

2 Tuberculose pulmonaire et infection tuberculeuse latente

P. Fraisse - Service de pneumologie

Nouvel hôpital civil – Strasbourg

Groupe de recherche et d'enseignement en pneumoinfectiologie de la SPLF

N. Veziris - Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux. AP-HP

Hôpital Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie – Paris

La tuberculose est une infection par des bacilles du complexe *Mycobacterium tuberculosis* qui comprend *Mycobacterium tuberculosis stricto sensu* (bacille de Koch décrit en 1882 par Robert Koch), *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* et *M. pinnipedii*. La tuberculose est au cœur du métier historique de la pneumologie, dont les praticiens libéraux sont encore les seuls spécialistes à côté de l'hôpital. Un regain d'intérêt scientifique permet des avancées significatives dans le domaine de l'immunologie, la compréhension de l'histoire naturelle d'où découle la prévention, enfin le diagnostic et le traitement notamment des formes à bacilles résistants.

De l'infection tuberculeuse latente à la tuberculose maladie

1. Définitions

L'infection est la présence persistante (toujours anormale) de bacilles tuberculeux dans l'organisme. Elle fait suite à la pénétration des bacilles tuberculeux, le plus souvent par voie aérienne, plus rarement digestive ou transtégumentaire.

La primo-infection est la première, sinon il s'agit de réinfections.

L'infection tuberculeuse latente (ITL) est conventionnellement une infection sans symptôme clinique ou anomalie d'imagerie ; cette définition, valable en santé publique, recouvre des situations hétérogènes (récente ou ancienne, bacilles persistants dans l'organisme ou éliminés mais réaction immunitaire encore positive, réinfections cumulées ou une seule infection, progression ultérieure ou non vers la tuberculose maladie). Il n'existe pas de test étalon pour affirmer ou infirmer une infection tuberculeuse latente ; ce diagnostic est approché indirectement par les tests immunologiques : intradermoréaction à la tuberculine (IDR) *in vivo* ou tests de détection de l'interféron (TDIG) *in vitro*.

La tuberculose est une maladie apparente, comportant des symptômes ou une imagerie anormale. Les bacilles tuberculeux y sont en plus grand nombre et fréquemment détectables.

2. Acquisition des bacilles tuberculeux et évolution de l'infection latente vers la tuberculose maladie

[Niveau de preuve 1]. La tuberculose ouverte sur l'environnement aérien étant contagieuse, on décrit des chaînes de transmission des bacilles. Le premier cas de tuberculose identifié dans cette chaîne sera dénommé cas index ; il reconnaît forcément lui-même un cas source qui n'est pas toujours identifié. Il fréquente des sujets contacts, dont certains seront infectés ; parmi eux se développeront éventuellement des cas secondaires de tuberculose à leur tour contagieux. Les chaînes de transmission sont au mieux identifiées par l'analyse génotypique des souches isolées, permettant de cerner des « grappes » de cas à souches présumées identiques (voir génotypage) (1, 2).

[Niveau de preuve 1]. Le nombre de particules infectantes nécessaires pour produire une ITL puis une tuberculose chez l'homme n'est pas connu. En expérimentation animale, 1 ou 2 unités formant colonie (UFC) inhalées provoquent une tuberculose.

[Niveau de preuve 1 à 2]. Si l'on se fonde sur l'IDR à la tuberculine pour porter le diagnostic d'ITL, on trouve 18 à 46 % d'infections dans l'entourage de patients atteints de tuberculose pulmonaire. Cette proportion dépend de la contagion du patient : examen microscopique des prélèvements respiratoires positif (mais des infections sont constatées dans une moindre mesure au contact de patients dont l'EM (examen microscopique) était négatif) (3), excavation pulmonaire à la radiographie, toux chronique. La transmission de bacilles à partir de patient ayant un EM (examen microscopique) négatif est attestée par les études d'épidémiologie moléculaire (4). La proximité et de la durée du contact ou des symptômes, tel que le fait de vivre sous le même toit, dormir dans la même pièce ou d'être parent au premier degré, le confinement, le tabagisme actif ou passif favorisent les infections. Toutefois une durée courte de quelques heures peut suffire, voire moins d'une heure, les contacts peuvent même passer inaperçus d'après la détermination des grappes de cas en épidémiologie moléculaire. Les sujets contacts fumeurs seraient plus fréquemment infectés. Certaines manœuvres contaminent lourdement l'environnement et majorent la contagion (bronchofibroscope, intubation, autopsie, nébulisation irritante, aspirations nasopharyngées, ventilation non invasive, voire masque à oxygène). En outre, la proportion des sujets contacts infectés est variable pour une même configuration, témoignant possiblement d'une virulence intrinsèque à certaines souches. Les bacilles multirésistants sont capables de se transmettre (5).

[Niveau de preuve 1]. Le fait d'avoir séjourné dans un pays étranger, d'être né à l'étranger, d'être en contact avec un sujet ayant une IDR positive ou une tuberculose, d'avoir des parents issus d'un pays de forte incidence, est associé chez les enfants à un risque d'avoir une IDR ≥ 10 mm (6).

3. Histoire naturelle de la tuberculose

Elle est connue à partir des études longitudinales des sujets contacts de malades contagieux et de travaux expérimentaux sur l'animal.

Après la pénétration des bacilles tuberculeux et s'ils persistent, quatre évolutions sont possibles : la progression d'emblée vers une tuberculose, la progression différée vers une tuberculose, le maintien d'une infection latente, l'élimination complète différée des bacilles tuberculeux. Ainsi un test immunitaire positif ne signifie pas que des bacilles viables soient actuellement présents ou se multiplient activement chez le sujet testé.

[Niveau de preuve 1]. En cas de progression différée, celle-ci survient dans environ 80 % des cas dans les deux années qui suivent l'infection ; une progression plus tardive est possible (7).

[Niveau de preuve 1 à 2]. On estime que 10 à 15 % des adultes non immunodéprimés infectés évoluent vers la tuberculose à partir d'une ITL. On trouve environ 1 % de tuberculoses dans le suivi des sujets contacts dans les pays développés. Certains sujets ont un risque supérieur de progression : infection récente, immunodépression ou traitements immunosuppresseurs, silicose, hémodialyse, carcinomes ou cancers hématologiques, diabète, enfants, dénutrition, tabagisme. La virulence intrinsèque à certaines souches peut expliquer une plus fréquente progression vers la tuberculose chez les sujets contacts infectés. Le risque est réduit si les sujets contacts ont été vaccinés par le BCG ou s'ils reçoivent un traitement d'ITL (voir *infra*).

[Niveau de preuve 1]. Du fait de la dissémination possible au cours de l'infection initiale, tous les organes peuvent être le site d'une tuberculose ; le poumon en est le siège dans environ 75 % des cas (8) ; chez les enfants ou les sujets immunodéprimés, les tuberculoses extrapulmonaires ou disséminées sont plus fréquentes (voir *infra*).

Épidémiologie [niveau de preuve 2]

1. En France

En 2010, 5 187 cas furent déclarés, donnant une incidence de 8,1/100 000. Elle semblait plus élevée chez les personnes sans domicile (155), vivant en collectivités (644), nées à l'étranger (36,1), en particulier en Afrique, chez les personnes âgées, en Île-de-France (8). La localisation était respiratoire dans 73 % des cas renseignés dont 52 % à examen microscopique (EM) positif ; il y avait 107 méningites. Une cinquantaine de nouveaux cas par an à bacilles multirésistants a été identifiée en 2007-2009, soit 1 % des cas jamais traités et 9 % des cas antérieurement traités.

2. Dans le monde,

L'OMS estime que 8,8 millions de nouveaux cas de tuberculose sont survenus en 2010 (entre 8,5 et 9,2 millions), associés à 1,45 million de morts dont 0,35 million de personnes infectées par le VIH (données approximatives). L'incidence est hétérogène, de 1,3 à 633/100 000. Globalement le continent africain, l'Asie et l'Amérique du Sud constituent des zones à incidence > 50/100 000 ; l'Inde et la Chine représentaient 40 % des cas mondiaux. On estimait à 650 000 la prévalence de tuberculoses à bacilles multirésistants, mais ces données sont approximatives.

3. Populations à risque

En France, les personnes âgées, nées à l'étranger, sans domicile ou vivant en Île-de-France ont une incidence supérieure (8).

Aux Pays-Bas, la prévalence de la tuberculose des migrants primoarrivants a été chiffrée à 119/100 000 dépistages. Aux États-Unis, on constatait une incidence de 3 à 7 fois plus élevée dans les 2 années suivant l'immigration chez les personnes provenant notamment

d'Afrique subsaharienne et d'Asie du Sud-Est (9) ; cette incidence était $> 200/100\ 000$ dans la première année, quand les sujets provenaient de pays ayant une incidence $> 100\ 000$; elle décroissait avec les années après l'arrivée mais restait supérieure à celle de la population autochtone jusqu'à plus de 20 ans après l'immigration (9). La longue persistance de cette surincidence a été trouvée dans plusieurs études. La prévalence de tuberculose chez les demandeurs d'asile des mêmes provenances a été trouvée $> 100/100\ 000$ dans divers pays européens et $> 1\ 000$ aux États-Unis.

Une étude prospective de personnes sans domicile en Californie a trouvé une incidence de $270/100\ 000$ (350 chez les Afro-Américains) ; 60 % de ces cas étaient inclus dans des grappes de souches génétiquement apparentées.

À l'échelle mondiale, chez les sujets atteints du VIH, le ratio d'incidence était évalué à 21 par l'OMS en 2010 dans les pays où la prévalence de l'infection à VIH était $> 1\ %$ chez les adultes (10).

Les patients recevant une biothérapie anti-TNF ont un risque accru de tuberculose, par progression à partir d'une ITL antérieure ou contractée sous traitement, particulièrement avec l'infliximab et l'adalimumab (11, 12).

