

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER-  
FACULTÉ DE MÉDECINE**

**THÈSE  
Pour le Diplôme d'État de Docteur en Médecine  
Spécialité Médecine Générale**

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2014

par Sophie ANCELLIN

**Problématiques relatives aux enquêtes  
autour de cas de tuberculose multirésistante  
issus d'Europe de l'Est.**

**Directeur de thèse : M. Le Docteur Jean LE GRUSSE**

**Jury :**

**Président : M. Le Professeur Bruno MARCHOU**

**Assesseur : M. Le Professeur Alain DIDIER**

**Assesseur : Mme Le Professeur Nicole MARTY**

**Assesseur : M. Le Professeur Pierre MESTHE**

**Assesseur : M. Le Docteur François PETUREAU**

## Remerciements

- À Mr le Professeur Marchou, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez accepter le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.
- À Mr le Docteur Le Grusse, un phtisiologue passionné et militant. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté d'encadrer ce travail, de m'avoir fait partager votre passion pour la tuberculose. Merci pour votre rôle de pionnier, l'intérêt que vous portez à la prise en charge des populations les plus défavorisées.
- À Mr le Professeur Didier, À Mme le Professeur Marty, merci d'avoir accepté de siéger à ce jury. Veuillez trouver et accepter le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.
- À Mr le Professeur Pierre Mesthe, merci pour votre disponibilité, pour l'intérêt que vous portez à la santé des populations migrantes.
- À Mr le Docteur François Petureau, pour ton humanité et ton humilité, qui m'ont touchée. Merci pour ton soutien dans l'élaboration de ce travail de thèse. Tu m'as rappelé qu'il est essentiel de nourrir ses passions, concernant l'Art notamment.
- À Mr le Docteur Sire, tu m'as accompagnée pour mes premiers pas d'interne, bientôt pour mes premiers pas de Docteur, merci pour la confiance que tu me témoignes.
- À Mme le Docteur Lagoute, À Mr le Docteur Hoche, merci pour l'accueil que vous m'avez fait dans votre cabinet, pour tout ce que vous m'avez appris.
- Au service de médecine de l'Hôpital Joseph Ducuing ; c'est un cadeau de travailler avec vous, de sentir votre esprit d'équipe, le respect que vous avez pour les patients. À Mr le Docteur Gaches, merci pour la richesse des compétences que tu transmets, mais aussi pour ta simplicité.

- À ma mère, à mon père, merci de m'avoir aidée à grandir, soutenue, parfois portée... Je suis heureuse et fière de la relation que l'on partage.

À toi petit frère, pour m'appeler pendant mes révisions depuis la plus belle plage du monde, j'espère à bientôt au Canada ou en Colombie.

Raphaël, merci de me pousser à être ambitieuse, à repousser mes limites.

- À mon petit Moïse, merci d'être là et d'être telle que tu es. J'aime quand tu m'appelles pour la découverte d'une nouvelle couleur lumineuse, entre le noir et le bleu, tu m'aides à garder une sensibilité artistique. C'est un cadeau d'évoluer sur des chemins parallèles, de grandir en même temps, alors que l'on vit dans des mondes si différents à priori.
- À Florian, merci pour ton aide si précieuse, merci d'être là à mes côtés dans ces moments un peu rudes.
- À Paolina, concernant notre chemin de futurs docteurs, merci de partager et soutenir mon intérêt pour la médecine humanitaire, les maladies tropicales, la santé des migrants... pour garder le cap, trouver notre voie.
- À Marie, à Astrid, merci pour votre joie de vivre et votre franchise, je suis heureuse d'être votre amie.
- À Violaine, merci pour ta confiance ma Vio.

À Amandine, Nathalie, Charlotte, Matthieu, Cécile, c'est super d'avoir pu tisser de tels liens, alors que nous étions tous assez différents. Et bientôt les réunions de cadurciens première et deuxième génération.

- À Rosanne, à Guilhem, à Simon, pour les bouts de chemins que nous avons fait ensembles.
- À mes co internes, à Oriane, nos rires et nos larmes m'ébobient, à Oui- oui, c'était un plaisir de partager tes premiers pas d'interne.
- À Marie Claude, pour ta douceur et ta simplicité, merci d'être là.

À Maître Fred, merci pour ton soutien, j'ai hâte de partager plus de temps avec ta petite famille.

- À Hélène, merci cousine pour nos échanges très francs et riches, de me faire partager ta passion de l'Afrique et de l'humanitaire.

# Table des matières

I. Introduction.....	1
II. Données générales.....	3
A. Épidémiologie.....	3
1. Au niveau mondial.....	3
2. En Europe.....	4
3. En France.....	7
3.1 Décroissance du nombre de cas de tuberculose sensible.....	7
3.2 Chez les migrants.....	7
3.3 Données concernant les tuberculoses multirésistantes en France.....	8
4. En Arménie.....	11
5. Fédération de Russie.....	11
B. Physiopathologie et histoire naturelle de la tuberculose.....	12
C. Imagerie et tuberculose.....	14
D. Enquête autour d'un cas de tuberculose.....	15
III. Présentation de trois cas de tuberculose pré XDR.....	18
1. Cas numéro 1.....	18
2. Cas numéro 2.....	25
3. Cas numéro 3.....	27
IV. Résultats de l'enquête autour des cas.....	32
1. Enquête autour du cas numéro 1.....	32
1.1 Nombre de sujets contacts identifiés.....	32
1.2 Synthèse des résultats de l'enquête.....	32
1.3 Tableau récapitulatif des données de l'enquête.....	33
1.3.1 Dans la famille.....	33
1.3.2 Enquête dans les foyers d'hébergement.....	34
2. Enquête autour du cas numéro 3.....	36
2.1 Synthèse des résultats de l'enquête.....	36
2.2 Facteurs de contagiosité.....	36
2.3 Tableau récapitulatif des données de l'enquête.....	37
V. Limites de ces enquêtes .....	39
1. L'absence d'enquête autour du cas numéro 2.....	39
2. Les données manquantes.....	39
2.1 Le défaut d'observance.....	39
2.2 Particularités liées au fait qu'il s'agit de sujets migrants.....	39

2.2.1 Difficultés organisationnelles.....	39
2.2.2 Difficultés liées à la participation et à l'observance thérapeutique.....	39
2.2.3 Aggravation des facteurs de confusion présents dans les enquêtes.....	41
<u>VI. Discussion.....</u>	<u>42</u>
A. Facteurs de contagiosité.....	42
1. Risques encourus par un sujet contact.....	42
1.1. Le risque d'être infecté pour un sujet contact.....	42
1.2 Quel est le risque de progression vers la tuberculose maladie.....	44
2. Application à cette étude de cas.....	45
2.1 Analyse des risques encourus par les sujets contacts.....	45
2.2 Résultats de ces enquêtes chez les sujets contacts du cercle étroit.....	46
2.3 La contagiosité des sujets ayant un ED négatif.....	47
2.4 Impact de la toux sur la transmission.....	51
2.5 La durée de contact comme facteur majeur de contagion.....	52
2.6 Facteurs de risque tenant à la nature de la souche.....	53
B. Prise en charge des sujets-contact de tuberculose résistante.....	55
1. Eliminer une tuberculose maladie.....	55
1.1 Données générales.....	55
1.2 Place du scanner thoracique dans le dépistage des sujets contacts.....	55
2. Difficultés pour attribuer une ITL à un contact avec un cas index donné.....	60
2.1 Critères pour attribuer une ITL à un contact tuberculeux donné.....	60
2.2 Particularité de l'interprétation des ITL chez les migrants.....	61
3. Prophylaxie ou surveillance des sujets contacts de tuberculose résistante.....	63
3.1 Illustration à partir de ces enquêtes.....	63
3.2 Rationnel.....	63
3.3 Les stratégies thérapeutiques envisageables.....	64
3.4 La surveillance des sujets contacts en l'absence de traitement préventif.....	71
3.5 Synthèse des recommandations.....	72
3.6 Evaluer l'indication à un traitement préventif de tuberculose multi résistante	75
C. Modalités d'enquête autour d'un cas de tuberculose multirésistante.....	76
<u>VII. Conclusion.....</u>	<u>77</u>
<u>VIII. Bibliographie.....</u>	<u>78</u>
<u>IX. Annexes.....</u>	<u>86</u>

## Index des Figures

Carte 1: Pourcentage de nouveaux cas de tuberculose MDR, Monde, 2012.....	3
Carte 2: Pourcentage de cas de tuberculose déjà traités atteints de forme MDR, Monde, 2012.....	4
Carte 3: Estimation du nombre de cas de tuberculose, dans la zone Europe, en 2012.....	5
Carte 4: Pourcentage MDR parmi les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire, Région Europe, 2012.....	6
Carte 5: Pourcentage tuberculose MDR, confirmés, chez des patients déjà traités, Région Europe, en 2012.....	6
Figure 1: Nombre de cas de tuberculose et taux de déclaration en France, 1993 à 2012, InVS 2014.....	7
Carte 6: Pourcentage de cas de tuberculose notifiés d'origine étrangère parmi l'ensemble des cas de tuberculose, Région Europe, 2012.....	8
Figure 2: Nombres et pourcentages de tuberculoses multirésistantes. CNRMyRMA 1995-2011.....	9
Figure 3: Résistance aux antituberculeux des souches multirésistantes (MDR) reçues au CNR-MyRMA de 2007 à 2012.....	9
Figure 4: Origine des tuberculeux multirésistants nés dans les pays de l'ex Union Soviétique, en France, de 2006 à 2012 (n=113).....	10
Figure 5: Caractéristiques des patients tuberculeux MDR, en France, en 2012 (n=92).....	10
Figure 6: Risque de tuberculose pour un adulte en contact étroit avec un patient bacillifère.....	13
Figure 7: Algorithme de dépistage selon les recommandations HCSP 2013.....	16
Figure 8 : Modifications des enquêtes autour de cas de tuberculose entre 2006 et 2013....	17
Figure 9: Radiographie de thorax du 29/10/2012, Cas 1.....	19
Figure 10: Scanner thoracique du 14/12/2012, Cas 1.....	20
Figure 11: Scanner thoracique du 14/12/2012, Cas 1.....	20
Figure 12: Scanner thoracique de contrôle du 21/06/2013, Cas 1.....	24
Figure 13: Scanner thoracique de contrôle 21/06/2103, Cas1.....	24
Figure 14: Scanner thoracique du Cas 2.....	25
Figure 15: Scanner initial, Cas 3.....	28
Figure 16: Scanner initial, Cas 3.....	29
Figure 17: Facteurs de risque de tuberculose maladie après une ITL, adapté de Erkens et al.....	44
Figure 18: Figure adaptée issue de Dam HG OMS 1990.....	61

Figure 19: Prévalence estimée de l'infection tuberculeuse en 2000 aux Pays Bas, chez les personnes nées entre 1910 et 1960 (Styblo).....	62
Figure 20 : Recommandations de traitement préventif, en fonction du profil de résistance du sujet index, selon le CITC.....	74
Carte 7 : Carte des pays de la zone Europe selon l'OMS.....	86
Figure 21: Synthèse de la prise en charge du cas 1.....	87
Figure 22 : Synthèse de la prise en charge du cas 2.....	88
Figure 23: Synthèse de la prise en charge du cas 3.....	89

## **Index des Tableaux**

Tableau 1: Antibiogramme génotypique et phénotypique, souche du cas 1.....	22
Tableau 2: Résumé des résultats de l'enquête autour du cas 1.....	32
Tableau 3: Données de l'enquête familiale autour du cas 1.....	33
Tableau 4 : Détail concernant des personnels du foyer présentant des ITL.....	34
Tableau 5 : Détail des données de cinq personnes hébergées dans le même foyer.....	35
Tableau 6: Synthèse des résultats de l'enquête autour du cas 3.....	36
Tableau 7: Données de l'enquête chez les contacts étroits du cas 3.....	38
Tableau 8: Facteurs de risque de tuberculose maladie après une ITL en fonction de l'âge; adapté de Erkens et al 2010.....	44
Tableau 9: Comparaison des facteurs de contagiosité des cas 1 et 3.....	45
Tableau 10: Enfants dépistés à risque d'évolution vers une tuberculose maladie.....	46
Tableau 11: Résultats des deux enquêtes et objectifs théoriques de dépistage.....	46
Tableau 12: Nombre de bacilles présents et appellation donnée à l'ED.....	48
Tableau 13: Nombre de lésions tuberculeuses primitives et la concentration en bacilles de 1 a suspension nébulisée, adapté selon Smith 1966.....	48
Tableau 14: IDR positives et tuberculose maladie chez des enfants contacts, en fonction de l'ED et de la culture du cas index.....	49
Tableau 15: Bacille émis en fonction du mode d'expression, adapté de Deguid 1945.....	51
Tableau 16: Pourcentage de tuberculose maladie, en fonction des données bactériologiques et de la proximité des contacts, issue de Styblo, 1952.....	52
Tableau 17: Résultat de la radiographie thoracique versus scanner thoracique.....	57
Tableau 18: Etudes sur efficacité du traitement préventif des MDR.....	68
Tableau 19: Effets secondaires des chimioprophylaxie chez des sujets-contact de tuberculose résistante.....	69

## **Abréviations utilisées :**

Am/ Amk : Amikacine

Amx/Acl : Amoxicilline Acide Clavulanique

ATS : American Thoracic Society

BAAR : Bacille Acido Alcool Résistant

BCG : Bacille de Calmette et Guérin, Vaccin anti tuberculeux

CDC : Center for Disease Control

CNRMyRMA : Centre National de Référence Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antibiotiques

E: Ethambutol

ECDC : European Center for Disease Control

ED : Examen Direct

Eto : Ethionamide

H: Isoniazide

HAD : Hospitalisation à domicile.

Ipm : Imipenem

IDR : Intra Dermo Réaction

IGRA : Interferon Gamma Release Assay

ITL : infection tuberculeuse latente ; définie comme l'absence de signe clinique ou radiologique de tuberculose , associée à une réaction d' hypersensibilité retardée à un extrait de protéine purifié issu de *Mycobacterium tuberculosis* et utilisé dans les IDR ou une réponse cellulaire T à des antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*.

ITP : Infection Tuberculeuse Patente

IUATLD : International Union Against Tuberculosis Lung Disease

Km : Kanamycine

Lfx : Lévofloxacine

Lzd : Linézolide

MDR : Multi Drug Resistance (résistance associée à la Rifampicine et à l'Isoniazide)

Mfx : Moxifloxacine

MTB : Mycobacterium tuberculosis

OFII : Office Français de l'Immigration et de l'Intégration

Ofx : Ofloxacine

OMS : Organisation Mondiale pour la Santé

PAS : Acide para amino salicylique

pré XDR : Tuberculeuse Résistante à l'Isoniazide et à la Rifampicine, mais aussi aux aminosides de 2e ligne ou aux fluoroquinolones.

R: Rifampicine

Rfb : Rifabutine

RFLP : « Restriction Fragment Length Polymorphisme » ou polymorphisme de longueur des fragments de restriction

Sm : Streptomycine

TDR : Totaly Drug Resistant (résistance à tous les antituberculeux disponibles)

V1 : dans les enquêtes prophylactiques, V1 correspond à la première visite (temps 0),

V2 : correspond à la deuxième visite effectuée à 3 mois (temps 3).

VIH : Virus de Immunodéficience Humaine

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

XDR : Ultra Drug Resistance (résistance à la Rifampicine, à l'Isoniazide, aux Fluoroquinolones et aux Aminosides de deuxième ligne).

Z: Pyrazinamide

## I. Introduction

Au XIX<sup>e</sup> siècle, en Europe, la tuberculose était responsable de 25% des décès. La décroissance de son incidence s'est amorcée avant même l'apparition des antituberculeux, et ce grâce à l'amélioration des conditions de vie. Actuellement, avec un tiers de la population infectée, elle représente encore une charge considérable à l'échelle mondiale. Durant l'année 2012<sup>(1)</sup>, 8,6 millions de personnes ont contracté une tuberculose maladie et 1,3 million en sont décédées.

Depuis les années 1980, l'émergence de souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes, représente un nouvel obstacle au contrôle de la tuberculose. Ces formes de tuberculose MDR (Multi Drug Resistant) et XDR (Ultra Drug Resistant) apparaissent dans un contexte appelé « the perfect storm ». Il s'agit d'une combinaison « parfaite » de facteurs néfastes qui comprend d'abord la haute prévalence de la tuberculose mais aussi du VIH à l'échelle mondiale. Il s'y associe un mésusage des anti-tuberculeux de première ligne et une plus grande disponibilité des molécules de deuxième ligne.

La priorité dans les pays les plus touchés par cette épidémie est encore donnée à la prise en charge curative, celle-ci est définie par l'OMS pour les tuberculoses maladie MDR et XDR. Dans les pays de faible incidence, la prévention joue un rôle majeur dans les stratégies de contrôle de la tuberculose. Mais de nombreuses interrogations persistent pour prévenir la dissémination des souches résistantes. Il s'agit d'abord de détecter précocement les cas de tuberculose maladie MDR ou XDR, afin d'isoler ces patients et d'initier un traitement le plus rapidement possible. Mais également de prendre en charge les ITL (Infections Tuberculeuses Latentes) attribuées à un contage par un bacille chimiorésistant. En effet les ITL représentent un réservoir à partir duquel de nouveaux cas de tuberculose maladie résistante vont se développer, à court ou long terme, telle la partie immergée d'un iceberg.

A travers l'étude de trois patients porteurs de tuberculose pré XDR, et particulièrement l'analyse des résultats de l'enquête réalisée autour de deux de ces cas-sources, différentes problématiques se dessinent.

En premier lieu, il existe une discordance entre les facteurs de contagiosité de deux cas et le nombre d'infections secondaires chez leurs sujets contacts dans les résultats de ces enquêtes. Quel est l'impact des différents facteurs de contagiosité sur la transmission ? Le phénotype de résistance influence-t-il la diffusion de la souche ?

En deuxième lieu, et afin d'éliminer une tuberculose maladie chez les sujets contacts, le scanner thoracique peut être proposé à la place de la radiographie standard. S'il permet un gain de sensibilité diagnostique, l'expérience de la prise en charge de la tuberculose repose sur la radiographie standard. Quelle place donner au scanner dans ces enquêtes ?

Ensuite, l'évaluation du degré de certitude qu'une ITL soit bien liée à un cas source donné est importante car elle conditionne l'attitude thérapeutique. Les sujets contacts d'un patient contagieux porteur d'une souche sensible, s'ils sont à haut risque de développement d'une tuberculose maladie, bénéficient d'un traitement préventif. Dans ces enquêtes ils ont été placés sous surveillance simple du fait du profil de résistance de la souche incriminée. Quel traitement préventif aurait-t-on pu envisager et quels sont les éléments à évaluer au préalable ?

Enfin, l'enquête autour d'un cas de tuberculose résistante nécessite une attention particulière, du fait de l'impact majeur en terme de santé publique. Quelles sont les modalités pratiques de ces investigations ?

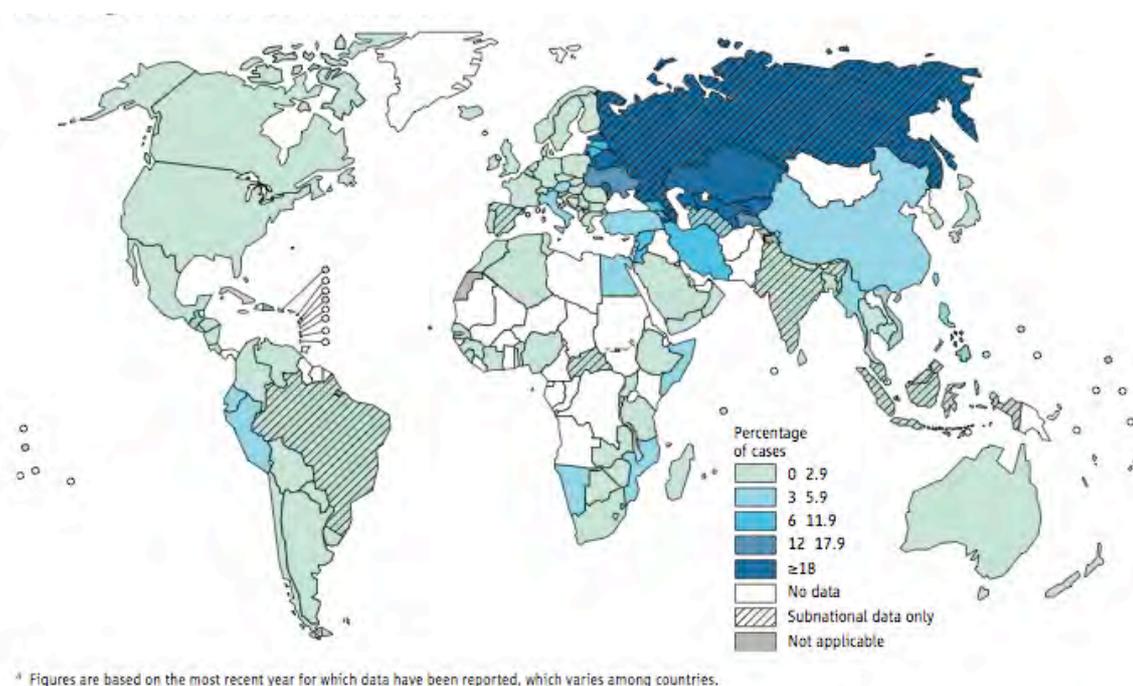
## II. Données générales

### A. Épidémiologie

#### 1. Au niveau mondial

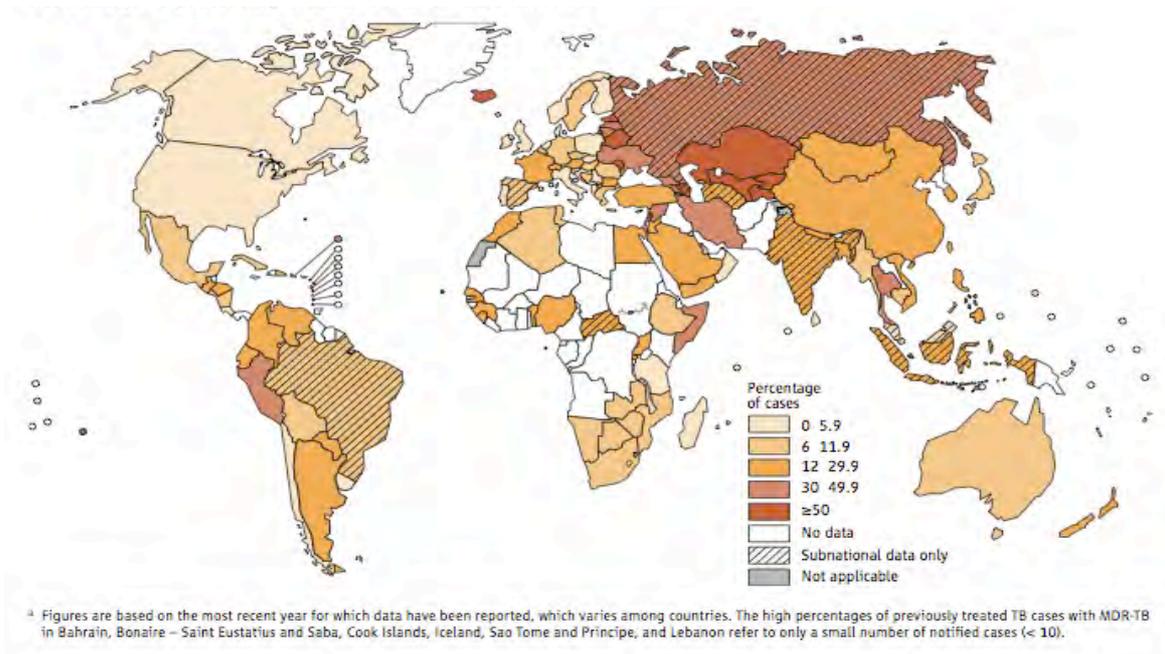
Les estimations de l'OMS en 2012 font état de 450 000 (300 000- 600 000) nouveaux cas de tuberculose MDR, soit 5% de l'ensemble des cas de tuberculose. Plus de 60% des patients porteurs de forme MDR sont concentrés dans les pays du groupe « BRICS » : Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud. Parmi les cas de tuberculose résistante, 3,7% sont des nouveaux cas, et 20,2% concernent des patients déjà traités. Dans les pays les plus touchés seul 1/3 des cas de tuberculose MDR seraient détectés.

En 2012, 170 000 (100 000- 240 000) décès auraient été causés par des tuberculoses multi résistantes. Le risque relatif de décès d'une forme MDR par rapport à une tuberculose multi sensible est évalué à 2,36 (1,67- 3,05)<sup>(1)</sup> par une revue de la littérature.



Carte 1: Pourcentage de nouveaux cas de tuberculose MDR, Monde, 2012<sup>(1)</sup>

Les tuberculoses XDR quant à elles représenteraient 9,6% des cas de MDR déclarés (IC 95% 8,1-11%). Ce qui équivaut à 50 000 cas environ, donc moins de 1% de l'ensemble des cas de tuberculose à l'échelle mondiale. La diffusion des formes XDR est planétaire, en effet, en 2012, 92 pays avaient notifié au moins un cas de XDR.



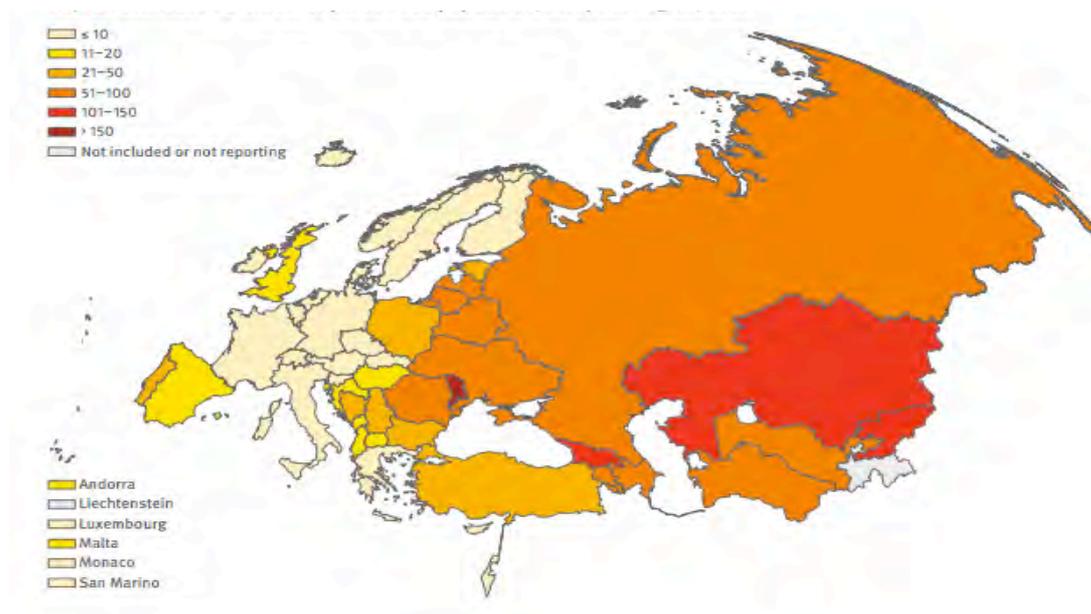
Carte 2: Cas de tuberculose déjà traités atteints de forme MDR, Monde, 2012<sup>(1)</sup>

Cependant au niveau mondial, seulement 48% des patients atteints de tuberculose multirésistante et placés sous traitement en 2009 ont été traités avec succès.

