
UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° 189

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. de Pneumologie

PAR

KASSEGNE Loïc Bayédjé

Né le 14 Septembre 1990, à Paris 18ème

**Etat des lieux de la tuberculose dans le Bas-Rhin à l'ère de la pré-éradication de la tuberculose :
une étude rétrospective sur 8 ans**

Président de thèse : Monsieur le Professeur De BLAY Frédéric, Professeur

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur FRAISSE Philippe

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° 189

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. de Pneumologie

PAR

KASSEGNE Loïc Bayédjé

Né le 14 Septembre 1990, à Paris 18ème

**Etat des lieux de la tuberculose dans le Bas-Rhin à l'ère de la pré-éradication de la tuberculose :
une étude rétrospective sur 8 ans**

Président de thèse : Monsieur le Professeur De BLAY Frédéric, Professeur

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur FRAISSE Philippe



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Asseuseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
 DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01	Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03	Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01	Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirk	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04	Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02	Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirk	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOICHOT Bernard P0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01	Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRPô CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01	Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LANGER Bruno P0091	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie PO196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01	Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	---	--------------------------

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01	Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAIS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie -virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02	Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03	Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	-------	------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGNER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)*
BERTHEL Marc (Gériatrie)
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Il est difficile de rédiger cette page, tant de personnes ayant contribué, de près ou de loin, à ma formation médicale. Je tiens cependant à remercier tout particulièrement :

Au Dr Fraisse, pour tout ce que vous avez fait et faites encore pour moi, pour avoir accepté de diriger ma thèse d'exercice, pour toutes les heures passées à la relire. J'espère, un jour, être digne de votre enseignement.

Ma famille, en particulier mon père (Jacques), ma mère (Eudoxie), mon petit frère (Jean-Luc), mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines, l'ensemble de la famille à Lomé, notamment mon grand-père : vous avez été présents depuis le tout début, et m'avez soutenu contre vents et marées. Cette thèse est aussi votre récompense. Merci infiniment.

A mes compagnons d'internat, en particulier mes camarades de promotion Edouard, Thibault, Vivien et Christophe : vous avoir eu comme collègues pendant ces années fut une bénédiction.

A Karima et à l'ensemble de la famille Bekraoui-Van der Sterren et Van Doren (Wilmie, Samira, Yasmina, Amal, Ralf, Wouter, Aimée) : le soutien et l'affection que vous m'avez témoignés, et que vous me témoignez encore, me touche énormément. Dank jullie allemaal voor het anmoedigen tijdens alle die jaren.

A mes maîtres, qui ont partagé leur connaissance et leur savoir-faire médical, malgré les journées longues et difficiles, particulièrement, au Pr Quoix, au Pr De Blay, au Pr Kessler, au Dr Mennequier, au Dr Matau, au Dr Leduc, au Dr Metz-Favre, au Dr Molard, au Dr Khayat, au Dr Canuet, au Dr Hirschi, au Dr Degot, au Dr Leclercq, au Dr Riou, au Dr Chatron, au Dr Schuller, au Dr Schutz, au Dr Renaud-Picard, au Pr Charlux, au Dr Barnig, au Dr Philippe et à l'ensemble de l'équipe de pneumologie de Pontoise (Dr Gosset, Dr Boitiaux, Dr Sénéchal, Dr Pham, Dr Sonigbe), au Pr Meziani et à l'ensemble de l'équipe de réanimation médicale, au Pr Hansmann et l'ensemble de l'équipe de maladies infectieuses (Dr Argémi, au Dr Lefebvre, au Dr Martin et au Dr Ruch), au Pr Weber, au Dr Rondeau et au Dr Gavand du pôle SMO, au Dr Limacher et l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale d'onco-hématologie de Colmar, au Dr Schramm et au Dr Koebel du laboratoire de bactériologie des HUS : Merci infiniment pour votre pédagogie, j'espère, un jour, en être digne.

A tout ceux qui, de près ou de loin, m'ont aidé pour la rédaction de la thèse : au Dr Laurent et aux infirmières du CLAT 67, au Dr Severac et au Dr Lefebvre de l'équipe de biostatistiques des HUS, ainsi qu'au docteur LEFEVRE du département d'information médicale.

Enfin, à toutes les personnes que j'ai croisé au cours de mon internat.

Abréviations et glossaire

ALD : Affection de Longue Durée

APR : Appareil de Protection Respiratoire

BAAR : Bacilles Acido Alcoolo Résistants

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

DOTS : Directed Observed Treatment Strategy

EBA : Early Bactericidal Activity

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EM : Examen Microscopique

EMB : Ethambutol.

FQ : Fluoroquinolone

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IDR : Intra Dermo Réaction

IGRA : Interferon Gamma Release Assay

INH : Isoniazide

ITL : Infection Tuberculeuse Latente

LAM : Lipoarabinomannane

MDR : MultiDrugResistant

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PADA : Plateforme d'Accueil des Demandeurs d'Asile

PCR : Polymerase Chain Reaction

PZA : Pyrazinamide.

RIF : Rifampicine.

SDF : Sans Domicile Fixe

SM : Streptomycine.

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

XDR : UltraDrugResistant

CADA : Centre d'Accueil de Demandeurs d'Asile

CLAT : Centre de Lutte Anti Tuberculeuse

DO : Déclaration Obligatoire

Table des matières

Abréviations et glossaire.....	5
Table des matières.....	6
Table des matières des figures.....	14
Table des matières des tableaux.....	20
I. Introduction.....	22
II. Étude	24
1. Objectifs.....	24
2. Matériel et méthode	24
3. Analyses statistiques	27
4. Approbation éthique	27
5. Résultats.....	28
5.1. Caractéristiques socio-démographiques.....	29
5.2. Facteurs de vulnérabilité et comorbidités	42
5.3. Maladie.....	52
5.4. Prise en charge.....	68
III. Bactériologie de la tuberculose	93
1. Génome de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.....	93
2. Paroi	94
2.1. Membrane cellulaire ⁹	95
2.2. Membrane plasmique ¹⁴	95
2.3. Capsule.....	96
3. Métabolisme du bacille	96
3.1. Métabolisme aérobie des bacilles tuberculeux ¹⁸	96

3.2.	Le métabolisme des bacilles quiescents	97
4.	Résistance naturelle	99
5.	Espèces du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	99
6.	Typage.....	100
7.	Souche <i>Beijing</i>	102
8.	Diagnostic	103
8.1.	Prélèvements.....	103
8.2.	Examen direct (ED) (microscopique)	104
8.3.	Culture ⁷⁴	107
8.4.	PCR	109
9.	Antibiogramme	111
1.	Phénotypique	111
2.	Génotypique ⁹⁴	114
IV.	Histoire naturelle de la tuberculose.....	119
1.	Les mécanismes de défense contre les mycobactéries	119
2.	Mécanisme d'échappement de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	120
3.	Le granulome ^{108,109}	122
4.	Le rôle des lymphocytes T régulateurs ¹¹¹	123
5.	La voie TH17	124
6.	Conséquences pour les immunodiagnostic de l'infection tuberculeuse.	125
V.	Epidémiologie de la tuberculose	126
1.	Epidémiologie mondiale ¹¹²	126
2.	Epidémiologie française.....	131
3.	Epidémiologie de la tuberculose en Alsace	133
4.	Epidémiologie de la tuberculose à bacilles multirésistants	136

5.	Facteurs de risque de tuberculose	137
5.1.	Immunodépression	137
5.2.	Tabagisme	139
5.3.	Alcoolisme	140
5.4.	Toxicomanie intraveineuse	140
5.5.	Diabète.....	141
5.6.	Personnels de santé.....	141
5.7.	Conditions socio-économiques précaires	142
5.8.	Silicose	143
5.9.	Tuberculose et transplantation	143
5.10.	Insuffisance rénale chronique	144
5.11.	La tuberculose et les mouvements migratoires	144
5.12.	Autres populations à risque	146
5.13.	La tuberculose et la protection sociale.....	146
6.	Facteurs de risque de la tuberculose à bacilles multirésistants	147
VI.	Hygiène ²⁶⁷	148
1.	Transmission de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	148
2.	Précautions complémentaires air ²⁶⁷	152
3.	Isolement géographique.....	154
4.	Modalités des précautions complémentaires air.....	154
VII.	Clinique de la tuberculose	156
1.	Tuberculose thoracique ^{311,312}	156
2.	Tuberculoses extrapulmonaires	162
2.1.	Ganglionnaire extra-thoracique ³²⁹	162
2.2.	Génito-urinaire ^{335,336}	163

2.3.	Ostéo articulaire ³⁴⁶	164
2.4.	Neuro méningé ³⁵²	166
2.5.	Formes pariétales	168
2.6.	Hépatique	169
2.7.	Splénique	169
2.8.	Intestinale	170
2.9.	ORL	171
2.10.	Péritonéale	172
2.11.	Ophthalmique	173
VIII.	Traitement	176
1.	Histoire	176
1.1.	Sanatorium	176
1.2.	Sanasocrysine ^{384,385}	176
1.3.	Collapsothérapie ^{386,387}	177
2.	Chimiothérapie	179
2.1.	Histoire ³⁸⁹	179
2.2.	Rationnel de la multithérapie	180
2.3.	Les antituberculeux de première ligne	184
2.4.	Les antibiotiques de seconde intention	191
3.	Tuberculose et chirurgie ⁶⁰⁷	213
3.1.	La chirurgie pour le diagnostic de tuberculose	214
3.2.	La chirurgie pour le traitement de la tuberculose	215
3.3.	La chirurgie pour les bronchectasies séquellaires	216
3.4.	La chirurgie en cas d'hémoptyisie massive	216
3.5.	La chirurgie des complications tuberculeuses pleurales	216