Les patients insuffisants rénaux chroniques ou hémodialysés ont un risque relatif de tuberculose de 7 à 52 fois celui de la population générale, mais avec des facteurs confondants (origine géographique, pays de forte incidence).

Les usagers de drogues ou abusant d'alcool ont été trouvés plus souvent atteints de tuberculose aux USA.

On a estimé, dans les pays développés, le risque médian annuel d'infection tuberculeuse chez des soignants (d'après les IDR) à 1,1 % (0,2-12) (13). Même dans un pays de moyenne incidence, le personnel soignant avait une incidence significativement plus élevée de tuberculose que la population générale. Le personnel des laboratoires de microbiologie avait une incidence de tuberculose plus élevée que la population générale, bien que des facteurs de risque personnel puissent être à l'origine de certains cas.

Le diagnostic de la tuberculose

1. Délai de mise sous traitement

Il est de 3 mois approximativement depuis le début des symptômes dans les pays industrialisés (14), imputable pour moitié au patient et pour moitié au système de soins. Le délai thérapeutique a été trouvé corrélé à la proportion de sujets contacts ayant une IDR positive [niveau de preuve 2].

2. Dépistage de la tuberculose chez les sujets migrants

Il réduit le délai diagnostique. Une méta-analyse a exploité 21 études (nombre médian de dépistés 6 526) et une autre méta-analyse a porté sur 2 620 739 migrants ; le dépistage a détecté 350 cas/100 000 sujets (1 190 pour les réfugiés, 280 chez les demandeurs d'asile, 270 chez les migrants réguliers). Les sujets en provenance d'Asie (1 120/100 000) et d'Afrique (650) avaient le taux le plus élevé (15) [niveau de preuve 2 à 3].

3. Diagnostic clinique de la tuberculose pulmonaire

- Les symptômes

[Niveau de preuve 1]. Chez l'adulte, environ 75 % des tuberculoses communes sont pulmonaires. Les symptômes sont respiratoires (toux chronique, expectoration, hémoptysies et douleur thoracique notamment en cas d'atteinte pleurale ou dyspnée) et généraux (anorexie, amaigrissement, sueurs nocturnes, frissons, fièvre) (16). Des syndromes de détresse respiratoire aiguë ont été décrits. L'examen physique est pauvre, hormis les formes pneumoniques, les pleurésies ou les pneumothorax.

[Niveau de preuve 1 à 2]. Chez les patients atteints par le VIH, les symptômes respiratoires et généraux sont les mêmes. En cas d'immunodépression, les tuberculoses extraréspiratoires (17), miliaires ou disséminées, et les pleurésies sont plus fréquentes et on détecte moins d'excavations, l'EM est plus souvent négatif, la radiographie peut être normale malgré la détection de bacilles dans les prélèvements respiratoires. Un syndrome de restauration immunitaire, comprenant l'aggravation des lésions initiales ou le dévoilement de lésions inapparentes au début, peut suivre la mise en place du traitement antirétroviral si elle est précoce.

[Niveau de preuve 1 à 3]. Pleurésies tuberculeuses. Des épanchements pleuraux de faible abondance, en général unilatéraux, sont notés au cours de la phase initiale de l'infection tuberculeuse, notamment chez les enfants. La culture du liquide est le plus souvent négative, mais la majorité des biopsies pleurales révèlent des granulomes. Si leur évolution est le plus souvent spontanément favorable, un taux de rechute de 43 % (18) à 65 % était noté avant les traitements antibiotiques. Une pleurésie peut se déclarer à distance de l'infection initiale. Les symptômes sont une douleur thoracique, une dyspnée, de la toux et des signes généraux. Une miliaire ou une péricardite peuvent être associées. Le liquide est exsudatif, avec une lymphocytose et inconstamment une hypoglycopleurie. L'activité adénosine déaminase est généralement élevée avec une valeur prédictive positive et négative variable selon la prévalence de la tuberculose dans la population générale et en complément des autres éléments diagnostiques car ce dosage peut être élevé dans d'autres pathologies (infections bactériennes banales, cancers, connectivites). Un dosage d'interféron gamma dans le liquide a une valeur prédictive positive et négative élevée, mais cette analyse n'est pas standardisée. La détection de lymphocytes réactifs aux antigènes de *M. tuberculosis* dans le liquide pleural a été étudiée, mais n'est pas encore standardisée. La culture du liquide est positive chez moins de la moitié des malades, plus souvent celle des biopsies pleurales qui apportent de plus un argument histologique dans une proportion pouvant atteindre 80 % des malades. La recherche de bacilles par PCR sur le liquide pleural a été trouvée plus souvent positive que l'EM et la culture, mais la sensibilité fut seulement de 62 % et hétérogène d'après une méta-analyse (19). Entre 19 % et la moitié des pleurésies sont accompagnées d'une atteinte pulmonaire à la radiographie chez les adultes et 59 % dans une étude pédiatrique ; de 40 % à plus de 80 % en TDM (20). Une étude a trouvé des granulomes pulmonaires dans la quasi-totalité des pleurésies tuberculeuses opérées (21). Les prélèvements respiratoires (lavage bronchique, expectoration provoquée) sont positifs à l'EM ou en culture chez au moins un tiers des patients et jusqu'à la moitié de ceux dont la radiographie ne révélait que la pleurésie (22). Les empyèmes pleuraux sont quant à eux secondaires à une fistule bronchopleurale à partir d'une cavité pulmonaire.

Nous ne pouvons détailler ici les méningites tuberculeuses ou les tuberculoses disséminées et miliaires.

4. Imagerie

[Niveau de preuve 1]. La primo-infection patente (de l'enfant ou de l'adulte) est une tuberculose. Elle se manifeste par des adénopathies hilaires ou médiastinales bien visibles en TDM éventuellement fistulisées, des atélectasies, des lésions pulmonaires primaires hétérogènes (micronodules bronchiolaires en mimosa, nodules acinaires localisés, condensation pneumonique localisée, bronchocèles), plus rarement une pleurésie unilatérale ou une miliaire.

[Niveau de preuve 1]. La tuberculose pulmonaire de l'adulte (23) comporte des lésions pulmonaires identiques, qu'elle se développe juste après l'infection ou plus tard, elle atteint surtout les segments apicopostérieurs des lobes supérieurs et les segments apicaux des lobes inférieurs. Elle est au mieux analysée par une tomодensitométrie thoracique sans injection en coupes fines. Elle se caractérise par des micronodules centrolobulaires de 2-5 mm en mimosa (bronchioles terminales), des nodules acinaires de 5-10 mm confluents en rosettes se groupant en masses pouvant s'excaver, avec distorsion architecturale et bronchectasies par traction. Plus rarement on observe des formes pneumoniques ou en verre dépoli (volontiers hypoxémiantes), des adénopathies médiastinales nécrotiques pouvant se fistuliser dans les bronches, des troubles de ventilation ou des pleurésies unilatérales, des tuberculomes. Les micronodules centrolobulaires, les structures « branchées », les nodules acinaires, une consolidation localisée, une atteinte apicopostérieure et les excavations sont crédités d'une activité. La TEP-TDM n'a pas été validée par de grandes séries (24), elle témoigne d'une activité de la tuberculose et contribue à l'évaluation de la réponse au traitement. La TEP-TDM n'est pas spécifique de la tuberculose.

Tuberculose extrapulmonaire : [niveau de preuve 1] tous les organes peuvent être le siège d'une tuberculose. L'imagerie se fonde sur les radiographies, l'échographie, les TDM, l'IRM et la TEP-TDM.

5. Anatomopathologie

[Niveau de preuve 1] La lésion de base est une formation comportant des nodules épithélio-gigantocellulaires à centre caséux ou en voie de sclérose qui ne sont pas totalement spécifiques de la tuberculose. La recherche de bacilles par la coloration de Ziehl est peu sensible sur des prélèvements fixés au formaldéhyde. Les prélèvements doivent être adressés parallèlement en microbiologie.

6. Bactériologie

- Prélèvement

Les éléments pour comprendre

Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire repose principalement sur l'examen bactériologique des sécrétions respiratoires. La qualité de l'examen bactériologique dépend avant tout de la qualité du prélèvement.

Les données

Les éléments qui ont un impact sur la sensibilité de l'analyse bactériologique des expectorations

torations sont : la purulence, un volume > 5 ml et la formation des personnels à savoir reconnaître ces éléments (25-27) [niveau de preuve 1].

Le nombre optimal de prélèvements à adresser au laboratoire est de 2. Il s'agit du nombre optimal pour porter un diagnostic de tuberculose en cas de positivité de l'examen microscopique ou de la culture ou pour l'éliminer en cas de négativité de ceux-ci (28-30) [niveau de preuve 1].

En cas de négativité des expectorations il est possible de pratiquer des prélèvements plus invasifs : expectorations induites, tubages gastriques et endoscopie bronchique.

Les expectorations induites sont recueillies après un aérosol de sérum salé hypertonique. Leur multiplication jusqu'à 4 augmente la rentabilité diagnostique (31) [niveau de preuve 2]. La sensibilité de l'examen bactériologique à partir des expectorations induites est supérieure à celle des tubages gastriques (32, 33) et s'avère équivalente à celle d'un lavage bronchoalvéolaire (33-35) [niveau de preuve 2].

Le lavage bronchoalvéolaire, s'il n'apporte pas de bénéfice diagnostique par rapport aux expectorations induites, permet en revanche le diagnostic de pathologies non tuberculeuses. Si une endoscopie est réalisée, l'analyse des expectorations postendoscopiques accroît encore la sensibilité du diagnostic bactériologique (36, 37) [niveau de preuve 2].

