vaccine* 1998;16(20):1923–1928.
- 11 Rieder HL. *Interventions for Tuberculosis Control and Elimination*. Paris: 2002.
- 12 Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367(9517):1173–80.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Bellet JS, Prose NS. Skin complications of Bacillus Calmette-Guerin immunization. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(2):97–100.
- 16 Romanus V, Fasth A, Tordai P, Wiholm BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993;82(12):1043–1052.
- 17 Hesselting AC, Marais BJ, Gie RP et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine* 2007;25(1):14–18.
- 18 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.
- 19 Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(3):621–625.
- 20 World Health Organization. *Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009*. Geneva: 2009WHO/HTM/TB/2009.411.
- 21 Cobelens FG, Van Deutekom H, Draayer-Jansen IW et al. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet* 2000;356(9228):461–465.
- 22 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.
- 23 Rieder HL *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Int Union against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 2002.
- 24 Romanus V. Selective BCG vaccination in a country with low incidence of tuberculosis. *Euro Surveill* 2006;14–7.

8 Tuberculose chez les migrants résidant en Suisse

La grande majorité des cas de tuberculose en Suisse touche des personnes issues du flux migratoire (chapitre 1). Dans ce chapitre, nous n'évoquerons que les aspects importants en corrélation avec les migrants et qui ne sont pas abordés en détail dans les autres chapitres.

Depuis 2006, les requérants d'asile constituent le seul groupe de personnes qui, indépendamment de leurs éventuels symptômes, bénéficient d'un screening de la tuberculose pulmonaire. Il n'est pas pertinent de procéder à un screening systématique de l'infection tuberculeuse latente (ITBL) (chapitre 3) chez les migrants seulement en se fondant sur leur provenance. De même, dans certains groupes de population, les enquêtes d'entourage (chapitre 3.3) devraient se limiter à un petit cercle de personnes vu la haute probabilité de tests préexistants positifs et la faible compliance thérapeutique à l'ITBL.

Suivant les conditions de séjour des sujets, la mobilité peut aussi poser problème, en particulier durant le traitement. Par ailleurs, la communication est souvent difficile en raison des obstacles linguistiques, et les sujets tuberculeux, selon leur culture, peuvent avoir une conception différente de la maladie. Relevons en particulier que, dans de nombreuses cultures, la tuberculose est stigmatisée. Le financement du diagnostic et du traitement dépend du statut de séjour et n'est donc pas forcément garanti (chapitre 10).

8.1 Répartition de la tuberculose sur les groupes de migrants

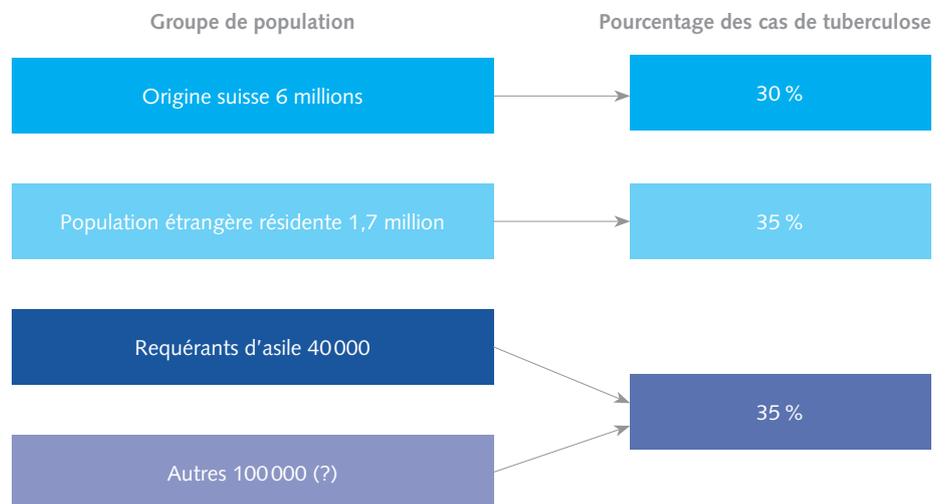
Les personnes issues du flux migratoire constituent des groupes de population très différents les uns des autres. Tandis que les données démographiques se fondent sur des statistiques et des estimations établies par l'Office fédéral de la statistique et l'Office fédéral des migrations, les chiffres relatifs à la tuberculose se basent, quant à eux, sur les déclarations des médecins et des laboratoires à l'Office fédéral de la santé publique. Une répartition claire des cas de tuberculose dans les différents groupes de population n'est donc pas toujours possible.

Globalement, la situation peut être décrite comme suit (figure 8.1):

- La population étrangère résidant en Suisse représentait environ 1,7 million de personnes à la fin de l'année 2009, dont un peu plus d'un tiers provenait des pays voisins et un peu moins d'un tiers des autres pays de l'Union européenne (ces pourcentages reposant sur la statistique des étrangers et des requérants d'asile de l'ODM pour 2009, www.bfm.admin.ch). Font également partie de la population résidente quelque 24 000 réfugiés reconnus.

De larges groupes de la population étrangère (>15 000 personnes) proviennent des pays suivants, à prévalence de tuberculose légèrement accrue: Portugal et Espagne, pays de l'ex-Yougoslavie, Turquie, Sri Lanka et Brésil.

Figure 8.1 Groupes de population et infections tuberculeuses (2005–2009, n = 2637)



Près de 150 000 étrangers vivant en Suisse viennent de régions ayant en général une forte prévalence de tuberculose (l'Asie, l'Afrique, l'Amérique latine et l'Europe de l'Est).

Environ un tiers des cas de tuberculose se déclare en Suisse dans cette population résidente étrangère

- Le nombre de requérants d'asile a atteint ces dernières années le chiffre de quelque 40 000 personnes. Sur ce chiffre, environ la moitié sont des personnes admises provisoirement, dont la durée de séjour dépasse en moyenne les sept ans. Un cinquième environ de tous les cas de tuberculose concerne des requérants d'asile ou des réfugiés reconnus (les déclarations des médecins ou des laboratoires ne font toutefois pas de distinction entre ces deux groupes de personnes).
- Le nombre de personnes séjournant illégalement dans notre pays est estimé à environ 100 000 personnes [1]. Si l'on ajoute à ce chiffre les étrangers qui, selon les déclarations des médecins et des laboratoires, ont un statut de séjour de touristes, d'étudiants, de diplomates, etc., on obtient environ un sixième de tous les cas de tuberculose en Suisse.

8.2 Diagnostic

Dans la plupart des cas, la suspicion de tuberculose se fonde sur des symptômes qui conduisent à effectuer des examens. Il est primordial d'inclure la tuberculose dans le diagnostic différentiel («Think TB!»). La plupart des personnes provenant de l'étranger qui contractent une tuberculose sont de jeunes adultes. En raison des symptômes parfois non spécifiques ou discrets, il convient de penser à une tuberculose lors de pathologies respiratoires ou générales. La probabilité d'une tuberculose augmente pour les personnes provenant d'un pays à haute incidence de tuberculose, en particulier lorsqu'on découvre des altérations au cliché thoracique. Dans ce cas, il faut toujours effectuer une analyse bactériologique des expectorations. Lorsqu'un sujet provient d'un pays à moyenne ou forte prévalence de tuberculose, il existe un risque plus élevé de résistance aux médicaments anti-tuberculeux.

8.3 Dépistage actif de la tuberculose chez les requérants d'asile

Le dépistage actif (screening) de la tuberculose est indiqué chez les groupes de personnes à prévalence accrue, pour autant toutefois qu'ils soient accessibles. En Suisse, ce n'est le cas que pour les requérants d'asile et seulement lors de la demande d'asile. Comme la plupart des cas de tuberculose chez les requérants d'asile n'est pas manifeste ou diagnosticable au moment précis où ces

personnes déposent leur demande, le screening n'a par conséquent qu'un effet limité. Par ailleurs, il existe le risque que le screening donne une fausse sécurité concernant ce groupe de personnes.

Le screening a pour objectif de permettre de poser précocement des diagnostics de tuberculoses contagieuses et d'empêcher ainsi la contamination d'autres individus et donc l'apparition de cas secondaires [2].

Dans les années 1993–2005, on effectuait un cliché thoracique de routine chez les requérants d'asile acheminés dans les Centres d'enregistrement et de procédure de la Confédération (Office fédéral des migrations ODM) [3]. L'examen par le biais de la radiographie du thorax est réputé être un standard, mais le rapport entre son coût et son rendement est très médiocre [4, 5]. En effet, 12 % des radiographies effectuées chez des requérants d'asile entre 2004 et 2005 ont rendu d'autres examens médicaux nécessaires (examens bactériologiques et parfois bronchoscopie) avec pour résultat un diagnostic de tuberculose confirmé par les examens bactériologiques chez seulement 0,2 % des sujets [6]. C'est dire que tant les individus que notre système de santé ont été mis à forte contribution.

Depuis 2006, le système d'investigation a été modifié [7]. Il fut dicté par le frein à l'endettement public (votation populaire en 2001) et les paquets de mesures subséquentes visant à décharger les finances de la Confédération. Depuis lors, chaque requérant d'asile est systématiquement questionné sur son pays d'origine, sur de possibles symptômes permettant de suspecter une tuberculose et sur ses éventuels antécédents en matière de tuberculose. Les sujets chez qui l'on suspecte une tuberculose sont immédiatement examinés dans un hôpital de référence ou dans un cabinet médical disposant d'une installation de radiologie. Tout résultat anormal entraîne des examens bactériologiques et un éventuel isolement du sujet.

Les résultats pour le nouveau système montrent que l'on découvre certes moins de cas suspects initiaux, mais que le nombre de diagnostics de tuberculose pulmonaire avérée dans les 90 premiers jours après le dépôt de la demande d'asile reste aussi élevé que pour l'ancien système où l'on effectuait systématiquement des radiographies. Ce qui diffère significativement, c'est que le diagnostic est retardé de trois semaines [6], au cours desquelles d'autres sujets peuvent être contaminés. Toutefois, des examens complémentaires n'ont dû être effectués que pour 4 % des cas suspects ayant été soumis à un screening, ce qui a engendré des coûts de santé publique moindres qu'avec l'ancien système [6].