## 2. En Europe

Les données de l'OMS se rapportent à la « zone Europe » qui est bien plus vaste que les pays de l'Union Européenne mais inclut notamment la Russie et les autres pays de l'ex-URSS (voire Annexe 1).

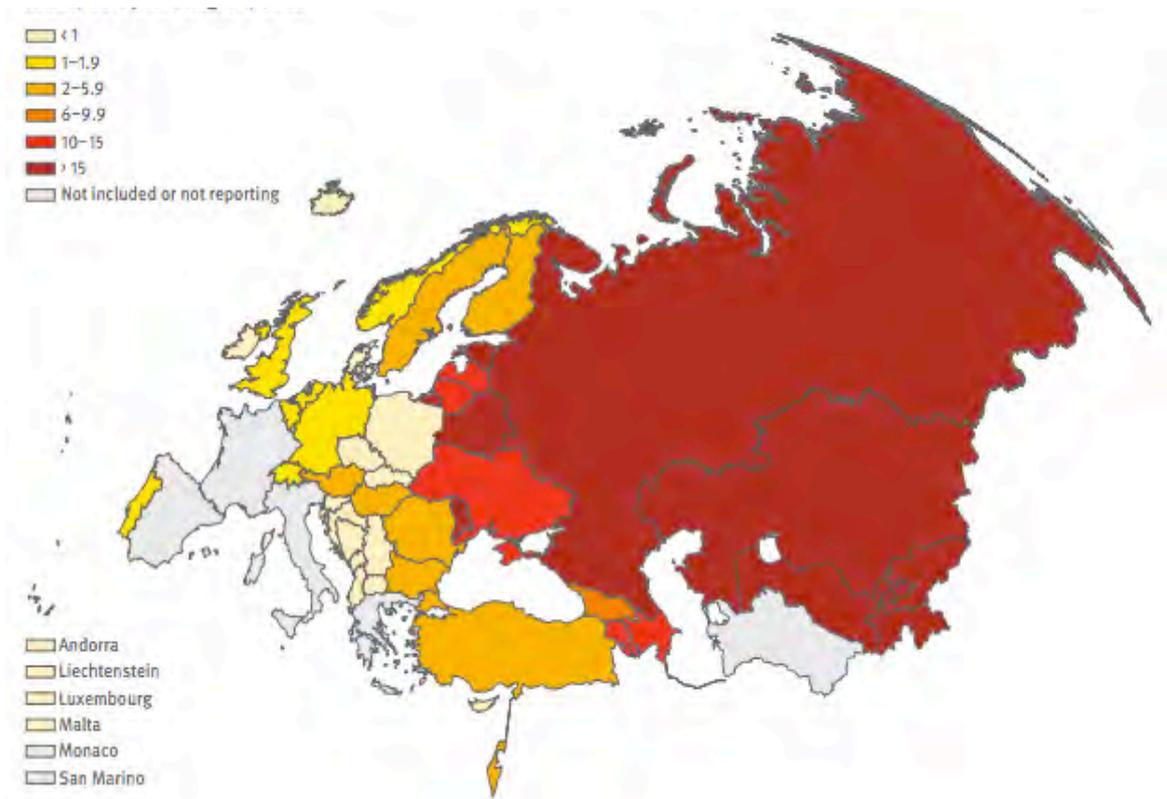
Selon les dernières estimations publiées en mars 2014<sup>(2)</sup>, environ 353 000 nouveaux cas de tuberculose et 35 000 décès ont été signalés dans la région Europe en 2012.



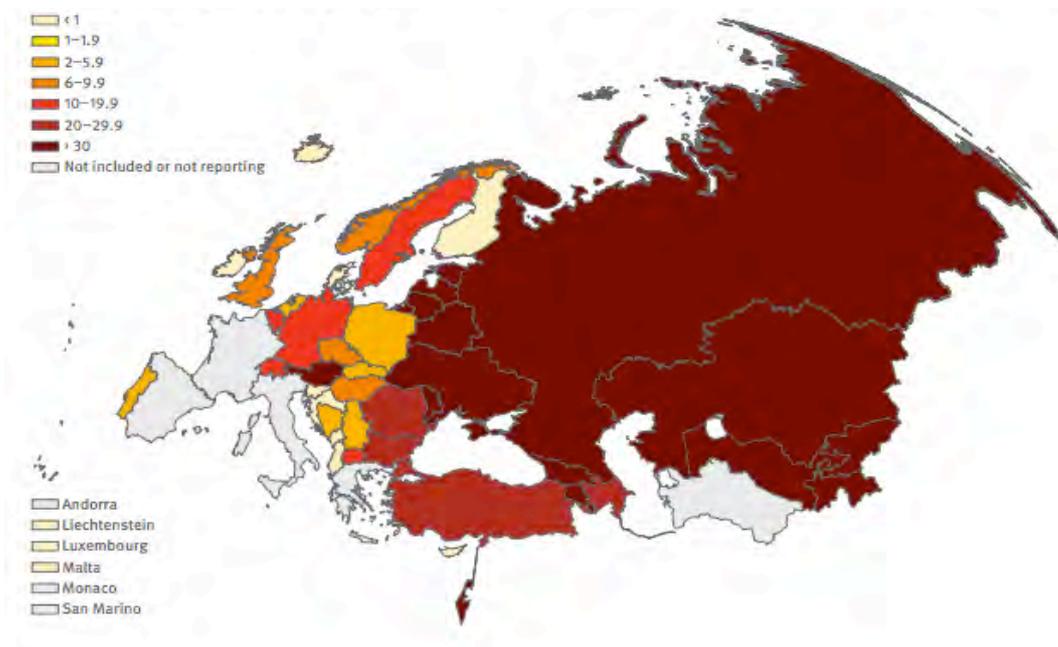
Carte 3: Estimation du nombre de cas de tuberculose, dans la zone Europe, en 2012<sup>(2)</sup>.

Les formes MDR représentaient en 2012, 16% (IC 95% 9,5- 22) des nouveaux cas de tuberculose, et 45% (IC 95% 39-51) des cas déjà traités. Les estimations font état de 76 400 nouveaux cas de tuberculose MDR par an. En 2012, le nombre de XDR était estimé à 7600 dont seuls 399 auraient été dépistés.

Les taux les plus élevés au monde de formes MDR chez les nouveaux cas (soit 35%) et chez les cas déjà traités (soit 69%) sont recensés dans cette région. Elle dénombre 15 des 27 pays les plus touchés au monde, par la tuberculose MDR avec notamment : la Biélorussie, le Kirghizistan, la Moldavie, la Russie, l'Ouzbékistan, le Kazakstan, l'Azerbaïdjan, l'Estonie, l'Ukraine, le Tajikistan, la Lituanie, la Lettonie, l'Arménie, la Géorgie et la Bulgarie. Selon l'ECDC, au sein de cette zone Europe, 18 pays concentrent 99% des cas de tuberculose MDR, majoritairement des pays d'Europe Centrale et de l'Est.



Carte 4: Pourcentage MDR parmi les nouveaux cas de tuberculose, Région Europe, 2012<sup>(2)</sup>.



Carte 5: Pourcentage formes MDR, confirmées, chez des patients déjà traités, Région Europe, en 2012<sup>(2)</sup>.

### 3. En France

#### 3.1 Décroissance du nombre de cas de tuberculose sensible

En France, l'incidence de la tuberculose était de 7,6 cas/100 000 en 2012<sup>(3)</sup>. Il s'agit d'un pays à faible incidence (< 20/100 000). Le nombre de cas de tuberculose sensible diminue, passant de 30 000/an en 1972 et à moins de 5000/an en 2012.

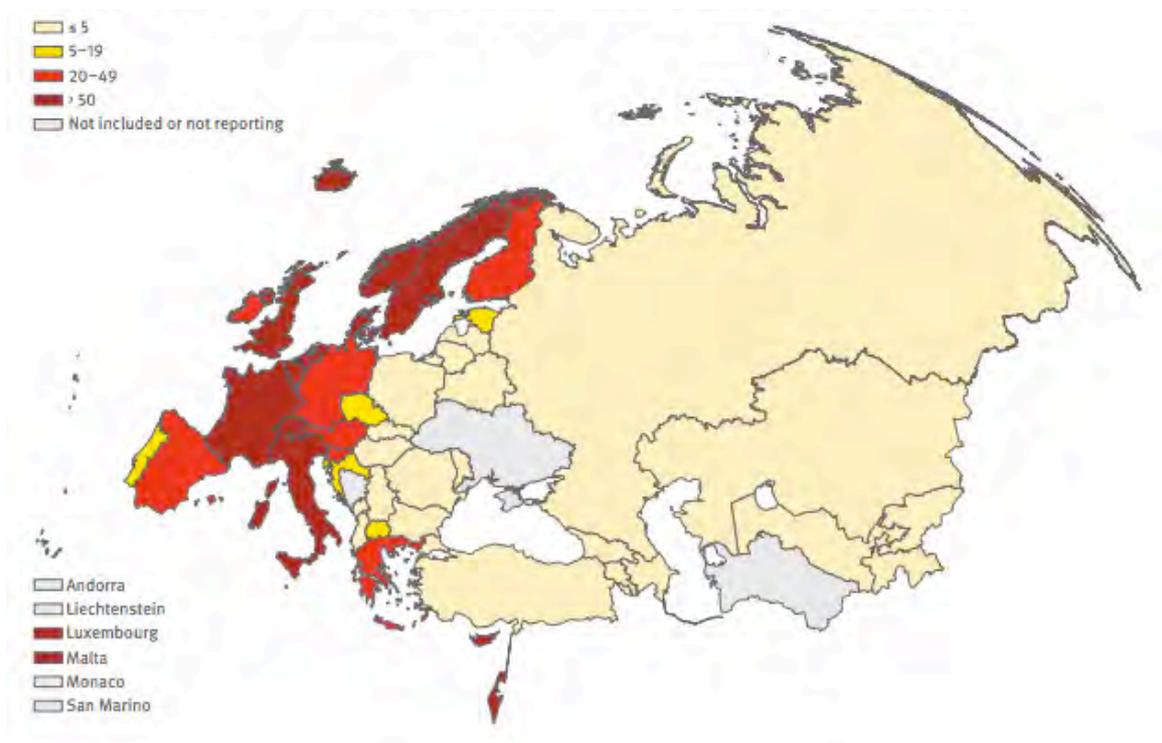


Figure 1: Cas de tuberculose en France, de 1993 à 2012, InVS 2014<sup>(3)</sup>.

#### 3.2 Chez les migrants

Comme dans de nombreux pays d'Europe Occidentale, le taux de cas importés de tuberculose en France est de 50% environ. En 2008, selon les données des déclarations obligatoires, 2587 cas de tuberculose sont survenus chez des migrants, soit une incidence de  $43,2/10^5$ <sup>(4)</sup>. En 2012 cette proportion reste stable, avec 2538 cas d'origine étrangère. L'incidence est de  $35,5/100\ 000$  chez les personnes nées à l'étranger, contre  $3,5/100\ 000$  chez les personnes nées en France.

Parmi les cas de tuberculose nés à l'étranger en 2012, 30% étaient arrivés depuis moins de 2 ans, 17,6% entre deux et quatre ans, 14,6% entre 5 et 9 ans, et 37,8% depuis plus de 10 ans. Ainsi le taux de déclaration chez des personnes nées à l'étranger diminue en fonction de l'ancienneté de l'arrivée en France et passe de  $216,5/100\ 000$  chez les personnes arrivées depuis moins de 2 ans, à  $12,9/100\ 000$  chez les migrants arrivés depuis plus de 10 ans.



Carte 6: Pourcentage de cas de tuberculose notifiés d'origine étrangère, région Europe, 2012<sup>(2)</sup>.

### 3.3 Données concernant les tuberculoses multirésistantes en France

Le nombre de cas de tuberculose résistante augmente en France depuis les années 1990. Il était relativement stable entre 2006 et 2010, autour de 51 souches par an et a augmenté en 2011, ce qui s'est confirmé en 2012 et 2013. En 2012, 92 cas de MDR parmi les 4789 cas annuels déclarés, les formes MDR représentent 1,9% des nouveaux cas de tuberculose.

Année	N de cas à culture positive	N de cas multirésistant	% de multirésistance
1995	7119	40	0,6
1996	6441	29	0,5
1997	5917	26	0,4
1998	5766	39	0,7
1999	5597	48	0,9
2000	5569	51	0,9
2001	5445	48	0,9
2002	5609	79	1,4
2003	5480	77	1,4
2004	5333	68	1,3
2005	5043	65	1,3
2006	4933	61	1,2
2007	4802	44	0,9
2008	4880	57	1,2
2009	4503	48	1,1
2010	4388	47	1,1
2011*	4427	75	1,7

\*chiffres à affiner, données de laboratoire en attente.

Figure 2: Nombre et pourcentage de tuberculoses multirésistantes. CNRMyRMA 1995-2011<sup>(5)</sup>

Parmi les 92 souches MDR reçues par le CNRMy RMA en 2012, les proportions de résistance aux autres anti tuberculeux étaient les suivantes :

Années (n souches testées)	2006 (53)	2007 (38)	2008 (51)	2009 (51)	2010 (45)	2011 (64)	2012 (92)
a Ethambutol	58	45	37	47	66	70	58
Streptomycine	75	76	76	78	75	80	70
b Amikacine	6	5	10	8	13	9	13*
Kanamycine	15	5	16	16	20	23	27*
Capréomycine	9	8	10	10	12	11	14*
c Fluoroquinolones	13	8	14	18	23	22	28
d Ethionamide	34	45	57	43	75	82	62
e PAS	15	5	6	12	9	17	17
Cyclosérine	10	11	37	20	9	18	28
Thiacétazone	42	30	26	39	52	39	62
Linezolid	0	0	0	0	0	0	1

a : antibiotiques de première ligne autres que isoniazide et rifampicine

b : aminosides autres que streptomycine (entrent dans la définition de XDR)

c : entre dans la définition de XDR

d : ou prothionamide

e : antibiotiques bactériostatiques (de « dernière ligne »)

\* au total : 65 souches sensibles aux 3 aminosides ; 10 résistantes aux 3 ; 11 monorésistantes à kanamycine ; 3 monorésistantes à capréomycine ; 2 résistantes à kanamycine-amikacine ; 1 résistante à kanamycine-capréomycine

Figure 3: Résistance aux antituberculeux des souches multirésistantes (MDR) reçues au CNR-MyRMA de 2007 à 2012<sup>(5)</sup>.

Le nombre de souches pré XDR augmente de manière significative depuis 2011 (7 cas en 2010, 17 cas en 2011, 21 en 2012). La proportion de souches XDR parmi les souches MDR est en hausse également de 2 à 3 % de 2002 à 2005, de 8% en 2009 et de 18% en 2012<sup>(5)</sup>.

Les patients atteints de MDR sont de plus en plus nombreux à être originaires de pays d'ex URSS et d'Europe de l'Est, soit 7 à 15 cas par an de 2006 à 2010, 27 cas en 2011 et 50 en 2012. Les pays d'origine les plus fréquemment représentés sont la Géorgie, la Russie (et particulièrement la Tchétchénie), et l'Ukraine.



Figure 4: Origine des tuberculeux multirésistants nés dans les pays de l'ex Union Soviétique, en France, de 2006 à 2012 (n=113)<sup>(6)</sup>.

Characteristic	Georgia (n=26)	FSU except Georgia (n=21)	Total FSU (n=47)	Other countries (n=45)	p value <sup>a</sup>
Mean age (years)	36	30	33	28	0.01
Male n (%)	23 (89)	14 (65)	36 (77)	28 (62)	0.13
Smear positive n (%)	19 (73)	12 (62)	31 (66)	21 (46)	0.05
Previous treatment n (%)	18 (67)	10 (50)	28 (60)	15 (33)	0.01
XDR-TB n (%)	14 (54)	3 (14)	17 (36)	0	<0.01
Pre-XDR-TB n (%)	9 (35)	8 (38)	17 (36)	4 (9)	<0.01
Pre-XDR and XDR-TB n (%)	23 (89)	11 (52)	34 (72)	4 (9)	<0.01
Beijing lineage n (%)	16 (62)	16 (76)	32 (68)	6 (13)	<0.01

FSU: Former Soviet Union; XDR-TB: extensively drug-resistant tuberculosis.

<sup>a</sup> Comparison between total FSU and other countries.

Figure 5: Caractéristiques des patients tuberculeux MDR, en France, en 2012 (n=92)<sup>(6)</sup>.

#### **4. En Arménie**

Selon l'OMS en 2012, 9,6% (IC à 95% 7,0-12) des nouveaux cas de tuberculose sont des formes MDR, et 43% (IC à 95% 38- 49) des cas déjà traités<sup>(7)</sup>.

#### **5. Fédération de Russie**

Les formes MDR représentent 23% (IC à 95% 21- 25) des nouveaux cas de tuberculose diagnostiqués, 49% (IC à 95% 45 à 53) des cas ayant déjà reçus un traitement selon l'OMS<sup>(8)</sup>. La particularité étant, que même si sur l'ensemble de la Russie les formes MDR représentent moins de 50% des nouveaux cas, cette proportion est bien plus élevée dans de nombreux États. Le taux le plus élevé étant de 74% à Oblast en 2011<sup>(9)</sup>.

## **B. Physiopathologie et histoire naturelle de la tuberculose**

La tuberculose est due à *Mycobacterium tuberculosis*, plus rarement *Mycobacterium bovis* ou *africanum*. Il s'agit de bacilles intracellulaires facultatifs, aérobies stricts. Leur croissance est lente, ils se multiplient toutes les 20 heures environ. Ces bacilles sont reconnaissables à l'examen microscopique par leur caractère Acido Alcoolo Résistant (BAAR). C'est à dire qu'une fois colorés par l'auramine ou la fuschine, ils ne sont décolorables ni par les acides, ni par les alcools.

La transmission s'effectue par voie respiratoire, à partir de gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées (appelées gouttelettes de Pflügge). Leur finesse (1 à 5 µm), permet une pénétration des bacilles profondément jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

Suite à un contact infectant, dans 60 à 70% des cas environ, le bacille est éliminé sans qu'il ait eu le temps de se multiplier, il n'y a pas d'infection (l'IDR reste négative, chez les sujets non vacciné par le BCG). Dans 30 à 40% des cas le bacille se multiplie, l'immunité innée à prédominance cellulaire est mise en jeu. Les mycobactéries sont phagocytées par les macrophages, ce qui aboutit à la formation d'un granulome giganto épithélio cellulaire centré par de la nécrose caséuse. Il s'agit de la primo- infection tuberculeuse. Elle est le plus souvent asymptomatique, mais il existe une forme symptomatique, appelée primo infection patente. Après un délais de 3 à 12 semaines, une réaction immunitaire acquise à prédominance cellulaire se met en place. C'est le délais de virage de l'Intra Dermo Réaction (IDR) après un contage.

Chez ces patients ayant présenté une primo infection tuberculeuse (IDR positive), différentes situations sont possibles :

- Dans 5 à 7% des cas, ( et plus souvent encore chez les enfants), la réaction inflammatoire échoue à limiter la multiplication des bacilles, et dans un délai de moins de 2 ans après le contact ils développent une tuberculose maladie dite primaire.
- Une infection tuberculeuse latente (ITL) va se développer dans 88% à 95% des cas. Le bacille persiste, mais sa multiplication serait très lente, contrôlée par la réaction immunitaire. Le patient ne présente alors ni signe clinique ni signe radiologique.

Chez ces patients porteurs d'ITL, dans 5% des cas, du fait d'une perte du contrôle immunitaire, le bacille peut se réactiver. Il se développe alors une tuberculose secondaire ou post primaire, qui survient plus de 2 ans après le contage.

Dans 90% des cas, l'infection tuberculeuse reste sous contrôle ou évolue vers la guérison avec une élimination totale du bacille et une calcification du granulome.

La tuberculose maladie qu'elle soit primaire ou secondaire, fait suite à un échec de la réaction inflammatoire pour contrôler la multiplication des bacilles. Si la multiplication des bacilles a lieu dans les espaces alvéolaires, elle peut disséminer par voie bronchogène et former une bronchopneumonie tuberculeuse. Une dissémination par voie hématogène ou lymphatique est plus rare, cela conduit à la formation d'une miliaire tuberculeuse. Les localisations extra pulmonaires, prédominent sur les organes les plus vascularisés (cortex rénal, épiphyse des os longs, disques intervertébraux, méninges), en raison du caractère aérobie du bacille.

Par rapport aux autres maladies infectieuses, la singularité de la tuberculose est sa durée d'incubation très variable et imprévisible.

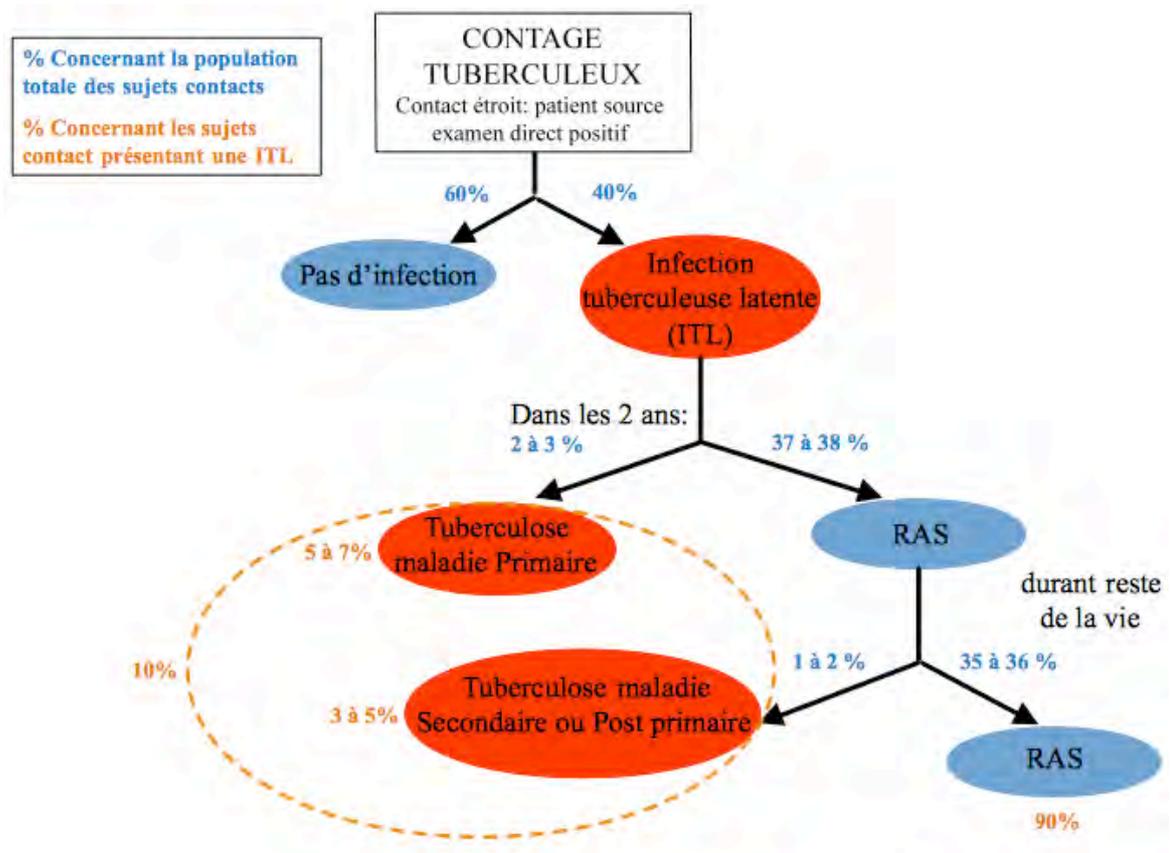


Figure 6: Risque de tuberculose suite à contage par un patient bacillifère.

## C. Imagerie et tuberculose

La tuberculose présente des lésions radiologiques caractéristiques.

### 1. Tuberculose primaire, dont les lésions typiques sont :

- Les infiltrats des lobes moyens, se traduisent par des condensations parenchymateuses homogènes, aussi appelées foyers de Ghon. Leur localisation correspond au lieu de pénétration du bacille dans les voies aériennes, ils sont formés par la confluence de granulomes tuberculeux. De manière exceptionnelle, ils peuvent être associés à une atélectasie par une compression bronchique due à des adénopathies.
- Les adénomégalies, dues à la lymphadénite primaire, ont le plus souvent une localisation paratrachéale ou hilare. Classiquement, elles comportent sur le scanner un centre clair et un rehaussement périphérique. Elles seraient présentes dans 90% des cas chez l'enfant mais plus rares chez l'adulte.
- L'épanchement pleural qui est plus fréquent chez l'adulte (25 % des cas) que chez l'enfant, peut exister seul ou être associé à d'autres lésions. Dans certains cas il prend un aspect cloisonné.

La cicatrisation de ces lésions passe par la calcification, l'apparition d'un complexe de Ranke (associant l'adénopathie calcifiée et le foyer de Ghon) et d'une pachypleurite séquellaire suite à l'épanchement pleural.

### 2. Tuberculose post- primaire ou secondaire :

La localisation caractéristique est apico dorsale et touche les segments III, II, I et VI, qui correspondent aux zones ayant les niveaux de pression en oxygène les plus élevés.

Les atteintes radiologiques classiques sont :

- Les broncho- pneumonies qui associent une atteinte bronchique et une atteinte alvéolaire. L'atteinte alvéolaire correspond à des condensations parenchymateuses. Les lésions de bronchiolite, d'aspect branché, aussi appelées « arbre à bourgeon » sont dues à des micronodules centro- lobulaires. Elles traduisent une infection active par ensemencement de surface à partir de germes issus d'une lésion cavitaire, ou par extension sous muqueuse par le voie des lymphatiques bronchiques.
- Les cavités, typiques des infections tuberculeuses post primaires, sont présentes dans 50% des cas. A parois épaisses et irrégulières, elles peuvent être uniques ou multiples.

### 3. Miliaire :

Elle est constituée de micronodules de 1 à 3 mm, avec un aspect radiologique dit en « grains de mil ». Ils sont disséminés dans les deux champs pulmonaires, et correspondent à la dissémination par voie hématogène.

## **D. Enquête autour d'un cas de tuberculose**

L'enquête autour d'un cas de tuberculose est menée par les CLAT (Centre de Lutte Anti Tuberculeuse), en coordination avec les médecins généralistes, les médecins du travail, la médecine scolaire et les services de Protection Maternelle Infantile (PMI).

Le signalement concerne tous les cas de tuberculose maladie confirmés ou suspectés, et tous les cas d'ITL chez des enfants de moins de 15 ans. Il permet au CLAT de débiter l'enquête autour du cas.

Celle ci comporte d'abord l'évaluation du risque de transmission du patient infecté envers son entourage. Puis des entretiens sont réalisés avec le cas index, c'est à dire le patient atteint de tuberculose maladie et à l'origine du signalement. Le cas source désigne la personne à l'origine de l'infection des cas secondaires ou des contacts, il correspond souvent, mais pas toujours, au cas index. Les entretiens avec le cas index permettent la constitution de la liste des sujets contacts à dépister.