Les tubages gastriques ont une sensibilité inférieure à l'expectoration induite et au lavage bronchoalvéolaire (32, 33, 38) [niveau de preuve 1].

En cas de suspicion de miliaire tuberculeuse, l'examen bactériologique des sécrétions respiratoires est peu rentable du fait du mode de dissémination hémotogène de la maladie. Il faut alors avoir recours à des biopsies des organes suspects d'être atteints (foie, ganglion, etc.) et à des hémocultures. Celles-ci sont prélevées sur des flacons spécifiques pour la recherche de mycobactéries (39-41) [niveau de preuve 2].

Pour le diagnostic de pleurésie tuberculeuse, l'analyse du liquide pleural n'a qu'un apport diagnostique limité. L'examen bactériologique et histologique des biopsies pleurales est beaucoup plus sensible. Des expectorations induites peuvent aussi être réalisées et ont une sensibilité d'environ 50 % (42) [niveau de preuve 2].

- Examen microscopique

Les éléments pour comprendre

Pour mettre en évidence les bacilles de la tuberculose à l'examen microscopique, on utilise la propriété d'acidoalcoolorésistance des mycobactéries, après les avoir colorés à la fuschine (coloration de Ziehl-Neelsen) ou avec un fluorochrome (coloration à l'auramine). L'examen microscopique met donc en évidence des bacilles acidoalcoolorésistants (BAAR) sans faire la distinction entre bacilles de la tuberculose et mycobactéries atypiques.

Les données

L'examen microscopique est peu sensible. Il n'est positif que lorsque la concentration bacillaire est au moins égale à 10^3 - 4 /ml de produit soumis à l'examen.

La technique de coloration fluorescente est plus performante que la technique de Ziehl-Neelsen : sensibilité supérieure 52 à 97 % vs 32 à 94 % ($p < 0.001$) et spécificité équivalente 94 à 100 % ($p = 0,21$) (43) [niveau de preuve 1].

- La culture

Les éléments pour comprendre

La culture permet de faire l'identification des mycobactéries isolées et de procéder à la mesure

de la sensibilité aux antibiotiques. De plus, la moitié des cas de tuberculoses pulmonaires et une proportion plus importante encore des cas extrapulmonaires documentés sont négatifs à l'examen microscopique et ne sont donc diagnostiqués que par la culture. Sur milieu solide de Lowenstein-Jensen, les colonies sont détectées en 2 semaines si le prélèvement est positif à l'examen microscopique et en 4 à 6 semaines si le prélèvement est négatif à l'examen microscopique. Avec les milieux de culture liquides, la détection de la multiplication bactérienne se fait 10 jours plus tôt en moyenne.

Les données

Le milieu MGIT qui est le plus utilisé avec l'automate BACTEC a une sensibilité supérieure de 10 à 15 % par rapport au milieu de Lowenstein-Jensen. Il permet en outre une détection des mycobactéries avec 7 à 14 jours d'avance. Il faut noter que la meilleure sensibilité est obtenue en combinant milieu solide et MGIT (44) [niveau de preuve 1]. Le système Bact/Alert a un gain équivalent par rapport au Lowenstein-Jensen mais il faut noter qu'une étude qui l'a comparé au MGIT a montré sa moins bonne sensibilité (45-48) [niveau de preuve 1]. Le milieu VERSATREK a été beaucoup moins étudié. Une étude monocentrique retrouve une sensibilité équivalente à celle du Lowenstein-Jensen mais avec un gain de temps de 10 jours (49) [niveau de preuve 2].

- L'amplification génique

Les éléments pour comprendre

Les tests d'amplification génique (TAG) ont pour finalité d'augmenter le nombre de copies d'un segment cible d'acide nucléique de manière à permettre sa détection. Ce sont des tests puissants dont le seuil théorique de sensibilité est d'une molécule d'ADN (ou d'ARN). Ce sont de plus des tests rapides car ils s'affranchissent du temps de multiplication des bacilles et ne reposent que sur des réactions enzymatiques.

Les données

La sensibilité par rapport à la culture est globalement la même pour toutes les méthodes, même les plus récentes. De 95 à 100 % lorsque les tests sont appliqués aux prélèvements à examen microscopique positif, elle tombe à 50-70 % lorsque les tests sont appliqués aux prélèvements à examen microscopique négatif. La spécificité est, en moyenne, de l'ordre de 97 % (50, 51) [niveau de preuve 1].

La valeur prédictive d'un résultat positif (VPP) est proche de 100 % en cas d'examen microscopique positif mais s'effondre en cas d'examen microscopique négatif (20-40 % pour les prélèvements respiratoires et moins de 10 % pour le liquide céphalorachidien). Cette VPP peut être améliorée en appliquant des tests aux prélèvements à examen microscopique négatif de malades hautement suspects de tuberculose (52) [niveau de preuve 2].

- Les tests « interféron »

Les éléments pour comprendre

Les difficultés inhérentes au test cutané à la tuberculine (IDR) ont suscité, depuis une dizaine d'années, un vif intérêt pour le développement de tests « *in vitro* » de l'exploration de l'immunité cellulaire, en particulier des tests de détection de l'interféron (TDIG). Ces tests mesurent l'interféron gamma sérique, produit par les cellules T circulantes en réponse à des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*. Deux sont commercialisés, le test QuantiFERON-TB Gold In-Tube® (Cellestis Limited, Carnegie, Australia) et le T-SPOT-TB assay® (Oxford Immunotec Ltd, Abington, UK). Les deux tests utilisent les antigènes

ESAT-6 et CFP10, codés par la région RD1 du génome de *M. tuberculosis* absente chez *M. bovis* var BCG et chez les mycobactéries atypiques. Le QuantiFERON utilise en plus l'antigène TB7.7 (53).

Les données

Les méta-analyses sur les performances de ces tests pour le diagnostic de la tuberculose maladie retrouvent une sensibilité d'environ 80 % et une spécificité de 50 à 80 % (54, 55) [niveau de preuve 1]. Ainsi, un test positif n'indique pas nécessairement la tuberculose maladie (pas de distinction entre infection et maladie) et un test négatif n'exclut pas une tuberculose maladie.

- La mesure de l'adénosine désaminase

Les éléments pour comprendre

L'augmentation de la concentration de l'adénosine désaminase (ADA) observée dans les pathologies tuberculeuses a conduit à proposer la mesure de l'ADA comme outil diagnostique.

Les données

Pour la tuberculose pleurale la sensibilité et la spécificité de la mesure de l'ADA ont été évaluées à ≈ 90 % (56) [niveau de preuve 1]. En revanche, en France où l'incidence de la tuberculose est faible, la VPP est mauvaise. La valeur prédictive négative (VPN) est excellente, ce qui fait que l'ADA pourrait être utilisée pour éliminer le diagnostic de tuberculose pleurale.

- La mesure de la sensibilité aux antibiotiques

Méthodes phénotypiques

– Les éléments pour comprendre

La méthode classiquement utilisée pour mesurer la sensibilité aux antibiotiques d'une souche de *M. tuberculosis complex* est la méthode des proportions qui permet de déterminer la proportion de bacilles résistants à chaque antibiotique (57). La souche est déclarée résistante à un antibiotique lorsque la proportion de mutants résistants est beaucoup plus élevée que la proportion de mutants spontanément présents dans les souches sauvages et qu'elle est devenue supérieure ou égale à une proportion dite critique (1 % ou 10 % selon les antibiotiques).

La méthode est effectuée, à partir de la primoculture, sur milieu solide de Lowenstein-Jensen. Les résultats sont obtenus après 3 à 6 semaines d'incubation, soit souvent 2 à 3 mois après la mise en culture du prélèvement.

Comme la méthode des proportions, l'antibiogramme en milieu liquide vise à évaluer la proportion de mutants résistants au sein d'une souche de bacilles de la tuberculose.

– Les données

L'avantage évident de l'antibiogramme en milieu liquide sur la méthode des proportions en milieu solide est le délai de réponse : les résultats sont obtenus en 8 à 10 jours au lieu de 3 à 6 semaines. La concordance des résultats avec ceux de la méthode de référence est bonne, de plus de 90 %. Elle est meilleure pour la rifampicine (RIF) et l'isoniazide (INH) que pour la streptomycine (SM) et l'éthambutol (EMB) (58). Elle est particulièrement bonne pour la RIF avec laquelle on n'observe pratiquement pas de faux résistants [niveau de preuve 2]. Il est toutefois important de noter que, pour tous les antibiotiques, on observe des faux sensibles responsables d'erreurs dites « majeures » (1,5 à 2,5 % pour l'INH

et la RIF, 5 à 8 % pour la SM et l'EMB). Pour le pyrazinamide (PZA), comme on l'observe avec la méthode des proportions, les faux résistants sont nombreux et les résultats peu reproductibles (59) [niveau de preuve 2].

Méthodes génotypiques

– Les éléments pour comprendre

Avec les techniques phénotypiques, malgré l'apport des milieux liquides, les résultats sont obtenus, au mieux, dans un délai de 2 à 4 semaines après le prélèvement. Les techniques de biologie moléculaire, qui s'affranchissent de la culture, offrent la possibilité d'obtenir des résultats en quelques heures.

Les gènes codants pour la cible des principaux antituberculeux ainsi que la plupart des mutations responsables de la résistance ont été récemment identifiés (60). Lorsque les mutations sont localisées sur de petits fragments de gènes, elles peuvent être détectées, après amplification du fragment, par détermination de la séquence nucléotidique ou par hybridation avec des sondes oligonucléotidiques spécifiques.

Ces techniques ont les mêmes limites de sensibilité que les TAG pour la détection de *M. tuberculosis* dans les prélèvements.