Dans le débat international à propos du screening des migrants, un consensus a pu être trouvé en ce sens qu'une éventuelle transmission de la tuberculose concerne en premier lieu d'autres migrants [8–10]. L'effet du screening des migrants a été analysé et quantifié au moyen d'une modélisation mathématique à l'intention du Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies (ECDC) [11]. En Suisse, selon ce modèle mathématique, la différence entre la radiographie systématique pour tous les requérants d'asile et l'abandon total du screening représenterait environ 12 cas secondaires par année si toutefois les sujets restaient tous dans notre pays. L'efficacité du système actuel de screening se situe entre ces deux variantes. En d'autres termes, ce système permet de diminuer d'environ 1 % le nombre annuel de cas de tuberculose en Suisse.

Pour qu'un screening soit pertinent, il faut que les suspicions de tuberculose soient correctement élucidées et que le traitement des sujets chez qui le diagnostic a été posé soit assuré. En Suisse, une étude nationale a montré que le nombre d'abandons du traitement chez les requérants d'asile était trop élevé (6/52, représentant 12 %) alors qu'une autre étude, effectuée, elle, dans le canton de Berne, a abouti à un taux d'abandon de 4/62 (6 %) [12, 13]. Les données manquent à partir de 1997. Ce sont les autorités cantonales de santé publique qui garantissent le traitement lors de l'attribution des requérants d'asile aux différents cantons.

8.4 Dépistage passif

Bien que le risque diminue au fil du temps, une tuberculose peut encore se manifester des années après l'immigration [14–17]. Cela est lié, d'une part, aux cas d'infection tuberculeuse latente [18, 19] et, d'autre part, aux infections récentes dans l'entourage proche des immigrants. Les personnes séropositives ne bénéficiant d'aucun traitement sont particulièrement à risque [20].

C'est pourquoi, la plupart du temps, le diagnostic de tuberculose est posé à l'occasion d'un examen médical sur la base de symptômes et beaucoup plus rarement à l'occasion d'une enquête d'entourage après la mise en évidence d'une tuberculose contagieuse.

Il importe donc tout particulièrement que le médecin pense à une tuberculose et procède aussi aux examens nécessaires (radiographies, examen des expectorations) lorsque les symptômes ne sont pas typiques.

8.5 Marche à suivre pour le traitement de la tuberculose

Le dispositif instauré en vue du traitement de la tuberculose doit être adapté à la situation du migrant. Il importe en particulier que le personnel soignant mandaté par les autorités cantonales de santé publique s'assure que le traitement médicamenteux est pris. Ce personnel peut, de concert avec le médecin traitant, évaluer la nécessité d'un DOT (chapitre 5.7.2), organiser un service d'interprète communautaire et assurer la coordination indispensable du traitement même lors d'un changement de lieu de séjour du migrant ou de la migrante. Les interruptions prématurées du traitement favorisent l'apparition de résistances aux médicaments antituberculeux et rendent des contaminations à nouveau possibles, ce qui engendre la nécessité de nouveaux dépistages sur un autre lieu [21].

Lorsqu'il est probable que le sujet changera de lieu de résidence, il peut également être utile de commencer immédiatement le traitement antituberculeux avant même d'avoir le résultat des cultures. Dans ce cas, le médecin traitant doit toujours adresser à l'ODM un formulaire officiel «Rapport médical» (www.bfm.admin.ch/content/bfm/fr/home/dokumentation/downloads/html) pour que les autorités compétentes en matière de migration puissent s'y référer pour différer une éventuelle expulsion jusqu'à la fin du traitement antituberculeux (chapitre 10.6.1). Cette pratique ne s'applique toutefois pas au traitement de l'ITBL.

La mise en évidence de la tuberculose et l'encadrement des immigrants chez qui on suspecte une tuberculose peuvent s'avérer particulièrement difficiles lorsque l'immigré en question ne séjourne pas à long terme dans notre pays ou y séjourne illégalement. En effet, les migrants et migrantes illégaux en Suisse cherchent souvent de l'aide trop tard, c'est-à-dire lorsque la maladie a déjà atteint un stade avancé [22]. Les mesures visant à garantir la santé publique relèvent de la compétence des cantons et englobent l'accès au diagnostic pour des cas suspects et l'assurance que le traitement sera suivi. Les aspects financiers de ces mesures sont présentés au chapitre 10 ci-après.

8.6 L'infection tuberculeuse latente (ITBL) et les enquêtes d'entourage

Selon la provenance des migrants, il existe une prévalence accrue de l'ITBL et les conditions de séjour et d'habitat peuvent favoriser une contagion. Cependant, le fait qu'un immigré provienne d'un pays à haute prévalence ne justifie pas à lui seul d'effectuer un dépistage de l'ITBL. Rappelons par ailleurs que le screening de l'ITBL chez les migrants est peu rentable [23, 24].

La compliance du sujet au traitement de l'ITBL est faible. Chez les requérants d'asile et les personnes en séjour illégal en Suisse, environ un quart des traitements d'une infection latente peut être mené à terme [23, 25], ce qui correspond aux chiffres établis sur le plan international [5, 26, 27]. Cette réalité – comme nous l'avons indiqué plus haut – peut s'expliquer par des problèmes de communication et de culture, mais aussi par la stigmatisation de la tuberculose et par le fait que lorsque les sujets se sentent subjectivement bien, ils accordent plus d'importance à d'autres problèmes prioritaires [28, 29].

La valeur d'une enquête d'entourage chez les migrants est restreinte par les circonstances. C'est pourquoi cette enquête devrait se limiter aux situations les plus claires, pour lesquelles il existe un danger de progression rapide de la maladie.

- Il faut que l'on soit en présence d'une exposition récente massive avec simultanément une faible probabilité qu'un test antérieur à la recherche d'une ITBL ait été positif. La prévalence préexistante de tests positifs pour une ITBL est naturellement variable selon la provenance du requérant d'asile et se situe globalement à environ 25 % (données non publiées de l'OFSP). Ainsi, un test positif, même après une exposition récente, ne révèle souvent qu'une ancienne infection qui n'entraînera que rarement une tuberculose déclarée dans un avenir proche [30]. Par contre, une infection récente avec risque de progression rapide et grave constitue en revanche un réel danger chez les enfants exposés.
- Pour des raisons éthiques, en raison du risque de graves effets secondaires des médicaments (qui restent assez rares), l'indication doit être très précise.
- La mobilité peut constituer un obstacle (transfert d'informations, poursuite du traitement effectuée par des spécialistes ayant des niveaux d'expériences différents en matière de tuberculose).
- Le diagnostic d'une pathologie qui risque d'être stigmatisée déstabilise à la fois le sujet concerné et son entourage (crainte de la contamination), ce que les problèmes de communication viennent encore renforcer.
- Une indication large amène une péjoration du rapport coût/utilité et constitue une charge pour la santé publique tout en ayant un effet minime à la fois sur la santé de l'individu et sur la santé publique.

C'est pourquoi, chez les migrants, les enquêtes d'entourage devraient se limiter, dans la mesure du possible, aux personnes exposées présentant un risque élevé de progression de la maladie (proches parents, en particulier enfants et sujets immunosupprimés) dont le traitement pourra, selon toute vraisemblance, être assuré.

Dans le cas des requérants d'asile, les mesures épidémiologiques à prendre et les enquêtes d'entourage sont du

ressort des autorités cantonales. Ce principe de responsabilité cantonale vaut également pour les Centres fédéraux d'enregistrement et de procédure pour les requérants d'asile, au sein desquels la Confédération n'effectue qu'un screening de dépistage d'une tuberculose contagieuse et permet aux requérants d'asile l'accès individuel à notre système de santé.