4.	Les schémas thérapeutiques	217
4.1.	But du traitement	217
4.2.	Schéma recommandé	218
4.3.	Autres schémas	218
4.4.	Bilan initial et suivi.....	219
4.5.	Patients à risque de rechute et leur prise en charge	220
4.6.	Comment prendre en charge une interruption de traitement	220
4.7.	Les formes combinées	221
4.8.	Gestion des effets secondaires les plus courants	221
4.9.	La durée de traitement en fonction de la localisation	227
4.10.	Traitement antituberculeux et insuffisance rénale	229
4.11.	Traitement antituberculeux et maladie hépatique chronique	229
4.12.	Le traitement de la tuberculose chez les patients atteints du VIH ⁶³⁶	230
4.13.	Cas particulier de <i>Mycobacterium bovis</i> ²⁸⁸	233
5.	Prise en charge de la tuberculose résistante	234
5.1.	Définition.....	234
5.2.	But de la prise en charge.....	234
5.3.	Principes.....	234
5.4.	Le cas particulier de la résistance isolée à l'isoniazide.....	236
5.5.	La place de la chirurgie	237
5.6.	Surveillance du traitement	237
5.7.	Pronostic.....	237
5.8.	Situations particulières	239
IX.	Vaccination et tuberculose	242
1.	L'histoire du vaccin BCG ⁶⁸⁹	242

2.	Comment agit le vaccin BCG	242
3.	Efficacité du vaccin BCG	244
4.	Les autres vaccins non-BCG	244
5.	Couverture vaccinale par le BCG	245
6.	Changement de politique vaccinale concernant le BCG	245
7.	Modalités de vaccination ⁷⁰²	246
X.	Filières de soins et tuberculose.....	248
1.	La lutte anti tuberculeuse.....	248
1.1.	En France	248
1.2.	Dans le monde.....	249
1.3.	Déclaration obligatoire	250
2.	Les différentes couvertures sociales en France, en dehors du régime général.....	251
2.1.	La PUMa	251
2.2.	CMUc	251
2.3.	L'Aide médicale de l'Etat	252
2.4.	Procédure des soins urgents	252
3.	ALD 29	253
3.1.	Définition.....	253
3.2.	Prestations.....	253
4.	Issue de traitement	254
5.	Circonstances diagnostiques	255
6.	Le dépistage	256
7.	Enquête autour d'un cas ⁷²⁰	257
7.1.	Généralités	258
7.2.	Modalités de l'enquête autour du cas	259

7.3.	Enquête autour d'un cas et génotypage moléculaire.....	261
7.4.	Enquête autour d'un cas et tuberculose résistante.....	261
8.	Tuberculose et maladie professionnelle ⁷²¹⁻⁷²³	261
8.1.	Réglementation.....	261
8.2.	Dépistage de la tuberculose chez le personnel soignant.....	262
9.	Coût de l'hospitalisation pour une tuberculose.....	264
XI.	La tuberculose dans la population pédiatrique.....	266
1.	Epidémiologie.....	266
2.	Transmission.....	266
3.	Pathogénie chez l'enfant ⁷²⁸	267
4.	Les manifestations cliniques ⁷²⁸	268
5.	Le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant.....	270
6.	Le traitement de la tuberculose chez l'enfant.....	272
XII.	Discussion.....	274
1.	Caractéristiques socio-épidémiologiques.....	274
1.1.	Démographie et ses conséquences.....	274
1.2.	Tuberculose à bacilles multirésistants.....	275
1.3.	Tuberculose et migrations.....	275
1.4.	Autres populations.....	277
2.	Facteurs de vulnérabilité, de protection et comorbidités.....	278
2.1.	Tabagisme.....	278
2.2.	Les immunodépressions.....	279
2.3.	La coinfection VHB et VHC.....	279
2.4.	La vaccination par le BCG.....	279
3.	Données cliniques, diagnostic.....	280

3.1.	Localisation de la maladie et symptômes	280
3.2.	Diagnostic bactériologique.....	281
3.3.	Circonstances du diagnostic – délai de mise sous traitement	282
4.	Traitements.....	286
4.1.	Modalités du traitement.....	286
4.2.	Selon la forme clinique.....	287
4.3.	Selon les résistances.....	287
4.4.	La survenue d’effets indésirables.....	287
5.	Prise en charge et filières de soins	288
5.1.	Couverture sociale.....	289
5.2.	Les filières de soins.....	290
5.3.	Les précautions complémentaires air	290
5.4.	Les issues de traitement	291
6.	Forces et limites.....	292
XIII.	Conclusion	293
XIV.	Bibliographie	297

Table des matières des figures

Figure 1 : Flow chart de l'étude. Légende : TM : Tuberculose maladie. TB : Tuberculose.	28
Figure 2 : nombre de cas/an, en histogramme.	29
Figure 3 : évolution des cas pédiatriques en fonction des années.	29
Figure 4 : distribution de l'âge parmi les personnes tuberculeuses.	30
Figure 5 : origine géographique des cas de tuberculoses non nés en France.	31
Figure 6 : évolution du lieu de naissance des cas de tuberculose, en fonction de l'année, en pourcentage.	31
Figure 7 : Distribution des cas de tuberculose en fonction de l'âge et du lieu d'origine.	32
Figure 8 : distribution des cas de tuberculoses chez les migrants, en fonction du délai d'arrivée.	33
Figure 9 : distribution des cas de tuberculose, chez les migrants, en fonction du lieu de naissance et du délai depuis l'arrivée en France.	33
Figure 10 : délai de survenue de la tuberculose depuis l'arrivée en France.	35
Figure 11 : distribution du délai de survenue de la tuberculose depuis le dernier voyage en pays de forte incidence tuberculeuse, chez des patients nés à l'étranger (n= 166).	36
Figure 12 : couverture sociale chez les cas de tuberculose, en pourcentage.	37
Figure 13 : lieu de naissance des cas de tuberculose sans couverture sociale à la prise en charge initiale.	38
Figure 14 : praticien à l'initiative de l'affection longue durée, en pourcentage.	39
Figure 15 : évolution de l'initiative de l'ALD par le CLAT, par année, en pourcentage.	39
Figure 16 : facteurs de vulnérabilité à la tuberculose, en pourcentage.	42
Figure 17 : vaccination par le BCG en fonction de la tranche d'âge (n = 312).	43
Figure 18 : vaccination par le BCG en fonction de l'âge, chez les personnes nées en France (n = 114).	43
Figure 19 : distribution de la vaccination par le BCG parmi les cas pédiatriques.	44
Figure 20 : distribution des cas vaccinés par le BCG, par tranche d'âge.	45
Figure 21 : distribution des cas vaccinés par le BCG, par lieu d'origine.	46
Figure 22 : sérologies virales, en pourcentage.	46
Figure 23 : évolution de la documentation de la sérologie hépatite B, au cours des années.	47
Figure 24 : évolution de la documentation de la sérologie VHC au cours des années.	48
Figure 25 : évolution de la documentation de la sérologie VIH au cours des années.	48
Figure 26 : facteurs de risque de coinfection par VHB, après analyse multivariée.	49

Figure 27 : facteurs de risque d'infection par le VHC, en pourcentage	50
Figure 28 : proportion de PCR de type GeneXpert MTB/RIF, en fonction du temps.....	57
Figure 29 : structure de prise en charge réalisant la PCR GeneXpert, en pourcentage	58
Figure 30 : évolution du type de PCR au cours du temps, aux HUS.....	59
Figure 31 : évolution de la PCR pour les formes pulmonaires, en pourcentage.....	59
Figure 32 : profil de sensibilité des cas de tuberculose, en pourcentage (n = 399)	60
Figure 33 : nombre de cas à bacilles multirésistants, par année.....	62
Figure 34 : nombre de molécules par schéma thérapeutique des cas à bacilles multirésistants (n = 22)	62
Figure 35 : répartition des circonstances diagnostiques de la tuberculose maladie.....	64
Figure 36 : évolution du nombre de cas diagnostiqués par dépistage, par année	64
Figure 37 : circonstances diagnostiques de la tuberculose, en fonction de l'âge	65
Figure 38 : circonstances diagnostiques en fonction de l'âge, chez les cas pédiatriques.....	66
Figure 39 : circonstances diagnostiques chez les migrants, par rapport au délai d'arrivée en France, en pourcentage	66
Figure 40 : fréquence des symptômes associés à la tuberculose	67
Figure 41 : praticien traitant initial des cas de tuberculoses, en pourcentage.....	68
Figure 42 : structure de prise en charge des cas de tuberculose	68
Figure 43 : transfert en SSR au cours des années.....	69
Figure 44 : déterminants du transfert en SSR, après analyse multivariée.	71
Figure 45 : déterminants de la durée d'hospitalisation en centre hospitalier supérieur à la moyenne, en jours, après analyse multivariée.	72
Figure 46 : évolution de l'isolement des formes pulmonaires, par année.....	74
Figure 47 : délais de mise sous traitement parmi les cas pédiatrique diagnostiqués au décours d'un recours spontané au système de santé, en jours	75
Figure 48 : facteurs de risque d'augmentation du délai lié au patient, en jours, après analyse multivariée.....	76
Figure 49 : facteurs d'allongement du délai lié au système de santé, en jours, après analyse multivariée	78
Figure 50 : motif de non-conformité des traitements initiaux des cas de tuberculoses, en pourcentage.....	79
Figure 51 : non-conformité et problèmes de posologie, en pourcentage.....	79
Figure 52 : distribution des cas de tuberculose ayant eu des effets indésirables selon l'âge	82
Figure 53 : profil de tolérance du traitement antituberculeux et proportion des intolérances graves.....	82