Il est utile de rechercher les mutations impliquées dans la résistance à l'INH et à la RIF directement sur les prélèvements de sécrétions respiratoires en cas de risque élevé de résistance (malade déjà traité pour tuberculose ou/et malade immunodéprimé ou/et provenant d'un pays à forte endémie de multirésistance). La détection de mutations sur les gènes impliqués dans la résistance à ces deux antibiotiques permet de prendre rapidement les mesures appropriées pour le malade (traitement spécifique) et pour son entourage (isolement renforcé, surveillance des contacts) et, en cas de résistance à la RIF, de mettre en route, sans plus attendre, l'antibiogramme de seconde ligne.

– Les données

Les performances pour la détection de la résistance à la RIF sont : sensibilité = 98/99 % et spécificité = 99 % (50, 61-74) [niveau de preuve 1]. Pour l'INH les performances sont inférieures : sensibilité = 89 % et spécificité = 99 % (61-71, 75) [niveau de preuve 1]. La VPP (cohérence entre détection d'une mutation et résistance) est très bonne pour la RIF et pour l'INH (≈ 100 %). La VPN (cohérence entre l'absence de mutation détectée et sensibilité) est aussi très bonne pour la RIF (≥ 95 %). Pour l'INH, la VPN varie entre 75 % et 90 %, selon que le test est appliqué à un malade venant de zone de forte ou de faible prévalence de la résistance. Le résultat de ces tests doit donc toujours être confirmé par un antibiogramme phénotypique (76).

• Le génotypage

Des nombreuses techniques génotypiques de comparaison des souches de *M. tuberculosis* ont été mises au point, pour l'étude de la transmission de la tuberculose. Elles viennent en complément des méthodes épidémiologiques traditionnelles, qui restent indispensables. Le MIRU-VNTR repose sur des éléments (MIRU) situés dans les régions intergéniques et composés de fragments répétés en tandem dont le nombre et la séquence sont variables (VNTR) (77). Du fait de sa relative simplicité par rapport à la technique de référence qu'est la RFLP (analyse par *Restriction Length Fragment Polymorphism*), elle tend à remplacer cette dernière bien qu'elle ait un pouvoir discriminant un peu inférieur.

Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente

Du fait que l'infection latente n'a pas de traduction clinique ou en imagerie, le seul argument en faveur de ce diagnostic est l'étude de l'immunité spécifique plutôt que l'isolement de bacilles tuberculeux qui reste ici exceptionnel. Les immunodiagnostic sont l'IDR à la tuberculine et les TDIG. La spécificité de l'IDR pour le diagnostic d'ITL, donc sa VPP, sont limitées par la présence d'antigènes du BCG et de certaines mycobactéries atypiques dans la tuberculine, qui déterminent des IDR faussement positives. Les TDIG ne sont pas influencés par le BCG, mais par certaines mycobactéries atypiques. Nous n'avons pas le loisir de développer ici les aspects techniques, la sensibilité et la spécificité de l'IDR et des TDIG, les corrélations entre exposition et positivité des tests, la reproductibilité de ces tests : nous renvoyons pour plus de détails à une revue récente (78). Du point de vue de la santé publique, le critère de jugement est la survenue ultérieure d'une tuberculose maladie quand le test est positif (VPP) et son absence quand le test est négatif (VPN).

1. Intradermoréaction à la tuberculine (IDR) (Tubertest®)

[Niveau de preuve 1 à 2]. Si l'on se fonde sur l'IDR à la tuberculine pour porter le diagnostic d'ITL chez un sujet contact, 9 études longitudinales ont constaté la survenue de 1,2 à 15 % de tuberculoses chez les 13 645 positifs (78). Chez des sujets immunodéprimés, on constata la survenue de 0 à 14 % de tuberculoses parmi les 765 positifs. La valeur prédictive de tuberculose a été trouvée proportionnelle au seuil de positivité retenu en mm. [Niveau de preuve 1 à 2]. La valeur prédictive négative (VPN) de l'IDR pour la survenue d'une tuberculose ultérieure chez les sujets contacts est proche de 100 % d'après les études longitudinales d'incidence de la tuberculose portant sur les sujets négatifs (79-81). La sensibilité dépend du seuil de positivité choisi, aux dépens de la spécificité (79). On constate qu'entre 5 et 15 mm d'induration se situe une zone indéterminée de l'IDR. C'est pourquoi l'IDR est interprétée selon des algorithmes prenant en compte le diamètre de l'induration et la prévalence attendue de l'ITL dans la population testée.

2. Tests de détection d'interféron (TDIG) (T-Spot TB® et Quantiferon TB-IT®)

[Niveau de preuve 1 à 3]. En utilisant les TDIG, 6 études longitudinales ont constaté la survenue de tuberculoses chez 0 à 13 % des 898 positifs (78). Dans une de ces études, les enfants de moins de 15 ans avaient un taux de tuberculose de 28,6 % sur 21 positifs (82). Lorsque la population testée par TDIG avait une IDR préalable positive, on constata dans 1 étude 12 cas de tuberculose parmi 30 positifs (82). Chez des sujets immunodéprimés (par le VIH ou immunosuppresseurs), le taux de progression constaté fut de 0 à 8,3 % (33 % sur une étude de 6 sujets) parmi 72 positifs, et de 8 sujets sur 31 atteints du VIH sélectionnés par une IDR préalable positive. Chez des migrants sujets contacts aux Pays-Bas, la proportion de progression fut de 3,3% en cas de T-Spot positif, de 2,8 % en cas de Quantiferon Gold-IT positif et de 3,1% en cas d'IDR \geq 10mm (83). Une méta-analyse portant sur 15 études et 26 680 sujets dont 7 études prospectives sans biais de sélection a conclu que l'incidence relative de tuberculose chez un sujet à TDIG positif est

augmentée modérément par rapport à un test négatif de 2,10 (1,42 - 3,08), proche des résultats en cas d'IDR positive à 10 mm (84).

[Niveau de preuve 2 à 3]. La VPN a été de 100 % dans une étude. Elle est évaluée entre 96,7 % et 99,87 % dans les autres études chez les sujets adultes immunocompétents (84). Une méta-analyse portant sur 38 études ayant inclus au moins 10 sujets (!) concluait à une sensibilité de 70 % (IC95 % = 63 % - 78 %) pour le Quantiferon-IT (un peu moindre que celle de la génération précédente) et 90 % pour le T-Spot (IC95 % = 86 % - 93 %) (85). Le suivi de 1 044 sujets contacts dans une école en Corée du Sud, dont 46 % vaccinés par le BCG, n'a mis en évidence aucune tuberculose quand l'IDR initiale était négative. Les TDIG ont été pratiqués dans une sous-population « enrichie » (IDR positives \geq 10 mm ou manquantes). Chez les négatifs (361 sujets), on détecta 11 cas dont 5 par la seule tomomodensitométrie (82).

Une méta-analyse récente a été consacrée à ce sujet sans modifier ces données (86).

Le traitement de la tuberculose

- Les éléments pour comprendre

La tuberculose est une des infections bactériennes dont la durée de traitement est la plus longue. La durée prolongée du traitement rattachée à la lenteur de multiplication du bacille et à la physiopathologie de la maladie, varie en fonction des antibiotiques utilisés et de la présentation clinique de la tuberculose. Nous verrons successivement :

1. le rôle des différents antibiotiques dans le traitement antituberculeux,
2. l'évolution de la durée du traitement au regard de l'historique de la découverte des antituberculeux,
3. les cas particuliers du traitement des tuberculoses à bacilles résistants.

1. Rôle des différents antibiotiques dans le traitement antituberculeux

L'activité des antibiotiques antituberculeux est inégale. Certains sont bactéricides (INH, RIF, streptomycine [SM]) alors que d'autres sont bactériostatiques (éthambutol, PZA, PAS et thiacétazone), ce qui n'explique pas la puissante activité antirechutes de la RIF et du PZA comparée à celle de l'INH (87).

Il faut pour comprendre l'activité de la RIF remonter aux expériences fondatrices de Mc Cune (88). Des souris infectées par voie intraveineuse par *Mycobacterium tuberculosis* ont été traitées par INH et PZA jusqu'à obtenir la négativation des cultures des organes. Néanmoins, les auteurs ont observé des rechutes bactériologiquement prouvées chez 1/3 des souris gardées en observation 3 mois après l'arrêt du traitement. Il ne s'agissait pas de sélection de bacilles résistants aux antibiotiques mais d'une rechute avec des bacilles sensibles qui avaient « échappé » à l'action des antibiotiques et qui n'étaient pas détectables à la fin du traitement (bacilles dits persistants). Cette expérience est fondatrice pour la compréhension de la physiopathologie de la tuberculose et pour la mise au point du traitement. Les bacilles persistants qui présentent un métabolisme ralenti sont à l'origine des rechutes et nécessitent, pour être tués, une durée de traitement longue. La RIF agit sur les bacilles à métabolisme ralenti sur lesquels l'INH est inactif, expliquant ainsi la réduction de la durée

du traitement antituberculeux obtenue par l'introduction de la RIF. Le PZA quant à lui voit son activité augmentée quand le métabolisme bactérien se ralentit et participe aussi de la réduction de la durée du traitement (89, 90).

Au cours de la maladie tuberculeuse coexistent chez un même malade : 1. une population intracellulaire dans les macrophages à multiplication lente ; 2. une population extracellulaire emprisonnée dans les foyers caséeux fermés, également à multiplication lente (bacilles persistants) et 3. une population extracellulaire qui se multiplie activement dans la paroi des cavernes. Dans l'environnement acide qui règne au sein des macrophages et des lésions en voie de caséification, seuls trois antibiotiques sont bactéricides : le PZA qui est le plus actif, l'INH et la RIF. Dans les foyers caséeux mal oxygénés, à pH neutre, dans lesquels on trouve les bacilles persistants à vie métabolique ralentie, seule la RIF est bactéricide. Enfin, dans les parois des cavernes, où le bacille tuberculeux se multiplie activement, la SM est l'antibiotique le plus bactéricide, suivie de l'INH et de la RIF.