Références

- 1 Longchamp, Claude et al. (2005). Sans Papiers in der Schweiz: Arbeitsmarkt, nicht Asylpolitik ist entscheidend. Bern: gfs.bern.
- 2 Verver S, Bwire R, Borgdorff MW. Screening for pulmonary tuberculosis among immigrants: estimated effect on severity of disease and duration of infectiousness. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(5):419–25.
- 3 BAG/OFSP. Suche nach Tuberculose bei Asylsuchenden, 2000–2003 / Dépistage de la tuberculose chez les requérants d'asile de 2000 à 2003. BAG-Bulletin / Bulletin OFSP 2006;1:12–3.
- 4 Coker R. Compulsory screening of immigrants for tuberculosis and HIV. *BMJ* 2004;328(7435):298–300.
- 5 Dasgupta K, Menzies D. Cost-effectiveness of tuberculosis control strategies among immigrants and refugees. *Eur Respir J* 2005;25(6):1107–16.
- 6 Schneeberger Geisler S, Helbling P, Zellweger JP, Altpeter E. Screening for tuberculosis in asylum seekers: comparison of chest radiography with an interview-based system. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(11):1388–94.
- 7 BAG/OFSP. Neuausrichtung der grenzsanitätsdienstlichen Massnahmen / Réorientation des mesures sanitaires de frontière. BAG-Bulletin / Bulletin OFSP 2006;1:14–6.
- 8 Verver S, van SD, Borgdorff MW. Effect of screening of immigrants on tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(2):121–9.
- 9 Dahle UR, Eldholm V, Winje BA, Mannsaker T, Heldal E. Impact of Immigration on the Molecular Epidemiology of *M. tuberculosis* in a Low-incidence Country. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(9):130–5.
- 10 Barniol J, Niemann S, Louis VR, Brodhun B, Dreweck C, Richter E, Becher H, Haas W, Junghanss T. Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. *BMC Infect Dis* 2009;9:197–209.
- 11 de Vlas SJ, Meima A. Pulmonary tuberculosis incidence in migrants. Project ECDC.572, part C. Rotterdam. 2008.
- 12 Helbling P, Medinger C, Altpeter E, Raeber PA, Beeli D, Zellweger JP. Outcome of treatment of pulmonary tuberculosis in Switzerland in 1996. *Swiss Med Wkly* 2002;132(35–36):517–22.
- 13 Maurer AM, Seiler AJ. Diagnose und Behandlung der Lungentuberculose bei Asylsuchenden und Flüchtlingen im Kanton Bern 1993–1997 [Diagnosis and Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Asylum Seekers and Refugees in the Canton of Berne 1993–1997]. *Praxis* 2000;89:271–4.
- 14 Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian Refugees. A five-year survey. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(4):805–9.
- 15 Cain KP, Mac Kenzie WR. Editorial commentary: Overcoming the limits of tuberculosis prevention among foreign-born individuals: next steps toward eliminating tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008;46(1):107–9.
- 16 McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis – the effect of visiting Asia. *Br J Dis Chest* 1984;78(3):248–53.
- 17 Vos AM, Meima A, Verver S, Looman CW, Bos V, Borgdorff MW, Habbema JD. High incidence of pulmonary tuberculosis persists a decade after immigration, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2004;10(4):736–9.
- 18 Geng E, Kreiswirth B, Driver C, Li J, Burzynski J, DellaLatta P, LaPaz A, Schluger NW. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1990 to 1999. *N Engl J Med* 2002;346(19):1453–8.
- 19 Jasmer RM, Hahn JA, Small PM, Daley CL, Behr MA, Moss AR, Creasman JM, Schechter GF, Paz EA, Hopewell PC. A molecular epidemiologic analysis of tuberculosis trends in San Francisco, 1991–1997. *Ann Intern Med* 1999;130(12):971–8.
- 20 Elzi L, Schlegel M, Weber R, Hirschel B, Cavassini M, Schmid P, Bernasconi E, Rickenbach M, Furrer H. 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.
- 21 Heldal E, Kuyvenhoven JV, Wares F, Migliori GB, Ditiu L, Fernandez dIH, Garcia D. Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low- or intermediate-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(8):878–88.
- 22 Achkar JM, Sherpa T, Cohen HW, Holzman RS. Differences in clinical presentation among persons with pulmonary tuberculosis: a comparison of documented and undocumented foreign-born versus US-born persons. *Clin Infect Dis* 2008;47(10):1277–83.
- 23 Bodenmann P, Vaucher P, Wolff H, Favrat B, de Tribolet F, Masserey E, Zellweger JP. Screening for latent tuberculosis infection among undocumented immigrants in Swiss healthcare centres; a descriptive exploratory study. *BMC Infect Dis* 2009;9:34–42.
- 24 Harstad I, Heldal E, Steinshamn SL, Garasen H, Winje BA, Jacobsen GW. Screening and treatment of latent tuberculosis in a cohort of asylum seekers in Norway. *Scand J Public Health* 2010;38(3):275–82.
- 25 Breuss E, Helbling P, Altpeter E, Zellweger JP. Screening and treatment for latent tuberculosis infection among asylum seekers entering Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002;132(15–16):197–200.

- 26 Schwartzman K, Oxlade O, Barr RG, Grimard F, Acosta I, Baez J, Ferreira E, Melgen RE, Morose W, Salgado AC et al. Domestic returns from investment in the control of tuberculosis in other countries. *N Engl J Med* 2005;353(10):1008–20.
- 27 Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(11):1235–54.
- 28 Althaus F, Paroz S, Renteria SC, Rossi I, Gehri M, Bodenmann P. Gesundheit von Ausländern in der Schweiz. *Schweiz Med Forum* 2010;10(4):59–64.
- 29 Althaus F, Hudelson P, Domenig D, Green AR, Bodenmann P. Transkulturelle Kompetenz in der medizinischen Praxis. *Schweiz Med Forum* 2010;10(5):79–83.
- 30 Kik SV, Franken WP, Arend SM, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, van Dissel JT, Borgdorff MW, Verver S. Interferon-gamma release assays in immigrant contacts and effect of remote exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(7):820–8.

9 Management de la qualité dans la lutte contre la tuberculose en Suisse

Dans le domaine de la lutte contre la tuberculose, la qualité est assurée, d'une part, par les offres de formation continue et, d'autre part, par un management de qualité. En matière de formation continue, la Ligue pulmonaire suisse et la Société Suisse de pneumologie proposent une formation en tant que **conseiller/conseillère en affections respiratoires et tuberculose avec brevet fédéral**. Par ailleurs, la Ligue pulmonaire suisse organise chaque année des cours et des congrès sur le thème de la tuberculose ainsi qu'un symposium sur la tuberculose qui est destiné aux médecins et au personnel soignant. Les offres de formation continue actuelles peuvent être téléchargées sur le site www.tbinfo.ch.

Des procédures et des critères de qualité ont été définis en vue du management de la qualité.

Aux termes des dispositions de la loi fédérale du 18 décembre 1970 sur la lutte contre les maladies transmissibles de l'homme (Loi sur les épidémies, LEp), c'est à l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) de veiller à édicter des recommandations en vue de lutter contre les maladies transmissibles de l'homme. Cependant, en vertu de l'article 11 LEp, la compétence en matière de mesures concrètes est du ressort des cantons. Le Centre de compétence tuberculose de la Ligue pulmonaire suisse soutient et conseille les Ligues pulmonaires cantonales dans la mise en œuvre de ces mesures. A une exception près, les Ligues pulmonaires cantonales agissent en matière de tuberculose sur mandat du canton respectif. Afin d'assurer l'uniformité de la méthode de travail concernant la lutte contre la tuberculose, la Ligue pulmonaire suisse et l'OFSP recommandent une standardisation des procédures de travail, telle que nous la décrivons ci-dessous.

9.1 Processus

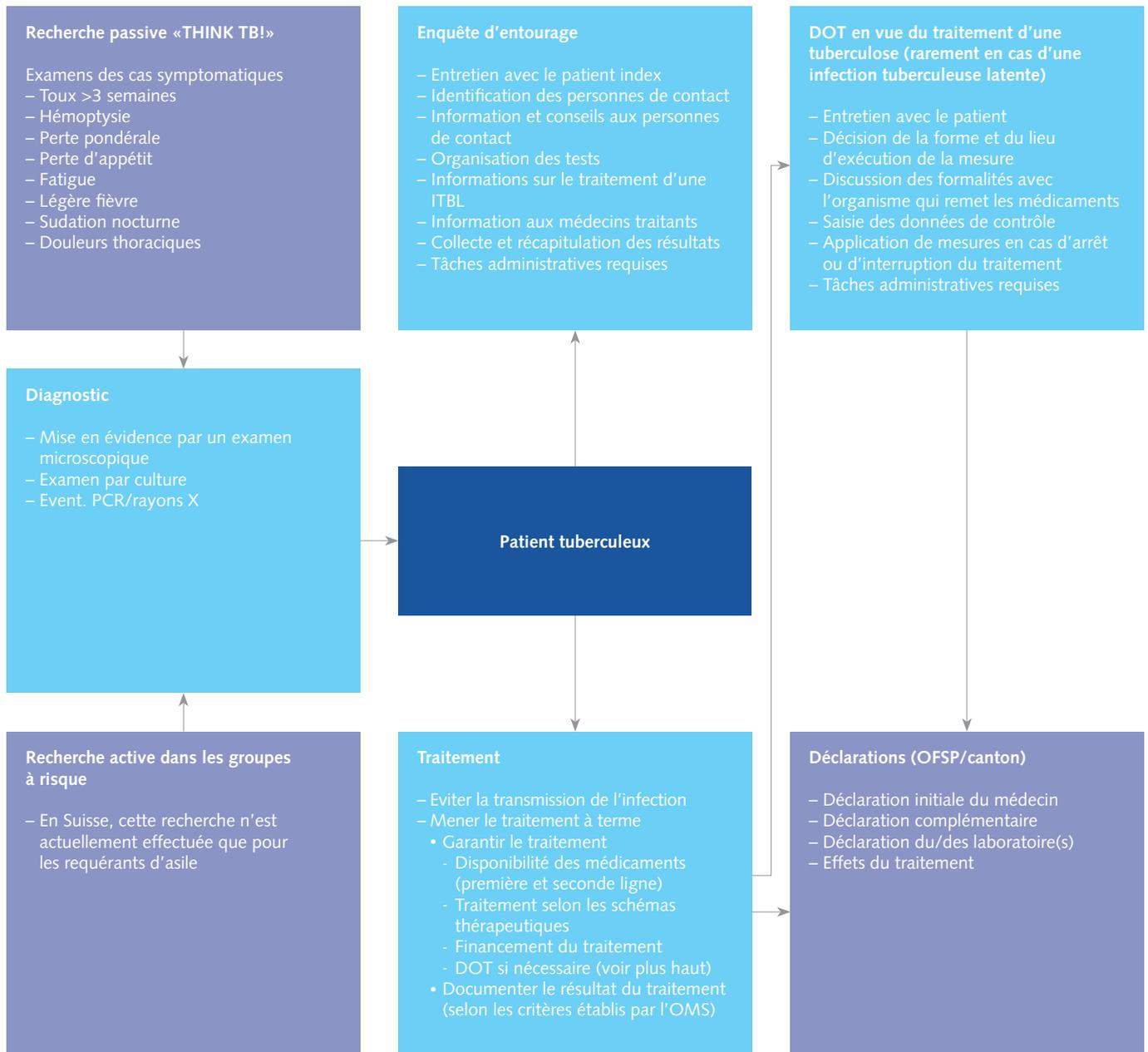
Partant des tâches principales de la lutte antituberculeuse, **quatre procédures** ont été définies.