Figure 54 : type d'intolérance, en pourcentage	83
Figure 55 : histogramme, intolérance et antituberculeux responsable. PZA : Pyrazinamide. INH : Isoniazide. EMB : Ethambutol. RIF : Rifampicine.	83
Figure 56 : facteurs de risque d'intolérance au traitement antituberculeux, après analyse multivariée, en pourcentage (n = 207)	85
Figure 57 : facteurs de risque d'intolérance hépatique, après analyse multivariée, en pourcentage.	86
Figure 58 : facteurs de risque potentiels d'inobservance thérapeutique après analyse multivariée, en pourcentage.	87
Figure 59 : distribution des cas inobservants en fonction de l'âge	88
Figure 60 : issues de traitement réalisées, en fonction de l'année, en pourcentage.....	89
Figure 61 : résultat de l'issue de traitement, en pourcentage, en fonction de l'année.....	90
Figure 62 : causes des issues de traitement défavorable (n= 58).....	90
Figure 63 : évolution du pourcentage de perdus de vue parmi les issues de traitement défavorables, par année .	91
Figure 64 : génome circulaire de Mycobacterium tuberculosis ⁵	93
Figure 65: schéma de la paroi de Mycobacterium tuberculosis ⁷	94
Figure 66: la chaîne de transport d'électron de Mycobacterium tuberculosis ¹⁹	96
Figure 67 : états métaboliques de Mycobacterium tuberculosis en fonction de la concentration d'oxygène ²³	97
Figure 68 : principes de la coloration de Ziehl Neelsen pour la mise en évidence des BAAR ⁸²	105
Figure 69 : bacilles acido alcool résistants à la coloration de Ziehl Neelsen objectif x100, évocateur de bacilles tuberculeux. Avec l'aimable autorisation du Dr Schramm.	106
Figure 70 : bacilles acido alcool résistants au microscope optique objectif x25 ou x40, à la coloration à l'auramine, évocateur de bacilles tuberculeux. Avec l'aimable autorisation du Dr Schramm.	107
Figure 71 : aspect en corde des bacilles acido alcool résistants, très évocateur de bacilles tuberculeux. Avec l'aimable autorisation du Dr Schramm.	108
Figure 72 : processus schématisé de la PCR GeneXpert® MTB/RIF ⁸⁵	110
Figure 73 : antibiogramme phénotypique par méthode des proportions. De gauche à droite : témoin, tube contenant de la streptomycine et tube contenant de l'isoniazide. La persistance de colonies dans le tube contenant la streptomycine signe la résistance de la souche. Avec l'autorisation du Dr Schramm.....	112
Figure 74 : mise en évidence de la résistance moléculaire à l'isoniazide : schéma sans et avec résistance à l'isoniazide +/- à la rifampicine, MTBDRPlus, Hain Lifescience ⁹⁷	115

Figure 75 : différence entre le Genotype MTBDRsl 1.0 et 2.0, Hain Lifescience ⁹⁷	116
Figure 76 : mécanisme de fonctionnement de GeneXpert, gène rpoB et hybridation des sondes (brochure Cepheid®).....	116
Figure 77 : sondes à balise, utilisé dans la PCR en temps réel ⁹⁸	117
Figure 78 : présence de Mycobacterium tuberculosis, absence et présence de mutation de résistance à la rifampicine ⁹⁹	117
Figure 79 : cycle naturel de la tuberculose.....	119
Figure 80 : mécanismes d’internalisation et d’échappement de Mycobacterium tuberculosis au niveau macrophagique ¹⁰⁵	120
Figure 81 : formation du granulome tuberculeux, de la phase initiale à la phase d’échappement ¹⁰⁸	122
Figure 82 : coupe histologique, lésion tuberculeuse caséo-folliculaire ¹¹⁰	123
Figure 83 : rôle des lymphocytes T régulateurs dans l’immunité anti-tuberculeuse ¹¹¹	124
Figure 84 : incidence estimée de la tuberculose en 2017, pour les pays ayant plus de 100 000 cas/an ¹¹²	126
Figure 85 : incidence estimée de la tuberculose dans le monde entier, en 2017 ¹¹²	127
Figure 86 : prévalence estimée de la coinfection TB-VIH, en 2017 ¹¹²	128
Figure 87 : évolution au cours du temps de l’incidence de la tuberculose, par région OMS, entre 2000 et 2017 ¹¹²	128
Figure 88 : mortalité estimée liée à la tuberculose, en 2017 ¹¹²	130
Figure 89 : proportion de cas à bacilles multirésistants, des nouveaux cas de tuberculose, par an ¹¹²	130
Figure 90 : évolution du taux de déclaration de tuberculose en France, entre 1972 et 2017 ¹¹³	132
Figure 91 : évolution de l’incidence de la tuberculose dans le Grand-Est, entre 2001 et 2015, et comparaison avec l’évolution de l’incidence nationale. Données issues de Santé Publique France.	133
Figure 92 : Distribution des cas de tuberculose par classe d’âge, en fonction de leur lieu de naissance, en 2017. Données issues de Santé Publique France.....	134
Figure 93 : évolution du nombre de cas de tuberculose déclarés par les départements constituant la région Grand-Est.....	134
Figure 94 : nombre de cas de tuberculoses déclarés par département de la région Grand-Est, sur la durée 2011-2017.....	135
Figure 95 : évolution des cas de tuberculose à bacilles multirésistants en France ⁶¹	136

Figure 96 : : évolution de la proportion de cas de tuberculoses à bacilles multirésistants en France, entre 1992 et 2017 ⁶¹	137
Figure 97 : illustration de l'intérêt des appareils de protection respiratoire, dans la prise en charge de cas tuberculeux ³⁰⁵	153
Figure 98 : Micronodules et nodules à contours mal définis, légère rétraction du lobe supérieur droit. En faveur d'une tuberculose maladie active.	158
Figure 99 : Adénopathie médiastinale associé à une opacité pulmonaire nodulaire péri-hilaire, évocatrice d'une primo-infection tuberculeuse chez une adulte.....	159
Figure 100 : scanner thoracique, le même patient. Caverne du lobe supérieur droit, à parois épaisses, associée à des micronodules en « arbre en bourgeon ». Aspect évocateur d'une tuberculose pulmonaire active.....	160
Figure 101 : Appareil de Küss, servant à réaliser les pneumothorax thérapeutiques ³⁸⁸	177
Figure 102 : bases microbiologiques du schéma antituberculeux. D'après le cours du Pr Veziris « Bases microbiologiques du traitement antituberculeux »	180
Figure 103 : schéma expliquant comment peut survenir l'émergence d'un clone résistant à la rifampicine. D'après le cours du Pr Veziris « Bases microbiologiques du traitement antituberculeux »	182
Figure 104 : structure moléculaire du pyrazinamide	184
Figure 105 : structure moléculaire de l'isoniazide	185
Figure 106 : structure moléculaire de l'éthambutol	187
Figure 107 : structure moléculaire de la rifampicine.....	188
Figure 108 : structure moléculaire de la capréomycine.....	197
Figure 109 : structure moléculaire de l'acide para-amino-salicylique (PAS).....	198
Figure 110 : structure moléculaire de la cyclosérine.....	199
Figure 111 : structure moléculaire de l'éthionamide	201
Figure 112 : structure moléculaire de la clofazimine	202
Figure 113 : structure moléculaire du linézolide.....	204
Figure 114 : structure moléculaire du délamanide	207
Figure 115 : structure moléculaire de la bédaquiline	210
Figure 116 : nouveaux antituberculeux en cours d'étude, mise à jour en mars 2019.....	213
Figure 117 : schéma décrivant l'évolution moléculaire des souches de BCG ⁶⁹²	243
Figure 118 : projection souhaitée de l'évolution de la tuberculose dans le monde entier, à l'horizon 2035 ⁷⁰³ ..	249

Figure 119 : le portail de la future e-DO.....	251
Figure 120 : cas déclarés de tuberculose-maladie selon le contexte du diagnostic en 2015. Issu des données de déclaration obligatoire exploitées par Santé Publique France.....	255
Figure 121 : algorithme de dépistage des sujets contact d'un cas index ⁷²⁰	259
Figure 122 : tableau n°40 des maladies professionnelles pour la tuberculose et les mycobactéries atypiques ...	263
Figure 123 : complexe primaire d'inoculation au niveau du lobe moyen, associé à des adénopathies médiastinales, chez un enfant de 4 mois.	269

Table des matières des tableaux

Tableau 1 : variables indépendantes recueillies dans l'étude.....	25
Tableau 2 : caractéristiques des cas de tuberculoses sans couverture sociale à la prise en charge initiale.....	38
Tableau 3 : caractéristiques des cas de tuberculose ayant rapporté être personnel de santé (n = 36).....	41
Tableau 4 : proportion des différentes localisations extra-thoraciques tuberculeuses.....	52
Tableau 5 : rendement des différentes modalités diagnostiques de la tuberculose pulmonaire	54
Tableau 6 : sensibilité de la PCR en fonction du statut de l'examen direct, sur prélèvements pulmonaires.....	56
Tableau 7 : rendement diagnostique sur liquide pleural et biopsie ganglionnaire.....	57
Tableau 8 : caractéristiques des tuberculoses à bacilles multirésistants	63
Tableau 9 : étude des facteurs de risque potentiels d'intolérance du traitement antituberculeux	85
Tableau 10 : caractéristiques des cas inobservants.....	87
Tableau 11 : facteurs de risque potentiels de perte de vue de cas tuberculeux.....	92
Tableau 12 : critère morphologique et biochimique d'identification des mycobactéries. ⁸⁴	108
Tableau 13 : appréciation de l'examen microscopique direct, en cas de positivité ⁸⁴	109
Tableau 14 : principales mutations de résistance aux principaux antituberculeux.....	114
Tableau 15 : pays ayant, en proportion, le plus grand nombre de cas de tuberculoses à bacilles multirésistants ²⁶⁶	147
Tableau 16 : performances des différents appareils de protection respiratoire. APR : Appareil de protection respiratoire. FFP : Filtering Facepiece Article ²⁶⁷	152
Tableau 17 : classification diagnostique des tuberculoses oculaires selon Gupta et al ³⁸³	175
Tableau 18 : antituberculeux bactéricides et stérilisateurs, par ordre décroissant ⁴⁰⁷	183
Tableau 19 : antituberculeux de première ligne, et insuffisance rénale	229
Tableau 20 : interactions thérapeutiques et recommandations d'adaptation thérapeutique, en cas de co-infection VIH-tuberculose. IP/r : inhibiteurs de la protéase boosté au ritonavir.	232
Tableau 21 : molécules utilisées dans les schémas thérapeutiques de tuberculose multirésistante, depuis Août 2018 ⁶⁵²	235
Tableau 22 : indicateurs pour les enquêtes autour des cas de tuberculose à examen direct positif ⁷²⁰	260
Tableau 23 : tarifs des séjours hospitaliers pour une tuberculose, en 2019.....	265

Tableau 24 : posologie pédiatrique recommandé des antituberculeux de 1ère ligne ⁷⁵²..... 273

I. Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par *Mycobacterium tuberculosis, bovis* ou *africanum*.