2. Historique du traitement antituberculeux

• Les données

Le premier antibiotique disponible pour traiter la tuberculose, la streptomycine, a été utilisé pour la première fois en 1944. Malheureusement, dès le premier essai thérapeutique il est apparu qu'une monothérapie exposait au risque de sélection de mutants résistants (91) [niveau de preuve 1]. Cet écueil est évité par l'utilisation d'une association d'antibiotiques (polychimiothérapie) [niveau de preuve 1]. La prévention de la sélection de mutants résistants par la polychimiothérapie a été démontrée par la supériorité de l'association SM et acide paraaminosalicylique (PAS) sur la SM en monothérapie (92).

L'introduction de l'INH a permis de mettre au point le premier traitement antituberculeux efficace digne de ce nom. La triple association SM, INH et PAS a été validée en 1958 (93). La durée optimale de ce traitement a été évaluée dans un essai comparant le taux de rechute avec cette triple association en fonction de la durée d'administration (1, 2 ou 3 ans) (94). On observait 22 % de rechutes chez les patients traités 1 an contre 4 % chez les patients traités 2 ans. En revanche, il n'y avait pas de bénéfice à traiter 3 ans. Une durée de 2 ans était donc nécessaire pour obtenir la guérison de presque tous les malades (moins de 5 % de rechutes) avec l'association INH, SM et PAS [niveau de preuve 1].

L'introduction de la RIF a révolutionné le traitement antituberculeux. La possibilité de raccourcir la durée du traitement a été testée dans un essai qui comparait INH et thiacétozone pendant 18 mois associées à SM pendant les 2 premiers mois, avec un traitement comportant la RIF associée à INH et SM, pendant 6 mois. Le pourcentage de rechutes obtenu pour chacun des régimes thérapeutiques n'était pas différent (3 et 2 %). Il apparaissait donc qu'il était possible, avec la RIF associée quotidiennement à l'INH et la streptomycine, de réduire la durée du traitement de 18 à 6 mois (95) [niveau de preuve 1].

Afin de réduire la contrainte que représentent les injections de SM pendant 6 mois, un essai a comparé l'efficacité de 6, 9 ou 12 mois de traitement comprenant la RIF et l'INH et auxquelles était ajouté un troisième antibiotique, la SM ou l'EMB pendant les 3 premiers mois. Cet essai a montré l'équivalence de ces deux molécules qui nécessitaient toutefois une durée d'au moins 9 mois pour obtenir un taux de rechute inférieur à 5 % (96) [niveau de preuve 1].

L'introduction du PZA a permis de réduire à 6 mois la durée actuelle du traitement [niveau de preuve 1]. Un essai a comparé INH et RIF pendant 9 mois avec un supplément d'EMB durant les 2 premiers mois à INH et RIF pendant 6 mois avec un supplément de PZA et d'EMB ou de SM pendant les 2 premiers mois. Ces 3 régimes thérapeutiques se sont montrés d'efficacité équivalente avec un même pourcentage de rechutes inférieur à 5 % (97). Un autre essai mené sans EMB ni SM mais avec le seul PZA pendant les deux premiers mois du traitement a confirmé cette durée de 6 mois (98).

Les études ayant évalué des durées de traitement inférieures s'accompagnaient de taux de rechute trop élevés allant de 11 à 40 %, ne permettant donc pas d'envisager une durée inférieure à 6 mois (99, 100) [niveau de preuve 1]. Dans le modèle murin, la moxifloxacine associée à la RIF et au PZA permet de réduire la durée du traitement de 6 à 4 mois (101). Chez l'homme, les données préliminaires après deux mois sont contradictoires (102-105) [niveau de preuve 2].

3. Tuberculose à bacilles résistants à l'INH

- Les données

L'intérêt d'une durée prolongée de PZA a été évalué dans une étude qui a porté sur 104 malades infectés par des souches résistantes à l'INH. Les patients recevaient INH, RIF et PZA combinés à la SM et/ou l'EMB, durant 6 mois. Ces traitements se sont accompagnés de 2,9 % d'échecs et de 1,4 % de rechutes. L'efficacité équivalente de ce traitement sur les souches résistantes et sensibles a conduit à proposer comme traitement des tuberculoses à bacilles résistants à l'INH une trithérapie RIF, PZA et EMB de 6 mois (106) [niveau de preuve 2]. Ce régime thérapeutique a aussi été évalué rétrospectivement dans une étude où les patients recevaient une quadrithérapie quotidienne pendant 6 mois (INH, RIF, PZA et EMB). Sur 44 patients aucun échec n'est noté et 2 rechutes ont été enregistrées durant un suivi de 2 ans (107). Il faut noter que dans ces deux études les patients ont quand même reçu de l'INH pendant toute la durée du traitement, ce qui a peut-être permis de combiner un certain degré d'activité sur les souches à bas niveau de résistance à cet antibiotique.

Une autre étude a évalué un régime thérapeutique à base de RIF et d'EMB administré pendant 6 ou 9 mois et supplémenté pendant les deux premiers mois par du PZA et de la SM (108). Il apparaît qu'un traitement de 6 mois est suffisant si une quadrithérapie est utilisée. En revanche, dans le cas où le traitement ne comporte que trois antibiotiques pendant les deux premiers mois (RIF, PZA et EMB), un traitement de 9 mois entraîne moins de rechutes qu'un traitement de 6 mois [niveau de preuve 2]. Des régimes thérapeutiques où la moxifloxacine remplace l'INH sont très prometteurs (voir *supra*).

4. Tuberculose à bacilles résistants à la RIF

- Les données

En cas de résistance à la RIF la situation est beaucoup plus critique puisque le malade est privé du seul antibiotique vraiment actif sur les bacilles dormants. Une étude a montré qu'avec un traitement de 9 mois par la triple association INH, SM et PZA on observait seulement 6 % de rechutes contre 21 % avec le même traitement administré pendant 6 mois (109). Un tel taux de rechute, bien que peu élevé, n'est pas satisfaisant si l'on s'en tient

aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et il faut donc envisager un traitement plus long [niveau de preuve 1]. La place des fluoroquinolones en remplacement de la RIF reste encore à déterminer.

5. Tuberculose à bacilles multirésistants

• Les données

Les données sur le traitement des tuberculoses à bacilles multirésistants ne sont pas issues d'essais contrôlés comme c'est le cas pour la tuberculose à bacilles sensibles. Un document récent de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) présente la méta-analyse d'environ 9 000 dossiers de patients issus de 32 études publiées (110) dans laquelle les facteurs statistiquement associés à un succès thérapeutique ont été recherchés [niveau de preuve 2]. De cette étude, il ressort que les antibiotiques dont l'utilisation est significativement associée à un succès thérapeutique sont l'ofloxacine, les quinolones de dernière génération (par exemple moxifloxacine) et l'éthionamide mais pas le PZA, la ciprofloxacine, la kanamycine, la capréomycine ou la cyclosérine. Il faut de plus noter que l'EMB et le PAS étaient associés à un pronostic défavorable.

Le nombre optimal de molécules était de 4 et la durée optimale de la phase d'attaque (c'est-à-dire avec un injectable) de 8 mois pour une durée totale de 20 mois.

Il faut noter que la plupart des études utilisées dans cette méta-analyse ont porté sur des patients pour lesquels la fluoroquinolone utilisée était l'ofloxacine ou la ciprofloxacine. Des études murines sont en faveur d'une durée de traitement beaucoup plus courte quand la fluoroquinolone choisie est la moxifloxacine (111, 112). Ces données ont été confirmées dans une étude non contrôlée chez l'homme : un traitement de 9 mois à base de gatifloxacine a permis 82,5 % de guérison (113). Ainsi les nouvelles fluoroquinolones pourraient réduire fortement la durée de traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants [niveau de preuve 2].

Prévention de la tuberculose

1. Vaccin BCG

[Niveau de preuve 1 à 2]. La méta-analyse de Colditz et coll. a conclu à un risque relatif dans 15 essais de 0,49 (IC95 % = 0,34 - 0,70) vis-à-vis du risque de tuberculose (toutes formes confondues), et de 0,29 (IC95 % = 0,16 - 0,53) face au risque de décès. Les rapports de cotes (OR) dans 10 études cas-témoins étaient de 0,50 (IC95 % = 0,39 - 0,64), chez les enfants de 0,45 (IC95 % = 0,34 - 0,59), dans les formes pulmonaires de 0,50 (IC95 % non fourni). D'après 5 études cas-témoins consacrées aux méningites, l'OR fut de 0,36 (IC95 % = 0,18 - 0,70) et dans 3 études l'OR de formes disséminées fut de 0,22 (IC95 % = 0,12 - 0,42). Dans 3 études où les cas de tuberculoses avaient été bien documentés (bactériologie positive ou histologie), l'OR était de 0,17 (IC95 % = 0,07 - 0,42). Les différences des résultats entre études étaient liées à la variabilité méthodologique et à la localisation géographique (114).

[Niveau de preuve 2 à 3]. L'absence de revaccination ne semble pas amoindrir l'impact du BCG sur l'incidence de la tuberculose.

Le vaccin BCG est obligatoire en France chez les étudiants et professionnels des filières sociosanitaires, il n'est plus obligatoire chez les enfants, mais recommandé dès la naissance chez certains enfants à risque d'être exposés (art. L3112-1, R-31121 et R-3112-2 du code de la santé publique modifiés par le décret 2007-1111 du 17 juillet 2007).

2. Traitement des ITL

Nous renvoyons pour plus de détails à une revue récente (115).

Les modalités thérapeutiques sont l'isoniazide en monothérapie sur une durée de 6 ou 9 mois, ou l'association isoniazide-rifampicine sur 3 mois.