- 1 Procédure pour la prise en charge d'un cas de suspicion d'infection pulmonaire tuberculeuse
 - 1.1 Procédure pour l'enquête d'entourage (EE)
 - 1.2 Procédure pour la remise de médicaments sous contrôle direct (DOT)
- 2 Procédure pour le dépistage (examen de prévention) auprès des salariés

Termes utilisés

	Définitions/Remarques
Dépistage précoce (DP) ou examen préventif (EP)	Recherche active de personnes malades et infectées dans les groupes à risque: collaborateurs exposés au sein et à l'extérieur d'institutions de santé publique (en dehors du domaine de la santé publique, il s'agit du personnel des Centres d'enregistrement et de procédure de la Confédération pour requérants d'asile ou pour réfugiés, des Centres d'accueil cantonaux, d'œuvres sociales telles que les institutions pour sans-abri, les centres pour toxicomanes, les services sociaux ou les établissements pénitentiaires).
DOT	Directly Observed Treatment, remise de médicaments sous supervision (chapitre 5.7.2).
Enquête d'entourage (EE)	Recherche de personnes qui ont été en contact avec un patient index et qui pourraient être infectées, ou ayant également contracté une tuberculose. L'enquête d'entourage relève au premier chef de la compétence du Médecin cantonal, mais ce dernier peut toutefois déléguer cette tâche à d'autres organismes ou services.
Hôpital, établissement hospitalier	Il peut s'agir du médecin de premier recours ou d'un spécialiste.
Infection tuberculeuse latente (ITBL)	Infection par des mycobactéries mais sans apparition de la maladie.
Laboratoire	Il peut s'agir du Centre national de mycobactériologie ou d'un autre laboratoire.
Manuel TB	Manuel de la tuberculose publié conjointement par la Ligue pulmonaire suisse et l'Office fédéral de la santé publique.
Médecin de premier recours	Généralement le médecin traitant, mais il peut aussi s'agir d'un spécialiste ou d'un établissement hospitalier.
Moniteur de traitement	Personne ou service qui coordonne une DOT. Ce peut être en même temps le lieu de remise de médicaments (voir ci-après), mais la remise peut aussi être effectuée par la Ligue pulmonaire cantonale, l'Office cantonal de la santé publique ou un établissement hospitalier.
Organe d'exécution d'une EE	Institution ou organisme effectuant l'enquête d'entourage. Il peut s'agir de la Ligue pulmonaire cantonale, d'un Office cantonal de la santé publique ou d'un établissement hospitalier (organe d'exécution interne de l'EE).
Organe d'exécution d'un EP	Organismes qui effectuent les examens préventifs. Il peut s'agir de la Ligue pulmonaire cantonale ou d'un service médical du personnel.
«Patient index» ou «cas source»	Personne atteinte de tuberculose pulmonaire contagieuse donnant lieu à une EE.
Personne de contact	Personne ayant été en contact avec un patient atteint de tuberculose contagieuse et chez qui l'on élucide une suspicion d'ITBL dans le cadre d'une enquête d'entourage (EE).
Service de remise des médicaments (lieu de remise de médicaments)	Service ou organisme remettant sous supervision les médicaments prescrits au patient (DOT).
Spécialiste	Il s'agit en règle générale d'un pneumologue, mais 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

Etapas de travail		Flux de documents		
Quoi/critère	Qui	Quoi	De qui	A qui
Suspicion				
Anamnèse, y c. anamnèse de l'entourage. Groupes à risque?	Médecin de premier recours			
Examen spécialisé				
Radiographie(s) thoracique(s)	Médecin de premier recours / spécialiste	(Mandat) Résultat de l'examen médical	Médecin de premier recours	Spécialiste/radiologue
Prélèvement de trois expectorations (évent. induites), (de suite) (évent. PCR dans des circonstances particulières)	Médecin de premier recours	Mandat Résultat de l'examen médical	Médecin de premier recours	Laboratoire
Event. bronchoscopie	Spécialiste	Mandat Résultat de l'examen médical	Médecin de premier recours	Spécialiste
Event. examens avec séjour hospitalier/ isolement	Médecin de premier recours / spécialiste	Hospitalisation		Etablissement hospitalier
Diagnostic				
Mise en évidence par examen microscopique	Laboratoire	Déclaration TB du laboratoire (dans un délai d'une semaine) (chapitre 6.2) Résultat du laboratoire	Laboratoire	Médecin cantonal Médecin de premier recours
Mise en évidence par culture et test de sensibilité	Laboratoire	Déclaration TB du laboratoire Résultat du laboratoire	Laboratoire	Médecin cantonal + OFSP Médecin de premier recours
Event. PCR	Laboratoire	Déclaration TB du laboratoire Résultat du laboratoire	Laboratoire	Médecin cantonal + OFSP Médecin de premier recours
Bilan (VIH inclus) et décision de traitement	Médecin de premier recours / spécialiste			
Isolement du patient infecté (chapitre 5.7.1)	Médecin de premier recours / spécialiste	Hospitalisation	Médecin de premier recours / spécialiste	Etablissement hospitalier
Décision d'effectuer ou non une enquête d'entourage (EE). Si oui: voir sous-procédure 1.1	Médecin cantonal (il peut déléguer cette tâche à l'organe d'exécution de l'EE)	Mandat (évent. oral)	Médecin cantonal	Organe d'exécution de l'EE
Traitement				
Déclaration initiale du médecin et déclaration TB complémentaire en cas de culture positive et/ou début du traitement avec au moins trois médicaments	Médecin de premier recours	Déclaration initiale du médecin (dans un délai d'une semaine) (chapitre 6.1) et déclaration TB complémentaire (dans un délai d'une semaine) (chapitre 6.1)	Médecin de premier recours Médecin de premier recours	Médecin cantonal → OFSP Médecin cantonal → OFSP
Traitement selon le chapitre 5 (d'une durée d'au moins 6 mois)	Médecin de premier recours / spécialiste			
Traitement d'un cas multirésistant en collaboration avec des spécialistes/ établissement hospitalier	Médecin de premier recours / spécialiste			
Décision de la nécessité d'un traitement sous supervision (DOT) pour un patient répertorié	Etablissement hospitalier / médecin de premier recours / moniteur de traitement / Médecin cantonal	Mandat	Médecin cantonal / établissement hospitalier / médecin de premier recours	Moniteur de traitement
Levée de l'isolement (après au moins 14 jours de traitement efficace avec amélioration clinique) (chapitre 5.7.1)	Etablissement hospitalier			

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

Etapas de travail		Flux de documents		
Quoi/critère	Qui	Quoi	De qui	A qui
Ordonnance pour l'exécution d'une DOT	Médecin cantonal / établissement hospitalier / médecin de premier recours / spécialiste	Mandat	Etablissement hospitalier / médecin de premier recours / spécialiste	Moniteur de traitement
Exécution de la DOT voir sous-processus 1.2	Moniteur de traitement / organisme administrant les médicaments			
Sortie du patient de l'hôpital seulement si le traitement subséquent est garanti (chapitre 5.7.1)	Etablissement hospitalier	Rapport de sortie Information au moniteur de traitement	Etablissement hospitalier	Médecin de premier recours / spécialiste / moniteur de traitement
Contrôle				
Contrôle des expectorations (évent. induites) après 2, puis 5 mois (chapitre 5.7) / culture	Médecin de premier recours / laboratoire			
Taux sérique des médicaments (chapitre 5.7)	Médecin de premier recours / laboratoire			
Effets secondaires des médicaments (chapitre 5.7.8)	Médecin de premier recours			
Prise de médicaments (si aucune DOT n'a été ordonnée)	Patient répertorié / médecin de premier recours			
Questions spéciales lors du traitement (contrôle radiologique / bronchoscopie / VIH)	Spécialiste / médecin de premier recours			
Mesures destinées à améliorer la compliance thérapeutique du patient	Spécialiste / médecin de premier recours / moniteur de traitement	Rapport	Moniteur de traitement	Médecin de premier recours / Médecin cantonal
Détermination et mise en œuvre des degrés d'échelonnement des mesures à appliquer en cas de refus de traitement par le patient (proposition sur www.tbinfo.ch > Formulaires de modèles)	Médecin de premier recours / Médecin cantonal	Mesures en cas de refus de traitement par le patient	Médecin cantonal	Moniteur de traitement
Fin du traitement				
Prise de tous les médicaments selon schéma de traitement	Médecin de premier recours / spécialiste			
Expectoration (évent. induite) négative	Laboratoire	Déclaration «examen culture négative»	Laboratoire	Médecin de premier recours / spécialiste
Communication du résultat du traitement conformément aux recommandations de l'OMS	Médecin de premier recours / moniteur de traitement	Déclaration	Médecin de premier recours	Médecin cantonal
Archivage des dossiers (au moins pendant 10 ans)	Personnes qui ont saisi des données personnelles sensibles selon les dispositions de la loi sur la protection des données			

Critères de qualité: voir ci-après au chapitre 9.2

1.1 Procédure en vue d'une enquête d'entourage (EE)

Etapas de travail		Flux de documents		
Quoi/critère	Qui	Quoi	De qui	A qui
Mandat				
Mandat pour une enquête d'entourage (EE)	Médecin cantonal (qui peut la déléguer à l'Organe d'exécution EE)	Résultat, respectivement mandat (assorti d'informations étendues et de la déclaration du laboratoire)	Médecin cantonal	Organe d'exécution EE
Enquête auprès du patient index	Organe d'exécution EE	Check-list	Organe d'exécution EE	
Information et explications au patient index	Organe d'exécution EE			
Définir l'étendue de l'EE et établir la liste des personnes de contact (chapitre 3.3.1)	Organe d'exécution EE	Liste		
Information aux personnes de contact	Organe d'exécution EE			
Organisation				
Organisation de l'enquête d'entourage (et si nécessaire de l'enquête d'entourage supracantonale)	Organe d'exécution EE	Convocation à une EE (lettre adressée aux personnes de contact)	Organe d'exécution EE	Personnes de contact
		Convocation à une EE à d'autres organes d'exécution EE	Organe d'exécution EE	Organe d'exécution EE
		Convocation à une EE au médecin de premier recours	Organe d'exécution EE	Médecin de premier recours
Exécution				
L'Organe d'exécution EE procède lui-même aux tests ou les délègue au médecin de premier recours (chapitre 3.1)	Organe d'exécution EE / médecin de premier recours	Inscription dans le carnet de vaccination	Organe d'exécution EE / médecin de premier recours	Personnes de contact
En fonction du résultat, élargir le cercle de personnes de contact (chapitre 3.3.1)	Organe d'exécution EE / médecin de premier recours	Liste		
Contrôle radiographique	Médecin de premier recours / organe d'exécution EE	Lettre comportant les résultats	Organe d'exécution EE	Personne de contact / médecin de premier recours
Recommandation pour le traitement d'une ITBL (évent. aussi son exécution)	Organe d'exécution EE	Lettre au médecin de premier recours, assortie de recommandations	Organe d'exécution EE	Médecin de premier recours
En cas de suspicion de tuberculose, envoi au médecin de premier recours pour traitement Voir procédure 1	Organe d'exécution EE	Lettre	Organe d'exécution EE	Médecin de premier recours
Fin de la procédure				
Collecter les résultats	Organe d'exécution EE			
Etablir des statistiques	Organe d'exécution EE	Saisie des données	Organe d'exécution EE	Centre de compétence TB
Classer le dossier	Organe d'exécution EE			