Le terme sujet contact désigne une personne ayant inhalé un volume d'air potentiellement contaminé par une personne atteinte de tuberculose contagieuse. Les contacts étroits ou « du premier cercle » comprennent les personnes vivant sous le même toit, les personnes proches (soignants, amis, collègues) et ayant partagé un temps prolongé auprès du cas index, un espace limité (bulle de 2 mètres) au quotidien. Les autres sujets contacts appartiennent au « deuxième cercle », en contact régulier et/ou occasionnel, leur fréquentation du cas index est moins proche ou a duré moins longtemps.

Le dépistage des sujets contacts comprend trois temps, selon les recommandations du HCSP (Haut Conseil Santé Publique) de 2006. La première visite (V1) est réalisée au plus tôt après le signalement, elle est également appelée temps zéro (T0). La deuxième visite (V2) est réalisée à trois mois, appelée aussi temps 3 (T3). Elles comprennent un examen clinique, la réalisation d'une radiographie de thorax et d'une IDR (ou IGRA selon recommandations du HCSP relatives à l'utilisation de l'interféron gamma de 2011<sup>(10)</sup>). Le dernier temps consiste à réaliser un examen clinique et une radiographie de thorax, entre 12 et 18 mois.

Ces modalités ont été modifiées par les recommandations du HCSP du 25 Octobre 2013<sup>(11)</sup>. Les auteurs justifient ces modifications par la diminution globale de l'incidence de la tuberculose, la concentration des cas chez des populations vulnérables, et une répartition hétérogène sur le territoire français. De plus, les rapports annuels d'activité des CLAT mettent en évidence des variations dans les modalités d'enquête selon les centres.

Le dépistage qui reposait avant sur trois temps, repose actuellement sur une visite effectuée à 8 semaines du dernier contact, et un suivi sur 12 à 24 mois uniquement en cas d'ITL non traitée. La notion de temps de contact est précisée, de 8h en cas de patient ayant un Examen Direct positif (ED), de 40h en cas d'ED négatif mais culture positive, de 1h en milieu de soin.

Le dépistage ne concerne initialement que les contacts à « risque élevé » qui comportent les sujets du cercle étroit (premier cercle), les contacts réguliers mais ayant un facteur de vulnérabilité à la tuberculose et les personnes présentant des signes de tuberculose. L'enquête chez les sujets considérés comme à risque intermédiaire ne sera réalisée que si le taux d'ITL est supérieur à la proportion attendue dans ce cercle. En cas d'enquête autour d'un cas de tuberculose avec un ED positif, le taux d'ITL attendu est de 10 à 30 %.

Ces recommandations introduisent la notion de situations ne justifiant pas le dépistage.

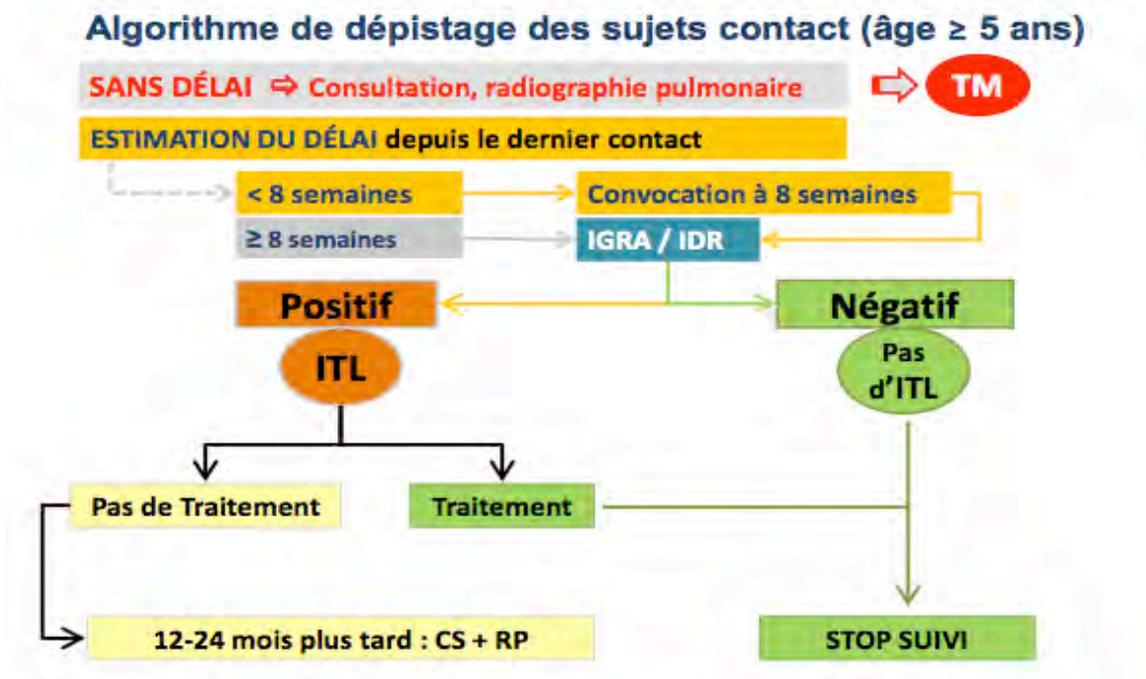


Figure 7: Algorithme de dépistage selon les recommandations HCSP 2013<sup>(11)</sup>.

Cependant ces nouvelles recommandations sont en partie remises en question, leur faisabilité est ré examinée en ce moment par les différents CLAT de France.

Ce tableau résume les modifications entre les recommandations de 2006 et 2013.

2006	2013
Dépistage en 3 temps : T0 et T3 mois par IDR + RP (2 visites à chaque temps) et RP à 12-18 mois (TM uniquement)	Dépistage de l'ITL en un temps à 8 semaines du dernier contact par IDR ou IGRA (sauf si <5 ans ou ID / notion de facteurs de vulnérabilité) Arrêt du suivi si test négatif ou si ITL traitée Suivi 12-24 mois uniquement si test + et pas de traitement
Dépistage systématique des ITL	Précisions sur quand ne pas dépister ou quand arrêter le dépistage
Temps de contact : 8h dans une bulle de 2 mètres <b>quelque soit le statut EM du CI</b>	Précisions des temps de contact à prendre en compte : 8h si EM+, 40h si EM-C+ et 1h en milieu de soins → <b>Limitation du périmètre d'enquête en milieu amical et professionnel</b>
Enquête extensive contact proches et réguliers	Notion d' un taux basal d'ITL en fonction d'un sous groupe de population permettant de ne pas élargir le périmètre de l'enquête
Traitement systématique des ITL	Facteurs en faveur d'une ITL récente / ancienne justifiant ou pas un traitement
Absence d'objectif chiffré et d'évaluation	Fixation des objectifs, évaluation des enquêtes et du travail des CLAT

Figure 8 : Modifications des enquêtes autour de cas de tuberculose entre 2006 et 2013<sup>(12)</sup>.

### **III. Présentation de trois cas de tuberculose pré XDR**

#### **1. Cas numéro 1**

Il s'agit d'un jeune homme de 16 ans d'origine tchéchène. En France depuis 2012, au titre de demandeur d'asile, il est arrivé accompagné de sa mère. Son père serait décédé depuis 15 ans, et n'aurait pas eu de passé carcéral en Tchétchénie (milieu fort pourvoyeur de contamination par la tuberculose).

Il consulte son médecin généraliste le 20/07/2012, qui suspecte une pneumopathie et effectue une radiographie de thorax confirmant ce diagnostic. Malgré une évolution clinique favorable sous antibiothérapie, la radiographie de thorax de contrôle met en évidence une caverne, son médecin traitant l'adresse donc à un pneumologue. Suite à la découverte de cette opacité excavée du lobe supérieur droit, il est directement hospitalisé dans le service de pneumologie de Montauban, le 28/09/2012.

Le patient déclare ne pas avoir d'antécédent de tuberculose, pas d'autre antécédent médico chirurgical. Il dit ne pas avoir connaissance d'un contage tuberculeux. Il n'a pas été vacciné par le BCG.

A son entrée, le patient présente une altération de l'état général, avec une perte de poids de 15 kg. Il décrit des expectorations, une toux, pas d'hémoptysie. Il n'a pas de signe fonctionnel urinaire.

Sur le bilan biologique réalisé le 03/09/2012, on trouve une hyperleucocytose à 13 999/mm<sup>3</sup>, à prédominance de polynucléaires neutrophiles (10 160/mm<sup>3</sup>), associé à une thrombocytose à 750 000/mm<sup>3</sup>. La CRP est à 24,7mg/L, la VS à 39mm à la première heure. Il n'y a pas de trouble hydro électrolytique, ni d'altération du bilan hépatique. La TSH est normale. Les sérologies VIH et VHC sont négatives. Concernant le VHB, le profil sérologique est en faveur d'une infection ancienne guérie.

Sur la radiographie de thorax, il existe une rétraction du lobe supérieur droit. Ceci est soit en faveur d'une atteinte ancienne rétractile, soit sur une atteinte récente avec une obstruction bronchique.

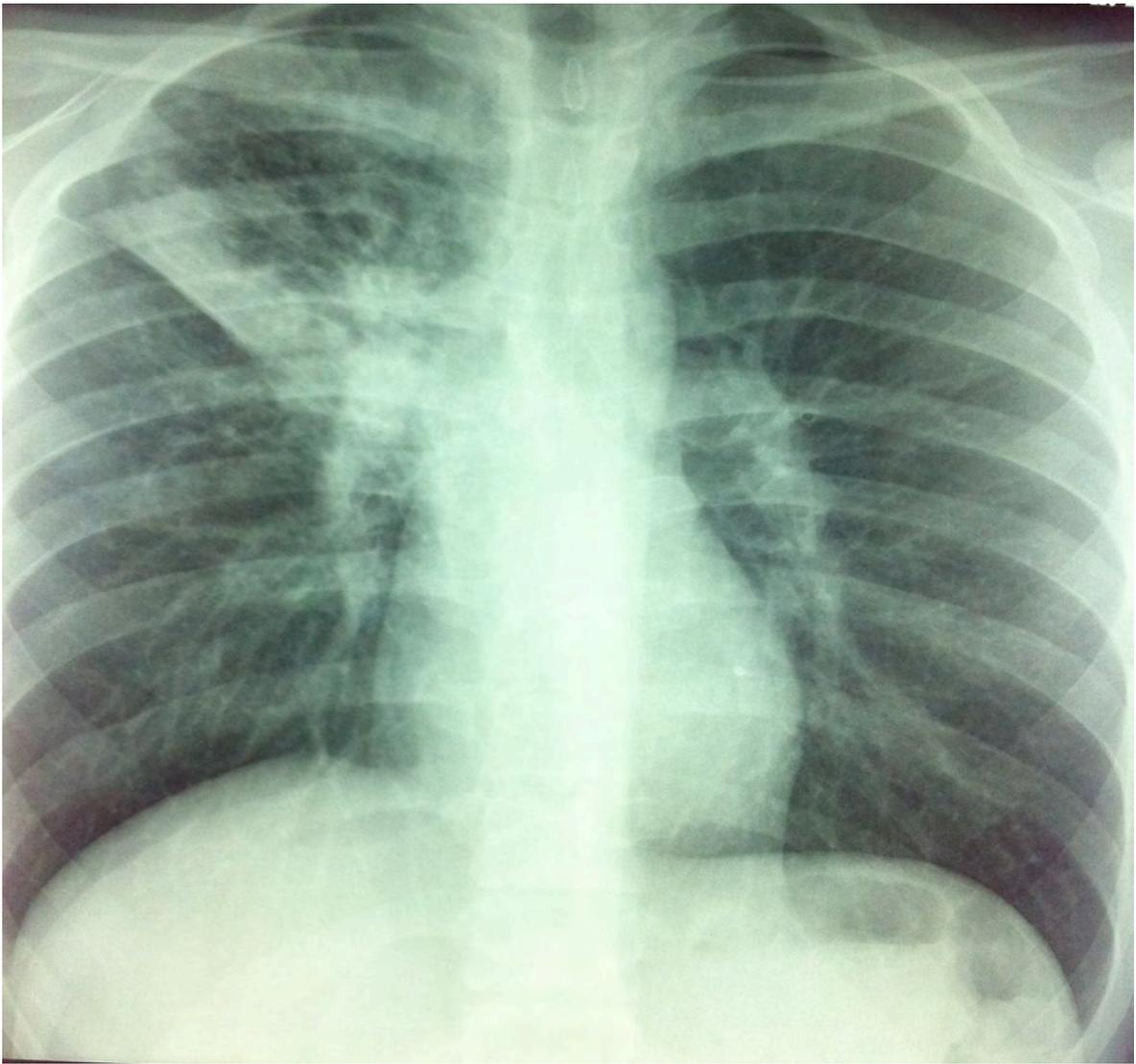


Figure 9: Radiographie de thorax du 29/10/2012, Cas 1.

Le scanner thoracique du 14/12/2012 trouve une caverne lobaire supérieure droite et une atélectasie du lobe supérieur droit avec un début de calcification. On note des opacités de tailles diverses sur la partie postérieure du lobe supérieur droit. Il existe un aspect de bronchiolite du lobe inférieur droit. La loge de Baréty est le siège d'une adénomégalie de 12 mm. Il n'y a pas de lésion sur le poumon gauche.



Figure 10: Scanner thoracique du 14/12/2012, Cas 1.



Figure 11: Scanner thoracique du 14/12/2012, Cas 1.

Concernant les analyses mycobactériologiques, l'examen direct des expectorations du 30/09/2012 trouve de très nombreux BAAR (> 90 BAAR/champ). Les examens microscopiques restent fortement positifs lors des contrôles effectués à J7, J15 et M1 de traitement.

Le patient a reçu une quadrithérapie par Rifampicine (R), Isoniazide (H), Pyrazinamide (Z) et Ethambutol (E) du 01/10/2012 au 15/11/2012. L'Amikacine (Amk) a été ajoutée du 12/10/2012 au 22/10/2012 devant la persistance d'une grande quantité de BAAR sur les examens directs. Devant la survenue de troubles oculaires difficiles à faire préciser au patient, l'E a été arrêté le 12/10/2012. Suite à une consultation ophtalmologique rassurante, en présence d'un interprète, l'E a été repris le 19/10/2012.

Le 15/11/2012, les résultats de génotypage de la souche mettent en évidence une résistance à H, R, Z, E et Sm. Cela a conduit à l'arrêt de la quadrithérapie et à l'envoi de la souche au CNR.

Le 21/12/2012, après une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du CNRMyRMA, l'obtention des ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation), démarrage d'une hexathérapie comprenant :

- Moxifloxacine (Mfx) à 400mg/jour puis 600 mg/jour après dosage de la concentration résiduelle et au pic ;
- Acide Para Amino Salicylique (PAS) à 150 mg/kg/jour, en ATU ;
- Cyclosérine (Cs) à 250 puis 500 mg/jour, en ATU ;
- Linézolide (Lzd) à 600 mg/jr, surveillance avec dosage au pic ;
- Ethionamide (Eto) à 250 mg puis 500 mg puis 750 mg/jour, en ATU ;
- TMC 207, en ATU ;
- Associée a une supplémentation en vitamine B6.

Le 08/02/2013, le CNR confirme la résistance au PAS, à la Cs, à l'E et à l'Eto. L'antibiogramme définitif, génotypique et phénotypique, est résumé dans le tableau ci dessous.

Antibiotique (mg/l)	Pourcentage de mutants résistants (Phénotypique)	Génotype	Interprétation
Isoniazide (0,2)	100	<i>kat G</i> : S315T	Résistance de haut niveau
(1)	100	<i>inhA</i> : S	
Rifampicine (40)	100	<i>rpoB</i> : L511P + D516G	R
Ethambutol (2)	30	<i>embB</i> : S	R
Pyrazinamide	0,01	<i>pncA</i> : F58L	S
Streptomycine (4)	100		R
Amikacine (40)	100	<i>rrs</i> : A1401G	R
Kanamycine (40)	100	<i>rrs</i> : A1401G	R
Capréomycine (40)	100	<i>rrs</i> : A1401G	R
Ofloxacine (2)	<10 <sup>-3</sup>	<i>gyrA</i> : S	S
		<i>gyrB</i> : S	
Moxifloxacine (2)	< 10 <sup>-3</sup>	<i>gyrA</i> : S	S
		<i>gyrB</i> : S	
Linézolide (1)	<10 <sup>-3</sup>		S
		<i>ethA</i> : 1242delT	
Ethionamide (40)	20	<i>ethR</i> : S	R
		<i>inhA</i> : S	
P.A.S (0,5)	1		R
Cyclosérine (30)	20		R

Tableau 1 : Antibiogramme génotypique et phénotypique, souche du cas 1.

Le régime thérapeutique est donc modifié, et comporte à partir du 13/02/2013 :

- TMC 207 ;
- Mfx ;
- Lzd ;
- Pyrazinamide (Z), réintroduit en raison de la non confirmation en culture de la résistance suspectée en PCR ;
- PAS (6g matin, 4g soir) ; poursuivi devant une proportion de mutants résistants de seulement 1% ;
- Imipénème (Ipm) 1g 3 fois/jour;
- Amoxicilline Acide Clavulanique (Amx Acl) 1g 3 fois/jour

Un scanner de contrôle réalisé le 20/02/2013, trouve une atélectasie apicale droite, comportant une zone calcifiée centrale et une zone plus hypodense pouvant évoquer une nécrose caséuse. Il existe de multiples opacités parenchymateuses des lobes supérieur et moyen, évoquant une dissémination bronchogène. On note de multiples adénopathies médiastinales. Les plus volumineuses mesurent 17mm en région médiastinale antérieure et 13mm dans la loge de Baréty. Il existe une fine lame d'épanchement péricardique. Par ailleurs on note de multiples adénopathies supra centimétriques des creux axillaires.

Le résultat des cultures des expectorations récoltées le 15/01/2013, est obtenu le 04/03/2013, elles sont stériles. Ce sont d'ailleurs les premières cultures négatives, elles marquent un tournant dans la prise en charge du patient.

Devant les lésions principalement localisées au lobe supérieur droit et surtout la volumineuse caverne, il a bénéficié, avec l'accord du CNR, d'une lobectomie supérieure droite le 08/04/2013.

Le patient est sorti du service de pneumologie le 04/04/2013. Le relais a été réalisé avec l'équipe de l'HAD (Hospitalisation à domicile) du centre hospitalier de Montauban afin d'assurer la délivrance des traitements, notamment par voie intra veineuse.

Lors de la consultation de contrôle du 13/05/2013 les traitement par PAS et Z ont pu être arrêtés.

Le 13/02/2014, suite à l'avis du CNR, le TMC 207, l'Ipim et l'Amx-Acl ont été arrêté également. Le patient reçoit ensuite une bithérapie par Lzd et Mfx. Une durée totale de traitement de 18 mois après l'obtention de la négativité des cultures a été retenue. Le patient est sorti du réseau HAD le 26/02/2014, la distribution de Lzd et Mfx a été organisée en ambulatoire. Le traitement a pris fin en juillet 2014.

La notification et la déclaration obligatoire ont été réalisées le 28/09/2012.

L'enquête autour du cas a été réalisée suivant les recommandations du HCSP de 2006. Quand cette enquête a été initiée, le statut de pré XDR du cas index n'était pas connu.

Elle a d'abord concerné le cercle de contacts considérés comme étroits. Le patient est arrivé en France accompagné de sa mère, il a deux sœurs restées en Tchétchénie. Le CLAT est intervenu pour que la famille proche en Tchétchénie soit avertie. Les médecins ont également essayé sans succès de contacter l'OFII (Office Français de l'Immigration et de l'Intégration) afin de savoir si le patient avait bénéficié d'un dépistage par radiographie de thorax et IDR à son arrivée en France.

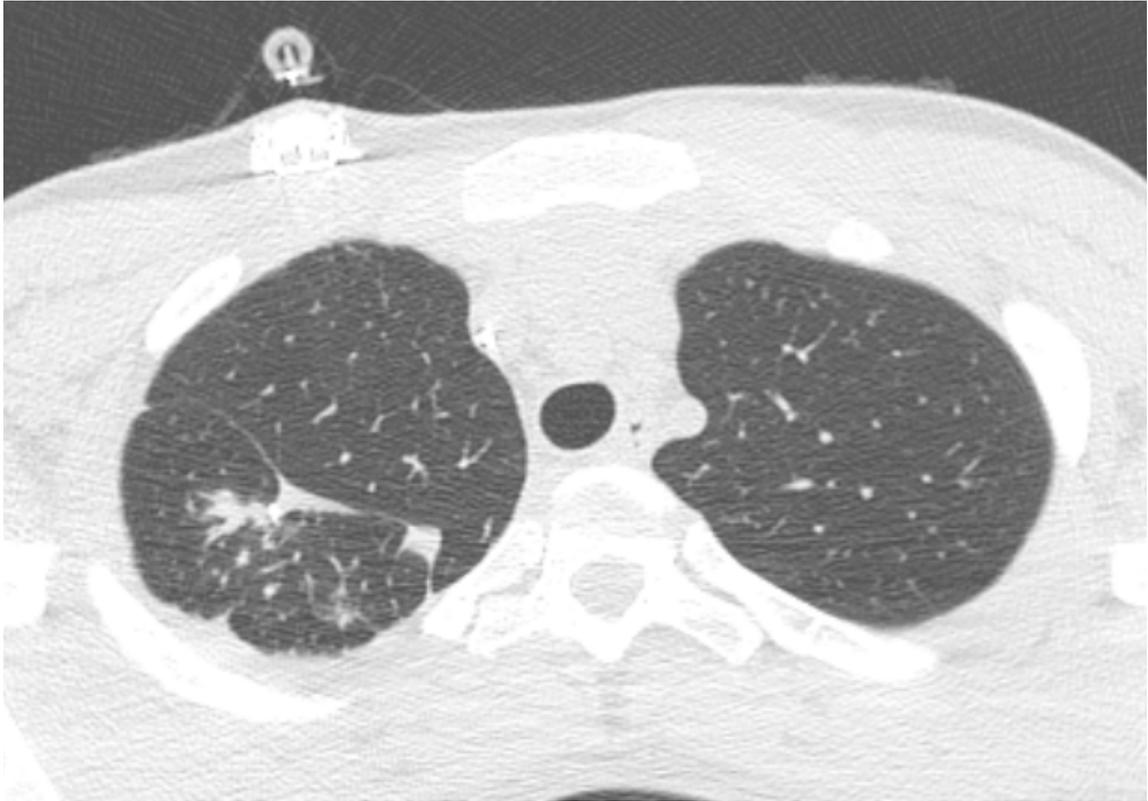


Figure 12: Scanner thoracique de contrôle du 21/06/2013, Cas 1.



Figure 13: Scanner thoracique de contrôle 21/06/2103, Cas1.

## 2. Cas numéro 2

Cette femme de 49 ans est la mère du cas numéro 1. Elle est d'origine tchéchène également, arrivée en France en juillet 2012 au titre de demandeuse d'asile. Elle n'est pas vaccinée par le BCG, elle ne signale pas d'antécédent de tuberculose.

Lors de l'enquête autour du cas numéro 1, à la première visite elle était asymptomatique, avec une IDR à 22 x 25 mm, et une radio de thorax normale. Il existait donc une forte suspicion d'ITL récente. Le statut de multirésistance du cas index n'étant pas connu, un traitement préventif par R + H (Rifinah) a été mis en place le 04/10/2012. Il a été arrêté du fait d'une mauvaise tolérance hépatique.

Cependant à la V2, le scanner thoracique met en évidence une bronchiolite, chez une patiente qui est toujours asymptomatique.



Figure 14: Scanner thoracique du Cas 2.

Elle est donc hospitalisée dans le service de pneumologie le 14/02/2014.

A son entrée elle ne présente ni toux, ni expectoration, ni dyspnée. L'auscultation cardio pulmonaire est sans particularité. Elle n'a pas de signes fonctionnels urinaires.

Le bilan biologique n'est pas perturbé: il n'y a pas de trouble ionique, pas de perturbation

du bilan hépatique, une CRP à 2mg/L, pas d'anomalie de la NFS. Les sérologies VHB et VHC sont négatives. La patiente a refusé la réalisation de la sérologie VIH.

Le scanner thoracique montre en effet des lésions alvéolaires bilatérales des segments inférieurs des lobes supérieurs : Infiltrats, nodules, bronchiolite, aspect « d'arbre en bourgeon » évocateur de tuberculose maladie.

Trois expectorations (du 06 au 08/12/2012) et d'un BK tubage le 12/12/2012 ont été réalisés et se sont révélés négatifs au direct et en culture (milieux liquides et solides).

Son dossier a été présenté à la réunion du CNR MyRMA du 28/02/2013. Il a été préconisé de la traiter en ciblant le même phénotype de résistance que le cas index, avec un schéma thérapeutique identique. Soit une association qui a été débutée le 13/03/2013 comportant :

- TMC ;
- Mfx 400 mg/jour;
- Lzd 600 mg/jour ;
- Ipm ;
- Amx Acl ;
- PAS(6g matin, 4g le soir) ;
- Z (2g le matin).

L'évolution sous traitement a été marquée par la survenue d'un érythème, puis d'un prurit suite à la prise de Z. La patiente a également présenté des nausées, qui ont été attribuées au PAS et à la Mfx.

Elle a ensuite pu bénéficier d'une prise en charge en ambulatoire avec l'aide de l'HAD à partir du 04/04/2013. Sur le scanner thoracique de contrôle réalisé en août 2013, on note une diminution des lésions à droite et une disparition des lésions à gauche. Suite à la discussion de son dossier à la réunion du CNR le 13/09/2013, l'Ipm, l'Amx Acl et le TMC ont été arrêtés, pour poursuivre avec une quadrithérapie comprenant : PAS, Mxf, Lzd et Z.

L'avis du CNR a été pris le 13/02/2014, une durée totale de traitement de 1 an est recommandée. Le traitement a donc pris fin le 13/03/2014. Elle va bénéficier d'un suivi par consultation et radiographie de thorax à 3 mois, puis à 6 mois.

Au total, il s'agit d'une tuberculose maladie (images bronchiolaires et nodulaires au scanner thoracique) mais non bacillifère, suite à un contage rapproché avec un cas index atteint de tuberculose pré XDR.

Il n'y aurait pas eu de déclaration ni de notification concernant son cas. Il n'y a pas eu d'enquête autour de son cas.

### 3. Cas numéro 3

Il s'agit d'une patiente dont la tuberculose a été diagnostiquée en mars 2013. Cette femme est âgée de 45 ans, d'origine arménienne. Elle vit en France avec sa fille, au titre de demandeuse d'asile politique, depuis août 2010.

Elle n'a pas été dépistée lors de l'enquête autour du cas index 1. Son cas a été relié à celui du cas 1 suite à une notification de la part du CNR le 30/07/2013. En effet, le CNR procède au génotypage systématique des souches de *M. tuberculosis* multi résistantes par la technique de MIRU-VNTR 24 loci. L'analyse a mis en évidence que les deux souches avaient le même génotype MIRU-VNTR et le même génotype de résistance. Les souches de ces patients sont bactériologiquement liées, il y a donc pu avoir une transmission entre ces deux patients.