Le bénéfice individuel du traitement d'ITL est variable selon les paramètres retenus, plus élevé chez les sujets contacts ayant une infection récente, les personnes jeunes sans risque de toxicité ou atteintes de facteurs favorisant la progression vers la tuberculose.

[Niveau de preuve 1 à 2]. L'isoniazide a réduit l'incidence de la tuberculose chez des sujets contacts de 61 % à 69 %, il fallait traiter 44 à 56 (116) sujets pour prévenir un cas (239 sujets s'ils n'étaient pas sélectionnés par une IDR positive) (117). Une méta-analyse portant sur 29 188 sujets contacts a conclu qu'on devait traiter entre 36 et 179 sujets positivisant leur IDR si l'infection était ancienne pour prévenir 1 cas de tuberculose (118). Chez les sujets atteints par le VIH, 9 essais d'isoniazide ont constaté une réduction d'incidence de 18 à 61 %, et qu'il fallait traiter pour prévenir 1 cas de tuberculose 9 à 31 sujets à IDR positive, 63 à 85 sujets à IDR négative dans 2 pays de faible incidence globale, 85 sujets à simple risque d'exposition et 16 à 40 enfants en pays de forte incidence (119-127). Avant anti-TNF, nous ne disposons pas d'un essai randomisé contre placebo.

[Niveau de preuve 2]. Devant des images radiographiques de tuberculose en rémission spontanée, on observa une réduction d'incidence de 68 à 92 % selon la durée de l'isoniazide (128).

[Niveau de preuve 2 à 3]. L'association rifampicine-isoniazide sur 3 mois a été peu évaluée chez les sujets contacts. Chez les patients atteints du VIH, on constate une réduction d'incidence de 30 à 64 % et la nécessité de traiter 34 à 65 sujets pour éviter 1 cas (119, 124) [Non évaluable, une seule étude]. Un essai randomisé a conclu à la non infériorité d'un régime associant rifampentine et isoniazide en prise hebdomadaire durant 3 mois comparé à l'isoniazide suivi 9 mois (128).

Les effets indésirables du traitement des ITL sont essentiellement hépatiques.

[Niveau de preuve 1]. Les décès sont exceptionnels ; une toxicité clinique est constatée chez 0,3 à 1,8 % des sujets contacts ou à risque traités par isoniazide (118).

[Niveau de preuve 1]. Sur un critère d'élévation des transaminases de 3 fois la norme en présence de symptômes ou 5 fois sans symptôme, on constatait 0,3 % d'anomalies (130). Une méta-analyse de la toxicité biologique hépatique (définition comme des transaminases x 3 ou x 5) et clinique a été effectuée sur 7 articles totalisant 18 610 participants. On observa 1,8 % de toxicités, davantage si l'âge était > 35 ans (1,7 % contre 0,2 %), en cas d'élévation des transaminases avant le traitement ou d'alcoolisme. En revanche la présence d'une hépatite C ou la durée de traitement (9 ou 6 mois) n'étaient pas associées à une toxicité plus fréquente.

[Niveau de preuve 2]. Quand ils étaient mentionnés, on relevait 1 hospitalisation pour 15 229 traitements et aucun décès sur 15 644 traitements (131).

[Niveau de preuve 2]. Avec la bithérapie, on observe 1,23 à 1,6 % de toxicités hépatiques (129, 130).

[Niveau de preuve 2 à 3]. À l'échelle d'une population, certaines modélisations suggèrent que le traitement des ITL serait une mesure encore plus efficace (mais complémentaire) que le traitement des tuberculoses ou le BCG pour réduire l'incidence de la tuberculose pulmonaire dans un pays de faible incidence (131, 132). L'impact attendu se produit en fait sur les grappes de cas liés (même souche en épidémiologie moléculaire). Le traitement des ITL rend ainsi compte, au moins en partie, de la réduction de la proportion des cas liés dans le territoire de centres qui l'appliquent (133).

[Niveau de preuve 2 à 3]. L'instauration des antirétroviraux chez les personnes atteintes du VIH a été suivie d'une réduction d'incidence de cette maladie en pays de forte incidence ou de faible incidence.

3. Précautions d'hygiène et prévention en milieu de soins

[Niveau de preuve 1]. La transmission aérienne des bacilles tuberculeux s'effectue via des particules de petit calibre, invisibles à l'œil nu car inférieures à 5 micromètres ; les sécrétions se dessèchent pour devenir des résidus de condensation (« *droplets nuclei* ») (134) et restent en suspension dans l'air où elles sont détectables par PCR, éventuellement transportées à distance (135), capables d'être inhalées dans les petites voies aériennes et le poumon grâce à leurs caractéristiques aérodynamiques. Les bacilles peuvent y survivre plusieurs heures, environ 50 % sont encore cultivables 6 h après leur aérosolisation expérimentale. L'ADN de bacilles tuberculeux a été détecté lors de l'analyse systématique de l'air à la sortie des circuits filtrés de ventilateurs en réanimation et dans l'air environnant les patients (136).

[Niveau de preuve 1 à 2]. Les mesures de prévention comprennent le séjour du patient dans une chambre individuelle, le port correct des appareils de protection respiratoire pour tout entrant dans la chambre en présence ou non du patient, le port d'un masque par le patient s'il sort de sa chambre. Un isolement précoce, éventuellement présomptif, évite des contacts avec des patients ou du personnel non protégé. Ces mesures ont un impact mais incomplet sur la transmission.

[Niveau de preuve 1]. Le réglage de la pression dans la chambre, s'il est négatif (137), ou la présence d'un sas évitent certaines fuites d'air vers le couloir à l'ouverture de la porte. Ces systèmes doivent être régulièrement contrôlés car une pression positive fut constatée dans plusieurs hôpitaux.

[Niveau de preuve 1]. Les appareils de protection respiratoire sont homologués selon leur capacité de filtrage des particules et le pourcentage de fuite d'air consenti autour du masque. La capacité de filtration est testée avec un aérosol normalisé de diamètre moyen 0,6 micromètres. La norme NF EN 149+A1 de septembre 2009 définit la fuite maximale totale au visage (FFP1 = 22 %, FFP2 = 8 %, FFP3 = 2 %) et la capacité de filtration (FFP1 = 80 %, FFP2 = 94 %, FFP3 = 99 %). Ils sont R (réutilisables) ou NR (non réutilisables). Les NR peuvent théoriquement être utilisés durant 8 h (voir notice du fabricant). Les masques dits « chirurgicaux » ont une fuite d'air non précisée dans leur norme (EN14683), évaluée à 42 % (138).

[Niveau de preuve 3]. Le début de la contagion avant le diagnostic est présumé d'environ

3 mois d'après de rares études portant sur des sujets contacts exposés dans les mois précédents.

[Niveau de preuve 1]. Sous un traitement bien suivi de bacilles sensibles, la durée de contagion d'un patient n'est pas connue, faute d'études cliniques (non éthiques) ou expérimentales prospectives. Les 4 études principales habituellement citées souffrent de limites méthodologiques : absence de groupe témoin non exposé et recouvrement des 2 populations étudiées (138), échéances des IDR mal placées (139), suivi hétérogène et rétrospectif (140), traitement des sujets contacts par isoniazide (141). La charge bacillaire décroît significativement sous un traitement efficace en 3 semaines, de l'ordre de 1 à 2 Log_{10} pour l'EM et la culture (139). La médiane pour la négatification des EM a été démontrée à 3 semaines (140). L'EM reste positif à 3 semaines chez 75 % des patients, à 4 semaines chez la moitié environ des patients, et 80 % environ des EM positifs voire plus de 90 % (141) seront suivis d'une culture positive. Il faut attendre 60 jours pour que la culture soit négative chez plus de 70 % à 80 % des patients traités par le régime quadruple et 90 jours pour 90 % de négatifs (142). Injectés à des cobayes, les bacilles tuberculeux trouvés en culture sous traitement provoquent des tuberculoses. La présence de nombreux bacilles initialement à l'examen microscopique ou des excavations sont un facteur de risque de positivité plus prolongée de la culture (143, 144) ou de l'EM. Chez des patients traités pour tuberculose à bacilles multirésistants, on a constaté une négatification des cultures en 2 mois (médiane), mais en fonction des antibiotiques actifs et le quart des malades restaient positifs (143).

[Niveau de preuve 2]. Des tuberculoses chez les soignants avec transmission à des patients ont été rapportées. Les bronchofibrosopes contaminés et mal stérilisés peuvent transmettre les bacilles tuberculeux.

La prévention s'applique également au personnel des laboratoires.

Les questions non élucidées

1. Quels sont les sujets infectés qui évolueront vers la tuberculose ?
2. Combien de temps un patient atteint de tuberculose transmissible est-il contagieux ?
3. Comment être certain de la guérison définitive (de l'ITL, de la tuberculose) ?
4. Quels sont les impacts respectifs des mesures de lutte antituberculeuse en France ?