Critères de qualité: voir ci-après au chapitre 9.2

1.2 Procédure pour une remise de médicaments sous supervision directe (DOT)

Etapas de travail		Flux de documents		
Quoi/critère	Qui	Quoi	De qui	A qui
Mandat				
Mandat pour une remise des médicaments sous supervision directe (DOT)	Etablissement hospitalier / médecin de premier recours / Médecin cantonal	Ordonnance écrite	Médecin de premier recours / spécialiste	Moniteur de traitement
Organisation				
Décision du lieu de remise des médicaments sous supervision directe	Moniteur de traitement / médecin de premier recours / patient répertorié	Check-list	Moniteur de traitement	
Discussion des modalités avec le patient ou avec la personne ayant contracté une ITBL	Moniteur de traitement			
Discussion des formalités et des modalités avec l'organisme administrant les médicaments	Moniteur de traitement	Tableau de supervision DOT	Moniteur de traitement	Organisme administrant les médicaments
Feed-back au médecin de premier recours au sujet des solutions trouvées	Moniteur de traitement			
Exécution				
Remise (administration) des médicaments prescrits	Moniteur de traitement / organisme administrant les médicaments			
Vérifier si le traitement a commencé	Moniteur de traitement			
Event. contrôle urinaire	Moniteur de traitement / médecin de premier recours	Par écrit ou oralement	Moniteur de traitement / médecin de premier recours	Médecin de premier recours / moniteur de traitement
Event. contrôle des taux sanguins	Médecin de premier recours / spécialiste	Par écrit ou oralement	Médecin de premier recours / spécialiste	Moniteur de traitement
Tenir un tableau de supervision DOT	Organisme administrant les médicaments			
Aviser si le patient répertorié ne prend pas ses médicaments régulièrement	Organisme administrant les médicaments	Par écrit ou oralement	Organisme administrant les médicaments	Moniteur de traitement / médecin de premier recours
Appliquer les mesures définies lorsque le patient refuse de se soumettre au traitement	Moniteur de traitement / médecin de premier recours / Médecin cantonal	Mesures à appliquer en cas de refus du traitement par le patient (chapitre 11.2.2)		
Fin de la procédure				
Collecte des résultats	Moniteur de traitement	Tableau de supervision DOT	Organisme administrant les médicaments	Moniteur de traitement (au médecin cantonal s'il le souhaite)
Etablissement des statistiques	Moniteur de traitement	Saisie des données	Moniteur de traitement	Centre de compétence tuberculose
Facturation	Moniteur de traitement	Facture	Moniteur de traitement	Caisse-maladie / canton
Classement du dossier	Moniteur de traitement			

Critères de qualité: voir ci-après au chapitre 9.2

2 Procédure en vue du dépistage auprès des salariés

Préambule:

1. Il s'agit là **exclusivement des dépistages précoces (examen de prévention) chez le personnel** d'établissements du domaine de la santé (établissements hospitaliers, laboratoires, instituts de recherche) et d'établissements hors du domaine de la santé (centres d'accueil et de transit pour requérants d'asile et de réfugiés, structures sociales telles que centres d'accueil pour sans-abri, centres d'accueil pour toxicomanes, services sociaux ou établissements pénitentiaires).
2. La procédure commence par un mandat en vue du dépistage précoce effectué 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, SUVA pro, 2010, chapitre 4.1).

Etapas de travail		Flux de documents		
Quoi/critère	Qui	Quoi	De qui	A qui
Mandat				
Mandat pour un examen de prévention (EP) (dépistage précoce, DP)	Employeur	Mandat écrit (y c. réglementation de la tenue et de l'archivage du dossier)	Employeur	Organe d'exécution EP
Organisation				
Décider de l'ampleur du dépistage précoce et établir la liste des personnes à tester	Organe d'exécution EP			
Information des personnes devant être soumises au test	Organe d'exécution EP			
Exécution				
Effectuer les tests selon les dispositions du chapitre 3.5	Organe d'exécution EP	Inscription dans le carnet de vaccination	Organe d'exécution EP	Personne testée
En fonction du résultat:				
• Recommandation pour le traitement de l'ITBL (évent. aussi pour son organisation)	Organe d'exécution EP	Déclaration	Organe d'exécution EP	Médecin de premier recours / spécialiste
• En cas de suspicion de tuberculose déclarée, transmettre au médecin de premier recours en vue du traitement	Organe d'exécution EP	Déclaration	Organe d'exécution EP	Médecin de premier recours / spécialiste
Fin de la procédure				
Collecte des résultats	Organe d'exécution EP			
Etablissement des statistiques	Organe d'exécution EP			
Facturation	Organe d'exécution EP			
Classement du dossier	Organe d'exécution EP	Résultat (selon contrat)	Organe d'exécution EP	Médecin du personnel

Critères de qualité: voir ci-après au chapitre 9.2

9.2 Critères de qualité

Les critères de qualité suivants sont recommandés concernant les processus déterminés:

Concernant 1 Procédure de prise en charge d'un cas suspect d'infection pulmonaire tuberculeuse

Saisie des effets du traitement selon les critères établis par l'OMS pour l'Europe:

1. Guérison

Traitement mené à terme et documenté par la négativation des cultures

2. Traitement achevé

Traitement achevé et documenté sans preuve de négativation des cultures

3. Traitement interrompu

Interruption du traitement pendant au moins deux mois ou traitement de six mois non achevé dans un délai de neuf mois ou prise de <80 % des doses de médicaments

4. Echec du traitement

Après ≥5 mois de traitement, persistance ou réapparition des cultures positives pour *M. tuberculosis*

5. Décès dû à la tuberculose

Décès dû à la tuberculose avant ou durant le traitement

6. Décès dû à une autre raison

Décès dû à une autre raison que la tuberculose, avant ou durant le traitement de celle-ci

7. Transfert

Patient transféré dans un autre service en vue d'un traitement subséquent dont on ignore les effets

8. Autres résultats

(par exemple suite de traitement d'un cas de MDR)

Concernant 1.1 Procédure en vue d'une enquête d'entourage (EE)

- Pourcentage des personnes dûment* examinées dans le cadre de l'enquête d'entourage par rapport au nombre de personnes à examiner
- Taux en % des traitements ITBL commencés par rapport à ceux qui ont été prévus
- Taux en % des traitements ITBL achevés par rapport à ceux qui ont commencés

*conformément au chapitre 3.2

Concernant 1.2 Procédure pour la remise de médicaments sous supervision directe (DOT)

- Taux en % de tous les DOT achevés* par rapport aux DOT commencés
- Taux en % des DOT par rapport au nombre global des traitements entrepris

*conformément au chapitre 5.7.2

Concernant 2 Procédure en vue du dépistage auprès des salariés

- Taux en % des personnes dûment* examinées dans le cadre du dépistage précoce par rapport au nombre de personnes à examiner

*conformément au chapitre 3.2

10 Aspects financiers et bases légales

En Suisse, la loi fédérale du 18 décembre 1970 sur la lutte contre les maladies transmissibles de l'homme (dite loi sur les épidémies) et la loi fédérale du 13 juin 1928 sur la lutte contre la tuberculose [1, 2] constituent la base légale de la lutte contre la tuberculose. La loi fédérale du 18 mars 1994 sur l'assurance-maladie (LAMal) et la loi fédérale du 20 mars 1981 sur l'assurance-accidents (LAA) [3, 4] régissent le financement de la lutte contre la tuberculose.

De fait, tout dépend de la situation donnée et des prestations fournies. C'est ainsi que l'on distingue cinq «entités» différentes chargées d'assumer les frais. Il s'agit tout d'abord de l'assurance-maladie (chapitre 10.1), puis de l'assurance-accidents (chapitre 10.2). Il s'agit ensuite du Service cantonal de la santé publique (chapitre 10.3), de l'employeur (chapitre 10.4) et des particuliers (chapitre 10.5).

Il y aura aussi lieu d'observer tout particulièrement le thème de la prise en charge des frais en faveur des requérants d'asile, des personnes ayant un statut de séjour irrégulier (c'est-à-dire illégal) et de la prise en charge des frais liés à la supervision directe du traitement (DOT = Directly Observed Treatment) (chapitre 10.6).

10.1 Assurance-maladie

En règle générale, après la mise en évidence d'une infection tuberculeuse latente (ITBL), c'est l'assurance-maladie qui prend en charge les frais d'investigations médicales et de dépistages (exclusion d'une tuberculose active), ainsi que les frais de traitement d'une tuberculose dans la mesure où il ne s'agit pas d'une maladie professionnelle (chapitre 10.2). Lorsqu'une maladie tuberculeuse a été clairement diagnostiquée, l'assurance-maladie assume les frais des investigations et du traitement [3, 5, 6]. La règle de la participation aux frais de la personne concernée ne souffre pas d'exception, c'est-à-dire qu'ici aussi, on applique strictement les règles de la franchise annuelle et de la participation en pourcentage.