Autrement appelé bacille de Koch, en hommage au bactériologiste allemand qui, le premier, le mit en évidence, Robert Koch. Maladie historique et sociale par excellence, intimement liée à l'histoire de l'humanité, qualifiée de « peste blanche » au 19^{ème} siècle tant elle était meurtrière, elle reste d'actualité, bien que nous disposions d'une thérapie efficace depuis plus de 40 ans. En effet, elle est encore dans le monde la 1^{ère} cause de décès par maladie infectieuse, et la 5^{ème} cause de mortalité toutes causes confondues. Le sursaut de la fin des années 1980-début des années 1990, notamment aux États-Unis, consécutif à la résurgence de la maladie résultant d'un abandon de la lutte antituberculeuse, dans sa forme multirésistante de surcroît, a fait prendre conscience du problème de santé mondiale que la tuberculose posait et pose toujours. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), suivant l'exemple de la variole qu'elle a déclarée éradiquée le 26 Octobre 1977, a pour but d'en faire autant pour la tuberculose. Elle a développé depuis 1995 différentes stratégies visant à réduire l'incidence de la tuberculose dans le monde, avec le programme DOTS entre 1995 et 2005, puis le programme Stop TB entre 2005 et 2015. Depuis 2015, faisant suite à la conférence de Genève de 2014, l'OMS a développé le programme End TB. Le but est de diminuer de 90% l'incidence de la tuberculose dans le monde, de 95% le nombre de décès imputable à la tuberculose et que la tuberculose ne soit plus une cause de ruine pour les familles touchées à l'horizon 2035.

Les pays industrialisés, dont la France fait partie, sont devenus des pays de faible incidence de tuberculose (c'est-à-dire, dont l'incidence est inférieure à 10 cas pour 100 000 habitants). Malgré tout, nous sommes encore loin des objectifs fixés par l'OMS pour 2035. En attendant le développement d'un nouveau vaccin beaucoup plus efficace, de nouvelles molécules antituberculeuses, de nouveaux schémas thérapeutiques, des mesures médicosociales supplémentaires sont nécessaires afin de s'approcher de ces objectifs. Le Centre de lutte anti tuberculeuse (CLAT) est la cheville ouvrière de cette lutte en collaboration avec tous les acteurs de la filière de diagnostic et de traitement. De nombreuses compétences lui sont propres, notamment un rôle de prévention, de dépistage, d'enquêtes autour d'un cas, de coordination, également de prise en charge pour les personnes sans couverture sociale. Il est nécessaire de connaître l'épidémiologie de la population afin de cibler celle-ci par des mesures adaptées, efficaces et économiques. Les informations issues de la déclaration obligatoire, disponibles au niveau national, régional et départemental, permettent d'en avoir une idée, très partielle cependant.

Effectivement, de nombreuses données pouvant être utiles à la caractérisation de la population ne sont pas collectées par cette modalité. Ce travail de thèse a été envisagé pour combler ce manque.

II. Étude

1. Objectifs

Le but de l'étude était de déterminer :

- 1) Caractéristiques sociodémographiques des cas de tuberculoses dans le Bas-Rhin
- 2) Distribution des comorbidités et facteurs de vulnérabilité des cas de tuberculose, ainsi que leurs déterminants potentiels
- 3) Caractéristiques de la maladie tuberculeuse, c'est-à-dire les localisations, les modalités diagnostiques et le profil de sensibilité, ainsi que leurs déterminants potentiels
- 4) Caractéristiques de la prise en charge des cas de tuberculoses, leurs déterminants potentiels, et la comparaison avec les recommandations actuelles
- 5) Issue de la prise en charge des cas de tuberculose, et leurs déterminants

2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle et analytique, longitudinale, rétrospective, de cohorte, monocentrique départementale.

Critères d'inclusion : Les personnes déclarés aux autorités sanitaires pour une tuberculose, et disposant d'une visite d'entourage, étaient inclus dans l'étude.

Critères d'exclusion : Les personnes dont une visite d'entourage n'avait pas pu être réalisée, les erreurs diagnostiques, les infections à mycobactéries atypiques, ceux dont le suivi était exclusivement réalisé par un autre Centre de Lutte Anti Tuberculeuse (CLAT), étaient exclues de l'étude.

Recueil et définition des données : Le registre du Centre de lutte anti tuberculeuse du département du Bas-Rhin (CLAT 67) a servi de base de données. Le recueil des données s'est tenu sur 8 ans, de l'année 2011 à 2018. Les variables indépendantes recueillies sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : variables indépendantes recueillies dans l'étude

Sociodémographiques	Facteurs de vulnérabilité et comorbidités	Maladie	Prise en charge
<ul style="list-style-type: none"> - Age - Sexe - Lieu de naissance - Maitrise de la langue française - Couverture sociale - Mutuelle - Personne à l'initiative de l'ALD - Domicilié à la PADA - Logement précaire - Vie ou travail en collectivité - Prison - EHPAD - Activité professionnelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Immunodépression - Sérologie VIH - Anti-TNFα - Immunosuppresseurs - Corticothérapie au long cours - Hémopathie maligne - Cancer solide sous chimiothérapie - Diabète - Tabagisme - Insuffisance rénale chronique - Cirrhose - Toxicomanie IV - Antécédent de tuberculose - Notion d'infection tuberculeuse antérieure latente - Voyage dans un pays de forte incidence - Sérologie VHB, VHC 	<ul style="list-style-type: none"> - Localisation - Espèce du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> - Preuve diagnostique - Modalités diagnostiques - Sensibilité de la souche - PCR GeneXpert MTB/RIF - Circonstances diagnostiques - Symptômes évocateurs de tuberculose 	<ul style="list-style-type: none"> - Délai de mise sous traitement - Praticien traitant initial - Structure de prise en charge - Hospitalisation - Isolement respiratoire (précautions complémentaires air) - Transfert en SSR - Durée d'hospitalisation - Traitement commencé - Conformité du traitement - Motif de non-conformité - Durée de traitement - Tolérance - Arrêt du traitement pour intolérance - Issue de traitement - Résultat de l'issue de traitement - Décès \pm lié à la tuberculose - Echec du traitement - Perdu de vue - Inobservance

Concernant la couverture sociale, en présence d'une aide médicale d'Etat ou de l'absence de sécurité sociale, les items « mutuelle » et « ALD » étaient *de facto* non considérés. Pour l'ALD, lorsqu'elle n'était pas précisée dans le dossier, ou quand son auteur n'était pas mentionné, elle était notée comme non applicable.

La précarité du logement était déterminée, soit directement par l'infirmière réalisant l'enquête d'entourage, ou bien de manière indirecte selon les informations relevées au cours de la visite d'entourage concernant le logement, le nombre de personnes y vivant, l'état de salubrité du logement.

Était défini comme collectivité les foyers, les EHPAD, les établissements pénitentiaires ainsi que ceux fréquentant l'école et l'université, et ceux travaillant dans des « open-space ».

Etaient considérés comme maîtrisant le français toute personne dont la visite d'entourage a été réalisée entièrement en français, sans l'aide d'un traducteur, et avec une bonne compréhension, fait mentionné dans les visites d'entourage.

Toute personne occupant le métier de médecin, de chirurgien, d'interne en médecine, d'infirmière, d'aide-soignante, de kinésithérapeute était considérée comme personnel de santé.

Était considérée comme au chômage toute personne sans emploi, en âge d'être en activité.

Etaient considérés comme immunodéprimés les cas coinfectés par le VIH, sous immunosuppresseurs ou sous corticothérapie au long cours, sous anti-TNF α .

Les pays d'endémie tuberculeuse sont ceux dont l'incidence dépasse 40 cas pour 100 000 habitants, tel que défini par l'avis du 18 mai 2018 émis par le Haut Conseil de la Santé Publique¹.

L'infection tuberculeuse latente consistait en la positivité d'un immunodiagnostic (intradermoréaction ou test de détection de l'interféron gamma) en l'absence de symptôme clinique évocateur de tuberculose et à imagerie normale. Par définition également, dans l'infection latente, on ne peut pas isoler des bacilles tuberculeux.

Les symptômes évocateurs de tuberculose choisis proviennent du programme de dépistage de l'OMS de la tuberculose². Ils étaient la toux, l'hémoptysie, les sueurs nocturnes, la dyspnée, l'altération de l'état général, la perte de poids, la douleur thoracique ainsi que la fièvre.

La date de la 1^{ère} consultation était recueillie de manière précise quand elle était notifiée. En cas contraire, la date de la 1^{ère} imagerie était déterminée comme date de 1^{ère} consultation. En ce qui concerne la date du 1^{er} symptôme,

elle était recueillie de manière précise quand elle était clairement notifiée. Sinon, elle était définie de manière approximative, en fonction des indications des différents comptes rendus. Lorsque cette date était définie en termes de mois, le 1^{er} jour du mois était choisi. Lorsqu'il était précisé milieu du mois, le 15^{ème} jour du mois était choisi. Lorsqu'il était précisé fin du mois, le 20^{ème} jour du mois était choisi.

L'intolérance grave était la survenue d'un effet indésirable suffisamment important pour que le praticien en charge du patient modifie le schéma thérapeutique initial.

La conformité du traitement s'intéressait aux molécules utilisées, au schéma utilisé, aux posologies employées et à l'horaire de prise.

L'échec du traitement était défini comme la persistance de prélèvements positifs en culture après 5 mois d'antibiothérapie, ou bien en cas de décès imputable à la tuberculose.

Était qualifiée d'inobservant toute personne dont le terme était employé plus de 2 fois dans le suivi du patient.

L'issue de traitement était qualifiée de défavorable en cas de perte de vue du cas, de décès lié à la tuberculose, en l'absence d'information sur l'issue de traitement du cas ou en cas d'échec du traitement.

3. Analyses statistiques

Les analyses descriptives ont été rendues en moyennes +/- écart type, en médianes, et en proportions +/- intervalle de confiance. Pour certaines des variables, des représentations graphiques ont été réalisées. Les analyses univariées ont été réalisées à l'aide de tests t de Student, de Welch, de Mann-Whitney ou de Wilcoxon (en fonction des conditions d'application) s'il s'agit de variables quantitatives, de Chi² avec +/- une correction de Yates ou de Fischer s'il s'agissait de variables qualitatives. Les analyses multivariées ont été réalisées à l'aide d'une régression logistique régressive, s'il s'agissait d'une variable qualitative, ou d'une ANOVA multivariée, s'il s'agissait d'une variable quantitative. Le seuil de significativité de 5% a été retenu pour les analyses statistiques. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) et MYSTAT (SSI, San Jose, CA, USA).