Parmi les antécédents de cette patiente, on note :

- Une polyarthrite rhumatoïde, facteur rhumatoïde et des anticorps anti protéines citrulinées positifs, un psoriasis cutané, une hépatite dans enfance, non étiquetée.

Elle ne signale pas d'antécédent de tuberculose. Le quantiféron en décembre 2010 était négatif. Un bilan de dépistage de la tuberculose pré thérapeutique avant instauration d'un anti TNF (Infliximab, Rémicade) a été réalisé en août 2012. Le quantiféron était également négatif (Ag TB TN 0,03 UI/ml, Mitogène TN > 10 UI/ml).

Elle a reçu un traitement par Rémicade à partir du 24/09/2012. Cependant le 09/11/2012 elle présente une toux associée à de la fièvre. Le 12/12/2012, la radiographie de thorax trouve une condensation alvéolo interstitielle basale droite, la CRP est mesurée à 35 mg/L. Elle a bénéficié d'une antibiothérapie par fluoroquinolones pendant 1 semaine, qui a permis une amélioration transitoire de la symptomatologie. Cependant devant la persistance de toux, des expectorations, de sueurs fluctuantes, sans fièvre ni frisson, en mars 2013, elle a été hospitalisée dans le service de pneumologie.

Son traitement d'entrée comprenait :

- Léflunomide, ARAVA 20 mg/jour ;
- Prednisone, CORTANCYL 7,5 mg/ jour ;
- Hydrochloroquine, PLAQUENIL 200 mg , 2 fois/ jour ;
- Infliximab, REMICADE 100 mg toutes les 8 semaines.

Le 04 et le 05/05/2013, les analyses des aspirations bronchiques mettent en évidence l'absence de BAAR à l'examen direct, mais les cultures sur milieux solide et liquide sont positives. Le 07/05/2013, la PCR BK met en évidence une mutation du gène *rpoB*, du gène *katG*, mais un profil sauvage du gène *inhA*. Ceci est en faveur d'une résistance à la R et à l'H (de haut niveau).

Sur la radiographie thoracique on note un foyer lobaire moyen. Le scanner thoracique met en évidence une condensation du lobe moyen, des micro nodules diffus, et des adénopathies médiastinales centimétriques.

Les explorations à visée bactériologiques trouvent un examen direct négatif ou avec de rares BAAR. Les cultures sont d'abord négatives, puis positives. L'antibiogramme obtenu le 12/08/2013 trouve des résistances à Sm, R, H, Z, Aminosides, des résultats discordants concernant l'E, une sensibilité conservée aux fluoroquinolones.

Le 19/08/2013, suite à la réception des résultats définitifs, issus de l'antibiogramme en milieu solide, le profil de sensibilité de la souche se révèle être le même que celui du cas 1. L'antibiogramme phénotypique et génotypique est ainsi identique à celui présenté dans le tableau 4 (voir page 23).



Figure 15: Scanner initial, Cas 3.



Figure 16: Scanner initial, Cas 3.

Après avis du CNR, un traitement a été débuté le 02/07/2013 associant :

- TMC 207 ;
- Amx Acl ;
- Ipm ;
- Mxf 400 mg le matin ;
- Lzd 600 mg le matin.

Une surveillance hebdomadaire a été instaurée, comprenant un ECG et un bilan biologique (NFS, ionogramme sanguin, TSH, Bilan hépatique, lipase et albuminémie).

La suite de la prise en charge a été marquée par la découverte d'autres localisations de tuberculose maladie :

- ORL, le 23/07/2013, mise en évidence d'une otite moyenne séreuse chronique, présence de BK sur du pus prélevé lors de pose d'aérateurs trans tympaniques. L'analyse par PCR et hybridation trouve : une mutation du gène *rpoB*, *katG* et *inhA*. La culture sur milieu liquide trouve une résistance à l'H, R et Sm et une sensibilité à l'E.

- Urinaire: la recherche de BK urinaires est positive, mais il n'y a pas d'image d'infiltration de l'appareil urinaire associée au scanner.

- Péricardique : l'échographie cardiaque trouve un minime décollement du péricarde, non compressif.

Ces localisations supplémentaires ont conduit à l'ajout de PAS et Z le 21/09/2013. Cependant du fait d'une mauvaise tolérance digestive, le PAS a été rapidement arrêté.

Les résultats des cultures des expectorations recueillies du 13 au 15/08/2013 parviennent le 02/10/2013, ce sont les premières cultures négatives, ce qui autorise la levée de l'isolement et la sortie du service de pneumologie le 16/10/2013. Le relais est pris par l'HAD.

Lors des consultations de suivi, un scanner thoracique de contrôle a été réalisé à 6 mois de traitement. Celui ci trouve des condensations alvéolaires du lobe supérieur gauche et un petit foyer du Nelson gauche qui n'existaient pas auparavant. A droite par contre, on note la condensation connue du lobe moyen.

La patiente a donc été hospitalisée pour la réalisation de prélèvements à visée bactériologique. A son entrée elle était asymptomatique, l'auscultation pulmonaire était normale. La tolérance de son traitement était bonne. Des expectorations du 6 au 8/12/2013 ainsi qu'une fibro aspiration du 12/12/2013, ne permettaient pas de mettre en évidence de BK à l'examen direct ni en culture.

Le dossier de cette patiente a été présenté aux réunions annuelles du CNR le 13/02/2014, il a été proposé d'arrêter le TMC, le Ipm et l'Amx Acl. Elle va donc poursuivre la trithérapie par Z, Mfx et Lzd pour une durée totale de traitement de 18 mois, soit jusqu'en décembre 2014.

Compte tenu de l'arrêt des traitements par voie parentérale, la patiente est sortie du réseau d'HAD le 12/03/2014. Son traitement comprenait :

- Lzd 600 mg ;
- Mfx 400 mg ;
- Z 500 mg 2 matin et soir ;
- Cortancyl 5 mg ;
- Paroxetine 40 mg matin Inexium, Calcidose, Dafalgan et Stilnox.

La question du « non dépistage » de cette patiente dans l'enquête autour du cas index n'est pas résolue. La patiente a pu avoir un contact d'une durée non significative avec le cas index. Elle ne résidait pas dans le même foyer d'hébergement que le cas index, mais aurait reçu la visite de la mère de celui ci dans son logement. Il est alors possible qu'elle ait pu être infectée par un contact non rapproché ni prolongé, en raison de l'immunodépression induite par le traitement anti TNF (Infliximab)

L'autre hypothèse est celle d'un cas index, porteur de la même souche pré XDR, non trouvé lors des enquêtes autour de ces cas, qui relierait les cas 1 et 3.

## IV. Résultats de l'enquête autour des cas

### 1. Enquête autour du cas numéro 1

#### 1.1 Nombre de sujets contacts identifiés

- Famille, contact étroit : 9
- Hébergement, contact réguliers :
  - Au sein du personnel : 10
  - Chez les personnes hébergées : 12

Au total, 31 personnes vues parmi les 35 sujets contacts répertoriés.

#### 1.2 Synthèse des résultats de l'enquête

	Nombre de cas	RAS	Récente	ITL Ancienne	Non datable	Cas secondaire Tuberculose pulmonaire
Famille en contact étroit	9	8	0	0	0	1
Résidents du foyer en contact régulier	12	8 en V1	0	1	3	0
Personnel du foyer en contact régulier	10	7 en V1	0	3	0	0
Total	31	22	0	4	3	1
Total, pourcentage		71,00%	0,00%	13,00%	9,70%	3,20%

Tableau 2 : Résumé des résultats de l'enquête autour du cas 1.

### 1.3 Tableau récapitulatif des données de l'enquête

#### 1.3.1 Dans la famille

Vaccin		V1		V2		Observation		Commentaires	
BCG	IDR	Imagerie	IDR	Imagerie	Observation	Observation			
Cas 1.1 : mère	oui	0	Radio thoracique normale	Début RH, arrêté à 1 mois cytolysé hépatique TTL non datable	Non faite	Rx normale Scanner : Bronchiolite	Hospitalisée en pneumologie CF Cas 2.	ED et Culture – mais traitée comme TM.	Cas secondaire
Cas 1.2 : oncle	5 x10 mm	Radio thoracique Image douteuse L.S.D	Perte de poids de 4kg, mais chirurgie pour ulcère gastrique. Séquelle de tuberculose	10 x13 mm soit une augmentation non significative	Scanner : séquelles fibreuses bilatérales, syndrome interstitiel	Surveillance radio clinique. Reprise de poids suite traitement de ulcère gastrique.	Séquelles de tuberculose		
Cas 1.3 : tante	5 x10 mm	Radio thoracique normale	10 x13mm augmentation non significative	Scanner thoracique normal			RAS		
Cas 1.4 : cousin né 1992	Non connue	Radio thoracique normale	11 x10 mm	Radio et scanner normaux			RAS		
Cas 1.5 : cousin né 1993	5 x10 mm	Radio thoracique normale	11 x11 mm	Radio et Scanner normaux			RAS		
Cas 1.6 : cousin né 1995	5 x10 mm	Radio thoracique normale	De passage, contact moins proche.	10 x14mm augmentation non significative	Radio normale Pas de scanner		RAS		
Cas 1.7 : cousin *	ND	ND	IGRA normal	Non réalisée			RAS		
Cas 1.8 : cousin *	ND	ND	IGRA normal	Non réalisée			RAS		
Cas 1.9 : cousine 2 ans et 4 mois*	oui	ND normale	Mucoviscidose, Contacts cumulés de plus de 8h avec cas index.	IGRA normal (hors recommandations)	Non réalisée	Surveillance radio-clinique par service de pneumo pédiatrie	ND		

\* Pris en charge au CLAT de Nice : Procédure de dépistage différentes : V1 et V2 en décalé, IGRA à V2, Radio thorax seule à V3, pas de scanner

ND : Non Disponible.

RAS : Rien A Signaler

*Tableau 3 : Données de l'enquête familiale autour du cas 1.*

## 1.3.2 Enquête dans les foyers d'hébergement

### 1.3.2.1 Parmi le personnel

Personnel du foyer d'hébergement

- 7 cas avec une durée de contact < 1h, à V1 : IDR (IDR < 10mm ou négative) et radio de thorax normale, arrêt du suivi avant V2.
- 1 cas non inclus dans l'enquête car en cours de surveillance radio-clinique pour un virage de l'IDR en 2011 (+ 14mm)

Informations	V1		V2		Commentaires			
	IDR	Imagerie	Observation	IDR		Imagerie	Observation	
Cas 1.10 : Personnel du foyer née 1961	Antécédents familiaux de tuberculose (père, oncle, grand mère). Voyages Maroc, Niger	20 x 26 mm	Radio thoracique normale	ITL probablement ancienne	Non faite	Radio thoracique normale	Surveillance radio-clinique.	ITL ancienne V3 et V4 clinique et radio normaux. Suivi ultérieur par médecine du travail.
Cas 1.11 Personnel du foyer	Né en Algérie, ou voyages fréquents. Vacciné par BCG. Travail avec des populations à risque de tuberculose.	15 x 20 mm	Radio thoracique normale	ITL probablement ancienne	Non faite	Radio thoracique normale	Surveillance radio-clinique	ITL ancienne V3 et V4 examen clinique et radio normaux. Suivi par la médecine du travail 1/an.

Tableau 4 : Détail concernant des personnels du foyer présentant des ITL.

### 1.3.2.2. Parmi les personnes hébergées

- 7 cas avec des IDR et radio normales à V1, radio normale à V2, décision d'arrêt du suivi après V2.
- Le détail des données de 5 sujets hébergés est présenté dans le tableau ci dessous.

Informations	V1			V2			Commentaires	
	IDR	Imagerie	Observation	IDR	Imagerie	Observation		
Cas 1.12 : Personne hébergée	Originaire Azerbaïdjan Trace de BCG.  Mari décédé de tuberculose ou cancer	41 x 25 mm  pas d'antériorité	Radio thoracique normale	Traitement préventif R+H, arrêt à 1 mois devant profil pré XDR du cas index.	Non faite	Radio thoracique : syndrome interstitiel Scanner normal	Surveillance radio-clinique prolongée.	V3 : Rx normale.  <b>ITL non datable</b>
Cas 1.13 : Personne hébergée	Pas d'antériorité d'IDR Statut BCG non connu	16 mm	Radio thoracique normale	Surveillance radio- clinique  <b>ITL non datable</b>	Non faite	Radio thoracique normale	Surveillance radio-clinique	<b>ITL non datable</b>  V3 : Rx normale
Cas 1.14 Personne hébergée	Née 1958 Originaire pays de l'Est,	En janvier 2012 IDR à 44 x 25 mm	Radio thoracique normale	Surveillance radio- clinique  <b>ITL ancienne</b>	Non faite	Radio thoracique normale	Surveillance radio-clinique	<b>ITL ancienne</b> connue avant cette enquête.
Cas 1.15 Personne hébergée	Non disponible	Négative	Radio thoracique non faite	RAS	Non faite	Radio thoracique normale	N'est pas venu à V3.	Perdu de vue
Cas 1.16 Personne hébergée	Non disponible	14 mm	Radio thoracique normale	ITL non datable	Non faite	Radio thoracique normale	N'est pas venu à V3.	<b>ITL non datable</b>

Tableau 5 : Détail des données de cinq personnes hébergées dans le même foyer.

## 2. Enquête autour du cas numéro 3

### 2.1 Synthèse des résultats de l'enquête

	RAS	ITL		Non datable	Antécédent de tuberculose	Cas secondaire
		Récente	Ancienne			
15 cas						
parmi la famille, amis, contact étroit	4 dont 2 V1	5	2	3	1	0
	26,00%	33,00%	13,00%	20,00%	6,60%	0,00%

Tableau 6 : Synthèse des résultats de l'enquête autour du cas 3.

### 2.2 Facteurs de contagiosité

- La localisation pulmonaire, ORL et urinaire ;
- La toux chronique ;
- Les résultats de l'ED : absence ou rares BAAR (<9 BAAR/champ) ;
- L'absence de caverne sur la radiographie thoracique ;
- La réalisation de manoeuvre médicale à risque avec la fibroscopie bronchique.

## 2.3 Tableau récapitulatif des données de l'enquête

Informations	V1			V2			Commentaires	
	IDR	Imagerie	Observation	IDR	Imagerie	Observation		
Cas 3.1 : sa fille née 1991	Arménienne, en France depuis 2010	Négative	Radio thoracique normale	Surveillance radio clinique	Virage	Scanner : ganglion paratrachéal droit 5mm, syndrome interstitiel discret Non significatif	ITL récente Surveillance radio-clinique, IDR et IGRA. Pas de traitement car statut pré XDR cas index.	<b>ITL récente</b>
Cas 3.2 : amie proche née 1976	Arménienne, en France depuis 2006  Enceinte de 4 mois au début de enquête. Vaccinée BCG IDR négative 2007  Contage probable 2009, compagnon traité pour TB cf Cas 3.3	> 18 mm	Normale Refus de réaliser scanner thoracique.	Toux depuis 3 semaines. Avis pneumologue : 3 BK crachats négatifs à ED et en culture	Non faite	Scanner réalisé après l'accouchement (7 mois après V1) : pas d'anomalie	Consultation à 1 mois : n'a plus de toux, auscultation pulmonaire normale puis surveillance radio-clinique.	<b>ITL ancienne</b>  Pas connaissance des résultats de IDR de 2009, enquête autour du cas de TB de son compagnon à Belfort.
Cas 3.3 compagnon cas 3.2 né 1981	Arménien, en France depuis 2009. Antécédent de TB résistante à H et E.	Non faite	Radio thoracique: séquelles apicales rétractiles bilatérales	Asymptomatique auscultation pulmonaire normale.	Non faite	Rx : nodule supérieur droit. Scanner : séquelles mais possible lésions récentes. Cf	Examen clinique inchangé à V2. Fibroscopie bronchique : prélèvements contaminés non interprétables. Refus de nouveaux prélèvements. Séquelles	- Séquelles ? - Récidive ? Acquisition de résistances supplémentaires aux anti TB ? - Ré infection ou Co infection ?
Cas 3.4 père du cas 3.2 né 1952	Arménien, en France depuis 2008.  Cancer de la prostate.	16 x 17mm	Radio thoracique : normale	Symptômes : perte de poids récente, sueurs nocturnes.	Non faite	Radio thoracique : normale.	Surveillance radio-clinique	<b>ITL ancienne</b>
Cas 3.5 mère du cas 3.2	Arménienne	Par médecin traitant Négative	Radio thoracique : normale		+ 9 mm et IGRA négatif	Radio thoracique : normale	Surveillance radio-clinique.	- erreur lecture de IDR ? - anergie tuberculitique transitoire ? - quantiféron faux négatif ? RAS
Cas 3.6 amie du cas 3.2	Arménienne trace de vaccination BCG	Par médecin traitant : + 20mm	Radio thoracique normale	ITL non datable Surveillance radio-clinique	Non faite	Radio thoracique normale	Examen clinique normal à V2, V3	<b>ITL non datable</b>

	Informations	V1			V2			Commentaires
		IDR	Rx/Scanner	Observation	IDR	Rx/Scanner	Observation	
Cas 3.7 : 10 mois lors de enquête	Né en Arménie Vacciné par BCG IDR 3 mois avant enquête à 5x7mm	13 mm	Scanner SPC : pas d'anomalie	<b>ITL récente, virage</b> Avis du CNR : pas de traitement préventif, surveillance radio- clinique	Non faite		V2 et V3 examens cliniques normaux. Surveillance radio-clinique.	<b>ITL récente,</b> virage IDR.
Cas 3.8	Arménienne, en France depuis 2011	normale	normale		normale	normale		RAS
Cas 3.14		8 x 5 mm	normale		+ 16 mm	ND	Virage, ITL récente Surveillance radio-clinique	<b>ITL récente,</b> virage IDR.
Cas 3.15		5 x 6 mm			12 x 15 mm	Scanner normal	Virage, ITL récente Surveillance radio-clinique A V3 examen clinique normal	<b>ITL récente,</b> virage IDR.

Tableau 7 : Données de l'enquête chez les contacts étroits du cas 3.

Famille albanaise ayant partagé le même logement que le cas index.

Cas 3.9 le père né en 1974	Albanais Hépatite C guérie Statut BCG non connu	17 mm + phlyctène	normale	ITL récente Surveillance radio-clinique		normale	Surveillance radio-clinique	<b>ITL non datable</b>
Cas 3.10 la mère	Albanaise Hépatite C (statut?) Vaccinée BCG. IDR négative en 2011	11 x 12 mm	normale	Asymptomatique ITL récente Surveillance radio-clinique	Non faite			<b>ITL récente</b>
Cas 3.11 7 ans, né 2006	Albanais Hépatite C (statut?) Vacciné BCG IDR négative en 2011, à +6mm en février 2013	7 x 9 mm le 15/05/2013	normale	Surveillance radio-clinique RAS à V1	Non lue	Scanner : normal	Surveillance radio-clinique, V3 examen clinique normal	<b>RAS V1</b>
Cas 3.12 né en 2012, 1an	Né en France, n'avait pas été vacciné BCG IDR en février 2013 négative	Non faite		Asymptomatique Examen clinique normal Surveillance radio-clinique.	Non faite		Surveillance radio-clinique.	<b>RAS V1</b>
Cas 3.13 né en 1999, 4 ans et demi	Né en Albanie Vacciné BCG IDR négative en 2011, à +12 mm en février 2013, scanner thoracique normal.			En cours de traitement par RH pour ITL diagnostiquée en 02/2013, poursuivi durée de 3 mois.			Surveillance, IGRA le 26/04/2013 négatif. Surveillance clinique, V3 asymptomatique.	<b>RAS</b> ITL diagnostiquée avant enquête, en février 2013. Discordance avec IGRA : Faux négatif

## **V. Limites de ces enquêtes**

### **1. L'absence d'enquête autour du cas numéro 2**

Cette patiente présente une tuberculose maladie « inhabituelle » diagnostiquée sur des anomalies du scanner thoracique. Elle ne présentait pas de facteur de contagiosité : pas de bacilles à l'examen direct, pas de caverne radiologique, pas de toux.

Si une enquête avait été réalisée, elle aurait recoupé les résultats des enquêtes autour des cas 1 et 3. Son cercle de fréquentation est commun à celui de son fils, le cas 1.

L'absence de recommandations claires quand à la conduite de l'enquête autour d'un cas de tuberculose multirésistante a joué un rôle également.

### **2. Les données manquantes**

#### **2.1 Le défaut d'observance**

Les informations parcellaires sont dues notamment au peu de coopération des sujets contacts inclus dans l'enquête. Le défaut d'adhésion des sujets contact est une constante dans les enquêtes autour des cas.

Mais quelles sont les difficultés rencontrées dans les enquêtes autour de cas de tuberculose dans les populations en situation de migration ?

#### **2.2 Particularités liées au fait qu'il s'agit de sujets migrants**

##### **2.2.1 Difficultés organisationnelles**

Le parcours migratoire, depuis leur pays d'origine jusqu'en France, puis ensuite à l'intérieur du territoire implique que la liste des sujets contacts est difficile à dresser, qu'il est nécessaire de travailler en collaboration avec des CLAT d'autres départements.

Ces populations migrantes n'ont, le plus souvent pas de lieu de vie fixe, souvent pas d'hébergement identifiable et stable sur la durée<sup>(13)</sup>. Ceci est un frein majeur à l'enquête en terme de repérage des cas contacts et de suivi.

##### **2.2.2 Difficultés liées à la participation et à l'observance thérapeutique**

###### **2.2.2.1 Obstacle lié à la langue**

C'est un motif de non recours et une entrave dans les démarches, qui décuplent les difficultés de compréhension des diagnostics et nuit à l'observance thérapeutique.

Cet obstacle est parfois contourné par l'utilisation d'interprètes non professionnels, notamment des proches du patient. Mais ceci présente des limites, sur le plan de la fiabilité de la traduction, comme sur le plan éthique.

Il est possible qu'un cas index ne dévoile pas l'ensemble de ses sujets contacts si la traduction est assurée par l'un de ses proches. L'autre limite est le manque de crédibilité des traductions non professionnelles. Il apparaît donc nécessaire d'avoir recours à un interprétariat professionnel<sup>(14)</sup>.

#### **2.2.2.2 Représentations culturelles de la maladie et des soins**

La perception des problématiques de santé est souvent différente pour les populations migrantes<sup>(15)</sup>. D'abord le concept de prise en charge préventive de la tuberculose peut être difficile à appréhender pour ces patients migrants. Ils sont souvent issus de pays d'endémie tuberculeuse où les efforts sont concentrés sur le traitement curatif des tuberculoses maladie et non sur leur prévention. Le concept même de prévention n'est pas aussi répandu dans les pays d'origine de ces patients. Ils ne possèdent souvent pas de « culture » de santé publique. Les représentations que les patients peuvent avoir de la tuberculose varient en fonction des cultures. Une donnée constante est qu'en tant que maladie transmissible, elle inspire la crainte du rejet et de la stigmatisation de la part du groupe social. Il est donc préférable de tenir la maladie secrète pour éviter d'être rejeté. La tuberculose reste encore « la maladie des pauvres », elle peut donc engendrer un discrédit social sur celui qui en est atteint.

Enfin, des études anthropologiques ont mis en évidence qu'il existe de grandes différences entre la contagion perçue d'un point de vue biomédical ou d'un point de vue social<sup>(16)</sup>. Un patient qui est contagieux au sens médical du terme, n'est pas forcément perçu comme tel au sein de la communauté, notamment en fonction du statut social de la personne<sup>(17)</sup>.

L'ensemble de ces difficultés sont accentuées par la distance culturelle et/ou sociale entre les acteurs de santé et les patients pris en charge.

#### **2.2.2.3 La santé n'est plus une priorité**

Il est nécessaire que certaines conditions socio économiques soient réunies avant que la santé devienne une préoccupation majeure. La réunion de ces conditions dépend directement de la manière dont est gérée la situation de pauvreté des personnes migrantes, ce qui inclut les problèmes de logement, d'emploi et de statut administratif.

Ces personnes se trouvent dans une situation de survie, où les démarches administratives et sociales priment sur les soins qu'ils soient curatifs et plus encore préventifs, comme c'est le cas dans les enquêtes autour des cas de tuberculose.

#### **2.2.2.4 La défiance vis à vis des services publics**

Elle explique également la réticence des patients à participer au dépistage. La situation administrative, le changement de statut, voire le fait d'être dans l'illégalité sont des facteurs de dissuasion concernant le recours aux soins et la participation aux enquêtes.

Par exemple chez un cas index tuberculeux arrivé de manière illégale sur le territoire, il est évidemment illusoire d'obtenir la liste exhaustive des ses sujets contacts.

#### **2.2.2.5 L'expérience de la discrimination**

Les sujets migrants expérimentent la ségrégation au quotidien, et parfois aussi dans la fourniture des soins. Au-delà de la crainte du fait de revivre ces situations, la réalisation des enquêtes autour d'un cas de tuberculose pourrait être vécue comme une forme de discrimination.

#### **2.2.3 Aggravation des facteurs de confusion présents dans les enquêtes**

Il est fréquent que les personnes confondent l'IDR avec la vaccination BCG. Ainsi après la réalisation de l'IDR à la V1, les sujets contacts se sentent hors de danger car « vaccinés ».

Enfin, « les populations ne peuvent s'attacher à prévenir que ce qu'elles nomment et comprennent ». Afin que les patients puissent adhérer aux mesures de prises en charge préventives de la tuberculose, il est nécessaire qu'ils comprennent la pathologie, leur vulnérabilité, la gravité de la maladie et qu'ils soient convaincus de l'efficacité des mesures préventives mises en œuvre<sup>(18)</sup>.

## **VI. Discussion**

### **A. Facteurs de contagiosité**

L'analyse des facteurs de contagiosité repose sur les données des enquêtes prophylactiques standards, concernant les tuberculoses sensibles. En effet, actuellement, peu de données sont disponibles sur les facteurs de contagiosité propres aux souches multirésistantes.

Il est admis que de manière générale, les souches résistantes ne sont pas plus contagieuses que les souches sensibles (Cf paragraphe 2.6).

#### **1. Risques encourus par un sujet contact**

##### **1.1. Le risque d'être infecté pour un sujet contact**

###### **1.1.1 Les facteurs de risque liés aux caractéristiques du cas source**

###### **La localisation de la tuberculose maladie :**

Seules les tuberculoses pulmonaires, pleurales, laryngées et ORL sont considérées comme contagieuses. En effet, les cas de contamination à partir de sujets porteurs de tuberculoses de localisation extra respiratoire sont anecdotiques.

###### **Les symptômes à risque :**

La toux fréquente, durant plus de trois semaines, est associée au risque de transmission<sup>(19)</sup>.

###### **Les résultats de l'examen direct :**

La contagiosité est reliée au degré de positivité de l'examen direct. Les sujets ayant un examen direct négatif sont également pourvoyeurs de contamination, même si c'est à un degré moindre (voir paragraphe 2.3).

###### **L'existence de cavernes :**

Une excavation représente un réservoir de bacilles estimé entre  $10^6$  et  $10^9$ <sup>(20)</sup>. Leur présence chez un cas index est associée à un risque de contagion accru.