10.2 Assurance-accidents

L'assurance-accidents est compétente en matière de maladies professionnelles. L'article 9 de la loi fédérale sur l'assurance-accidents (LAA) [4] dispose sur ce qui est réputé

maladie professionnelle et les récapitule à l'annexe 1 de l'ordonnance sur l'assurance-accidents (OLAA) [7]. Il y a lieu de distinguer s'il s'agit ou non d'une contamination ou d'une maladie contractée dans une institution de la santé publique (établissements hospitaliers) ou dans une autre institution (hors du système de la santé publique).

Institutions de la santé publique

Selon l'article 9, 1^{er} alinéa, 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. Cette liste figure en annexe 1 de l'OLAA. Au sens de cette disposition légale, sont réputées affections dues à certains travaux les maladies infectieuses causées par les travaux effectués dans des établissements hospitaliers, des laboratoires, des instituts de recherche et des établissements analogues. Ainsi, une tuberculose contractée par un ou une salarié(e) de manière prépondérante, c'est-à-dire à 50 %, voire davantage, dans l'exercice de son activité professionnelle est dès lors reconnue comme étant une maladie professionnelle aux termes des dispositions de l'article 9, 1^{er} alinéa, LAA [8].

Autres institutions (hors du système de la santé publique)

Une personne peut naturellement contracter une tuberculose dans l'exercice de ses fonctions aussi à l'extérieur d'une institution sanitaire ou d'un établissement hospitalier, comme par exemple en tant que personnel d'encadrement des requérants d'asile. Ces activités professionnelles ne peuvent cependant pas être mises sur un pied d'égalité avec les travaux effectués dans des hôpitaux, des laboratoires et des instituts de recherches, et les dispositions de l'article 9, 1^{er} alinéa, LAA ne peuvent donc pas leur être appliquées. Chez ces personnes, une maladie professionnelle est reconnue lorsque les conditions posées par les dispositions de l'article 9, 2^e alinéa, LAA sont remplies. Ici, le législateur dispose qu'il doit être prouvé que la maladie professionnelle a été causée exclusivement ou de manière nettement prépondérante – c'est-à-dire à une probabilité de 75 %, voire davantage – par l'exercice de l'activité professionnelle [8].

Si l'on présume que c'est au premier chef l'activité professionnelle qui est à l'origine d'une contamination ou d'une maladie (par exemple à la conversion au test à la

tuberculine comme signe pertinent d'une contamination tuberculeuse ou une tuberculose déclarée après un contact avec un cas de tuberculose contagieuse au sein de l'institution en question), il convient de le déclarer à l'assureur-accidents comme présomption fondée d'une contagion ou d'une maladie causée par une activité professionnelle. L'assureur-accidents élucidera alors le cas et appréciera si l'on est en présence d'une maladie professionnelle au sens des dispositions du premier ou du deuxième alinéa de l'article 9, LAA.

Si l'assureur-accidents reconnaît le bienfondé de la maladie professionnelle, les investigations médicales et le traitement d'une tuberculose déclarée seront alors pris en charge par l'assurance-accidents. Il en va de même des investigations médicales à la suite d'une infection tuberculeuse latente ainsi que de son traitement, à condition toutefois que la maladie soit due à l'exposition (par exemple conversion au test).

10.3 Service de la santé publique

Aux termes des dispositions de la loi sur les épidémies, les enquêtes d'entourage (EE) sont des dépistages épidémiologiques et relèvent de la compétence des autorités cantonales de santé publique [1]. Le service cantonal de la santé publique assume donc en principe les frais des enquêtes d'entourage qu'il ordonne après la survenance d'un cas de tuberculose contagieuse, car la loi précitée ne contient pas de dispositions obligeant les cantons à un tel financement. Certains cantons, par exemple, facturent directement aux autorités scolaires communales les frais d'une enquête d'entourage effectuée dans les milieux scolaires et à l'employeur celle qui est effectuée au poste de travail de la personne tuberculeuse. En plus de ses problèmes de santé, la personne concernée risque ainsi d'être encore stigmatisée [9]. Voilà pourquoi il est recommandé dans tous les cas de ne procéder à des enquêtes d'entourage que sur l'ordre de l'Office du médecin cantonal.

Font partie des frais des enquêtes d'entourage les frais de main-d'œuvre pour l'organisation et l'exécution des tests, les frais de matériels pour les tests proprement dits, les frais de laboratoire pour l'analyse, les frais relatifs aux conseils en cas de résultat négatif des tests et la récapitulation des résultats en vue du traitement des cas d'infection tuberculeuse latente (ITBL). Lorsque les résultats des tests sont positifs (diagnostic d'une ITBL), les coûts relatifs aux consultations médicales subséquentes, les dépistages nécessaires (radiographies et examens de laboratoires) et le traitement éventuel sont pris en charge par le régime de l'assurance-maladie obligatoire, dans la mesure où il ne s'agit pas en l'occurrence d'une maladie professionnelle (chapitre 10.2).

10.4 Employeurs

Dans les institutions de la santé publique et dans certaines institutions hors du système de la santé publique (chapitre 10.2 ci-dessus), il est recommandé de procéder à des examens préventifs lors de l'entrée en service du salarié et de les répéter périodiquement (chapitre 3.5). L'appréciation du risque encouru par l'institution respective est l'affaire de l'employeur [8].

L'employeur assume les frais des examens préventifs. En revanche, les cantons sont compétents (chapitre 10.3) pour décider de la prise en charge des enquêtes d'entourage dans les entreprises après l'apparition d'un cas de tuberculose contagieuse.

10.5 Particuliers

Les particuliers qui se font tester pour une ITBL pour des motifs privés ou ont besoin du résultat de ce test pour être admis dans une école (par exemple dans une école d'infirmière) doivent en règle générale assumer intégralement ces frais.

10.6 Situations particulières

10.6.1 Tuberculose chez les requérants d'asile

Dépistage précoce (screening)

Dans les Centres d'enregistrement et de procédure (CEP) de la Confédération, les requérants d'asile sont interrogés par du personnel infirmier sur leurs antécédents médicaux; ce personnel apprécie aussi le risque d'une tuberculose pulmonaire (chapitre 8). En cas de suspicion de tuberculose, ce personnel demande alors à un médecin de procéder à une investigation ciblée.

Diagnostic et traitement d'une tuberculose

Lorsqu'une tuberculose a été diagnostiquée chez un requérant d'asile, c'est l'Office fédéral des migrations (ODM) qui assume les frais de dépistage et de traitement ou il conclut une assurance-maladie. Le diagnostic n'a aucune influence sur la décision que prendra l'autorité compétente en matière d'asile. Mais il faut savoir qu'en cas de décision de non-entrée en matière (DNEM) ou lorsque la demande d'asile est refusée, le requérant d'asile sort du système d'aide sociale et il aura droit alors seulement et exclusivement à une aide d'urgence. La Confédération verse aux cantons un forfait d'aide d'urgence (qui est de fait un forfait unique pour chaque personne dans cette situation).

Il a été convenu entre l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et l'ODM qu'un requérant d'asile qui aurait été

atteint d'une tuberculose pourra bénéficier d'un statut de séjour jusqu'à la fin de son traitement en Suisse. Mais cette règle ne s'applique pas aux cas d'infections tuberculeuses latentes. Par conséquent, l'exécution d'une éventuelle mesure de renvoi ou d'expulsion du requérant est différée jusqu'à la fin de son traitement. Cette règle s'applique également aux requérants d'asile pour lesquels l'ODM a présenté une demande d'admission à un autre pays de l'Union européenne en vertu de l'application de la Convention de Dublin. Il peut certes y avoir des exceptions. Par exemple, dans les cas dits de Dublin, dans lesquels les délais contractuels pour un renvoi arrivent à échéance soit parce que le diagnostic de la tuberculose a été posé tardivement, soit parce qu'il a été annoncé tardivement. Dans ces cas-là, l'ODM veille à établir un contact avec le système de santé publique du pays où sera renvoyé le requérant.

Il importe que le médecin qui a posé le diagnostic de la tuberculose ou qui traite la maladie envoie le formulaire «Rapport médical» (www.bfm.admin.ch/content/bfm/fr/home/dokumentation/downloads.html) à l'ODM, car ce sera toujours la condition sine qua non pour obtenir un effet suspensif en faveur du traitement. Si une DNEM est prononcée en l'ignorance de l'existence d'une tuberculose déclarée, l'autorité compétente entre alors en matière sur une demande en reconsidération, à condition toutefois qu'elle soit fondée médicalement parlant. Dans ce cas, l'exécution d'une mesure de renvoi ou d'expulsion sera également différée jusqu'à la fin du traitement médical. Pour les personnes ayant reçu une décision de non-entrée en matière ou dont la demande a été rejetée et aussi longtemps que l'exécution de ladite mesure est différée, l'ODM verse aux cantons des forfaits à titre de contribution aux frais d'assistance sociale (ce forfait intègre également un montant forfaitaire pour l'assurance-maladie). Toutefois, lorsqu'une DNEM, respectivement une décision négative de la demande d'asile sont passées en force de chose jugée longtemps avant le diagnostic de tuberculose et que la personne séjourne depuis lors illégalement dans notre pays, sa situation juridique est comparable à celle d'un immigré clandestin. En l'occurrence, les bases légales font défaut à l'ODM pour pouvoir assumer de tels frais.

10.6.2 Personnes ayant un statut de séjour illégal

Aux termes des dispositions de l'article 3, 1^{er} alinéa, LAMal [3], toute personne domiciliée en Suisse doit s'assurer dans les trois mois qui suivent sa prise de domicile ou sa naissance en Suisse. Le lieu où cette personne réside est considéré comme son domicile lorsque l'existence d'un domicile antérieur ne peut être établie ou lorsqu'elle a quitté son domicile à l'étranger et n'en a pas acquis un nouveau en Suisse (article 24, alinéa 2, CC) [10]. Par

conséquent, même les personnes sans titre de séjour valable et qui séjournent dans notre pays au sens des dispositions de l'article 24 CC sont assujetties à l'obligation de s'assurer à ce régime d'assurance-maladie obligatoire selon la LAMal. Voilà pourquoi, à la demande des personnes, les assureurs-maladie sont contraints d'assurer les personnes qui satisfont aux conditions décrites ci-dessus à l'égard du domicile. Notons en passant que cette demande d'être assuré peut aussi être présentée après la maladie déclarée avec effets rétroactifs (article 7, alinéa 8 et article 8 OAMal) [4].