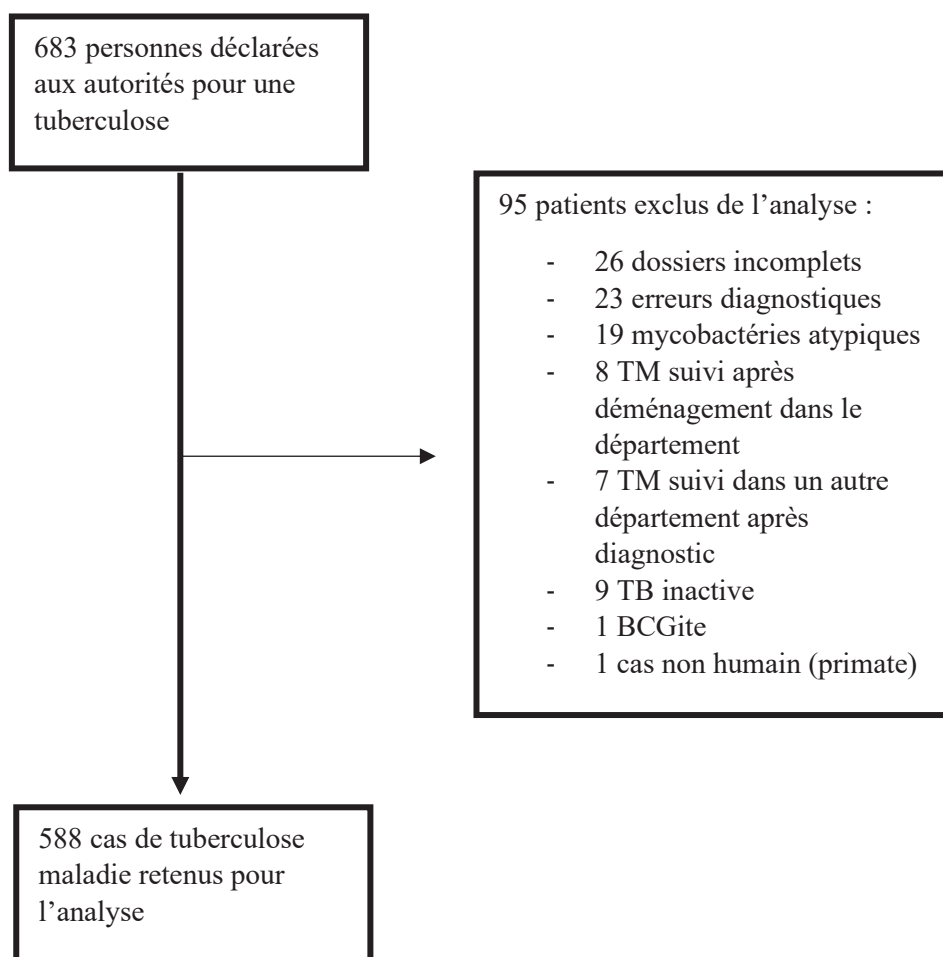
4. Approbation éthique

La méthodologie de l'étude a été approuvée par le comité d'éthique des Hôpitaux universitaires de Strasbourg lors de la séance du 6 Juillet 2018.

5. Résultats

683 personnes ont été déclarées au CLAT du Bas-Rhin entre le 01/01/2011 et 31/12/2018. 95 patients ont été exclus de l'évaluation initiale (voir *Flow chart*). Au total, 588 patients ont été inclus dans l'étude et leurs données analysées.

Figure 1 : *Flow chart* de l'étude. Légende : TM : Tuberculose maladie. TB : Tuberculose.



5.1. Caractéristiques socio-démographiques

L'âge moyen au diagnostic était de $44,9 \pm 22$ ans (Min 0,2 ans, Max 96 ans). L'âge médian était de 40 ans. Nous retrouvions 56,2% d'hommes, 43,8% de femmes. Quarante-sept virgule quatre pourcent (47,4%) des personnes avaient la nationalité française. Nous retrouvions 46 cas dont l'âge est inférieur à 18 ans. Parmi les cas pédiatriques, l'âge moyen était de 10,6 ans. On dénombrait 56,5% d'hommes (332 cas) et 43,5% de femmes (256 cas). L'âge moyen, chez les cas nés en France, était plus élevé (51,8 ans, médiane 54 ans) que chez les cas nés à l'étranger (40,8 ans, médiane 37 ans). L'âge moyen était plus élevé chez les cas nés en France n'ayant jamais voyagé dans un pays de forte endémie tuberculeuse (56,5 ans, médiane à 62 ans).

Figure 2 : nombre de cas/an, en histogramme.

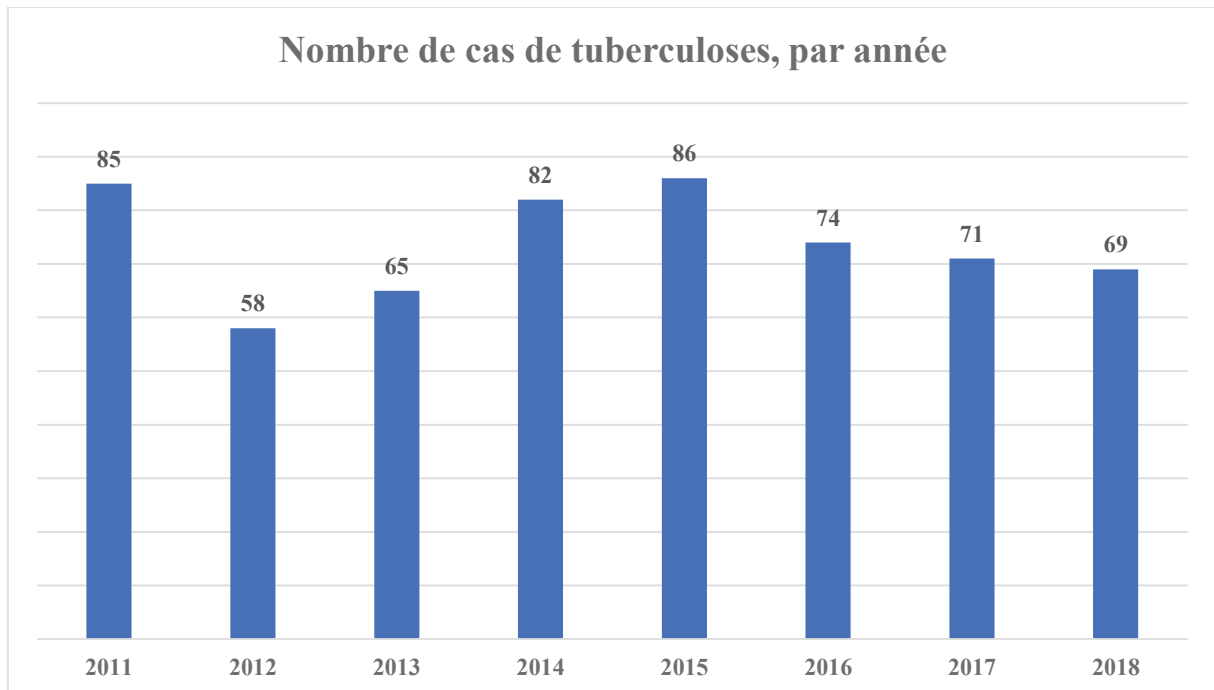


Figure 3 : évolution des cas pédiatriques en fonction des années.