###### **La réalisation de manœuvres médicales à risque :**

La kinésithérapie respiratoire, les aérosols hypertoniques, la fibroscopie, l'intubation trachéale ou encore l'autopsie sont à haut risque de contamination pour les professionnels qui pratiquent ces gestes.

## **1.1.2 Les facteurs de risque liés à la nature des contacts avec le cas source**

### **1.1.2.1 La promiscuité**

La promiscuité, qui renvoie notamment au partage d'une chambre par plusieurs personnes, est un facteur de risque majeur de transmission. Elle est le témoin de l'intensité de l'exposition et renvoie à la notion de confinement et de proximité.

- Le confinement se traduit par le partage d'un petit espace, surtout si celui ci n'est pas aéré ou si de l'air non filtré est mis en circulation. Il est estimé par le volume de la pièce ou du local.
- La proximité correspond à la distance habituelle de rencontre, d'échange, entre le sujet contact et le cas index.

### **1.1.2.2 La durée de l'exposition**

Elle correspond à la durée cumulée de contact entre un cas index et un sujet contact pendant la période de contagiosité (de la date de début des symptômes à la date d'isolement). La fréquence des infections tuberculeuses secondaires augmente au delà d'un temps de contact cumulé d'une dizaine d'heures. Cependant certaines études ont montré qu'un contact de moins d'une heure avec un cas source pouvait suffire à transmettre l'infection<sup>(21)</sup>.

### **1.1.2.3 La durée de la contagiosité avant traitement antituberculeux**

La période de contagiosité avant la mise sous traitement dépend de la date de début de la symptomatologie. La durée moyenne retenue dans les enquêtes est de 3 mois.

Pour chaque sujet contact on estime donc le cumul des temps d'exposition sur la période de contagiosité. Les durées de contacts cumulées retenues sont de plus de 8h pour un sujet ED positif, de plus de 40h pour un sujet ED négatif mais culture positive.

En dessous, le risque de contamination existe mais peut être considéré comme suffisamment faible pour ne pas être pris en compte dans une démarche de santé publique.

Cependant, faut-il fixer un seuil de risque acceptable en terme de santé publique plus bas pour les sujets contacts de tuberculose multirésistantes par rapport aux sujets contacts de tuberculoses sensibles ?

## 1.2 Quel est le risque de progression vers la tuberculose maladie

### 1.2.1 Facteurs de risque liés à l'âge

Age à la primo infection	Risque de maladie pulmonaire ou de maladie lymphatique médiastinale %	Risque de tuberculose méningée ou disséminée %
< 12 mois	30-40	10-20
12-24 mois	10-20	2-5
2-4 ans	5	0,5
5-10 ans	2	< 0,5
> 10 ans	10-20	< 0,5

Tableau 8: Facteurs de risque de tuberculose maladie après une ITL en fonction de l'âge, adapté de Erkens et al 2010<sup>(22)</sup>

### 1.2.2 Facteurs de risque liés aux comorbidités

Conditions augmentant le risque de tuberculose maladie	Odds ratio ou Risque relatif
<b>Déficit immunitaire avéré</b>	
Infection à VIH	50-110
Sida	110-170
Greffe d'organe solide avec traitement immunosuppresseur	20-74
Traitement par anti-TNF-alpha	1,5-17
Corticostéroïdes >10 mg d'équivalent prednisone/jour pendant > 2-4 semaines [4]	4-9
<b>Néoplasie</b>	4-8
Hémopathie maligne (leucémie, lymphome)	16
Cancer de la tête, cou ou poumon	2,5-6,3
<b>Autres situations</b>	
Gastrectomie	2,5
Anastomose jéjuno-iléale	27 - 63
Silicose	30
Insuffisance rénale chronique / hémodialyse	10-25
Diabète sucré	2-3,6
Consommation de tabac	2-3
Consommation excessive d'alcool	3
Déficit pondéral	2,0-2,6
Age ≤ 5 ans	2-5

Figure 17: Facteurs de risque de tuberculose maladie après une ITL, adapté de Erkens et al<sup>(22)</sup>.

### 1.2.3 Les facteurs diminuant le risque

La vaccination BCG réduit le risque de progression vers la tuberculose maladie de 50% en moyenne.<sup>(20)</sup> Cette réduction de risque est plus marquée pour l'enfant, notamment vis à vis des formes disséminées. La réduction du risque de miliaire, de méningite tuberculeuse serait de 80% environ.<sup>(21)</sup>

La chimiothérapie préventive en cas d'ITL permet également de diminuer le risque de passage à la tuberculose maladie, son efficacité peut aller jusqu'à 90%<sup>(25)</sup>. Selon une méta-analyse, l'efficacité est équivalente, sans différence en terme d'effets secondaires, entre le traitement par H pendant 6 à 9 mois et R+H pendant 3 mois.<sup>(23)</sup>

### 1.2.4 L'évolution du risque dans le temps

Le risque qu'une ITL évolue vers une tuberculose maladie est maximal pendant les deux premières années puis décroît. En effet, après une ITL suite à un contact rapproché avec un sujet ED positif, 10% des sujets-contact développeront une tuberculose maladie, dont 5 à 7% ont lieu dans les 2 ans suivant le contagage, puis de 3 à 5% durant le reste de la vie.

## 2. Application à cette étude de cas

### 2.1 Analyse des risques encourus par les sujets contacts

#### 2.1.1 Facteurs de contagiosité des cas source

	Cas 1	Cas 3
Localisation de la tuberculose	Pulmonaire	Pulmonaire, ORL, urinaire
Symptomatologie à risque	Toux	Toux chronique
Résultat de l'ED	++++	+/-
Existence de caverne	oui	non
Manoeuvre médicale à risque	non	oui, fibroscopie.

Tableau 9 : Comparaison des facteurs de contagiosité des cas 1 et 3.

#### 2.1.2 Nature des contacts

La promiscuité est présente dans les deux cas, ils ont partagé des chambres dans les CADA ou des chambres d'appartement avec les sujets contacts. Il semble que le sujet index numéro 3 ait eu une proximité et des durées de contact plus importantes avec les sujets contacts explorés que le cas numéro 1.

### 2.1.3 Sujets contacts à risque d'évolution vers la tuberculose maladie

Age	Cas 1	Cas 3
< 12 mois	non	Cas 3.7 : 10 mois
12 à 24 mois	non	Cas 3.12 : 12 mois
2 à 4 ans	Cas 1.9 : 2 ans et 4 mois	non
5 à 10 ans	non	Cas 3.13 : 4,5 ans ; Cas 3.11 : 7 ans
> 10 ans	non	non

Tableau 10 : Enfants dépistés à risque d'évolution vers une tuberculose maladie.

Dans ces enquêtes il n'a pas été mis en évidence de sujets contacts ayant d'autres facteurs de risque d'évolution vers la tuberculose maladie que l'âge. Cependant les données concernant ces facteurs de risque semblent manquer dans les recueils d'informations.

### 2.2 Résultats de ces enquêtes chez les sujets contacts du cercle étroit

	Cas 1	Cas 3	Objectifs patient- source ED positif
<b>Nombre de sujets dépistés</b>	30 / 35 (86%)	15 / 15 (100%)	> 80%
<b>Nombre de tuberculose maladie</b>	1 (diagnostiquée à V2) (3%)	0	1,00%
<b>Nombre d'ITL total</b>	7 (23%)	10 (66%)	10 à 30 % (de 5 à 50%)
<b>- ITL récentes</b>	0	0	
<b>- ITL anciennes</b>	4 (13%)	2 (13%)	
<b>-ITL indéterminées</b>	3 (10%)	8 (53%)	
<b>Nombre d'ITL ayant reçu un traitement préventif</b>	2 - 1 arrêt pour intolérance hépatique (à V2, découverte tuberculose maladie) - 1 arrêt à 1 mois devant la découverte statut pré XDR du cas index.	1 mais poursuite d'un traitement RH instauré avant l'enquête devant un virage de l'IDR	
<b>Nombre d'ITL sous surveillance radio-clinique</b>	7	11	

Tableau 11 : Résultats des deux enquêtes et objectifs théoriques de dépistage.

Le cas index 3 présente peu de facteurs de contagiosité, les ED étaient soit négatifs, soit faiblement positifs sur les différents prélèvements réalisés. Au contraire, le patient 1 regroupe tous les facteurs de contagiosité vis à vis de son entourage. Cependant, le nombre de sujets contacts qui ont présenté une ITL dans l'enquête autour du cercle étroit du cas index 3 est beaucoup plus élevé que celui trouvé dans l'enquête autour du patient 1.

Les patients source avec un ED négatif, contaminent-ils autant ou plus que les patients avec un ED positif si la durée de contact est prolongée ? Quel est l'impact de la toux sur la transmission ? Existe-t-il des facteurs tenant à la souche elle-même et influençant la contagiosité ?

### **2.3 La contagiosité des sujets ayant un ED négatif**

Une idée encore communément répandue est que seuls les sujets ayant un ED positif sont contagieux. Elle correspond à une vision manichéenne : un sujet bacillifère est contagieux, un sujet non bacillifère ne l'est pas. Cependant, les données à la fois théoriques, épidémiologiques et certaines études prouvent que les patients ayant un ED négatif contaminent leur entourage.

#### **2.3.1 Bases théoriques**

Le seuil de détection de l'ED au microscope classique est de 5 000 à 10 000 bacilles/mL. Or la quantité minimale de bacilles de *Mycobacterium tuberculosis* nécessaire pour induire une infection n'est pas précisément connue mais est estimée à moins de 10 bacilles, selon les recommandations du Conseil National d'Hygiène Publique en 2003<sup>(27)</sup> .

La mise en évidence de ces seuils de détection des bacilles à l'ED repose sur différentes études. Ainsi Yeager en 1967<sup>(28)</sup>, a étudié la quantité de bacilles présents dans les expectorations et la salive, avant et en cours de traitement, en fonction de la sensibilité aux antituberculeux. Dans cette étude, la population de bacilles moyenne au dessous de laquelle l'examen direct devient négatif est de 9500 bacilles/ml. Hobby en 1973<sup>(29)</sup>, dans son étude intitulée « Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis », décrit le nombre moyen de bacilles trouvés en fonction du degré de positivité de l'examen direct. Le seuil minimal de bacilles détectables à l'ED est de  $7,8 \times 10^3$ . Les résultats sur dix échantillons sont résumés dans le tableau suivant.

<b>Examen direct : qualification</b>	<b>Nombre de bacilles/ml correspondant</b>
« nombreux »	$10^6$ à $10^7$
« quelques »	$10^4$ à $10^6$
« rares »	$10^3$ à $10^4$

Tableau 12 : Nombre de bacilles présents et appellation donnée à l'ED <sup>(29)</sup>

Concernant la quantité minimale de bacilles nécessaire pour induire une infection, les données reposent principalement les études menées dans les années 1950-1960. Riley<sup>(30)</sup> et Wells, ont conduit les expérimentations initiales mettant en évidence la transmission de la tuberculose par voie aérienne, via des gouttelettes en suspension.

<b>Expt in Table</b>	<b>Nebulizer fluid (viable units/ml x 10<sup>4</sup>)</b>	<b>Total lung lesions 3 weeks after infection</b>
1	25	25
2	35	33
3	9.5	8
4	10	8
6*	30	13

Tableau 13: Nombre de lésions tuberculeuses primitives et la concentration en bacilles de la suspension nébulisée, adapté selon Smith 1966<sup>(31)</sup>

Wells<sup>(31)</sup>, Ratcliffe<sup>(32)</sup> et Smith<sup>(33)</sup> ont mené des études chez l'animal, qui ont démontré l'existence d'une relation de proportionnalité entre le nombre de bacilles nébulisés au contact d'animaux et le nombre de lésions tuberculeuses observées au décours. Selon Wells, un seul bacille serait capable d'entraîner le développement d'un tubercule chez le lapin.

Par ailleurs, il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats de l'ED qu'ils dépendent de l'élimination intermittente des bacilles.

### **2.3.2 Approches épidémiologiques**

Basées sur la comparaison du nombre de cas secondaires (ITL, tuberculose maladie) en fonction des résultats de l'examen direct et de la culture, des études épidémiologiques mettent en évidence la contagiosité des patients ayant un ED négatif.

Loudon en 1958<sup>(34)</sup> publie une enquête portant sur 3 485 sujets contacts à Édimbourg. La prévalence de la tuberculose était plus élevée chez des sujets exposés à des patients tuberculeux ayant un ED négatif mais une culture positive, que chez des sujets témoins (non exposés), au sein de la même communauté.

Dans une étude intitulée « Infectivity of tuberculosis in relation to the sputum status », Shaw<sup>(35)</sup>, a analysé les taux d'IDR positives et de tuberculose maladie chez les sujets contacts, en fonction du statut du cas index à l'examen direct et en culture. Chez les enfants exposés, les taux d'IDR positives sont les suivants :

- 65,2% si l'ED du cas index est positif ;
- 26,8% si le cas index a un ED négatif et une culture positive.

A noter que chez des enfants témoins non exposés, le taux d'IDR positif est de 22,1%.

Une autre étude menée par Van Zwanenberg<sup>(36)</sup>, compare le nombre d'IDR positive et de tuberculoses maladie chez des enfants en contact avec des cas index ayant un ED positif, un ED négatif mais une culture positive, ou un ED et une culture négatifs.

Caractéristiques des cas index	Nombre de cas index	Nombre d'enfants contacts	Pourcentage d'IDR positives	Pourcentage de tuberculoses maladies
ED+	341	305	65,60%	23,00%
ED- Culture +	171	136	25,70%	1,50%
ED- Culture -	227	167	21,00%	2,40%

*Tableau 14 : IDR positives et tuberculose maladie chez des enfants contacts, en fonction de l'ED et de la culture du cas index(36).*

Dans l'étude de Vidal,<sup>(37)</sup> parmi les 18% de cas secondaires, 11% sont dus à des cas index présentant de nombreux bacilles à l'ED, 4% à un cas index ayant un ED négatif mais une culture positive, 3% à ceux ayant à la fois un ED et des culture négatives. Au total, il y aurait donc 8% de cas secondaires dus à un cas index ayant un ED négatif. Dans cette étude, le point discriminant concernant la contagiosité est la présence de plus ou moins 10 bacilles par champ (OR=1,97 ; IC 95% de 1,1-3,3). Les auteurs déduisent que les sujets index ayant un ED négatif sont responsables d'un nombre important de cas secondaires.

### 2.3.3 Etudes génotypiques de la transmission

Les études basées sur l'analyse des RFLP (Fragment de Restriction de Polymorphisme) permettent une évaluation plus précise de la transmission de tuberculose par les sujets ayant un ED négatif.

Behr<sup>(38)</sup> a analysé, entre 1991 et 1996 à San Francisco, grâce aux données d'épidémiologie moléculaire, la transmission de la tuberculose en fonction du statut de l'ED. L'appariement d'un cas secondaire avec un cas index était basé sur l'analyse des RFLP. Selon cette étude, 17% des cas de tuberculose seraient dus à un cas index non bacillifère. Le taux de transmission relatif par un cas index ayant un ED négatif versus un ED positif est de 0,22 (IC 95% 0,16- 0,32). Ces taux n'étaient pas modifiés par le statut VIH des patients. Le nombre de tuberculose multirésistante inclus était trop faible pour permettre une analyse de leur impact sur la transmission.

Des taux relatifs de transmission similaires des cas index ED positif versus négatif sont trouvés dans d'autres essais : 0,21 par Hernandez Garduro<sup>(39)</sup>, 0,24 (IC 95% : 0,20-0,30) par Tostmann<sup>(40)</sup> aux Pays Bas.

Or le fait que le patient ait un ED positif a longtemps été un critère majeur de contagiosité, le déterminant pour décider d'une enquête autour d'un cas de tuberculose. Ceci est remis en question dans les recommandations du HCSP d'octobre 2013<sup>(11)</sup>. En effet elles mentionnent que « tous les enfants, jusqu'à 15 ans inclus, vivant sous le même toit, et/ou ayant des contacts rapprochés avec un cas de tuberculose pulmonaire doivent bénéficier d'un dépistage, même si le cas index est ED négatif. »

Du point de vue de la santé publique, le risque est à pondérer en fonction du nombre de sujets contacts inclus dans les enquêtes. En effet, un sujet source avec un ED positif est à l'origine d'une tuberculose maladie pour 25 cas contacts, d'une ITL pour 5 sujets- contact. Si ce patient a été en contact avec 100 sujets, il risque de provoquer 20 ITL, et 4 tuberculoses maladies secondaires. Par contre, pour un sujet index ayant un ED négatif mais une culture positive ; la moyenne est d'une tuberculose maladie pour 75 sujets contacts. Donc s'il côtoie trois fois plus de sujets-contact, il va provoquer le même nombre de tuberculose maladie que le cas index ayant un ED positif.

## 2.4 Impact de la toux sur la transmission

La tuberculose est transmise par voie aérienne, par le biais d'aérosols contenant des noyaux de condensation (« droplet nuclei ») véhiculant *Mycobacterium tuberculosis*. La taille des particules est estimée entre 1 et 5µm, ce qui permet une durée de suspension longue dans l'air (18,5 heures environ), et une diffusion à longue distance (de 1 à 4 m). La petite taille des aérosols explique également la pénétration dans les cellules alvéolaires et la localisation de l'infection dans les voies respiratoires inférieures.

Le nombre de gouttelettes, et donc de bacilles émis varie en fonction du mode de production des aérosols<sup>(41)</sup>. Selon Loudon<sup>(42)</sup>, un épisode de toux serait équivalent de 5 minutes de parole à voix haute, en terme d'émission de « droplet nuclei ».

Mode d'expression	Nombre de bacilles émis	Moyenne de bacilles émis
Forte expiration nasale	0 à 65	16
Dire 100 fois la lettre « K » à haute voix	0 à 30	7
Compter à voix basse de 1 à 100	0 à 35	13
Compter à haute voix de 1 à 100	5 à 210	71
Toux	80 à 1500	730
Eternuement simple	4 500 à 150 000	39000
Eternuement provoqué (fort)	120 000 à 1 000 000	310000

Tableau 15: ;Bacille émis en fonction du mode d'expression, adapté de Deguid 1945<sup>(41)</sup>

Une nouvelle méthode permet de collecter puis de cultiver les BK présents dans les aérosols générés par la toux<sup>(43)</sup>. Les études antérieures étaient principalement basées sur la mesure du nombre brut de particules produites. Cette méthode permet de mesurer la quantité de particules contenant des pathogènes, soit de compter les BK émis par heure.

Dans une étude menée par Jones-Lopez<sup>(44)</sup>, un sujet qui tousse produit entre 18 et 3798 BK/h. Les patients index produisant beaucoup d'aérosols (> 10 UFC(Unité Formant Colonie)), ceux produisant peu d'aérosols (1 à 9 UFC) et ceux n'en produisant pas sont plus à risque d'entraîner une infection chez leurs sujets contacts (69% versus 25% et 30%, avec p=0,009). Selon les auteurs, la mesure du nombre d'aérosols de *Mycobacterium tuberculosis* produits serait un meilleur reflet de la contagiosité que ne l'est l'ED.

D'un point de vue épidémiologique, la présence d'une toux lors du diagnostic n'influence pas significativement la contagiosité (OR a 1,45 ; IC a 95% (0,81-2,59))<sup>(45)</sup>. Cependant la toux étant un symptôme très fréquent, cette étude (qui portait sur 325 cas index, et 2009 cas contacts) pourrait manquer de puissance pour mettre en évidence une différence.

L'intensité et la fréquence de la toux sont ils des facteurs plus discriminants de contagiosité ?

Loudon<sup>(19)</sup> a mis au point une étude visant notamment à évaluer l'impact de la fréquence de la toux (nombre d'épisodes de toux nocturne) sur l'infectiosité. Les taux d'infection chez les enfants contacts étaient de 27,5% pour moins de 12 épisodes de toux par nuit chez le cas index ; de 31,8% pour 12 à 47 épisodes de toux ; de 43,9% pour plus de 48 épisodes de toux. Cependant les différences de taux d'infections secondaires en fonction de la fréquence de la toux n'étaient pas significatives. Dans cette étude, la fréquence de la toux apparaît comme un moins bon indicateur de contagiosité que l'attente radiologique ou le statut bactériologique.

Au sujet du rôle de la toux, les réponses concernant la transmission des bacilles ne viendront pas des seules études épidémiologiques réalisées actuellement. Il est nécessaire, comme le dit Nardell<sup>(46)</sup>, pour mieux comprendre les facteurs de transmission, de retourner à des études de recherche fondamentale telles que celles menées il y a 50 ans par Wells, Ratcliffe, Riley et Loudon, qui n'ont pas été poursuivies depuis.

## 2.5 La durée de contact comme facteur majeur de contagion

Les patients ED négatifs contaminent autant que les patients ED positif, si la durée de contact est prolongée. Dans les enquêtes, la proximité est assimilable à du temps.

	Même foyer	Amis et collègues	Contacts occasionnels
ED+ Culture +	20,00%	4,00%	0,30%
ED- Culture +	1,20%	0,00%	0,00%
ED- Culture -	1,00%	0,30%	0,00%

*Tableau 16 : Pourcentage de tuberculose maladie, en fonction des données bactériologiques et de la proximité des contacts , issue de Styblo, 1952*

L'impact en terme de santé publique repose également sur le nombre de personnes dans ces différents cercles de sujets- contact. Pour un cas source ayant un ED positif, dont le foyer est composé de 5 personnes, l'enquête permettra de trouver statistiquement 1 cas secondaire. Mais parmi les 50 contacts réguliers (amis et collègues), 2 cas secondaires peuvent également être dépistés.

## **2.6 Facteurs de risque tenant à la nature de la souche**

Le statut de résistance aux anti tuberculeux de la souche a t'il un impact sur la contagiosité ? La transmissibilité de la tuberculose pharmaco résistante, au sens de la capacité d'un agent infectieux à se répandre dans la communauté, n'est pas connue.

Pour les tuberculoses sensibles, Styblo 1978<sup>(47)</sup> a estimé qu'un patient bacillifère non traité était responsable de 10 ITL/an et d'une tuberculose maladie secondaire/an.

Le taux de transmission des tuberculoses sensibles et résistantes sont t- ils identiques ? Le statut de résistance aux antituberculeux influence-t-il l'évolution vers l'infection tuberculeuse après un contage?

### **2.6.1 Les études fondamentales**

Un concept également décrit pour d'autres espèces bactériennes est que les souches résistantes paient un « coût adaptatif », un désavantage en terme de virulence et de transmissibilité.

Les mécanismes d'action des antibiotiques ciblent des fonctions essentielles à la survie de la bactérie, elles- mêmes sous la dépendance de gènes essentiels et donc hautement conservés. L'acquisition d'une résistance à un antibiotique passe par des mutations sur ces gènes essentiels, ce qui a souvent un impact sur leur fonctionnement et donc sur le phénotype de la bactérie.

Pour *Mycobacterium tuberculosis*, l'impact des mutations sur le tropisme du bacille a été étudié surtout concernant la résistance à l'H mais aussi pour R, Sm et Z par Gagneux<sup>(44)(45)</sup> et Andersson<sup>(49)</sup>.

Néanmoins, selon les modifications génétiques, le coût adaptatif est variable, voire absent. De plus, par un processus d'évolution compensatoire, les souches continuent d'acquérir des mutations, notamment pour atténuer l'effet de ces modifications génétiques initiales, voire parfois qui permettent un gain de potentialité<sup>(50)</sup>.

### 2.6.2 Les études épidémiologiques

L'évaluation épidémiologique du rôle de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux sur la contagiosité repose sur deux méthodologies principales :

- L'utilisation de « clusters », consiste à comparer des cas groupés de tuberculose dans une communauté, ayant les mêmes caractéristiques génétiques. Cependant ces analyses sont biaisées par des facteurs confondants, à savoir la répartition des sujets à plus haut risque de tuberculose (SDF, anciens prisonniers, migrants, VIH). De plus, l'hypothèse est qu'un cas index contamine une moyenne de cas secondaires. Elle ne tient pas compte des facteurs environnementaux, notamment la promiscuité, qui influencent la probabilité de transmission.
- L'estimation par le biais du nombre d'infections tuberculeuses secondaires causées par des cas index ayant une souche sensible versus une souche résistante.

Snider et al<sup>(51)</sup>, ne met pas en évidence de différence significative dans les taux de tuberculose maladie chez des enfants côtoyant des cas sources ayant des bacilles sensibles ou résistants à l'H. Que le cas-source index soit atteint par une forme sensible ou résistante, la prévalence de l'infection tuberculeuse et de la progression vers la tuberculose maladie sont comparables selon Teixeira et al<sup>(52)</sup>. Et ceci malgré une durée d'exposition plus longue des sujets-contact de formes multirésistantes.

### 2.6.3 Revue de la littérature

Dans une revue de la littérature<sup>(53)</sup>, Cohen et al, s'attendaient à trouver des variations significatives de virulence des souches résistantes par rapport aux souches sensibles. Mais leur étude ne met pas en évidence de différence significative.

Néanmoins, il est possible que certains phénotypes de résistance particuliers, à travers une série de mutations spécifiques, puissent avoir des effets différents sur la pathogénicité des souches, sur la rapidité de progression vers la tuberculose maladie. Les analyses génotypiques ont permis de déterminer différentes familles de souches de *Mycobacterium tuberculosis*. Parmi celles ci, les souches de type Beijing<sup>(54)</sup> connaissent une dissémination importante à l'échelle mondiale (notamment en Asie et l'ex- URSS). Il a été mis en évidence une virulence accrue de ces souches chez l'animal<sup>(55)</sup>. Par ailleurs, les souches de la famille Beijing semblent être plus souvent associées au phénotype de résistance aux anti- tuberculeux.

Les études ultérieures pourraient porter plus sur l'effet de mutations spécifiques et de souches particulières, sur la transmissibilité et la pathogénicité, que sur l'impact du phénotype de résistance en général.

## **B. Prise en charge des sujets-contact de tuberculose résistante**

Les enjeux sont les suivants :

- A titre individuel, pour les sujets contacts, d'éviter l'évolution ou de prendre en charge le plus précocement possible, une tuberculose maladie difficile à traiter. Le pronostic dépend du profil de résistance de la souche, pour les tuberculoses XDR par exemple, le taux de guérison moyen serait de 43%<sup>(56)</sup>.
- A titre collectif, de prévenir la propagation des souches multirésistantes dans la communauté.

A nouveau, l'analyse est souvent basée sur les données disponibles concernant les tuberculoses sensibles, extrapolées aux problématiques présentées pour les tuberculoses MDR ou XDR.

### **1. Eliminer une tuberculose maladie**

#### **1.1 Données générales**

Le dépistage d'une tuberculose maladie chez les cas contacts est basée sur :

- l'interrogatoire et l'examen clinique, à la recherche de signes fonctionnels (toux, amaigrissement, sueurs nocturnes, asthénie, hémoptysie...) et des signes physiques évocateurs.
- la radiographie thoracique, pour dépister des lésions révélatrices.

Il n'a pas été montré de bénéfice à réaliser de manière systématique une PCR à la recherche de BK chez les sujets porteurs d'ITL, même chez les enfants avec un contact récent.