Bibliographie

1. Barnes PF, Cave MD. Molecular epidemiology of tuberculosis. *N Engl J Med.* 2003 ; 349 : 1149-56.
2. Supply P, Lesjean S, Savine E, *et al.* Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units. *J Clin Microbiol.* 2001 ; 39 : 3563-71.
3. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, *et al.* Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2008 ; 47 : 1135-42.
4. Hernandez-Garduno E, Cook V, Kunimoto D, *et al.* Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax.* 2004 ; 59 : 286-90.
5. Nodieva A, Jansone I, Broka L, *et al.* Recent nosocomial transmission and genotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 ; 14 : 427-33.
6. Froehlich H, Ackerson LM, Morozumi PA. Targeted testing of children for tuberculosis: Validation of a risk assessment questionnaire. *Pediatrics.* 2001 ; 107 : E54.
7. Sutherland I. The ten-year incidence of clinical tuberculosis following conversion in 2500 individuals aged 14 to 19 at the time of conversion. Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report. 1968 ; 1 : 61-6.
8. Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2010. *BEH.* 2012 : 285-7.
9. Cain KP, Benoit SR, Winston CA, *et al.* Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *Jama.* 2008 ; 300 : 405-12.
10. World Health Organization. WHO report 2011. Global tuberculosis control. 2011 : 258.
11. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, *et al.* The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010 ; 36 : 1185-1206.
12. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, *et al.* Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009 ; 60 : 1884-94.
13. Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 ; 11 : 593-605.
14. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, *et al.* Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis.* 2009 ; 9 : 91.
15. Arshad S, Bavan L, Gajari K, *et al.* Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2010 ; 35 : 1336-45.
16. Aktogu S, Yorgancioglu A, Cirak K, *et al.* Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: A report of 5,480 cases. *Eur Respir J.* 1996 ; 9 : 2031-5.
17. Small PM, Schecter GF, Goodman PC, *et al.* Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1991 ; 324 : 289-94.
18. Patiala J. Initial tuberculous pleuritis in the Finnish armed forces in 1939-1945 with special reference to eventual postpleuritic tuberculosis. *Acta Tuberc Scand Suppl.* 1954 ; 36 : 1-57.
19. Pai M, Flores LL, Hubbard A, *et al.* Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2004 ; 4 : 6.
20. Kim HJ, Lee HJ, Kwon SY, *et al.* The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. *Chest.* 2006 ; 129 : 1253-8.
21. Stead WW, Eichenholz A, Stauss HK. Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous. *Am Rev Tuberc.* 1955 ; 71 : 473-502.
22. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, *et al.* Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ; 167 : 723-5.
23. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: Up-to-date imaging and management. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 ; 191 : 834-44.

24. Kosterink JG. Positron emission tomography in the diagnosis and treatment management of tuberculosis. *Curr Pharm Des.* 2011 ; 17 : 2875-880.
25. Warren JR, Bhattacharya M, De Almeida KN, *et al.* A minimum 5.0 ml of sputum improves the sensitivity of acid-fast smear for *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 161 : 1559-62.
26. Alisjahbana B, van Crevel R, Danusantoso H, *et al.* Better patient instruction for sputum sampling can improve microscopic tuberculosis diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 ; 9 : 814-7.
27. Khan MS, Dar O, Sismanidis C, *et al.* Improvement of tuberculosis case detection and reduction of discrepancies between men and women by simple sputum-submission instructions: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 ; 369 : 1955-60.
28. Nelson SM, Deike MA, Cartwright CP. Value of examining multiple sputum specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 1998 ; 36 : 467-9.
29. Craft DW, Jones MC, Blanchet CN, *et al.* Value of examining three acid-fast bacillus sputum smears for removal of patients suspected of having tuberculosis from the "airborne precautions" category. *J Clin Microbiol.* 2000 ; 38 : 4285-7.
30. Mathew P, Kuo YH, Vazirani B, Eng RH, Weinstein MP. Are three sputum acid-fast bacillus smears necessary for discontinuing tuberculosis isolation ? *J Clin Microbiol.* 2002 ; 40 : 3482-4.
31. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Poirier L, *et al.* Yield of smear, culture and amplification tests from repeated sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001 ; 5 : 855-60.
32. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum vs gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children : A prospective study. *Lancet.* 2005 ; 365 : 130-4.
33. Brown M, Varia H, Bassett P, *et al.* Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Clin Infect Dis.* 2007 ; 44 : 1415-20.
34. Conde MB, Soares SL, Mello FC, *et al.* Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis : Experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 162 : 2238-40.
35. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 ; 152 : 1570-4.
36. Aderaye G, Egziabher H, Aseffa A, Worku A, Lindquist L. Comparison of acid-fast stain and culture for *Mycobacterium tuberculosis* in pre- and post-bronchoscopy sputum and bronchoalveolar lavage in HIV-infected patients with atypical chest X-ray in Ethiopia. *Ann Thorac Med.* 2007 ; 2 : 154-7.
37. George PM, Mehta M, Dhariwal J, *et al.* Post-bronchoscopy sputum: Improving the diagnostic yield in smear negative pulmonary TB. *Respir Med.* 2011 ; 105 : 1726-31.
38. Rizvi N, Rao NA, Hussain M. Yield of gastric lavage and bronchial wash in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000 ; 4 : 147-51.
39. Crump JA, Reller LB. Two decades of disseminated tuberculosis at a university medical center: The expanding role of mycobacterial blood culture. *Clin Infect Dis.* 2003 ; 37 : 1037-43.
40. Crump JA, Morrissey AB, Ramadhani HO, *et al.* Controlled comparison of BacT/ALERT MB system, manual MYCO/F LYTIC procedure, and ISOLATOR 10 system for detection of *mycobacterium tuberculosis* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2011 ; 49 : 3054-7.
41. Crump JA, Ramadhani HO, Morrissey AB, *et al.* Bacteremic disseminated tuberculosis in sub-Saharan Africa: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 201 ; 55 : 242-50.
42. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, *et al.* Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ; 167 : 723-5.
43. Steingart KR, Henry M, Ng V, *et al.* Fluorescence vs conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2006 ; 6 : 570-81.
44. Cruciani M, Scarpato C, Malena M, *et al.* Meta-analysis of Bactec MGIT 960 and Bactec 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2004 ; 42 : 2321-5.

45. Carricajo A, Fonsale N, Vautrin AC, Aubert G. Evaluation of BacT/ALERT 3D liquid culture system for recovery of mycobacteria from clinical specimens using sodium dodecyl (lauryl) sulfate-NaOH decontamination. *J Clin Microbiol.* 2001 ; 39 : 3799-800.
46. Angeby KA, Werngren J, Toro JC, *et al.* Evaluation of the BacT/ALERT 3D system for recovery and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect.* 2003 ; 9 : 1148-52.
47. Piersimoni C, Scarparo C, Callegaro A, *et al.* Comparison of MB/BacT/ALERT 3D system with radiometric BACTEC system and Löwenstein-Jensen medium for recovery and identification of mycobacteria from clinical specimens: a multicenter study. *J Clin Microbiol.* 2001 ; 39 : 651-7.
48. Parrish N, Dionne K, Sweeney A, *et al.* Differences in time to detection and recovery of *Mycobacterium* spp. between the MGIT 960 and the BacT/ALERT MB automated culture systems. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 ; 63 : 342-5.
49. Falconi FQ, Suárez LI, López Mde J, Sancho CG. Comparison of the VersaTREK system and Löwenstein-Jensen medium for the recovery of mycobacteria from clinical specimens. *Scand J Infect Dis.* 2008 ; 40 : 49-53.
50. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, *et al.* Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010 ; 363 : 1005-15.
51. Piersimoni C, Scarparo C. Relevance of commercial amplification methods for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical samples. *J Clin Microbiol.* 2003 ; 41 : 5355-65.
52. Center for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 ; 58 : 7-10.
53. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2004 ; 4 : 761-76.
54. Sester M, Sotgiu G, Lange C, *et al.* Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2010 ; 37 : 100-11.
55. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008 ; 149 : 177-84.
56. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med.* 2008 ; 102 : 744-54.
57. Canetti G, Rist N, Grosset J. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions: Méthodologie, critères de résistance, résultats, interprétation. *Rev Tuberc. Pneumol.* 1963 ; 27 : 217-72.
58. Piersimoni C, Olivieri A, Benacchio L, Scarparo C. Current perspectives on drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex: The automated nonradiometric systems. *J Clin Microbiol.* 2006 ; 44 : 20-8.
59. Chedore P, Bertucci L, Wolfe J, *et al.* Potential for erroneous results indicating resistance when using the bactec MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J Clin Microbiol.* 2010 ; 48 : 300-1.
60. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 ; 13 : 1320-30.
61. Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the genotype MTBDRPLUS assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2007 ; 45 : 2635-40.
62. Lacoma A, García-Sierra N, Prat C, *et al.* GenoType MTBDRplus assay for molecular detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical samples. *J Clin Microbiol.* 2008 ; 46 : 3660-7.
63. Hauck Y, Fabre M, Vergnaud G, *et al.* Comparison of two commercial assays for the characterization of rpoB mutations in *Mycobacterium tuberculosis* and description of new mutations conferring weak resistance to rifampicin. *J Antimicrob Chemother.* 2009 ; 64 : 259-62.
64. Huang WL, Chen HY, Kuo YM, Jou R. Performance assessment of the GenoType MTBDRplus test and DNA sequencing in detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2009 ; 47 : 2520-4.