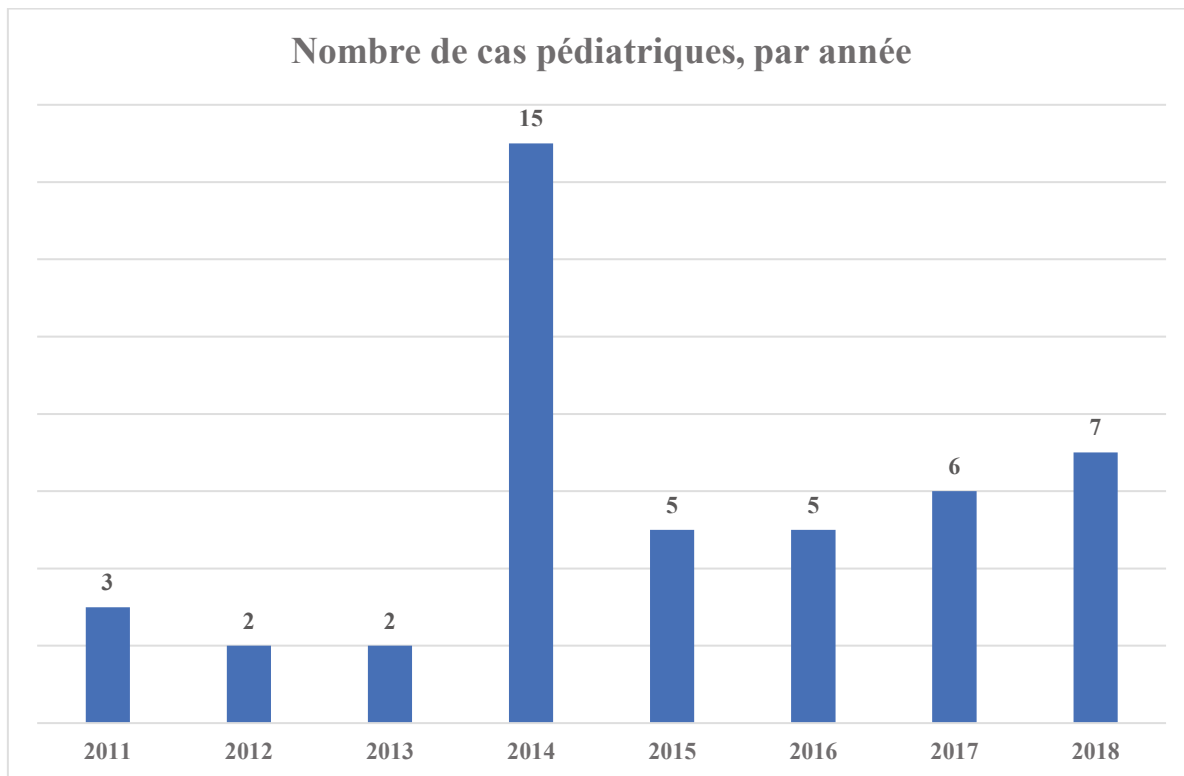
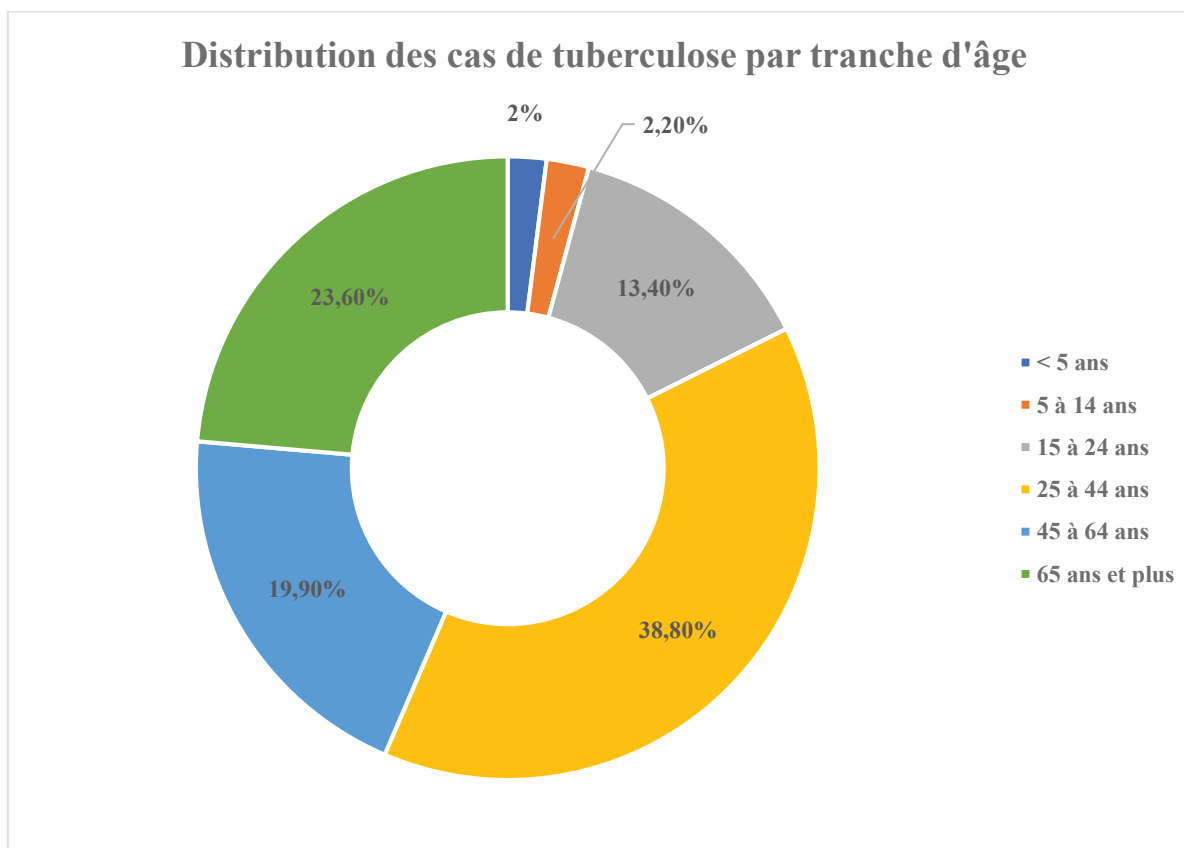


Figure 4 : distribution de l'âge parmi les personnes tuberculeuses.



Quel était le lieu d'origine des cas ?

62,9% des personnes étaient nées à l'étranger, soit 371 cas. Parmi les personnes nées à l'étranger, 31,2% des personnes venaient d'Afrique subsaharienne, 22,7% venaient du Maghreb et 21% d'Europe de l'Est. Nous constatons que la proportion de cas nés à l'étranger augmente globalement au cours du temps.

Figure 5 : origine géographique des cas de tuberculoses non nés en France.

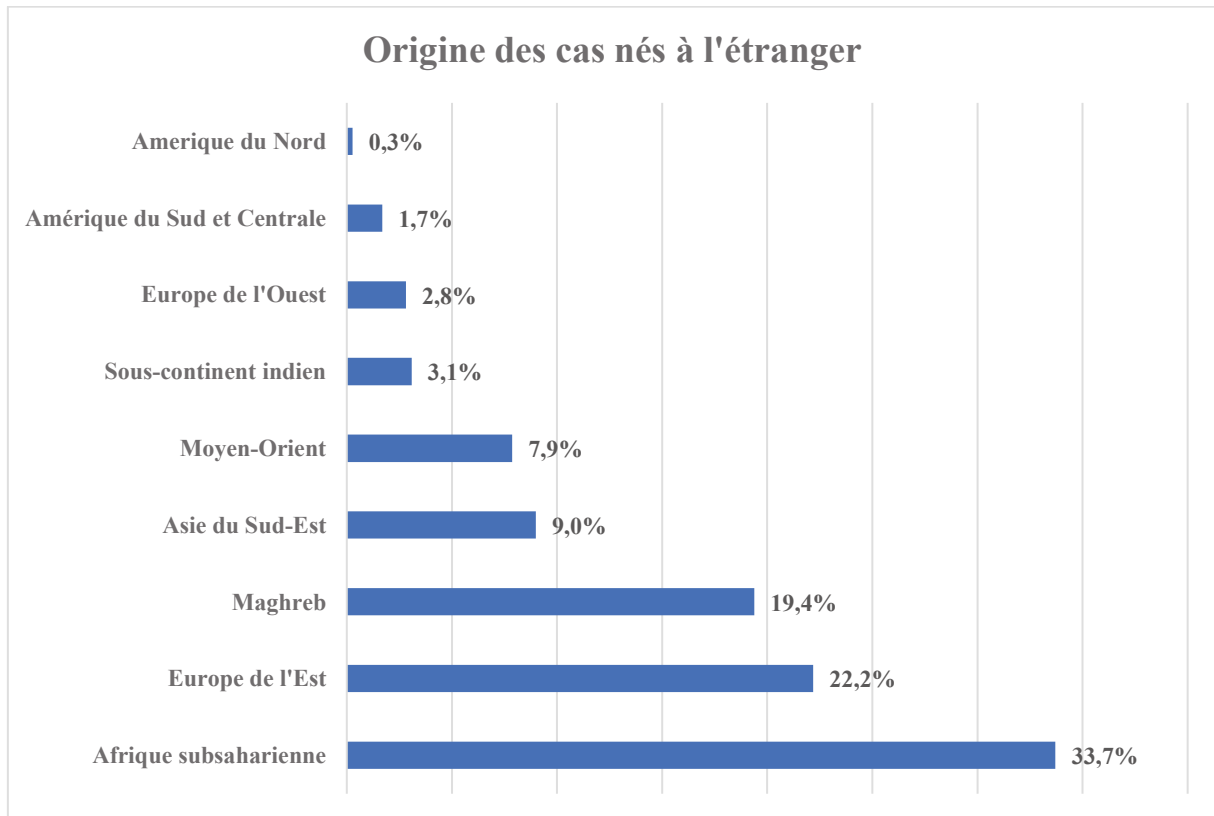


Figure 6 : évolution du lieu de naissance des cas de tuberculose, en fonction de l'année, en pourcentage.

Evolution du lieu de naissance des cas de tuberculose, en pourcentage

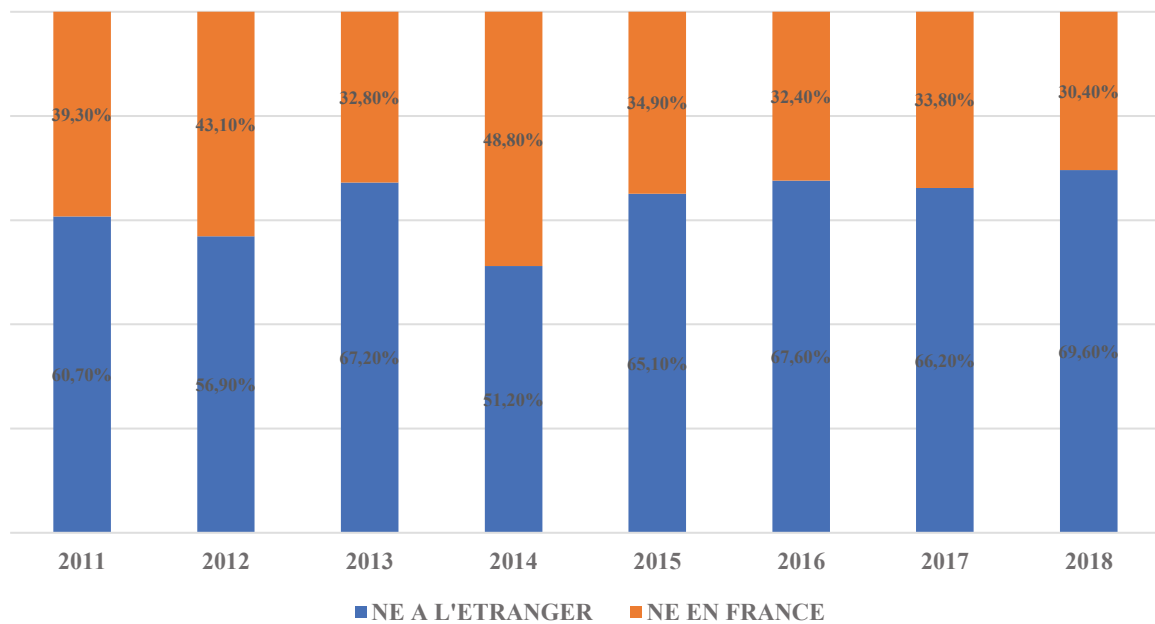
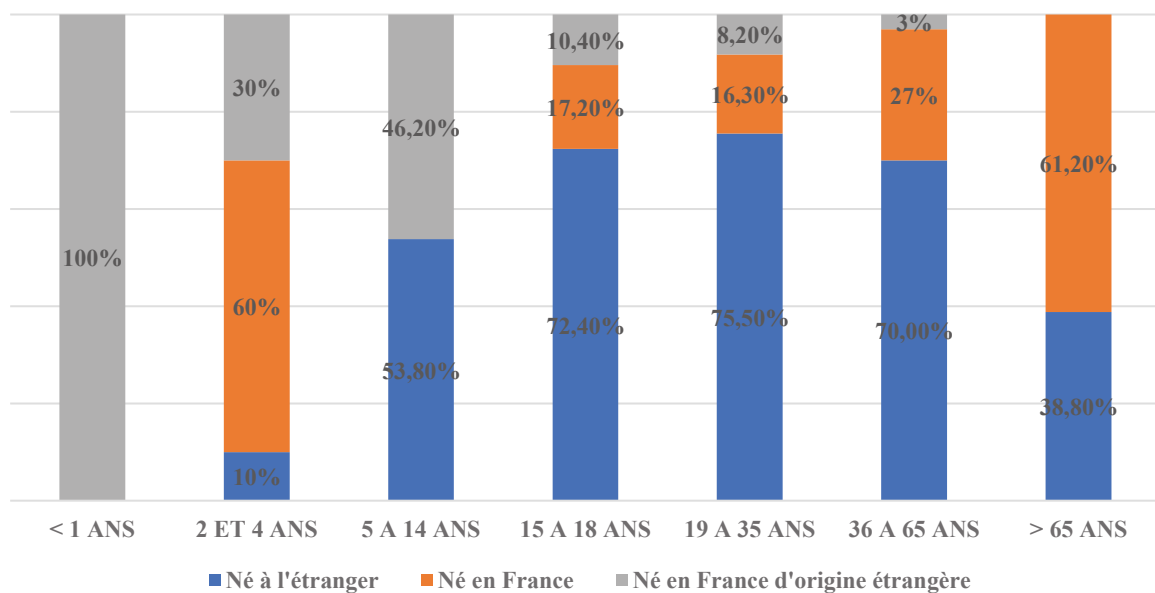