#### **1.2 Place du scanner thoracique dans le dépistage des sujets contacts**

Dans le cadre des enquêtes autour des cas de tuberculose résistantes, l'utilisation du scanner thoracique a été suggérée pour dépister des lésions pulmonaires non visibles sur les radiographies standards, notamment chez l'enfant.

Dans les enquêtes présentées ici, le scanner thoracique a été utilisé chez les contacts étroits, à 3 mois, lors de la deuxième visite. Pour le cas 1.1, le scanner a révélé un aspect de bronchiolite, à l'origine du diagnostic de tuberculose maladie, même en l'absence de preuve bactériologique. Chez le cas 3.1, une formation ganglionnaire de 5mm, associée à un syndrome interstitiel discret sont mis en évidence par le scanner. S'agissait t'il de lésions associées à la tuberculose ou non ? Ces anomalies étaient-elles dues à une primo infection patente ? A une tuberculose maladie primaire?

Chez les enfants, placés sous surveillance radio clinique, les scanner thoraciques ont été réalisés de manière systématique. Ils n'ont pas permis de révéler de lésions suspectes. Mais quelle aurait été la prise en charge de ces enfants contacts en cas d'anomalie sur la tomodensitométrie? Un traitement curatif adapté à la souche pré XDR aurait-il été justifié ?

### **1.2.1 Arguments en faveur de l'utilisation du scanner**

Il permet de palier aux limites de la radiographie de thorax qui sont les suivantes :

- L'interprétation variable inter observateur, mais aussi chez un même observateur,
- Le faible niveau de sensibilité et de spécificité de la radiographie standard pour faire le diagnostic de tuberculose, surtout concernant les lésions précoces. La radiographie de thorax par rapport au scanner, échouerait à mettre en évidence les adénopathies dans 21% des cas, les anomalies parenchymateuses chez 35% des patients<sup>(57)</sup>.
- Les difficultés d'interprétation sont d'autant plus flagrantes que l'enfant est jeune, surtout si il est âgé de moins de 5 ans<sup>(58)</sup>.

De plus, l'utilisation du scanner a montré ses preuves dans le diagnostic de tuberculose maladie. Il possède une bonne valeur diagnostique pour détecter les tuberculoses maladies même en cas d'examen direct négatif. Selon certaines études, il existerait même une corrélation entre les images scannographiques et le degré de positivité de l'examen microscopique.

L'étude Chen<sup>(59)</sup>, qui a été menée en 2010 lors d'une épidémie de tuberculose en milieu hospitalier à Taiwan, plaide en faveur de l'utilisation du scanner. Celui-ci a permis de faire le diagnostic de tuberculose chez des sujets contacts ayant des signes cliniques modérés, des anomalies non significatives à la radiographie de thorax, un examen direct et une culture négatifs.

Dans un autre essai<sup>(60)</sup>, le scanner est utilisé pour dépister les tuberculoses maladies chez des enfants de moins de 4 ans, exposés à un contage récent et ayant une IDR positive.

Sur les 116 enfants, 28 avaient une IDR > 11mm, seulement 10 étaient symptomatiques (hyperthermie principalement). Ils ont bénéficié d'une radiographie thoracique et d'un scanner, avec une double lecture par un pneumologue et un radiologue. L'interprétation des radiographies thoraciques donnait les résultats suivants : 11(39%) considérées comme pathologiques, 3 (10%) comme douteuses et 14 (50%) comme normales. Les lésions trouvées sur le scanner thoracique en fonction des anomalies radiologiques sont résumés dans le tableau suivant.

XR	Findings in CT					
	Adenopathies				Infiltrates	Adenopathies > 1.5 cm + infiltrates
<1cm	1-1.5cm	1.6-2cm	>2cm			
Normal XR (14)	1 (7%)	5 (36%)	0 %	2 (14%)	1 (7%)	5 (36%)
Doubtful XR (3)	0	0 %	1 (33%)	1 (33%)	0 %	1 (33%)
Pathological XR (10)	0	2 (20%)	0 %	1 (10%)	2 (20%)	5 (50%)

Tableau 17 : Résultat de la radiographie thoracique versus scanner thoracique <sup>(59)</sup>

Les auteurs ont réalisé des prélèvements bactériologiques chez ces enfants contacts, 100% des ED et des PCR étaient négatives ; et seulement 11% des cultures positives.

Un enfant ayant une IDR positive mais une radiographie de thorax et un scanner thoracique normal a été considéré comme ayant une ITL. Les 27 autres enfants ayant des anomalies à la radiographie et/ou au scanner thoracique ont été considérés comme atteints de tuberculose pulmonaire.

### 1.2.2 Arguments allant à l'encontre de l'utilisation du scanner

Cependant la précision d'un diagnostic correspond à la sensibilité des outils que l'on utilise. Le risque est de « sur diagnostiquer » des tuberculoses maladies, et donc d'instaurer des traitements curatifs de manière excessive.

Chez les enfants, lors de primo infection ; la majorité des TDM sont anormales alors que les radiographies sont normales. En effet, dans 50 à 60% des cas, l'utilisation du scanner met en évidence des adénopathies hilaires et/ou médiastinales, là où les radiographies de thorax sont normales<sup>(61) (62)</sup>.

L'utilisation du scanner thoracique pour le dépistage de la tuberculose, pose la question du positionnement de la frontière entre ITL et tuberculose maladie. L'ITL n'est pas une entité homogène, mais un éventail d'états, allant de la destruction complète des bacilles à un stade où l'infection tuberculeuse est en incubation, avec une répllication active de la bactérie, sans signe clinique<sup>(63)(64)</sup>.

Les lésions scannographiques qui prêtent à confusion sont principalement les adénopathies, surtout chez l'enfant. Or les critères radiologiques d'une formation ganglionnaire physiologique versus pathologique chez l'enfant, ne sont pas clairement établis. Les aspects radiologiques définissant le passage du stade d'ITL à celui de tuberculose maladie le sont encore moins.

Concernant la taille limite amenant à considérer un ganglion comme pathologique chez l'enfant, Gómez Pastrana<sup>(65)</sup>, l'estime à plus de 5 mm. Cependant ces seuils sont fixés par comparaison avec des scanner de bilan d'extension de néoplasie, ce qui induit un facteur de confusion évident.

Le diamètre limite d'une adénopathie démarquant une infection tuberculeuse latente d'une tuberculose maladie chez l'enfant varie selon les études. Selon les auteurs, il est estimé entre 5 et 10 mm<sup>(57)</sup>, voire entre 15 à 20 mm<sup>(65)</sup>. Delacourt<sup>(61)</sup>, fixe une lisière entre 4 et 8 mm, variant en fonction de l'âge de l'enfant et de la localisation de l'adénopathie. L'hypodensité centrale, associée à un réhaussement périphérique en couronne seraient également évocateur d'adénopathie associée à une tuberculose maladie.

Pour les tuberculoses sensibles, le raisonnement diagnostique pour éliminer une tuberculose active, fixer la limite entre une ITL et une tuberculose maladie est basé sur la réalisation d'une radiographie de thorax. De plus, le traitement des ITL définies selon les critères diagnostiques de la radiographie standard par des monothérapies ou des bithérapies a été prouvé comme étant efficace. Delacourt<sup>(66)</sup> recommande de réaliser une bithérapie préventive au lieu d'une monothérapie préventive, chez des enfants contacts avec une IDR positive, n'ayant pas pu bénéficier d'un scanner thoracique.

Dans l'étude de Garrido<sup>(60)</sup>, les auteurs rappellent que 50% des enfants contacts n'auraient pas reçu de traitement curatif de la tuberculose maladie, si les scanner thoraciques n'avaient pas été réalisés. Mais cela aurait t'il eu des conséquences ? Les lésions n'étaient-elles pas pour la plupart pauci bacillaires et résolutive sous traitement préventif ? En effet pour certains auteurs, l'ITL induit une augmentation du volume des adénopathies, qui est spontanément résolutive.

Mais que faire devant des anomalies au scanner thoracique non vues à la radio de thorax ? Les enjeux entre traitement préventif et curatif sont très différents entre une tuberculose sensible et résistante. Dans le cas des tuberculose à bacilles sensibles, il s'agit soit un traitement préventif par une bithérapie par RH pendant 3 mois ; soit d'une quadrithérapie de 2 mois puis une bithérapie pendant 4 mois. Mais chez les sujets contacts de tuberculoses à bacilles MDR ou XDR, la prise en charge préventive n'est pas établie, le traitement curatif est très lourd. Pour un cas index XDR, un traitement de 20 mois minimum avec 8 mois de traitement intensif incluant un anti tuberculeux injectable doit être mis en place.

Outre la durée longue de traitement, les effets secondaires des molécules utilisées sont fréquents et graves. De plus il n'y a pas de traitement préventif validé pour les formes multi résistantes.

La radioprotection est un argument supplémentaire allant à l'encontre de l'utilisation du scanner. Une tomodensitométrie conventionnelle délivre environ 1 à 2 milli Sievert (mSv), ce qui équivaut à 3 à 20 radiographies de thorax. Cette exposition peut être considérablement diminuée en cas de scanner « low dose », (d'environ 0,3 à 0,8 mSv, correspondant à 2 radiographies de thorax)<sup>(67)</sup>.

### **1.2.3 Synthèse: Utilisation du scanner chez des sujets contacts de souche multi résistante**

Réserver l'usage du scanner chez les sujets contacts de tuberculose MDR/XDR,

- avec un immuno- diagnostic évocateur d'ITL récente ;
- en cas de doute sur les résultats de la radiographie de thorax, en pratique surtout chez les enfants de moins de 5 ans<sup>(58)</sup>
- chez l'enfant immuno déprimé ou s'il existe des lésions trachéo bronchiques chroniques gênant l'interprétation des clichés standards.

## 2. Difficultés pour attribuer une ITL à un contact avec un cas index donné

Le caractère récent ou ancien de l'ITL est essentiel dans la décision de surveillance et/ou de traitement. Le risque d'évolution d'une ITL vers la tuberculose maladie étant maximal dans les 2 ans suivant l'infection puis décroissant, le rapport bénéfice/risque de traiter une ITL non récente (plus de 1 an, voire plus de 2 ans) est défavorable, pour les tuberculoses sensibles.

En dehors du virage tuberculitique, aucun test, notamment immunologique, ne permet actuellement de différencier une infection ancienne d'une infection récente.

### 2.1 Critères pour attribuer une ITL à un contact tuberculeux donné

Les éléments suivants sont à prendre en compte pour attribuer la positivité d'une IDR à un cas index donné.

- 1) La contagiosité du cas index ;
- 2) L'intensité de l'exposition au sujet contact, qui comprend pendant la période de contagement théorique : le nombre d'heures d'exposition, la proximité et le degré de confinement ;
- 3) Le risque d'infection antérieure, les facteurs à considérer sont : l'âge, le pays d'origine, les voyages antérieurs, la profession exposée ;
- 4) Ces éléments peuvent être pondérés par la possibilité de réinfection, de co infection
  - Concernant la co infection : plusieurs « case report » font état de patients co infectés, par des souches sensibles associées à des souches résistantes de *Mycobacterium tuberculosis*<sup>(68)(69)(70)(71)(72)</sup>

Dans le foyer épidémique de Cap Town, en Afrique du Sud, une étude a été menée,<sup>(73)</sup> en 2004, en utilisant une PCR spécifique pour différencier les souches issues de différentes lignées. Au total, la co-infection était fréquente, car 19% des patients étaient porteurs à la fois de souches Beijing et non Beijing, 57% des patients infectés par une souche Beijing, l'étaient aussi par une souche non Beijing.

Cette situation est beaucoup moins probable dans des pays de faible incidence. Cependant, dans ces pays, presque 50% des cas ont lieu chez des patients migrants, originaires de pays de haute endémie tuberculeuse et donc possiblement co infectés dans leur pays d'origine.

- Concernant la réinfection : Une revue de la littérature<sup>(74)</sup> a mis en évidence qu'il existe des preuves expérimentales et épidémiologiques en faveur de réinfection dans la tuberculose, notamment grâce à l'utilisation des méthodes génotypiques.

Toutefois, il y a peu de données concernant la contribution quantitative de ces cas de réinfection par rapport à l'ensemble des cas de tuberculose.

En synthèse, cette analyse doit permettre de classer une ITL comme récente, indéterminée ou ancienne. Le caractère ancien d'une ITL est souvent plus facile à établir que le caractère récent. Les facteurs évocateurs du caractère ancien d'une ITL sont :

- la naissance dans un pays de haute endémicité tuberculeuse,
- un antécédent de tuberculose maladie, un antécédent d'ITL,
- une exposition professionnelle ancienne,
- notion d'un contage ancien, dont la probabilité augmente avec l'âge.

## 2.2 Particularité de l'interprétation des ITL chez les migrants

Le résultats d'un IDR dans une enquête est pondéré par le « bruit de fond », qui correspond au pourcentage d'ITL anciennes dans la population générale. Dans les pays à faible incidence de tuberculose, en l'absence de contage connu, la probabilité de trouver des ITL est considérée comme nulle avant 5 ans, et comme < 3% chez les sujets de moins de 15 ans, et augmente avec l'âge.

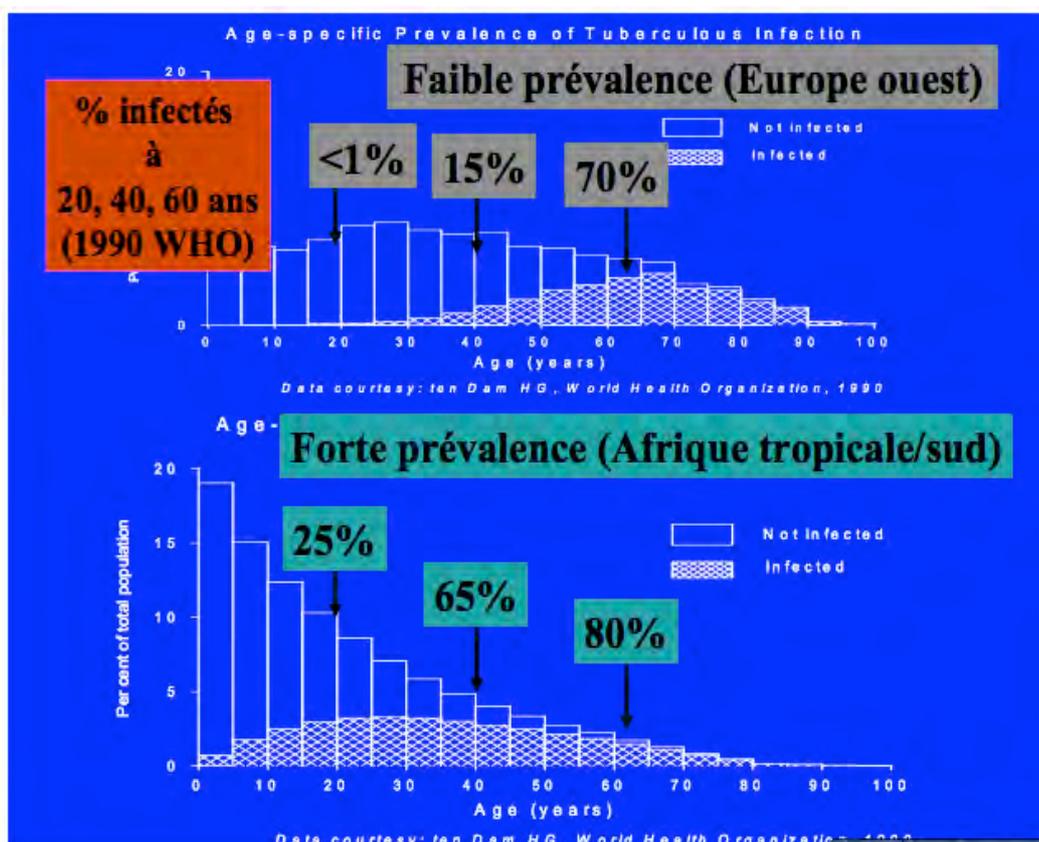
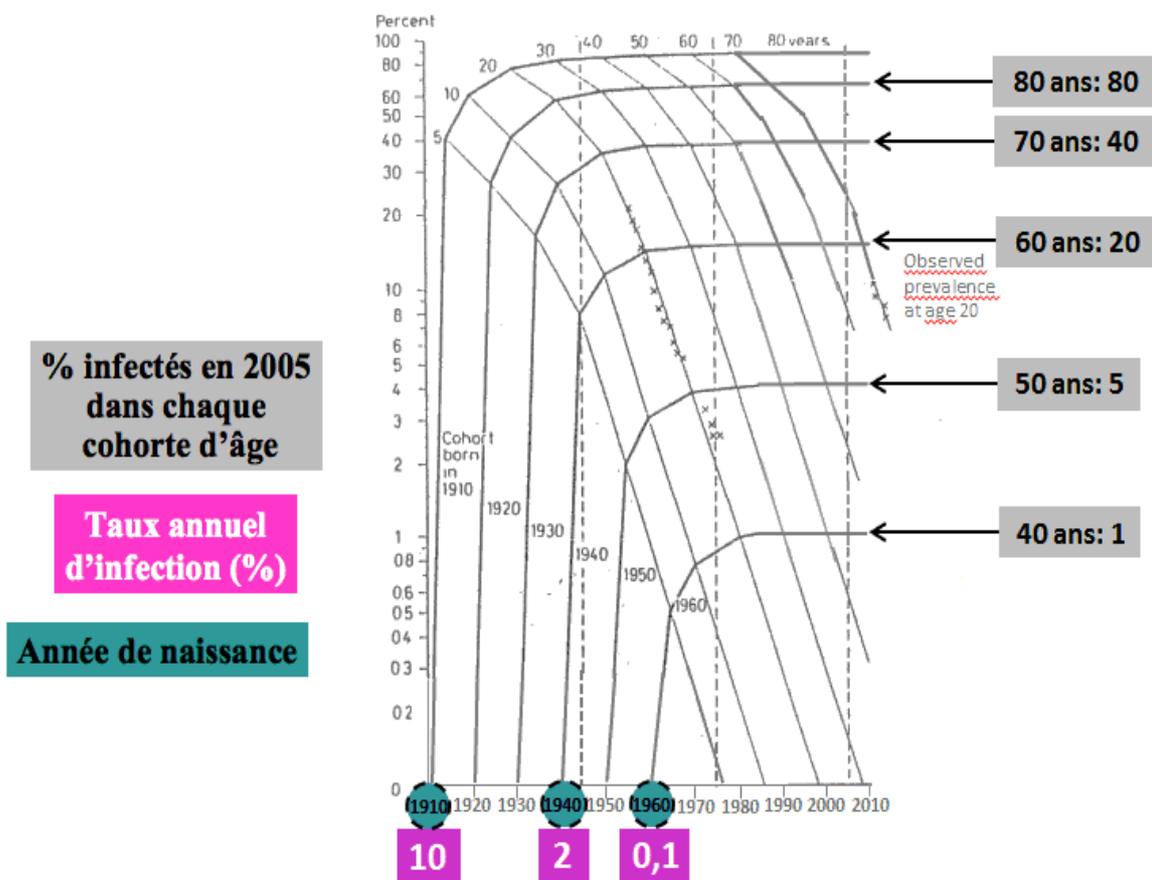


Figure 18: Pourcentage de personnes infectées par la tuberculose en fonction de l'âge et de la prévalence dans le pays, adapté selon Dam HG OMS 1990.

On considère que chez des migrants âgés de 20 ans, issus de pays à forte incidence de tuberculose, 25% des ITL sont attribuables à des contaminations ayant eu lieu dans leur pays d'origine.

L'interprétation tient compte également de l'âge d'arrivée dans le pays d'accueil, du nombre d'années passées dans le pays d'origine. Plus l'enfant est arrivé tôt dans un pays à faible incidence de tuberculose, plus le risque qu'il ait été contaminé avant d'arriver est faible.

Figure 19: Prévalence estimée de l'infection tuberculeuse en 2000 aux Pays Bas, chez les personnes nées entre 1910 et 1960 (Styblo)



### **3. Prophylaxie ou surveillance des sujets contacts de tuberculose résistante**

#### **3.1 Illustration à partir de ces enquêtes**

Dans les enquêtes autour de ces cas de tuberculose pré XDR, quatre enfants, âgés de moins de 5 ans, à risque élevé d'évolution vers une tuberculose maladie ont été dépistés. Notamment un enfant âgé de 10 mois (cas 3.7), qui présente un virage de l'IDR très probablement lié au contact avec le cas index pré XDR (IDR à 5 x 7 mm en février 2013, à 13 mm en mai 2013). À son âge, le risque d'évolution vers la tuberculose pulmonaire et médiastinale est de 30 à 40%, pour la tuberculose méningée ou disséminée, de 10 à 20% .

En considérant la souche du cas-source, les antituberculeux actifs sont le Pyrazinamide, les fluoroquinolones, le Linézolide et la Bédaquiline.

Cet enfant a été placé sous surveillance radio-clinique. Aurait t'on pu envisager une prophylaxie par fluoroquinolones et pyrazinamide ? Quel est le rapport bénéfice/risque ?

#### **3.2 Rationnel**

La chimio prophylaxie primaire désigne un traitement post exposition, destiné à des sujets contacts à haut risque de développer une tuberculose maladie. Il est mis en place dès la V1, sans attendre les résultats de la V2. Actuellement en France, en cas de tuberculose sensible, ce traitement est recommandé selon le HCSP<sup>(75)</sup> dans les situations suivantes:

- « Chez des personnes immunodéprimées, en cas de déficit immunitaire important ou d'exposition massive documentée. Et ce sans attendre la preuve de la contamination, même si le test tuberculinique ou IGRA est négatif. »
- « Chez tout enfant ou adolescent à haut risque d'évolution immédiate vers la tuberculose maladie : enfant de moins de 2 ans, enfant ou adolescent avec une immunodépression congénitale ou acquise, enfant hémodialysé. »

La chimioprophylaxie secondaire concerne les sujets contacts ayant développé une ITL. Son utilisation est validée dans les tuberculoses sensibles aux anti tuberculeux, elle réduit le risque de développer une tuberculose maladie de 90%, en cas de bonne observance.

Cependant concernant les tuberculoses MDR/XDR, les stratégies de prise en charge des sujets contacts ont été peu étudiées et les preuves concernant l'efficacité des traitements préventifs manquent<sup>(76)</sup>.

Deux alternatives se présentent :

- Un traitement préventif des sujets contacts de tuberculose MDR/XDR, mais il existe peu de traitements disponibles ayant un profil de tolérance acceptable, d'autant plus qu'il s'agit de sujets sains.
- Une information et un suivi clinique rapproché des cas contacts ayant une ITL récente. Cela permettrait un diagnostic précoce et donc un traitement adapté et rapide lors du passage à la tuberculose maladie.

### **3.3 Les stratégies thérapeutiques envisageables**

#### **3.3.1 Les antituberculeux utilisables en traitement préventif<sup>(77)</sup>**

- L'Isoniazide :

C'est l'anti tuberculeux de choix dans le traitement préventif des tuberculose sensibles, en mono ou en bithérapie. Du fait de sa forte bactéricidie, il permet une clairance bactérienne rapide. En revanche chez les cas contacts de tuberculose MDR ou XDR, la souche y est par définition résistante. Cependant Schaaf<sup>(78)</sup> en Afrique du Sud, recommande son utilisation en prophylaxie, à forte posologie (15mg/kg/jour), si la souche du cas index présente une résistance de faible niveau à l'H.

Cette indication a d'autant plus de sens que la probabilité de co infection par des souches sensible et résistante est élevée, ce qui est le cas dans les pays de haute endémie.

- Le Pyrazinamide :

Plusieurs facteurs font discuter le rôle du Z dans le traitement préventif des tuberculoses résistantes. D'abord son efficacité est incertaine, car il nécessite pour être actif un environnement acide, qui est créé par l'inflammation active secondaire à la multiplication rapide des mycobactéries. Or ces conditions ne sont pas réunies dans le cas des ITL ou les bactéries sont en phase de croissance lente ou de latence.

De plus, il n'est plus recommandé dans le traitement des ITL chez des contacts de tuberculose sensibles en raison de ses effets secondaires graves, notamment hépatiques<sup>(79)</sup>. Enfin la résistance au Z est difficile à mettre en évidence sur les techniques d'antibiogrammes phénotypiques<sup>(80)</sup>. Ceci est doublé d'une forte association de la résistance au Z chez les souches déjà résistantes à l'H et à la R.

- L'Ethambutol :

Bactériostatique (possible bactéricidie à hautes doses), ce qui n'est pas idéal dans une situation où les bacilles sont quiescents. Parmi les effets secondaires, la neuropathie optique nécessite une consultation ophtalmologique, avec un examen du champ visuel et de la vision des couleurs, qui n'est le plus souvent pas accessible et réalisable pour les sujets contacts. Ceci n'est pas possible pour les enfants en bas âge.

- L'Ethionamide :

Le mécanisme d'action est proche de celui de l'H, cependant il est bactériostatique voire faiblement bactéricide. La résistance à l'H codée par la mutation *inhA* conduit en général à une résistance croisée de bas niveau à H et Eto. Son utilisation n'est pas recommandée avant l'âge de 12 ans, sauf en cas de multirésistance de la souche mettant en jeu le pronostic vital de l'enfant.

- Les fluoroquinolones :

Elles possèdent une bonne activité bactéricide, proche de celle de l'isoniazide, mais une meilleure activité sur les bacilles à division lente, du fait de leur persistance dans les tissus<sup>(81)</sup>. La Lévofoxacine serait la plus efficace sur la phase de croissance latente<sup>(82)</sup>. Cependant leur usage pourrait être limité par le risque d'acquisition rapide de résistance de *Mycobacterium tuberculosis* à leur rencontre<sup>(83)</sup>.

Or les traitements préventifs concernent souvent des enfants, chez lesquels les fluoroquinolones sont contre indiquées jusqu'à la fin de la croissance, du fait des effets secondaires sur les cartilages de croissance observés sur des modèles animaliers dans les années 1970. Des cas d'arthralgie chez l'enfant, après traitement par quinolone ont été décrits. Dans une étude<sup>(84)</sup>, basée sur le suivi d'enfants ayant participé aux essais concernant l'efficacité de la Lévofoxacine, les effets secondaires musculo squelettiques étaient significativement plus fréquents dans le groupe traité par Lévofoxacine comparé au groupe contrôle traité par d'autres antibiotiques (à 12 mois après traitement : 3,4% versus 1,8% avec  $p=0,025$ ).

Cependant bien que la différence soit significative, 85% des effets secondaires reportés étaient des arthralgies, sans signe objectif d'atteinte articulaire associée chez aucun des enfants.

Dans une deuxième étude<sup>(85)</sup>, 9% des patients des deux groupes (Lévofoxacine et groupe comparateur) ont été suivis pendant 5 ans en post traitement. Il n'y a pas eu de différence en terme d'effets secondaires musculo squelettiques. Les auteurs concluent que le risque d'atteinte des cartilages articulaires sous Lévofoxacine est soit inexistant, soit non détectable cliniquement pendant 5 ans, soit réversible.

- Les nouveaux anti tuberculeux :

La Bédaquiline, le Delamanid, le PA-824, notamment sont en phase II et III de développement pour le traitement des tuberculoses multi résistantes.