Dans une circulaire [11] adressée à tous les assureurs-maladie assujettis à la LAMal et leurs réassureurs, l'Office fédéral des assurances sociales leur a ordonné d'admettre en leur sein les personnes au statut de séjour illégal en Suisse – en d'autres termes les sans-papiers –, à l'instar de toute autre personne tenue de s'assurer en vertu de la situation juridique en vigueur.

Les assureurs sont tenus de garder le secret à l'égard des tiers (article 33 LPGA [12], articles 84 ss. LAMal). En vertu des dispositions pertinentes de la LAMal au sujet de la communication des données, le législateur n'autorise pas la dénonciation d'une personne malade séjournant en Suisse sans titre de séjour valable. En vertu des dispositions des articles 21 LAMal et 93a, 1^{er} alinéa, lettre a, LAMal, tout assureur qui enfreint, intentionnellement ou par négligence, les dispositions applicables en la matière ainsi que les instructions contenues dans la circulaire 02/10 de l'OFAS sera puni d'une amende de 5000 francs au plus. Quiconque, en sa qualité d'organe d'exécution au sens de la présente loi, viole ses obligations, notamment celle de garder le secret, sera puni par les sanctions prévues à l'article 92, lettre c, LAMal.

En vertu des dispositions de l'article 12 de la Constitution fédérale (Cst) [13], il existe un droit constitutionnel à l'aide. En effet, quiconque est dans une situation de détresse et n'est pas en mesure de subvenir à son entretien a le droit d'être aidé et assisté et de recevoir les moyens indispensables pour mener une existence conforme à la dignité humaine. Ce principe est aussi valable pour les «sans-papiers». En Suisse, les établissements hospitaliers et les médecins sont également tenus d'aider en cas d'urgence. D'ailleurs, dans certains cantons, les prestations de médecine de premier recours ou de base en faveur des «sans-papiers» ont un caractère obligatoire pour les établissements hospitaliers publics [14]. «La Plate-forme nationale pour les soins médicaux aux sans-papiers» [15] fournit de plus amples informations au sujet de la prévention-santé en faveur des «sans-papiers».

Aux termes de l'article 115 de la Constitution fédérale, les personnes dans le besoin sont assistées par leur canton

de domicile. Pour les personnes venant de l'étranger et qui n'ont pas de domicile en Suisse, c'est le canton de leur lieu de séjour qui les assiste si elles ont besoin d'aide immédiate (Loi fédérale du 24 juin 1977 sur la compétence en matière d'assistance des personnes dans le besoin, article 21, 1^{er} alinéa, LAS) [16]. Par ailleurs, le canton de séjour pourvoit également au retour de l'intéressé dans son pays de domicile ou d'origine, sauf avis contraire d'un médecin (article 21, alinéa 2, LAS). Cette catégorie de personnes ne saurait prétendre pour autant à un droit de séjour en Suisse jusqu'à la fin du traitement.

Faute d'assurance, on pourra alors envisager plusieurs possibilités en vue de couvrir les frais encourus (règles adaptées selon la référence [14]):

- Prise en charge des frais par le canton ou par la commune (par exemple par le biais de l'aide sociale ou par l'aide d'urgence en faveur de personnes frappées d'une décision de non-entrée en matière passée en force de chose jugée ou dont la demande d'asile a été refusée. Les demandes de garanties de frais ne peuvent être présentées auprès des services compétents qu'avec l'assentiment exprès de la personne concernée.
- Prise en charge des frais par l'assurance-maladie par le truchement d'une assurance avec effet rétroactif (jusqu'à trois mois) de la personne bénéficiant de soins médicaux (article 5 LAMal). En cas d'affiliation tardive (c'est-à-dire après trois mois), la caisse-maladie peut toutefois prélever un supplément de prime de 50 % sur une durée équivalent au double de la durée du retard, sans qu'il en résulte pour autant une protection d'assurance avec effet rétroactif. Il n'est pas perçu de supplément lorsque les primes sont prises en charge par l'autorité compétente d'aide sociale (article 7, alinéa 8 et article 8, OAMal).
- Prise en charge des frais ou organisation de la garantie des frais par le service assumant lui-même les soins médicaux. Il existe occasionnellement des fonds spéciaux (d'utilité publique) ou des pools sur place (par exemple du service de l'aide sociale, du canton ou de l'établissement hospitalier).
- Prise en charge des frais par la personne concernée elle-même, éventuellement assortie d'un plan de paiement.

10.6.3 Supervision directe du traitement (DOT = Directly Observed Treatment)

Dans certaines circonstances, la supervision directe du traitement (DOT = Directly Observed Treatment) peut être indiquée (chapitre 5.7.2).

En règle générale, le monitoring thérapeutique (MT) est chargé par le canton d'exécuter une DOT. Néanmoins, l'administration proprement dite des médicaments peut être déléguée à une autre entité chargée d'administrer

les médicaments (par exemple pharmacie, centre cantonal de requérants d'asile, service social, médecin de premier recours).

Le MT facture au canton le temps consacré aux tâches administratives selon un mandat de prestations pour autant toutefois que cela figure dans ledit mandat de prestations.

Pour le temps de travail du service administrant les médicaments au patient (TM ou organisme délégué), il y a deux possibilités de facturation, à savoir:

1. La prestation du MT est facturée au canton. Au cas où une indemnité a été convenue entre le MT et l'organisme administrant les médicaments, cette indemnité-là est facturée en règle générale au canton.
2. La prestation est facturée au patient ou à la patiente à l'attention de l'assurance-maladie compétente. Ce n'est toutefois possible que si l'organisme qui administre les médicaments est un médecin ou un prestataire reconnu au sens des dispositions de la LAMal (personnel infirmier et soignant et leurs organisations fournissant leurs prestations sur prescription médicale, cf. articles 49 et 51 OAMal). Pour l'administration de médicaments prodiguée par du personnel non médical, on peut utiliser la position Tarmed 00.0150. Le patient ou la patiente devra cependant participer aux frais de traitement au moyen de la franchise et de sa participation (quote-part de 10 %).

10.7 Aperçu des organismes assumant les frais

Le tableau ci-dessous récapitule les organismes assumant les frais pour les activités principales effectuées dans le travail de la lutte contre la tuberculose. Il convient cependant au premier chef de faire la distinction entre les catégories «Maladies professionnelles» et «Maladies non professionnelles». Par ailleurs, il s'agira de s'enquérir auprès de l'organisme devant assumer les frais si c'est bien le cas, afin que les frais encourus soient couverts.

Les Ligues pulmonaires cantonales fournissent leurs prestations en règle générale à la demande de l'Office du médecin cantonal, et ce dans le cadre d'un mandat de prestations. Mais, suivant le canton, ce mandat de prestations peut parfois ne couvrir qu'une partie des activités consacrées à la lutte contre la tuberculose.

Organismes assumant les frais

Activités professionnelles	Maladies non professionnelles			Maladies professionnelles	
	AM [3, 5, 6]	OCSF [1, 2]	Part.	AA [4, 7, 17]	Empl. [4, 17-19]
Enquête d'entourage / examens de dépistage					
Temps de travail consacré à l'organisation des EE					
Test à la tuberculine					
– Temps de travail consacré pour effectuer les tests à titre d'OE-EE			a		
– Temps de travail consacré pour effectuer les tests à titre de prestat. de premier recours			a		
– Matériel pour effectuer les tests à titre d'OE-EE			a		
– Matériel pour effectuer les tests à titre de prestataires de premier recours			a		
Test IGRA					
– Prise de sang par l'OE-EP			a		
– Prise de sang par prestataire de premier recours			a		
– Analyse (effectuée par le laboratoire)			a		
Radiographie thoracique	b, e		a		
Traitement en cas de maladie de la tuberculose					
Contrôles, médicaments, interventions chirurgicales, séjours hospitaliers (isolement), laboratoire	b		b		
Traitement d'une infection TB latente					
Contrôles, médicaments	b		b		
Supervision directe du traitement (DOT) de sujets tuberculeux ou de personnes ayant une infection tuberculeuse latente					
Temps de travail consacré à l'organisation de la DOT					
Temps de travail consacré à l'administration des médicaments prescrits	b		b		
Examen de prévention (EP) de salariés (Médecine du travail)^c					
Temps de travail consacré à l'organisation de l'examen de prévention à titre d'OE-EP					
Test à la tuberculine					
– Temps de travail consacré pour effectuer les tests à titre d'OE-EP					
– Temps de travail consacré pour effectuer les tests à titre de prestat. de premier recours			d		
– Matériel pour effectuer les tests à titre d'OE-EP					
– Matériel pour effectuer les tests à titre de prestataires de premier recours			d		
Test IGRA					
– Prise de sang (par médecin de famille / OE-EP)			d		
– Analyse (par laboratoire)			d		
A la demande d'un particulier					
Test à la tuberculine					
Radiographie du thorax					
Test IGRA					
– Prise de sang					
– Analyse de laboratoire					

- a) Le législateur n'oblige pas le canton à prendre obligatoirement les frais d'une enquête d'entourage. Lorsqu'il s'agit d'enquêtes d'entourage effectuées dans des établissements hors du système de la santé publique ou d'enquêtes d'entourage effectuées sans mandat de l'Office du médecin cantonal, les frais des tests peuvent aller à la charge de l'établissement ou du particulier concerné.
- b) Dans ces cas-là, le patient / le particulier doit assumer une participation aux frais sous la forme de la franchise et de la participation (quote-part).
- c) On comprend sous cette lettre exclusivement des examens de prévention (EP) en faveur du personnel d'établissement faisant partie du système de la santé publique (établissements hospitaliers, laboratoires, instituts de recherches) et des établissements qui se trouvent hors du système de la santé publique (centres d'accueil, centres d'enregistrement et de procédure, centres de transit pour réfugiés et requérants d'asile, œuvres sociales telles que homes pour SDF, centres d'accueil pour toxicomanes, services d'aide sociale et établissements pénitentiaires). L'analyse de l'appréciation du degré de risque de l'institution ou de l'établissement en question est l'affaire de l'employeur et doit être effectuée préalablement (référence [8]).
- d) Faute de consentement à la prise en charge des frais de médecin privé par l'employeur, ces frais iront à la charge du particulier concerné.
- e) Les frais de la radiographie du thorax effectuée en vue de pouvoir exclure une tuberculose déclarée à la suite d'un test positif à l'ITBL vont à la charge de l'assurance-maladie obligatoire.