Figure 7 : Distribution des cas de tuberculose en fonction de l'âge et du lieu d'origine

Distribution des cas en fonction de l'âge et du lieu de naissance



Quelle était la proportion des personnes nées en France, de parents d'origine étrangère ?

Sur 218 cas nés en France, 39 cas étaient d'origine étrangère, soit 18%. Vingt-sept de ces cas avaient voyagé dans un pays de forte incidence tuberculeuse, soit 69,2%.

Figure 8 : distribution des cas de tuberculoses chez les migrants, en fonction du délai d'arrivée

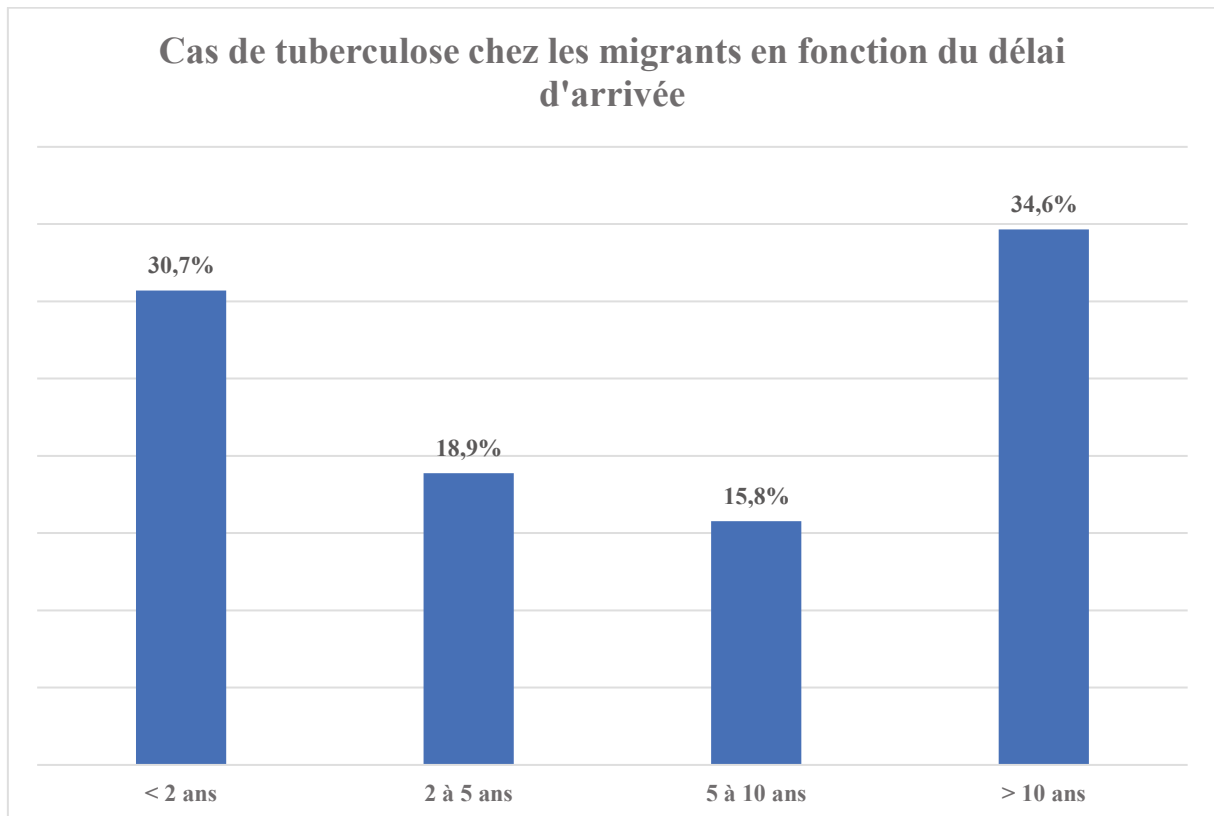
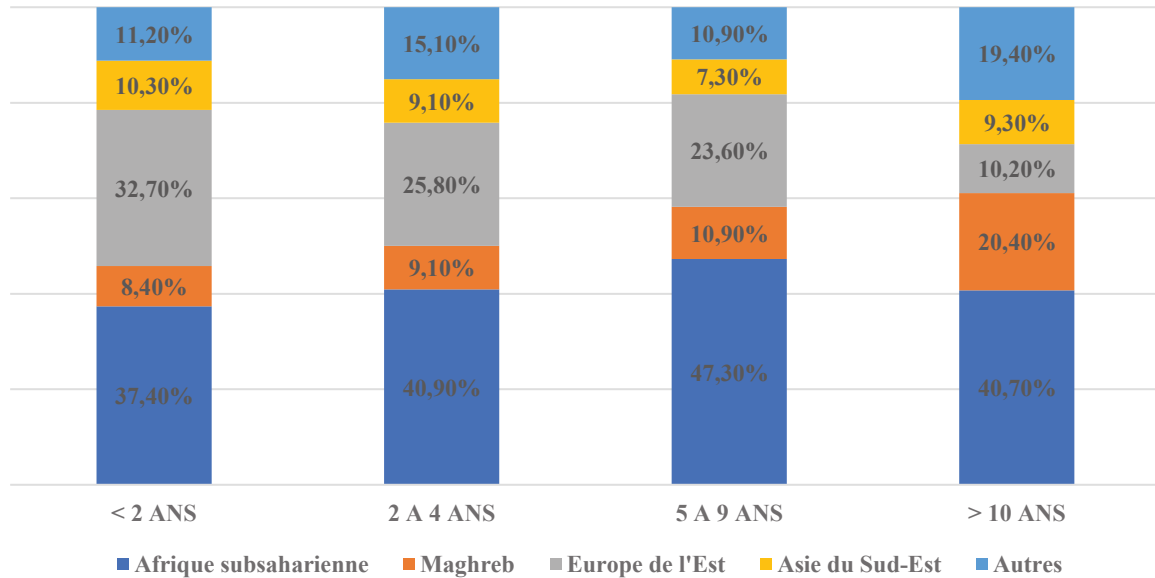


Figure 9 : distribution des cas de tuberculose, chez les migrants, en fonction du lieu de naissance et du délai depuis l'arrivée en France

Distribution des cas de tuberculose en fonction du pays d'origine et du délai depuis l'arrivée en France



Parmi ceux nés en France et d'origine française, combien avaient voyagés en pays d'endémie tuberculeuse ?

Sur les 179 cas nés en France d'origine française, 79 cas avaient voyagé dans des pays de forte endémie tuberculeuse, soit 44,1%. La donnée n'était pas disponible pour 2 cas.

Parmi ceux nés en France d'origine française et ayant voyagé en zone d'endémie tuberculeuse, les régions de visites étaient le Maghreb dans 37,7% des cas (29 cas), l'Afrique subsaharienne dans 22,1% (17 cas), l'Europe de l'est dans 10,4% (8 cas), l'Asie du Sud-est dans 2,6% (2 cas), l'Amérique du sud, centrale et caraïbes dans 6,7% (6 cas), le Moyen Orient dans 15,6% (12 cas), l'Inde dans 3,9% (3 cas).

Parmi ceux nés à l'étranger, et ayant voyagé, quel était le délai de survenue de la tuberculose ?

Parmi ceux nés à l'étranger et ayant voyagé, soit 177 cas, le délai moyen entre le dernier voyage et le diagnostic de tuberculose était de 2,45 ans. Le délai médian était de 1 an.

Nous retrouvons, chez les cas d'origine étrangère, un délai de survenue de la tuberculose plus long, après la première arrivée en France, chez ceux ayant voyagé en pays de forte endémie tuberculeuse, que chez les cas n'ayant pas voyagé (3,3 ans si pas de notion de voyage, 19,3 ans si notion de voyage, $p < 0,005$).

Quelle proportion des cas parlait français ?