Des études sont en cours sur des modèles murins d'ITL pour montrer l'efficacité de la Bédaquiline<sup>(86)</sup>. Il n'y a pas actuellement d'essai thérapeutique en cours visant à valider l'usage des nouveaux anti tuberculeux en traitement préventif. Ces molécules, notamment la Bédaquiline, n'ont pas été étudiées chez l'enfant. Leur utilisation même à titre curatif semble être très encadrée et restreinte aux seules situations où ils sont indispensables.

Certains auteurs supposent que le traitement préventif pourrait reposer sur un usage très encadré de ces nouveaux anti tuberculeux<sup>(77)</sup>, mais il existe un risque de sélection de résistances à leur encontre. Est il licite de « sacrifier » certains nouveaux anti tuberculeux en les utilisant pour le traitement préventif des tuberculoses multi résistantes, mais en éviter ainsi l'apparition de nouvelles tuberculoses maladies ?

### **3.3.2 Etudes concernant l'efficacité**

Les données concernant l'efficace d'un traitement préventif des sujets contacts de tuberculose résistante sont rares et de bas niveau de preuve. Une revue de la littérature a été menée en 2006<sup>(76)</sup> concernant les études comparatives des sujets traités et non traités pour une ITL suite à une exposition à un cas index MDR. Seules 2 études répondent aux critères d'inclusion. Les preuves qualitatives et quantitatives sont donc très limitées.

Une étude Delphi<sup>(87)</sup>, soutient l'utilisation des traitement préventif, cependant aucun consensus trouvé n'a été concernant le régime thérapeutique le plus approprié.

Schaaf en 2002<sup>(78)</sup>, en Afrique du Sud, a mené une étude sur 105 enfants de moins de 5 ans, au contact d'adultes porteurs de tuberculose MDR.

- 41 ont reçu un traitement préventif, individualisé selon l'antibiogramme du cas index ; parmi ceux ci 28 (68%) avaient une IDR > 15mm,
- 64 enfants non traités, dont 33 (52%) avaient une IDR > 15 mm

Après un suivi de 30 mois, il y a eu plus de cas de tuberculoses secondaires confirmées et probables dans le groupe ne recevant pas de traitement préventif (13 cas), que dans le groupe recevant un traitement préventif (2 cas), soit un OR : 0,20 (IC a 95% 0,04-0,94). Cependant il existe des biais de confusion, dans le groupe d'enfants sous traitement préventif, ils avaient plus de facteurs de risque d'évolution vers la tuberculose maladie avec un âge plus jeune, plus de contact avec des patients bacillifères, des taux d'IITL plus élevés. Une autre étude menée en Micronésie de 2009 à 2012<sup>(88)</sup>, a porté sur cinq patients- source, infectés par 2 souches MDR de profil de résistance différents (H, R, Z, E, Sm et H, R, E). Sur les 232 sujets-contact identifiés, 20 avaient une tuberculose maladie (15 avec une forme MDR, 5 avec une forme sensible) ; 93 patients contacts avaient soit une IDR négative, soit une exposition non significative, pas de facteur de risque ou ont arrêté le suivi. Parmi les 119 patients ayant une IDR positive et auxquels un traitement préventif a été proposé à base de Fluoroquinolones (+/- E, Eto), 15 ont refusé ce traitement. Les 3 cas de tuberculoses secondaires ont eu lieu dans le groupe non traité, aucun dans le groupe traité.

### **3.3.3 Effets secondaires des anti tuberculeux à usage préventif**

Une revue de la littérature<sup>(89)</sup> s'est intéressée aux effets secondaires imputables au traitement préventif des sujets contacts de MDR. Les preuves concernant les effets indésirables des traitement anti tuberculeux chez les sujets sains sont rares et de mauvaise qualité. Celles ci ne permettent donc pas d'appuyer ou de rejeter l'usage du traitement préventif chez les sujets contacts de MDR ou XDR. Les effets secondaires graves sont rares, mais sur des échantillons peu importants, et les prophylaxies données sur des durées courtes (de nombreux arrêt de traitement pour effets secondaires mineurs à modérés).

**Tableau 18: Etudes sur efficacité du traitement préventif des MDR.**

Etude	Contacts	Type de prophylaxie	Cas de tuberculose maladie secondaire				Risque relatif (IC 95%)	Odds ratio (IC 95%)		
			Sous traitement préventif	En l'absence de traitement préventif	TM confirmée et probable	TM confirmée et probable				
Kritski <sup>(60)</sup> , 1996	Contacts : 218 (1)	Isoniazide	2/45 (4,4%)	15/173 (8,7%)	- 0,04 (-0,12 - 0,03)	0,45 (0,11-2,23)				
Brésil Rétrospective	Contacts infectés : 188 (2)		2/45 (4,4%)	13/145 (9%)	- 0,05 (-0,12 - 0,03)	0,46 (0,07 - 2,32)				
Schaaf <sup>(78)</sup> 2002 Afrique du Sud	61 enfants infectés (3) 44 enfants non infectés (4)	Traitement individualisés, fonction profil de résistance cas source (7)	TM confirmée (5)	TM confirmée et probable (6)	TM confirmée (5)	TM confirmée et probable (6)	TM confirmée et probable (6)	TM confirmée et probable (6)		
Cohorte prospective Enfants < 5 ans Vivant dans même foyer que adulte MDR			0/41 (0%)	2/41 (4,9%)	3/64 (4,7%)	13/64 (20,3%)	- 0,05 (-0,11 ; 0,02)	- 0,15 (-0,27; 0,04)	0,21 (0,01;4,21)	0,20 (0,04-0,94)
Aitama <sup>(91)</sup> 2009 en Israel suivi durant 2 à 8 ans	47/6 adultes	Régimes thérapeutiques individualisés, principalement Cfx+Z et H	0/89	0/387	0	0	0			
Micronesia <sup>(88)</sup> 2014	119 ITL, dont 105 traitées, 15 refus de traitement	Fluoroquinolone seule ou Fluoroquinolone + E, Eto	0/104	3/15						

- (1) Personnes vivant dans le même ménage que le cas index pendant les 5 années précédentes.
- (2) Personnes vivant dans le même ménage que le cas index pendant les 5 années précédentes et ayant une IDR > 10 mm.
- (3) 61 enfants infectés, c'est à dire ayant une IDR > 15 mm, étant symptomatiques, avec une radio de thorax normale ou seulement des calcifications du parenchyme pulmonaire, des adénopathies.
- (4) 44 enfants considérés comme non infectés, c'est à dire asymptomatiques, avec une IDR non significative, une radio de thorax normale, des cultures négatives.
- (5) Ayant une adénopathie hilare ou médiastinale, une miliaire ou une tuberculose endo bronchique à la radiographie, ou une adénopathie comprimant les voies aériennes à la fibroscopie et des cultures positives ou un examen direct positif.
- (6) Ayant une adénopathie hilare ou médiastinale, une miliaire ou une tuberculose endo bronchique à la radiographie, ou une adénopathie comprimant les voies aériennes à la fibroscopie.
- (7) H à forte dose (15 à 20 mg/kg/jr), Z (25 à 35mg/kg/jr), Eto (10 à 15mg/kg/jr) et/ou E (15 à 20mg/kg/jr) et/ou Ofx (15mg/kg/jr). L'administration des 2 derniers anti tuberculeux étant dépendante du profil de sensibilité de la souche isolée chez le cas index. Les enfants qui avaient déjà reçu au préalable une chimioprophylaxie anti tuberculeuse avec de IH (avec ou sans R et Z) n'ont pas reçu systématiquement une autre ligne de chimioprophylaxie, sauf si les parents le souhaitaient par rapport à une surveillance.
- (8) H à forte dose (15 à 20 mg/kg/jr), Z (25 à 35mg/kg/jr), Eto (10 à 15mg/kg/jr) et/ou E (15 à 20mg/kg/jr) et/ou Ofx (15mg/kg/jr). L'administration des 2 derniers anti tuberculeux étant dépendante du profil de sensibilité de la souche isolée chez le cas index. Les enfants qui avaient déjà reçu au préalable une chimioprophylaxie anti tuberculeuse avec de IH (avec ou sans R et Z) n'ont pas reçu systématiquement une autre ligne de chimioprophylaxie, sauf si les parents le souhaitaient par rapport à une surveillance.

TM : tuberculose maladie

Etude	Types de résistance des cas index	Définition des sujets-contact	Définition des TTL traitées	Définition des tuberculoses secondaires	Traitement des TTL	Effets secondaires et interruptions thérapeutiques
Horn <sup>(92)</sup> 1994	R, H, E, Sm	Infirmiers, 16 sujets traités	Positivation de IDR		Ofloxacine 800mg/jour et Pyrazinamide 1500mg/jour pendant 6 mois	Arthralgies (7), troubles intestinaux (6), hépatite (4), prurit (4), asthénie (4), rash (3), insomnie (3), vertiges (2). Arrêts de traitement : 14/16 après durée médiane de 3 mois.
Papastavros <sup>(93)</sup> 2002	H, R, E, Sm, Eto	1500 sujets- contact, 17 traités	IDR ≥ 5mm, pas de positivation nécessaire	Pas de tuberculose secondaire	Levofloxacine (500 à 750mg/jour) et pyrazinamide (15 à 17mg/kg/jour)	17/17 ont eu au moins un effet indésirable. Appareil locomoteur (14), système nerveux central (8), digestifs (9), dermatologique (5), hyperuricémie (8), augmentation des transaminases(8). Arrêt de traitement 17/17, durée médiane de 32 jours.
Schaaf <sup>(78)</sup> 2002	H, R +/- autres	Enfants de moins de 5 ans vivant sous le même toit (41 traités)	Traitements présomptifs d'TTL ou IDR ≥ 15 mm	15 cas de tuberculose secondaires	H forte dose, Z, E, Eto	Troubles digestifs sous Eto
Younossian <sup>(79)</sup> 2005	(MDR)	Sujets contact étroit (12 personnes traitées)		Pas de cas de tuberculose mentionnée	Z: 20 à 25mg/kg/jour E: 15 à 20 mg/kg/jour pour 9 mois	6 cas avec augmentation des transaminases, apparus après une médiane de 4 mois. 7/12 arrêts de traitement.

Tableau 19: Effets secondaires des chimioprophylaxie chez des sujets-contact de tuberculose résistante.

### 3.3.4 Les schéma thérapeutiques envisageables

#### 3.3.4.1 En monothérapie et risque de résistance

Celle ci pourrait s'envisager avec les fluoroquinolones par exemple. Mais existe t- il un risque de développement de résistance sous monothérapie au cours du traitement d'une ITL ? Le risque de sélectionner de nouvelles résistances avec un traitement préventif d'une ITL chez un sujet contact de MDR et qui plus est, de XDR, serait un obstacle majeur au traitement préventif.

En théorie, dans une population de bacilles sauvages, la plus haute proportion de bacilles mutants résistants est selon David<sup>(94)</sup> de :

- 3,5 à 1,5 x 10<sup>-6</sup> pour l'H, en fonction de la concentration utilisée (à 0,2 ou 1 µg/ml),
- 0,5 x 10<sup>-7</sup> à 3,6 x 10<sup>-6</sup> pour la Sm (à 2 µg/ml),
- 3,1 à 1,2 x 10<sup>-8</sup> pour la R (à 1 µg/ml),
- 1,2 x 10<sup>-5</sup> à 0,5 x 10<sup>-4</sup> pour l'E (à 5 µg/ml).

Concernant les fluoroquinolones<sup>(95)</sup>, la fréquence de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* à leur égard varie de 10<sup>-6</sup> à 10<sup>-8</sup>, selon la concentration utilisée.

Or, lors d'une ITL, le nombre de bacilles est faible, sauf dans de très rares cas chez l'enfant. Des bacilles soumis à une pression de sélection de la part d'un agent anti tuberculeux ont t'il le même taux de mutation ?

Le risque de développement de résistance à l'H, après un traitement préventif de sujets contacts de tuberculoses multisensibles, par cet antituberculeux a été évalué par une méta analyse<sup>(96)</sup>. Mais les résultats sont non significatifs (RR= 1,45 (IC à 95 % 0,85-2,47)).

L'expérience des traitements prophylactiques des tuberculoses sensibles repose sur l'utilisation d'anti tuberculeux bactéricides que sont l'H et la R. Dans le cas d'un traitement prophylactique d'une tuberculose MDR et plus encore XDR, les molécules utilisables sont le plus souvent bactériostatiques ou faiblement bactéricide, quel est l'impact sur l'efficacité ? Sur le risque de développement de mutants résistants ?

#### 3.3.4.2 En association

Le principe des schéma thérapeutiques individualisés d'antituberculeux, ciblés sur les données de l'antibiogramme, est le plus souvent envisagé, notamment dans les pays à faible incidence de tuberculose. En effet, il permet d'augmenter la probabilité d'efficacité, de réduire la durée de traitement, de diminuer le risque de développement de résistance en cas d'échec de traitement préventif induisant une tuberculose maladie.

Cependant sa mise en place nécessite la réalisation préalable du profil de sensibilité détaillé de la souche du sujet index. Ceci peut engendrer un allongement du délai avant mise en place de la prophylaxie.

Des schéma thérapeutiques standardisés seraient plus simples à mettre en place, avant même les données de l'antibiogramme. Ils comporteraient un nombre restreint de médicaments, ce qui rendrait la gestion des effets secondaires, des interactions médicamenteuses plus simples pour les soignants.

Cependant celles ci devraient être élaborées sur la base du profil de sensibilité le plus prévalent dans une zone géographique donnée. Mais ces chimio prophylaxies exposeraient à un risque accru de sélection de résistance, car non adaptées au profil de sensibilité de chaque cas source.

### **3.4 La surveillance des sujets contacts en l'absence de traitement préventif**

Cette surveillance est primordiale, dans les cas de XDR voire de TDR, elle peut être l'unique issue. Quelles sont les modalités de cette surveillance ?

#### **3.4.1 Rythme, durée et outils radiologiques de la surveillance**

- Durant les 2 ans suivant le contage, chez l'adulte immunocompétent, qui présente une ITL non traitée, un scanner initial peut être réalisé, puis une radiographie standard tous les 6 mois. Un scanner thoracique est fait à l'issue des 2 ans pour ne pas passer à coté d'une tuberculose maladie non vue à la radio standard avant la fin du suivi. Pour l'enfant, les sujets-contact à risque de tuberculose maladie, une surveillance radiologique similaire peut être proposée.
- Au delà des 2 ans suivant le contage, est t- il nécessaire de poursuivre la surveillance radiologique, et à quel rythme ? En cas d'ITL supposée récente mais non évolutive chez l'adulte, (en l'absence de chimio prophylaxie), le risque de réactivation d'une tuberculose à souche MDR sur une vie serait de 3% environ, quelles mesures mettre en place face à ce risque ?

### **3.4.2 Education des sujets contacts**

Elle doit porter sur la nécessité de consulter rapidement en cas d'apparition de symptômes ou signes cliniques évocateurs de tuberculose maladie. Il est nécessaire que ces sujets contacts soient informés de la nécessité de signaler une modification de leur statut immunitaire, l'introduction d'un traitement immunosuppresseur : anti TNF, Corticothérapie à haute dose, chimiothérapie immuno suppressive...

Enfin, est t- il justifié que les sujets contacts disposent des données anonymisées de l'antibiogramme de résistance du cas index ?

Il semble essentiel de communiquer au médecin traitant, qu'un patient a été sujet contact d'un cas de tuberculose multirésistante, afin que celui ci puisse prendre des mesures appropriées en cas de développement d'une tuberculose maladie.

## **3.5 Synthèse des recommandations**

### **3.5.1 Au niveau mondial**

En raison des données limitées soutenant l'utilisation de médicaments autres que la R et H en traitement préventif l'OMS,<sup>(97)</sup> ne recommande pas de chimioprophylaxie, mais un suivi attentif des sujets- contact pendant une durée de 2 ans au moins.

### **3.5.2 Au niveau européen**

Une étude<sup>(95)(96)</sup> a été commandée par l'ECDC, préalable aux recommandations de mars 2012, et relative à la prise en charge des sujets- contact de tuberculose résistante dans les pays européens.

Sur trente pays interrogés, vingt six ont répondu au questionnaire, parmi ceux ci, seize ont des recommandations spécifiques. Neufs pays préconisent de réaliser un surveillance des cas contacts pendant deux ans. Au contraire, deux pays prônent une chimioprophylaxie suivant les recommandations du CDC (Center for Disease Control) associant Z, E ou Fluoroquinolone. Deux pays recommandent d'avoir recours à un avis spécialisé. Enfin quatres autres, soit un traitement préventif, soit une surveillance, en fonction du risque.

Cette étude commandée par l'ECDC met en évidence les lacunes et les discordances concernant la prise en charge des sujets contacts de tuberculose résistante dans les différents pays européens.

Les recommandations de l'ECDC de Mars 2012<sup>(99)</sup> ont pour objectif d'unifier les prises en charge européennes. Elles mentionnent que les groupes particulièrement à risque devraient bénéficier d'un traitement préventif. Ce sont les enfants de moins de 5 ans, les personnes immunodéprimées, en contact étroit avec une tuberculose MDR et ayant une ITL. Elles estiment nécessaire également d'évaluer l'opportunité d'une chimioprophylaxie chez les sujets contacts âgés de plus de 5 ans, en contact étroit avec un sujet atteint de tuberculose MDR et ayant une ITL.

En cas de décision de traitement préventif, les critères de choix du traitement antituberculeux sont :

- le profil de sensibilité de la souche du cas source supposé ;
- les profils de résistance locaux ;
- les effets secondaires possibles, en prenant en compte l'âge et les autres facteurs de risque ;
- la sélection d'un traitement par monothérapie ou d'une association dépend du nombre d'anti tuberculeux à activité bactéricide disponible contre la souche visée.

Il est nécessaire que la législation nationale assure la couverture du coût du traitement préventif si celui ci est mis en place.

Ces recommandations préconisent d'avoir recours à un avis spécialisé concernant les cas contacts de tuberculose XDR. Du fait du nombre très limité de traitements disponibles pour les tuberculoses XDR, il est probable que les risques du traitement préventif surpasse le bénéfice. Le comité d'expert recommande donc de privilégier l'information et le suivi rapproché.

Concernant le suivi des sujets contacts de MDR et XDR, il doit être rapproché et réalisé conformément aux recommandations nationales. Il n'y a pas de recommandation spécifique précisant la périodicité de ce suivi. En cas de signe clinique de tuberculose ces patients doivent pouvoir avoir accès à un spécialiste de la pathologie. Ces sujets doivent bénéficier d'une information concernant le risque de tuberculose maladie, les symptômes évocateurs.

### **3.5.3 Aux Etats Unis**

Le CDC (Center for Disease Control) et de l'ATS (American Thoracic Society) recommandent pour les personnes à risque d'être infectées par des souches MDR, et qui sont à haut risque de développement de tuberculose, des associations Z et E ou Z et fluoroquinolones (Lfx ou Ofx).

Les patients immunocompétents doivent être suivis ou traités pendant au moins 6 mois. Les patients immunodéprimés (notamment infectés par le VIH) doivent être traités pendant 12 mois.

L'Académie Américaine de Pédiatrie recommande d'avoir recours à un avis spécialisé. Le CITC<sup>(100)</sup> (Curry International Tuberculosis Center) a comme recommandation de mettre en place un traitement préventif, en fonction du profil de résistance du sujet index. La durée préconisée est de 6 à 12 mois.

Resistance pattern	LTBI treatment options
INH (rifampin-susceptible)	<b>Adults:</b> RIF 4 months <b>Children:</b> RIF 6 months
INH and RIF	PZA/Ethambutol (EMB) or Fluoroquinolone +/- EMB or PZA
INH, RIF, EMB	Fluoroquinolone +/- PZA
INH, RIF, PZA	Fluoroquinolone +/- EMB
INH, RIF, PZA, EMB	Fluoroquinolone +/- Ethionamide*
INH, RIF, PZA, EMB, injectable	Fluoroquinolone +/- Ethionamide*
INH, RIF, PZA, EMB, injectable, Ethionamide	Fluoroquinolone +/- Cycloserine
INH, RIF, PZA, EMB, and fluoroquinolone	Cycloserine/PAS or PAS/Ethionamide* or Ethionamide/Cycloserine

Figure 20 : Recommandations de traitement préventif, en fonction du profil de résistance du sujet index, selon le CITC<sup>(99)</sup>

### 3.5.4 En Afrique du Sud

Les recommandations du National Department of Health of South Africa, préconisent de donner de l'IH à forte dose, soit 15mg/kg/jour aux enfants asymptomatiques, âgés de 5 ans ou moins et exposés à un cas source de tuberculose MDR. Ces recommandations concernent un pays à haute endémicité de tuberculose, et connaissant une épidémie de formes multi résistantes.

Des études<sup>(101)</sup> mettent en évidence que dans des pays à haute endémicité de tuberculose, les cas contacts de tuberculose MDR peuvent ne pas être infectés par la même souche, notamment par des souches sensibles aux antituberculeux. Parmi 704 sujets-contact de patients porteurs de tuberculose multi résistante, Leung<sup>(102)</sup> trouve lors du dépistage initial 12 cas de tuberculoses secondaires (soit 1,7%), dont 8 cas sont porteurs de souches MDR.

Puis lors du suivi pendant 2 ans, 17 cas secondaires ont été dépistés (2,4%), mais parmi ceux ci, seuls 3 cas étaient porteurs de formes multirésistantes.

### **3.5.5 En France**

La conduite à tenir repose sur les recommandations du HCSP d'Octobre 2013<sup>(11)</sup>. En cas d'ITL chez un sujet contacts de tuberculose multi résistante, il est recommandé de « solliciter l'avis du groupe thérapeutique multidisciplinaire organisé par le CNR-MyRMA. Ceci devrait permettre d'optimiser l'utilisation des anti tuberculeux de 2e ligne et de recueillir les principales données médicales et épidémiologiques sur les cas de MDR/XDR au niveau national. »

La tendance des recommandations du CNR serait de proposer un traitement de 6 mois par Z et E devant une forme MDR et une surveillance en cas de forme XDR.

## **3.6 Evaluer l'indication à un traitement préventif de tuberculose multi résistante**

### **3.6.1 Le degré de certitude que l'ITL soit liée au cas de tuberculose résistante**

Il repose sur :

- la contagiosité du cas index,
- l'intensité, l'étroitesse du contact,
- les antériorités de contagé ou de tuberculose maladie,
- le bruit de fond, le pourcentage d'ITL anciennes dans une population donnée.

### **3.6.2 Le risque d'évolution vers la tuberculose maladie du cas contact**

Les critères sont ceux des tuberculoses sensibles, en faisant le postulat que les souches résistantes ont la même pathogénicité que les souches sensibles.

### **3.6.3 La « faisabilité » du traitement préventif**

#### **3.6.3.1 Le profil de sensibilité de la souche**

L'obtention de l'antibiogramme de la souche du sujet- source, permet de déduire les antituberculeux demeurant efficaces, dans l'optique d'un traitement préventif. Cela permet également d'évaluer le risque d'effets secondaires liés aux molécules restant actives, et le risque éventuel de sélection de résistance.

### **3.6.3.2 L'observance**

La question de l'adhésion au traitement préventif est cruciale.

Le pré requis est que le traitement doit pouvoir être facilement disponible et gratuit.

Toutes les études montrent que l'observance à un traitement préventif standard par H est faible (arrêt de chimioprophylaxie va de 58% à 87% des patients traités selon les études).

Or dans l'H est donné en monothérapie et bien supporté ; donc avec des régimes thérapeutiques plus compliqués et plus souvent mal tolérés, on peut s'attendre à ce que l'observance soit encore moins bonne. La question de l'éducation thérapeutique devient essentielle.

De nouvelles techniques sont en cours de développement pour améliorer l'observance thérapeutique : DOTS (Directly Observed Treatment Short Course), rappel en utilisant les portables...

### **3.6.4 Avis auprès du CNR, concernant la conduite à tenir**

Les réunions mensuelles du CNRMyRMA sont un support essentiel pour décider de l'attitude préventive à adopter. L'objectif pour le CNR étant de centraliser les prises en charge et donc les données concernant la gestion des cas de tuberculose multi résistante et leur sujets contacts.

## **C. Modalités d'enquête autour d'un cas de tuberculose multirésistante**

Les recommandations françaises du HCSP d'octobre 2013<sup>(11)</sup> sont ambivalentes à ce sujet. Elles stipulent d'abord que « le caractère sensible ou résistant aux antibiotiques du bacille du cas index (MDR, XDR) ne doit pas modifier la méthodologie de l'enquête autour du cas. » p11. Puis « qu'il est légitime de modifier la stratégie de l'enquête et la prise de décision autour d'un cas de tuberculose MDR ou XDR car :

- la période de contagiosité est souvent plus longue en cas de tuberculose MDR,
- les conséquences d'une contamination sont beaucoup plus sévères en cas de développement d'une tuberculose maladie. »

Concernant la stratégie de dépistage, peu de précisions sont fournies en dehors qu'il est nécessaire qu'elle soit « particulièrement rigoureuse ». p26

Ces nouvelles recommandations simplifient les procédures de dépistage par rapport aux recommandations de 2006. En terme de suivi, est t- il nécessaire de maintenir les visites de suivi V3 et V4 en cas de forme MDR?

## VII. Conclusion

L'augmentation du nombre de cas de tuberculose multirésistante en France est préoccupante. Suite à cette hausse alarmante, le CNRMyRMA a adressé des alertes auprès de la Direction Générale de la Santé et de l'InVS. La réponse apportée par les autorités sanitaires est le projet de créer des unités régionales spécialisées dans la prise en charge des tuberculoses chimiorésistantes.

Les connaissances concernant les facteurs de contagiosité reposent essentiellement sur des études expérimentales menées durant les années 1950. La probabilité de transmission repose sur l'analyse de l'ensemble des éléments de contamination. Le phénotype global de résistance de *Mycobacterium tuberculosis* a peu d'impact sur la transmission. Cependant il paraît essentiel d'adapter les enquêtes autour des cas de tuberculoses multirésistantes par rapport aux tuberculoses sensibles. En effet, le pronostic individuel et l'impact en terme de santé publique diffèrent considérablement en cas de forme multirésistante.

Les difficultés de gestion des sujets contacts de tuberculose tiennent au caractère peu prévisible de l'évolution d'une ITL vers la tuberculose maladie. Une meilleure compréhension des mécanismes en jeu lors de la latence du bacille, des différents stades évolutif de l'infection tuberculeuse et des facteurs déterminant le passage à la tuberculose active semble essentielle. En effet, cela va permettre le développement d'outils diagnostiques permettant de dater une ITL, de prédire la survenue d'une tuberculose maladie après un contage et donc d'améliorer la gestion des personnes exposées à la tuberculose.

Concernant la prise en charge des sujets- contact de tuberculose multirésistante, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de soutenir ou de rejeter un traitement préventif, ni même de définir les antituberculeux à utiliser. Des études supplémentaires sont nécessaires, à la fois pour évaluer l'efficacité et la tolérance des chimioprophylaxies dans les tuberculoses résistantes.