Abréviations utilisées

AM: Assureurs-maladie; **OCSF:** Office cantonal de la santé publique; **Part:** Particulier; **AA:** Assurance-accidents; **Empl.:** Employeur; **EE:** Enquête d'entourage; **OE-EE:** Organe d'exécution de l'EE; **EP:** Examen préventif; **OE-EP:** Organe d'exécution de l'EP; **MP:** Maladie professionnelle

Références

- 1 Loi fédérale du 18 décembre 1970 (état le 1^{er} août 2008) sur la lutte contre les maladies transmissibles de l'homme (Loi sur les épidémies, LEp) (RS 818.01)
- 2 Loi fédérale du 13 juin 1928 sur la lutte contre la tuberculose (état le 13 juin 2006) (RS 818.102)
- 3 Loi fédérale du 18 mars 1994 (état le 1^{er} janvier 2010) sur l'assurance-maladie (LAMal) (RS 832.10)
- 4 Loi fédérale du 20 mars 1981 (état le 1^{er} juin 2009) sur l'assurance-accidents (LAA) (RS 832.20)
- 5 Ordonnance du 27 juin 1995 (état le 1^{er} janvier 2010) sur l'assurance-maladie (OAMal) (RS 832.102)
- 6 Ordonnance du DFI du 29 septembre 1995 (état le 1^{er} août 2010) sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie (Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins, OPAS) (RS 832.112.31)
- 7 Ordonnance du 20 décembre 1982 (état le 1^{er} janvier 2008) sur l'assurance-accidents (OLAA) (SR 832.202)
- 8 Jost M, Merz B, Rügger M, Zellweger JP, Shang Meier H, Cartier B, Käslin E: Tuberculose dans le cadre professionnel risques et prévention, 3^e édition entièrement révisée, novembre 2010, Editions suvapro
- 9 Goffmann, Erving: Stigmate. Les usages sociaux des handicaps, Ed. de Minuit, Paris 1977
- 10 Code civil suisse du 10 décembre 1907 (état le 1^{er} février 2010) (RS 210)
- 11 Office fédéral des assurances sociales, circulaire 2/10 du 19 décembre 2002
- 12 Loi fédérale du 6 octobre 2000 (état le 1^{er} août 2008) sur la partie générale du droit des assurances sociales (LPGA) (SR 830.1)
- 13 Constitution fédérale de la Confédération suisse du 18 avril 1999 (état le 7 mars 2010) (RS 101)
- 14 Patients dépourvus de titre de séjour et d'assurance-maladie. Statut juridique et prise en charge médicale des sans-papiers. Editeur: Plate-forme nationale pour les soins médicaux aux sans-papiers
- 15 Plate-forme nationale pour les soins médicaux aux sans-papiers: www.sante-sans-papiers.ch
- 16 Loi fédérale du 24 juin 1977 (état le 13 juin 2006) sur la compétence en matière d'assistance des personnes dans le besoin (Loi fédérale en matière d'assistance, LAS) (RS 851.1)
- 17 Ordonnance du 25 août 1999 (état le 1^{er} octobre 2008) sur la protection des travailleurs contre les risques liés aux micro-organismes (OPTM) (RS 832.321)
- 18 Ordonnance du 19 décembre 1983 (état le 1^{er} juillet 2010) sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles (Ordonnance sur la prévention des accidents, OPA) (RS 832.30)
- 19 Ordonnance 3 du 18 août 1993 (état le 1^{er} mai 2010) relative à la loi sur le travail (Hygiène, OLT 3) (RS 822.113)

11 Informations et adresses utiles

11.1 Brochures/Matériel

Voici les publications qui sont disponibles auprès du Centre de compétence tuberculose (www.tbinfo.ch):

Pour les professionnels de la santé

- Manuel de la tuberculose f/a/i (disponible **uniquement** en version PDF)
- Version succincte du Manuel de la tuberculose (f/a/i/e)
- «Tuberculose: risques et prévention au poste de travail» (brochure n° 2869/35.f de suvaPro).
- Réglettes pour la lecture du test cutané (intradermo-réaction à la tuberculine)

Pour la population

- Brochures d'information sur la tuberculose (f/a/i) (disponibles également en version PDF)
- Mémento sur la tuberculose en 16 langues (disponible également en version PDF)
- Feuille d'information sur la tuberculose en 10 langues, intitulée «Questions fréquemment posées sur la tuberculose et réponses» (disponible seulement en version PDF)

11.2 Internet

Sur le site Internet www.tbinfo.ch, vous trouverez les informations suivantes continuellement mises à jour:

11.2.1 Listes d'adresses

www.tbinfo.ch (sous Prestations/Adresses utiles)

- Services cantonaux spécialisés pour la tuberculose
- Interlocuteurs pour les enquêtes d'entourage supra-cantoniales
- Interlocuteurs dans les Centres d'accueil de la Confédération
- Liste d'adresses des Médecins cantonaux
- Interprètes communautaires
- Antenne pour les consultations de santé et pour l'encadrement des «sans-papiers»
- Antennes pour la tuberculose dans l'espace européen
- Laboratoires pratiquant des tests sanguins de dépistage de l'infection tuberculeuse (tests IGRA)
- Liste des médicaments antituberculeux disponibles en Suisse

11.2.2 Modèles de formules

www.tbinfo.ch (sous Formulaires)

- Algorithme des étapes administratives pour l'organisation et la mise sur pied d'une enquête d'entourage (EE)
- Organisation (et exécution) de remise de médicaments sous contrôle direct (DOT)
- Modèles de formules pour l'organisation et l'exécution d'un screening
- Formules de déclaration de l'Office fédéral de la santé publique

11.2.3 Autres prestations de services

www.tbinfo.ch (sous Prestations)

- Réponses aux questions fréquemment posées (foire aux questions)
- Offres de formation continue
- Exposés présentés à l'occasion des derniers symposiums de tuberculose
- Banque de données d'ouvrages de référence
- Banque de données iconographiques
- Films
- Statistiques
- Recueil de liens sur Internet consacrés au thème de la tuberculose

11.3 Hotline Tuberculose pour personnel médical

Au numéro de téléphone **0800 388 388**, des experts (hommes et femmes) répondent aux questions du personnel médical relatives au traitement de la tuberculose. Ces informations sont fournies en français, en allemand ou en italien. Cette hotline consacrée à la tuberculose est desservie les jours ouvrables (du lundi au vendredi de 8 h à 12 h et de 14 h à 17 h).

12 Services spécialisés pour la tuberculose

Nous sommes à vos côtés tout près de chez vous

Aargau/Basel-Land

Tél. 062 832 40 00
lungenliga.aargau@llag.ch
www.lungenliga-ag.ch

Basel-Stadt

Tél. 061 267 95 26
gsd@bs.ch
www.gesundheitsdienste.bs.ch

Bern

Tél. 031 300 26 26
info@lungenliga-be.ch
www.lungenliga-be.ch

Fribourg

Tél. 026 426 02 70
info@liguepulmonaire-fr.ch
www.liguepulmonaire-fr.ch

Genève

Tél. 022 372 95 48
cat.infirmieres@hcuge.ch
www.hug-ge.ch

Glarus

Tél. 055 640 50 15
lungenligaglarus@bluewin.ch
www.lungenliga-gl.ch

Graubünden

Tél. 081 354 91 00
info@llgr.ch
www.llgr.ch

Jura

Tél. 032 422 20 12
direction@liguepj.ch
www.liguepulmonaire.ch

Luzern-Zug/ Nidwalden/Obwalden

Tél. 041 429 31 10
info@lungenliga-lu-zg.ch
www.lungenliga-lu-zg.ch

Neuchâtel

Tél. 032 723 08 68
ligue.pulmonaire@ne.ch
www.liguepulmonaire.ch

St. Gallen/ Appenzell AI/Appenzell AR

Tél. 071 228 47 47
info@lungenliga-sg.ch
www.lungenliga-sg.ch

Schaffhausen

Tél. 052 625 28 03
info@lungenliga-sh.ch
www.lungenliga-sh.ch

Schwyz

Tél. 055 410 55 52
pfaeffikon@lungenligaschwyz.ch
www.lungenliga-schwyz.ch

Solothurn

Tél. 032 628 68 28
info@lungenliga-so.ch
www.lungenliga-so.ch

Thurgau

Tél. 071 626 98 98
info@lungenliga-tg.ch
www.lungenliga-tg.ch

Ticino

Tél. 091 973 22 80
legapolm@bluewin.ch
www.legapolmonare.ch

Uri

Tél. 041 870 15 72
lungenliga.uri@bluewin.ch
www.lungenliga-uri.ch

Valais

Tél. 027 329 04 29
info@lvpp.ch
www.liguepulmonaire.ch

Vaud

Tél. 021 623 37 47
info@lpvd.ch
www.liguepulmonaire.ch

Zürich

Tél. 044 268 20 00
info@lunge-zuerich.ch
www.lunge-zuerich.ch

Fürstentum Liechtenstein

Tél. 00423 236 73 34
info@ag.llv.li
www.ag.llv.li