65. Anek-Vorapong R, Sinthuwattanawibool C, Podewils LJ, *et al.* Validation of the genotype MTBDRPLUS assay for detection of MDR-TB in a public health laboratory in Thailand. *BMC Infect Dis.* 2010 ; 10 : 123.
66. Bwanga F, Joloba ML, Haile M, *et al.* Evaluation of seven tests for the rapid detection of multidrug-resistant tuberculosis in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 ; 14 : 890-5.
67. Fabre M, Hauck Y, Pourcel C, *et al.* [Performances of the assay MTBDRplus(r) in the surveillance of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*]. *Pathol Biol (Paris).* 2010 ; 59 : 94-6.
68. Huyen MN, Tiemersma EW, Lan NT, *et al.* Validation of the GenoType MTBDRplus assay for diagnosis of multidrug resistant tuberculosis in South Vietnam. *BMC Infect Dis.* 2010 ; 10 : 149.
69. Minime-Lingoupou F, Pierre-Audigier C, Kassa-Kelembho E, *et al.* Rapid identification of multidrug-resistant tuberculosis isolates in treatment failure or relapse patients in Bangui, Central African Republic. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 ; 14 : 782-5.
70. Al-Mutairi NM, Ahmad S, Mokaddas E. Performance comparison of four methods for detecting multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 ; 15 : 110-5.
71. Scott LE, McCarthy K, Gous N, *et al.* Comparison of Xpert MTB/RIF with other nucleic acid technologies for diagnosing pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting: a prospective study. *PLoS Med.* 2011 ; 8 : e1001061.
72. Brossier F, Veziris N, Truffot-Pernot C, *et al.* Performance of the genotype MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampin and isoniazid in strains of *Mycobacterium tuberculosis* with low- and high-level resistance. *J Clin Microbiol.* 2006 ; 44 : 3659-64.
73. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, *et al.* Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet.* 2011 ; 377 : 1495-505.
74. Ioannidis P, Papaventsis D, Karabela S, *et al.* Cepheid GeneXpert MTB/RIF assay for *Mycobacterium tuberculosis* detection and rifampin resistance identification in patients with substantial clinical indications of tuberculosis and smear-negative microscopy results. *J Clin Microbiol.* 2011 ; 49 : 3068-70.
75. Brossier F, Veziris N, Jarlier V, Sougakoff W. Performance of mtbdr plus for detecting high/low levels of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to isoniazid. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 ; 13 : 260-5.
76. Richter E, Rusch-Gerdes S, Hillemann D. Drug-susceptibility testing in TB : Current status and future prospects. *Expert Rev Respir Med.* 2009 ; 3 : 497-510.
77. Supply P, Lesjean S, Savine E, *et al.* Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units. *J Clin Microbiol.* 2001 ; 39 : 3563-71.
78. Fraisse P. [Diagnosis of latent tuberculous infections (healthy, currently or potentially immunocompromised subjects)]. *Rev Mal Respir.* 2012 ; 29 : 277-318.
79. Rose DN, Schechter CB, Adler JJ. Interpretation of the tuberculin skin test. *J Gen Intern Med.* 1995 ; 10 : 635-42.
80. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS board of directors, July 1999. This is a joint statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for disease control and prevention (CDC). This statement was endorsed by the council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 161 : S221-247.
81. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection — United States, 2010. *Morbidity and mortality weekly report.* 2010 ; 59 : 1-28.
82. Lew WJ, Jung YJ, Song JW, *et al.* Combined use of QUANTIFERON-TB Gold assay and chest computed tomography in a tuberculosis outbreak. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 ; 13 : 633-9.
83. Kik SV, Franken WP, Mensen M, *et al.* Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur Respir J.* 2010 ; 35 : 1346-53.
84. Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, *et al.* Use of the QUANTIFERON-TB Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 ; 14 : 819-27.

85. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review : T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008 ; 149 : 177-84.
86. Diel R, Goletti D, Ferrara G, *et al.* Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011 ; 37 : 88-99.
87. Mitchison DA. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 ; 171 : 699-706.
88. McCune RM, Jr., Tompsett R, McDermott W. The fate of Mycobacterium tuberculosis in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique. II. The conversion of tuberculous infection to the latent state by the administration of pyrazinamide and a companion drug. *J Exp Med.* 1956 ; 104 : 763-802.
89. Zhang Y, Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: A review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003 ; 7 : 6-21.
90. Hu Y, Coates AR, Mitchison DA. Sterilising action of pyrazinamide in models of dormant and rifampicin-tolerant Mycobacterium tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 ; 10 : 317-22.
91. British Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal.* 1948 ; 2 : 769-83.
92. Medical Research Council. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid : a medical research council investigation. *Br Med J.* 1950 ; 2 : 1073-85.
93. Crofton J. Sputum conversion and the metabolism of isoniazid. *Am Rev Tuberc.* 1958 ; 77 : 869-71.
94. British Medical Research Council. Long-term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitation : A report to the medical research council by their tuberculosis chemotherapy trial committee. *Tuber Lung Dis.* 1962 ; 43 : 201-19.
95. East African / British Medical Research Councils Study. Results at 5 years of a controlled comparison of a 6-month and a standard 18-month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1977 ; 116 : 3-8.
96. Roussel G, Bernadou M, Cheminat JC, *et al.* [Long-term results of a trial of short-term chemotherapy. French study 6.9.12]. *Rev Fr Mal Respir.* 1983 ; 11 : 847-57.
97. British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report : results during the 24 months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis.* 1982 ; 126 : 460-2.
98. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21 : effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med.* 1990 ; 112 : 397-406.
99. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1979 ; 119 : 579-85.
100. East African / British Medical Research Councils Study. Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. Second report of the 4th study. East African/British Medical Research Councils Study. *Am Rev Respir Dis.* 1981 ; 123 : 165-70.
101. Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, *et al.* Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 ; 169 : 421-6.
102. Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, *et al.* Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 ; 180 : 273-80.
103. Conde MB, Efron A, Loredó C, *et al.* Moxifloxacin vs ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet.* 2009 ; 373 : 1183-9.
104. Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, *et al.* A phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 ; 12 : 128-38.
105. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, *et al.* Moxifloxacin vs ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 174 : 331-8.
106. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1987 ; 136 : 1339-42.

107. Nolan CM, Goldberg SV. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002 ; 6 : 952-8.
108. Babu Swai O, Aluoch JA, Githui WA, *et al.* Controlled clinical trial of a regimen of two durations for the treatment of isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* 1988 ; 69 : 5-14.
109. Hong Kong Chest Service / British Medical research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. The results up to 30 months. *Am Rev Respir Dis.* 1977 ; 115 : 727-35.
110. Organisation WH. Guidelins for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis : 2011 update. 2011.
111. Veziris N, Ibrahim M, Lounis N, *et al.* Sterilizing activity of second-line regimens containing TMC207 in a murine model of tuberculosis. *PLoS One.* 2011 ; 6 : e17556.
112. Veziris N, Truffot-Pernot C, Aubry A, *et al.* Fluoroquinolone-containing third-line regimen against *Mycobacterium tuberculosis* in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 ; 47 : 3117-22.
113. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, *et al.* Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 182 : 684-92.
114. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, *et al.* Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *Jama.* 1994 ; 271 : 698-702.
115. Fraisse P. Traitement des infections tuberculeuses latentes. *Rev Mal Respir.* 2012 ; 29 : 579-600.
116. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc.* 1970 ; 26 : 28-106.
117. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis.* 1962 ; 85 : 490-510.
118. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Small F. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 1999 : Art. No.: CD001363.
119. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, *et al.* A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-case Western reserve university research collaboration. *N Engl J Med.* 1997 ; 337 : 801-8.
120. Gordin FM, Matts JP, Miller C, *et al.* A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry beirn community programs for clinical research on AIDS. *N Engl J Med.* 1997 ; 337 : 315-20.
121. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, *et al.* Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: Results of a randomized controlled trial. *Aids.* 1997 ; 11 : 875-82.
122. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, *et al.* Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *Aids.* 1998 ; 12 : 2447-57
123. Fitzgerald DW, Severe P, Joseph P, *et al.* No effect of isoniazid prophylaxis for purified protein derivative-negative HIV-infected adults living in a country with endemic tuberculosis: results of a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 ; 28 : 305-7.
124. Rivero A, Lopez-Cortes L, Castillo R, *et al.* [Randomized trial of three regimens to prevent tuberculosis in HIV-infected patients with anergy]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003 ; 21 : 287-92.
125. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, *et al.* Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: Randomised controlled trial. *Bmj.* 2007 ; 334 : 136.
126. Madhi SA, Nachman S, Violarì A, *et al.* Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 21-31.
127. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, *et al.* New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 11-20.
128. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, *et al.* Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 2155-66.
129. Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child.* 1998;78:169-171
130. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, *et al.* The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone vs 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis.* 2007 ; 45 : 715-22.

-
131. Pitman R, Jarman B, Coker R. Tuberculosis transmission and the impact of intervention on the incidence of infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002 ; 6 : 485-91.
 132. Hill AN, Becerra JE, Castro KG. Modelling tuberculosis trends in the USA. *Epidemiol Infect.* 2012 : 1-11
 133. Cattamanchi A, Hopewell PC, Gonzalez LC, *et al.* A 13-year molecular epidemiological analysis of tuberculosis in San Francisco. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 ; 10 : 297-304.
 134. Wells WF On air-borne infection. Study II. Droplets and droplets nuclei. *Am J Hyg.* 1934 ; 20 : 611-8.
 135. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, *et al.* Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: Comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis.* 1962;85:511-525
 136. Wan GH, Lu SC, Tsai YH. Polymerase chain reaction used for the detection of airborne *Mycobacterium tuberculosis* in health care settings. *Am J Infect Control.* 2004 ; 32 : 17-22.
 137. Tung Y, Hu SC, Tsai TI, Chang IL. An experimental study on ventilation efficiency of isolation room. *Building and Environment.* 2009 ; 44 : 271-9.
 138. Kamat SR, Dawson JJ, Devadatta S, *et al.* A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period in close family contacts in south india. *Bulletin of the World Health Organization.* 1966 ; 34 : 517-32.
 139. Riley RL, Moodie AS. Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis in inner city homes. *Am Rev Respir Dis.* 1974 ; 110 : 810-2.
 140. Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H. Infectivity of sputum-positive tuberculous patients on chemotherapy. *Am Rev Respir Dis.* 1974 ; 109 : 323-30.
 141. Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculosis patients on chemotherapy. *Am Rev Respir Dis.* 1973 ; 108 : 799-804.
 142. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, *et al.* Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pretreatment and positive smears post-treatment. *Am Rev Respir Dis.* 1984 ; 129 : 264-8.
 143. Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, *et al.* Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: Predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med.* 2006 ; 144 : 650-9.
 144. Oursler KK, Moore RD, Bishai WR, *et al.* Survival of patients with pulmonary tuberculosis: Clinical and molecular epidemiologic factors. *Clin Infect Dis.* 2002 ; 34 : 752-9.
-