En France ces situations sont peu fréquentes et posent des problématiques de prise en charge individuelle, pour lesquelles il est nécessaire d'avoir recours à un avis spécialisé. À l'échelle mondiale il s'agit d'un problème de santé publique. La mise au point d'un traitement des ITL dues à un contage par une tuberculose multirésistante permettrait d'éradiquer le réservoir à partir duquel de nouveaux cas de tuberculose multirésistantes primaires se développent.

## VIII. Bibliographie

1. WHO. Global tuberculosis report [Internet]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2013. Available from: [www.who.int/tb/data](http://www.who.int/tb/data)
2. WHO; ECDC. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe [Internet]. 2014. Available from: [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu); [www.euro.who.int](http://www.euro.who.int)
3. InVS - Department of infectious diseases. Epidemiology of tuberculosis in France 2012 data. 2014 Feb. Available from: [www.invs.sante.fr/content/download/DiapoEpidAnglaisTB2014.pdf](http://www.invs.sante.fr/content/download/DiapoEpidAnglaisTB2014.pdf)
4. Che D, Antoine D. [Immigrants and tuberculosis: recent epidemiological data]. *Médecine Mal Infect.* 2009 Mar;39(3):187–90.
5. Centre national de référence des Mycobactéries et de la résistance des Mycobactéries. Rapport d'activité pour l'année 2012. [Internet]. 2013 Avril. Available from: [http://cnrmyctb.free.fr/IMG/pdf/CNR-MyRMA\\_rapport\\_2012\\_w-eb.pdf](http://cnrmyctb.free.fr/IMG/pdf/CNR-MyRMA_rapport_2012_w-eb.pdf)
6. Bernard C, Brossier F, Sougakoff W, Veziris N, Frechet-Jachym M, Metivier N, et al. A surge of MDR and XDR tuberculosis in France among patients born in the Former Soviet Union. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013;18(33):20555.
7. Armenia, Tuberculosis country profiles, WHO. [Internet]. WHO. [cited 2014 Aug 30]. Available from: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>
8. Russian Federation, Tuberculosis country profiles, WHO. [Internet]. WHO. [cited 2014 Aug 30]. Available from: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>
9. Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery D, Science RA of M. Drug-Resistant Tuberculosis in the Russian Federation. 2011; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62453/>
10. HCSP Commission spécialisée Maladies transmissibles. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma. 2011. Available from: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=221>
11. HCSP. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques [Internet]. 2013 Oct. Available from: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=391>
12. Antoun F. Enquete autour d'un cas de tuberculose; recommandations du haut conseil de santé publique. Symposium infection tuberculeuse: utilisation des tests interferon en pratique; 2014 Mar 20; Institut Pasteur, Paris.
13. Hoyez AC. Mobilité et acces aux soins des migrants en France. 2012 juin; ENS de Lyon pour Géoconfluences.
14. Comede. Migrants/étrangers, soins et accompagnement, guide pratique destiné aux professionnels. [Internet]. 2013. Available from: [www.comede.org](http://www.comede.org)

15. Berchet C, Jusot F. Etat de santé et recours aux soins des immigrés en France: une revue de la littérature. Santé et recours aux soins des migrants en France. Bull Épidémiologique Hebd. 2012 Jan 17;(2-3-4):15.
16. Djouda Feudjio YB. Réseaux relationnels et processus de soutien aux malades de la tuberculose au Cameroun. Rev Hisp Para El Anal Redes Soc. 2010 Juin;18(6). Available from: [http://revista-redes.rediris.es/html-vol18/vol18\\_6.htm](http://revista-redes.rediris.es/html-vol18/vol18_6.htm)
17. Bonnet D, Jaffré Y. Transmission, préventions et hygiène en Afrique de l'Ouest, une question anthropologique. Karthala. 2003.
18. Jaffré Y. Dynamiques et limites socio-anthropologiques des stratégies de prévention et de contrôle des risques infectieux dans les pays en voie de développement. Académie des sciences, Rapport sur la science et la technologie., Paris; 2006. 101-105 p. Available from: [http://classiques.uqac.ca/contemporains/jaffre\\_yannick/dynamiques\\_et\\_limites\\_socio\\_anthro/dynamiques.pdf](http://classiques.uqac.ca/contemporains/jaffre_yannick/dynamiques_et_limites_socio_anthro/dynamiques.pdf)
19. Loudon RG, Spohn SK. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1969 Jan;99(1):109–11.
20. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: The effects of chemotherapy. Tubercle. 1976 Dec;57(4):275–99.
21. Golub JE, Cronin WA, Obasanjo OO, Coggin W, Moore K, Pope DS, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis through casual contact with an infectious case. Arch Intern Med. 2001 Oct 8;161(18):2254–8.
22. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. Eur Respir J. 2010 Oct;36(4):925–49.
23. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. JAMA J Am Med Assoc. 1994 Mar 2;271(9):698–702.
24. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol. 1993 Dec;22(6):1154–8.
25. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. Bibl Tuberc. 1970;26:28–106.
26. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am. 2005 Mar 1;40(5):670–6.
27. Bouvet E, D. Abiteboul, F. Antoun, Z. Bessa, C. Billy, B. Dautzenberg, B. Decludt, J. Gaudelus, V. Jarlier, S. Lerasle, O. Siruguet, V. Vincent. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (2002-2003). 2003.

28. Yeager H Jr, Lacy J, Smith LR, LeMaistre CA. Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva. *Am Rev Respir Dis.* 1967 Jun;95(6):998–1004.
29. Hobby GL, Holman AP, Iseman MD, Jones JM. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1973 Aug;4(2):94–104.
30. Riley RL, Mills CC, Nyka W, Weinstock N, Storey PB, Sultan LU, et al. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. A two-year study of contagion in a tuberculosis ward. 1959. *Am J Epidemiol.* 1995 Jul 1;142(1):3–14.
31. WELLS WF, RATCLIFFE HL, GRUMB C. On the mechanics of droplet nuclei infection; quantitative experimental air-borne tuberculosis in rabbits. *Am J Hyg.* 1948 Jan;47(1):11–28.
32. Ratcliffe HL. Tuberculosis induced by droplet nuclei infection; pulmonary tuberculosis of predetermined initial intensity in mammals. *Am J Hyg.* 1952 Jan;55(1):36–47.
33. Smith DW, Wiegshaus E, Navalkar R, Grover AA. Host-parasite relationships in experimental airborne tuberculosis. I. Preliminary studies in BCG-vaccinated and nonvaccinated animals. *J Bacteriol.* 1966 Feb;91(2):718–24.
34. Loudon RG, Williamson J, Johnson JM. An analysis of 3,485 tuberculosis contacts in the city of Edinburgh during 1954-1955. *Am Rev Tuberc.* 1958 Apr;77(4):623–43.
35. SHAW JB, WYNN-WILLIAMS N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev Tuberc.* 1954 May;69(5):724–32.
36. VAN ZWANENBERG D. The influence of the number of bacilli on the development of tuberculous disease in children. *Am Rev Respir Dis.* 1960 Jul;82:31–44.
37. Vidal R, Miravittles M, Caylà JA, Torrella M, Martín N, de Gracia J. [A contagiousness study in 3071 familial contacts of tuberculosis patients]. *Med Clínica.* 1997 Mar 15;108(10):361–5.
38. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet.* 1999 Feb 6;353(9151):444–9.
39. Hernández-Garduño E. Effect of smear-negative pulmonary tuberculosis on transmission. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2014 Jun;18(6):751–2.
40. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, Sebek MM, Verver S, Boeree MJ, et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008 Nov 1;47(9):1135–42.
41. Duguid JP. The numbers and the sites of origin of the droplets expelled during expiratory activities. *Edinb Med J.* 1945 Nov;52:385–401.

42. Loudon RG, Roberts RM. Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis.* 1967 Mar;95(3):435–42.
43. Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KE, Orme IM, Cave DM, Heifets LB. Cough-generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis*: a new method to study infectiousness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Mar 1;169(5):604–9.
44. Jones-López EC, Namugga O, Mumbowa F, Ssebidandi M, Mbabazi O, Moine S, et al. Cough aerosols of *Mycobacterium tuberculosis* predict new infection: a household contact study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 May 1;187(9):1007–15.
45. Aissa K, Madhi F, Ronsin N, Delarocque F, Lecuyer A, Decludt B, et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 May 1;177(9):1041–7.
46. Nardell EA. Catching droplet nuclei: toward a better understanding of tuberculosis transmission. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Mar 1;169(5):553–4.
47. Styblo K. [Current status of the problem. I. Epidemiology of tuberculosis]. *Bull Int Union Tuberc.* 1978 Sep;53(3):153–66.
48. Gagneux S, Long CD, Small PM, Van T, Schoolnik GK, Bohannon BJM. The competitive cost of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 2006 Jun 30;312(5782):1944–6.
49. Andersson DI, Levin BR. The biological cost of antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol.* 1999 Oct;2(5):489–93.
50. Maisnier-Patin S, Andersson DI. Adaptation to the deleterious effects of antimicrobial drug resistance mutations by compensatory evolution. *Res Microbiol.* 2004 Jun;155(5):360–9.
51. Snider DE Jr, Kelly GD, Cauthen GM, Thompson NJ, Kilburn JO. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis.* 1985 Jul;132(1):125–32.
52. Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, Keller R, Palaci M, do Valle Dettoni V, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2001 Apr;5(4):321–8.
53. Cohen T, Sommers B, Murray M. The effect of drug resistance on the fitness of *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Infect Dis.* 2003 Jan;3(1):13–21.
54. Kremer K, Glynn JR, Lillebaek T, Niemann S, Kurepina NE, Kreiswirth BN, et al. Definition of the Beijing/W lineage of *Mycobacterium tuberculosis* on the basis of genetic markers. *J Clin Microbiol.* 2004 Sep;42(9):4040–9.
55. López B, Aguilar D, Orozco H, Burger M, Espitia C, Ritacco V, et al. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes. *Clin Exp Immunol.* 2003 Jul;133(1):30–7.

56. Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013 Jul;42(1):169–79.
57. Kim WS, Moon WK, Kim IO, Lee HJ, Im JG, Yeon KM, et al. Pulmonary tuberculosis in children: evaluation with CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Apr;168(4):1005–9.
58. Gendrel D, Nguyen Y, Lorrot M, Soulier M, Royer C, Moulin F, et al. Tuberculose de l'enfant après contagé familial : une expérience en pédiatrie générale. *Arch Pédiatrie*. 2006 Nov;13(11):1379–85.
59. Chen T-C, Lu P-L, Yang C-J, Lin W-R, Lin C-Y, Jou R, et al. Management of a nosocomial outbreak of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing/W genotype in Taiwan: an emphasis on case tracing with high-resolution computed tomography. *Jpn J Infect Dis*. 2010 May;63(3):199–203.
60. Garrido JB, Alías Hernández I, Bonillo Perales A, Rubí Ruiz T, González Jiménez Y, González-Ripoll Garzón M, et al. Usefulness of thoracic CT to diagnose tuberculosis disease in patients younger than 4 years of age. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Sep;47(9):895–902.
61. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, de Blic J, Sayeg N, Lallemand D, et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Child*. 1993 Oct;69(4):430–2.
62. Neu N, Saiman L, San Gabriel P, Whittier S, Knirsch C, Ruzal-Shapiro C, et al. Diagnosis of pediatric tuberculosis in the modern era. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Feb;18(2):122–6.
63. Barry CE, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Dec;7(12):845–55.
64. Gideon HP, Flynn JL. Latent tuberculosis: what the host “sees”? *Immunol Res*. 2011 Aug;50(2-3):202–12.
65. Gómez-Pastrana D, Carceller-Blanchard A. [Should pulmonary computed tomography be performed in children with tuberculosis infection without apparent disease?]. *An Pediatría Barc Spain* 2003. 2007 Dec;67(6):585–93.
66. Delacourt C, Albertini M, Decludt B, Scheinmann P, Marguet C. [What examinations are necessary in an exposed, asymptomatic child with a positive tuberculin skin test and normal chest x-ray?]. *Rev Mal Respir*. 2004 Jun;21(3 Pt 2):S13–23.
67. Donnelly LF, Emery KH, Brody AS, Laor T, Gylys-Morin VM, Anton CG, et al. Minimizing radiation dose for pediatric body applications of single-detector helical CT: strategies at a large Children’s Hospital. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Feb;176(2):303–6.
68. Theisen A, Reichel C, Rüsç-Gerdes S, Haas WH, Rockstroh JK, Spengler U, et al. Mixed-strain infection with a drug-sensitive and multidrug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet*. 1995 Jun 10;345(8963):1512.

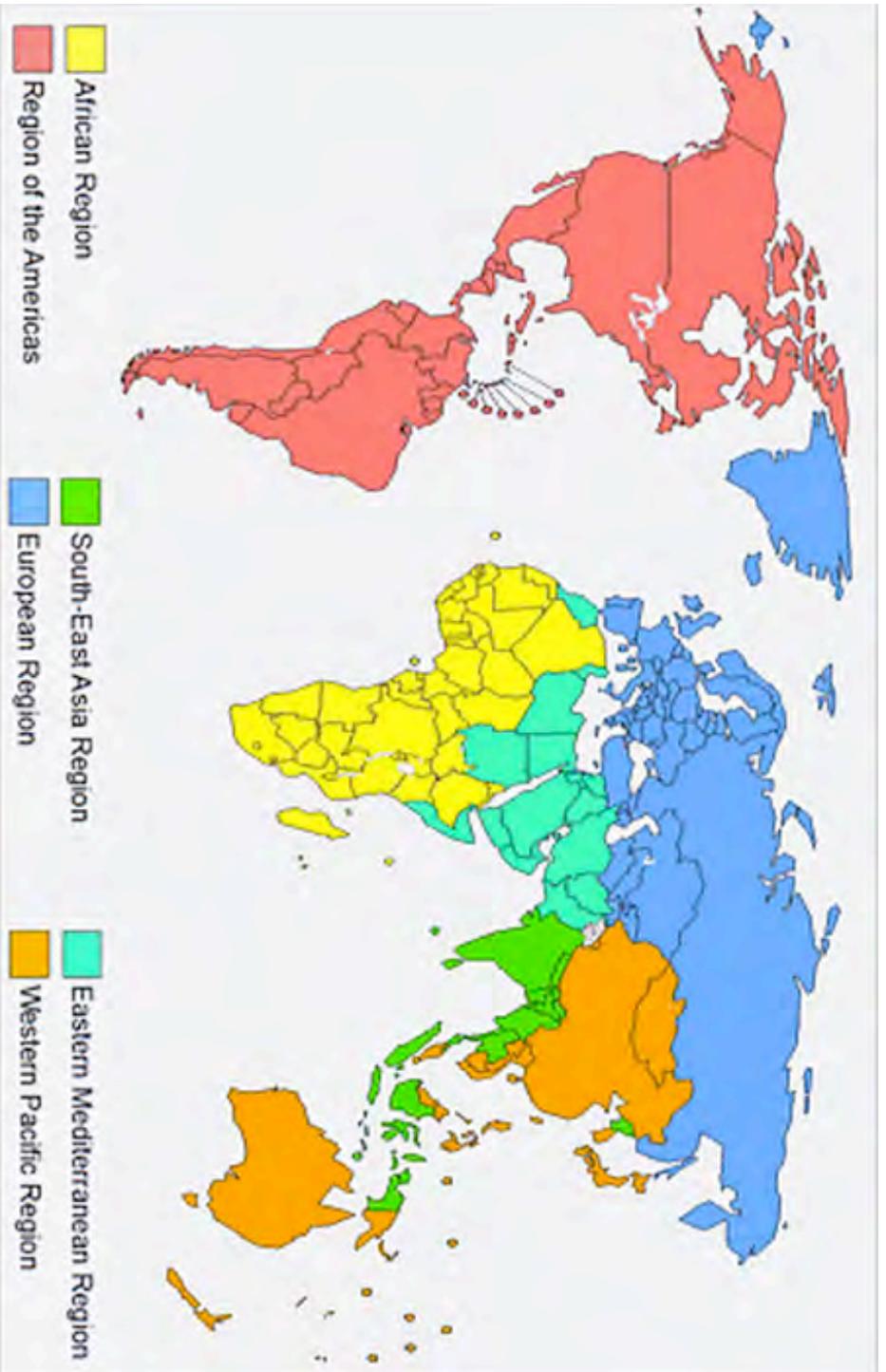
69. Yeh RW, Hopewell PC, Daley CL. Simultaneous infection with two strains of *Mycobacterium tuberculosis* identified by restriction fragment length polymorphism analysis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 1999 Jun;3(6):537–9.
70. Niemann S, Richter E, Rüsç-Gerdes S, Schlaak M, Greinert U. Double infection with a resistant and a multidrug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Infect Dis*. 2000 Oct;6(5):548–51.
71. Braden CR, Morlock GP, Woodley CL, Johnson KR, Colombel AC, Cave MD, et al. Simultaneous infection with multiple strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001 Sep 15;33(6):e42–47.
72. Mendez MP, Landon ME, McCloud MK, Davidson P, Christensen PJ. Co-infection with pansensitive and multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Infect Dis*. 2009 Apr;15(4):578–80.
73. Warren RM, Victor TC, Streicher EM, Richardson M, Beyers N, Gey van Pittius NC, et al. Patients with active tuberculosis often have different strains in the same sputum specimen. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Mar 1;169(5):610–4.
74. Chiang C-Y, Riley LW. Exogenous reinfection in tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2005 Oct;5(10):629–36.
75. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Enquête autour d'un cas de tuberculose. *Recommandations pratiques*. 2006 p. 87.
76. Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2006 Jan;10(1):19–23.
77. Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Hesselting AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Management of children exposed to multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jun;12(6):469–79.
78. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselting PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*. 2002 May;109(5):765–71.
79. Younossian AB, Rochat T, Ketterer J-P, Wacker J, Janssens J-P. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J*. 2005 Sep;26(3):462–4.
80. Heifets L. Susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J Med Microbiol*. 2002 Jan;51(1):11–2.
81. Sirgel FA, Donald PR, Odhiambo J, Githui W, Umapathy KC, Paramasivan CN, et al. A multicentre study of the early bactericidal activity of anti-tuberculosis drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2000 Jun;45(6):859–70.

82. Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH, Daley CL, Peloquin CA, Eisenach KD, et al. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2006 Jun;10(6):605–12.
83. Wang J-Y, Lee L-N, Lai H-C, Wang S-K, Jan I-S, Yu C-J, et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: associated genetic mutations and relationship to antimicrobial exposure. *J Antimicrob Chemother*. 2007 May;59(5):860–5.
84. Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Oct;26(10):879–91.
85. Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, Duffy CM, Gerbino PG, Maldonado SD, et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics*. 2014 Jul;134(1):e146–153.
86. Zhang T, Li S-Y, Williams KN, Andries K, Nuermberger EL. Short-course chemotherapy with TMC207 and rifapentine in a murine model of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 15;184(6):732–7.
87. Passannante MR, Gallagher CT, Reichman LB. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis. A Delphi survey. *Chest*. 1994 Aug;106(2):431–4.
88. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2014 Aug;18(8):912–8.
89. Langendam MW, Tiemersma EW, van der Werf MJ, Sandgren A. Adverse events in healthy individuals and MDR-TB contacts treated with anti-tuberculosis drugs potentially effective for preventing development of MDR-TB: a systematic review. *PloS One*. 2013;8(1):e53599.
90. Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, Vieira MA, Werneck-Barroso E, Carvalho CE, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jan;153(1):331–5.
91. Attamna A, Chemtob D, Attamna S, Fraser A, Rorman E, Paul M, et al. Risk of tuberculosis in close contacts of patients with multidrug resistant tuberculosis: a nationwide cohort. *Thorax*. 2009 Mar;64(3):271.
92. Horn DL, Hewlett D Jr, Alfalla C, Peterson S, Opal SM. Limited tolerance of ofloxacin and pyrazinamide prophylaxis against tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994 Apr 28;330(17):1241.
93. Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, Whitehead L, Loeb M. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 2002 Jul 23;167(2):131–6.

94. David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol*. 1970 Nov;20(5):810–4.
95. Alangaden GJ, Manavathu EK, Vakulenko SB, Zvonok NM, Lerner SA. Characterization of fluoroquinolone-resistant mutant strains of *Mycobacterium tuberculosis* selected in the laboratory and isolated from patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Aug;39(8):1700–3.
96. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006 May;12(5):744–51.
97. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2008.
98. Cain KP, Nelson LJ, Cegielski JP. Global policies and practices for managing persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2010 Mar;14(3):269–74.
99. Sandgren A, Magalhaes I. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients [Internet]. Stockholm; 2012 Mar. Available from: [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)
100. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2011: Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Second Edition [Internet]. Available from: [www.currytbcenter.ucsf.edu/drtb](http://www.currytbcenter.ucsf.edu/drtb)
101. Schaaf HS, Van Rie A, Gie RP, Beyers N, Victor TC, Van Helden PD, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Aug;19(8):695–9.
102. Leung ECC, Leung CC, Kam KM, Yew WW, Chang KC, Leung WM, et al. Transmission of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a metropolitan city. *Eur Respir J*. 2013 Apr;41(4):901–8.

## IX. Annexes

Carte 7 : Carte des pays de la zone Europe selon l'OMS





		Récapitulatif prise en charge patient 2				
		7 traitements 6 mois	4 traitements 6 mois			
		Nombre traitements	Durée			
Date	Mois/Année	Traitements				Bactériologie
Jour	Mois/Année	Traitements				Bactériologie
6	déc.-12	Z Pyrazinamide	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			Culture milieu solide
7	déc.-12	Lzd Linezolid	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			Culture milieu liquide
8	déc.-12	Mix Moxifloxacine	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			Examen direct
12	déc.-12	PAS Acide Para Amino Salicylique	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			Culture milieu liquide
	janv.-13	TMC 207 Bedaquiline	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			Culture milieu solide
	févr.-13	Ipni Imipenème	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			
28	févr.-13	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			
13	mars-13	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			
	avr.-13	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			
	mai-13	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			
	août-13	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			
13	sept.-13	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			
	oct.-13	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			
	nov.-13	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			
	dec.-13	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			
13	mars-14	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique	Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique			

Avia CNR

Figure 22 : Synthèse de la prise en charge du cas 2

Récapitulatif prise en charge patient 3		Bactériologie				Date																							
Nombre traitements	Durée	Traitements	Type de prélèvement	Examen direct	Culture milieu liquide	Culture milieu solide	PCR Mycobact	Resist R	Resist H	Mois/Année	Jour																		
5 traitements 3 mois		<b>Mix Moxifloxacine</b> <b>Lzd Linezolid</b> <b>TMC 207</b> <b>Ipm Imipénème</b> <b>Amx/Civ Amoxicilline acide clavulanique</b> <b>Z Pyrazinamide</b> <b>PAS acide para amino salicylique</b>								avr.-13	30	expecto +urines	1	+	+	+													
										mai-13	2	expecto																	
										mai-13	3	tubage gastrique	rares	+	+	+	+	+											
										mai-13	4	Aspiration bronchique		+	+	+													
										mai-13	5	Aspiration bronchique		+	+	+													
										juin-13	2																		
										juil.-13	15	tubage gastrique	rares	+	+	+													Avis CNR
										juil.-13	16	tubage gastrique	rares	+	+	+													
										juil.-13	17	expecto		+	+	+													
										juil.-13	30	expecto		+	+	+													
										août-13	1	?	rares	+	+	+													
										août-13	13	?		+	+	+													
										août-13	14	?		+	+	+													
										août-13	15	?		+	+	+													
										sept.-13	4						+												
sept.-13	21																			Avis CNR									
oct.-13																					Avis CNR								
janv.-14																													
févr.-14	13																				Avis CNR								
mars-13																													
nov.-14																													
déc.-14																						Avis CNR							

Figure 23: Synthèse de la prise en charge du cas 3

## Summary :

Emergence of multi-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains represents a major obstacle against hopes to contain tuberculosis worldwide. Preventive support of chimoiresistant tuberculosis rises many questions.

A case study of three patients affected by Ultra Drug Resistance (XDR) tuberculosis and a descriptive analysis of two respective contact investigations are reported here.

Contact investigation on the first patient who is highly smear-positive highlighted a secondary active tuberculosis and seven old or undetermined Latent TuBerculosis Infections (LTBI). On the second patient who is a little smear-positive, contact tracing has shown ten LTBI from which five are recent. In these two contact investigations, five children, less than ten year old, have been detected. One of them who is ten month old presents with a recent LTBI. These high risk contact- subjects didn't receive any preventive therapy but have been placed under supervision.

Despite the fact that the two patients in this study present with very different level of smear-positive, contact investigations in both cases show a significant number of impacted persons. Thus, all contagiousness factors must be considered including transmission from patients who are smear-negative.

Thoracic scanner is suggested to track down tuberculosis sicknesses, especially among children. However, when interpreting the results, there are discussions on the threshold between tuberculosis sickness and LTBI, especially concerning adenopathies sizes.

Data from literature on preventive treatments are rare or with low reliability. Additional studies are necessary to better understand tolerance and efficiency of preventive treatments on multi resistant tuberculosis contacts.

Support for LTBI caused by multi-resistant strain is fundamental because it makes it possible to better contain the origin of new multi-resistant tuberculosis cases.

## KEY WORDS :

Multi Drug Resistance tuberculosis  
Latent TuBerculosis Infection (LTBI),  
contact tracing

## Résumé :

L'émergence de souches de *Mycobacterium tuberculosis* multi résistantes représente un obstacle majeur aux espoirs de contrôle de la tuberculose à l'échelle mondiale. La prise en charge préventive des tuberculoses chimiorésistantes soulève de nombreuses interrogations.

Il s'agit d'une étude de cas sur trois patients porteurs de tuberculose pré XDR (Ultra Drug Resistance) et étude descriptive rétrospective des enquêtes réalisées autour de deux de ces cas.

L'enquête autour du premier cas, hautement bacillifère, a permis de mettre en évidence une tuberculose maladie secondaire et sept infections tuberculeuses latentes (ITL) anciennes ou indéterminées. La deuxième enquête, qui concerne un cas faiblement bacillifère, trouve dix ITL dont cinq récentes. Dans ces deux investigations, cinq enfants âgés de moins de dix ans ont été dépistés, dont un âgé de dix mois et présentant une ITL récente. Ces sujets contact à haut risque de tuberculose maladie, n'ont pas reçu de traitement préventif mais ont été placés sous surveillance radio-clinique.

La discordance apparente entre le potentiel bacillifère des deux cas et leurs taux d'infection secondaire invite à considérer l'ensemble des facteurs de contagiosité, et notamment la transmission due à des patients n'ayant pas de bacilles à l'examen direct.

Le scanner thoracique est proposé pour dépister les tuberculoses maladies, notamment chez l'enfant. Mais dans l'interprétation des résultats, le seuil entre tuberculose maladie et infection tuberculeuse latente est discuté, notamment concernant la taille des adénopathies. Les données de la littérature concernant les traitements préventifs sont rares ou de bas niveau de preuve. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux connaître la tolérance et l'efficacité des traitements préventifs chez des sujets contacts de tuberculose multi résistante.

La prise en charge des ITL attribuées à des souches multirésistantes est cruciale, car elle permet d'agir sur le réservoir à partir duquel de nouveaux cas de tuberculose chimiorésistante vont se développer.

## MOTS CLES :

tuberculose multirésistante,  
infection tuberculeuse latente,  
sujet-contact  
enquête prophylactique