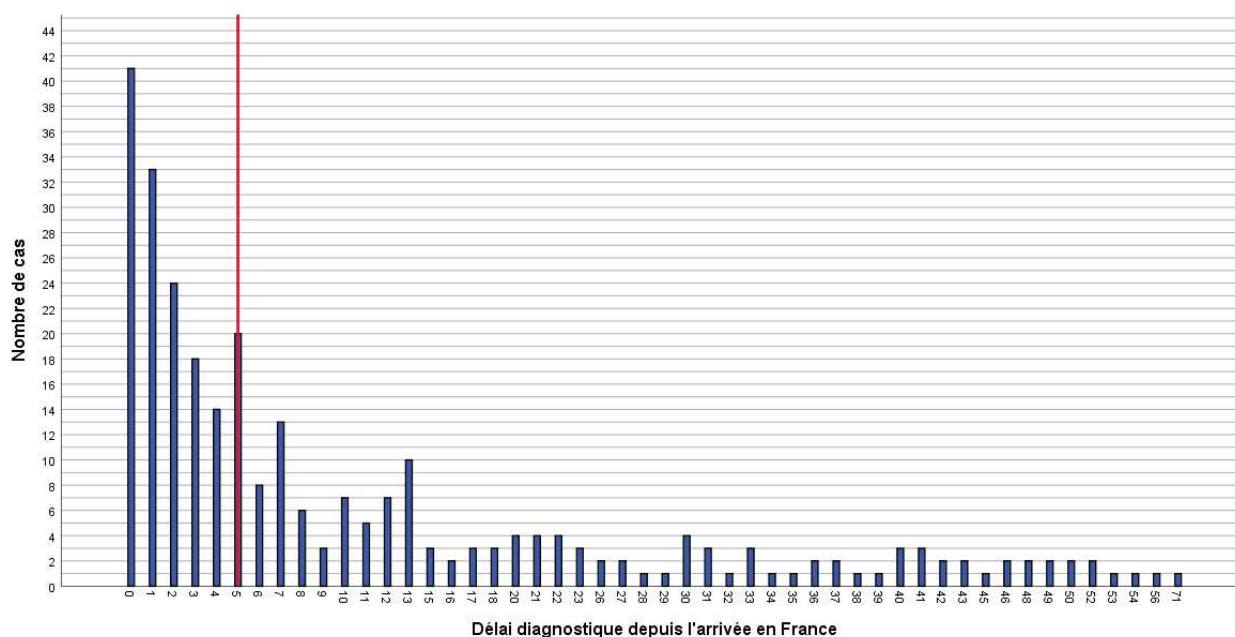
L'information était inapplicable dans 1,9% (11 cas, enfants). Parmi les cas dont l'information était applicable, 77,9% des personnes parlaient Français, 20,2% ne parlaient pas Français (119 cas).

Ceux qui ne parlaient pas Français venaient principalement d'Europe de l'Est (49,2%, 61 cas), du Moyen-Orient (11,3%, 14 cas), d'Asie du Sud-Est (11,3%, 14 cas), du Maghreb (10,5%, 13 cas). Seulement 4% de ces personnes étaient d'origine africaine.

Quel était le délai moyen, chez les cas nés à l'étranger, entre l'arrivée en France et le diagnostic de tuberculose ?

Le délai moyen entre le diagnostic de tuberculose et l'arrivée en France était de 11,15 ans (357 patients). 26% (91 cas) avaient développé la tuberculose dans les 2 ans. Le délai médian était de 5 ans. Le délai minimum était de 0 année, le délai maximum était de 71 ans.

Figure 10 : délai de survenue de la tuberculose depuis l'arrivée en France



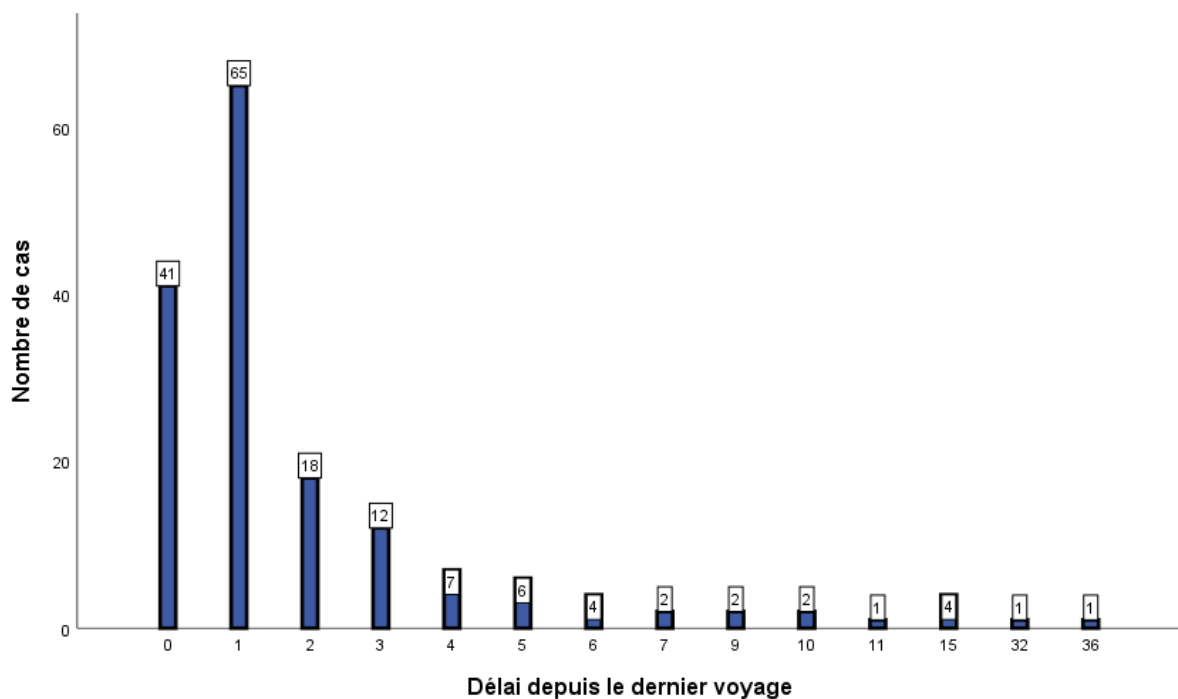
Quelle était le délai moyen de survenue de la tuberculose, chez les cas nés à l'étranger, ayant voyagé dans un pays de forte incidence tuberculeuse depuis leur arrivée en France ?

168 cas étaient nés à l'étranger et avaient voyagé dans un pays de forte incidence tuberculeuse depuis leur arrivée en France, soit 44,7% des cas nés à l'étranger. Le délai moyen de survenue de la tuberculose depuis le

dernier voyage était de 2,45 ans. Le délai médian était de 1 an. Le délai minimum était de 0 année, le délai maximum était de 36 ans.

Parmi les cas nés à l'étranger n'ayant pas voyagé depuis leur arrivée en France, le délai moyen de survenue de la tuberculose était de 3,4 ans (délai médian de 2 ans).

Figure 11 : distribution du délai de survenue de la tuberculose depuis le dernier voyage en pays de forte incidence tuberculeuse, chez des patients nés à l'étranger (n= 166).



Quelle était la proportion de cas de tuberculose dont l'adresse du domicile était la PADA ?

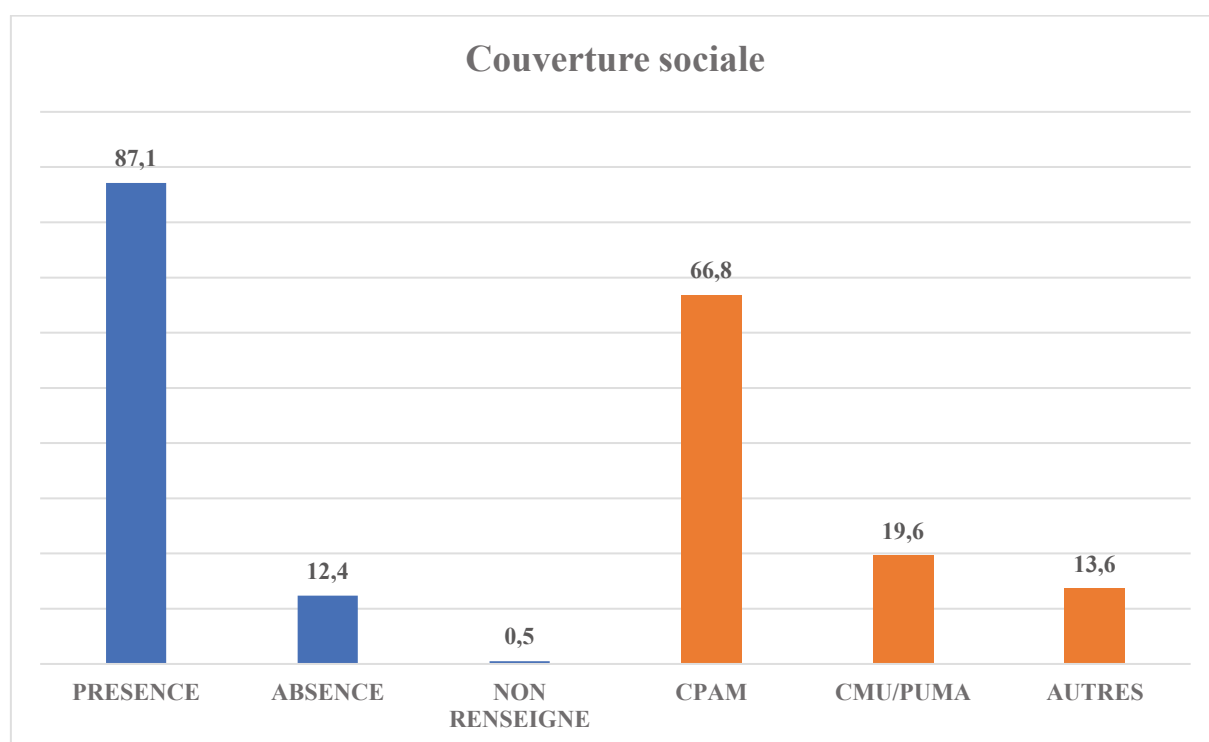
On dénombrait 9,9% des personnes domiciliées à la PADA (58 cas) parmi les cas de tuberculose. 15,7% des personnes non nées en France étaient domiciliées à la PADA. Le délai de survenue de la tuberculose-maladie par rapport à leur arrivée en France était de 1,6 ans de moyenne (95% CI 0,877-2,338), la médiane était à 1 an, contre 12,93 ans de moyenne (95% CI 11,191-14,67) chez les cas sans adresse de domiciliation à la PADA, la médiane était de 6 ans. Mais, le délai minimal de diagnostic de tuberculose sur le sol français était 0 année dans 24% des cas.

Quelle était la proportion de personnes n'ayant pas de couverture sociale à la prise en charge initiale ?

Soixante-treize cas n'avaient pas de couverture sociale, soit 12,4% des cas. La donnée n'était pas renseignée dans 0,5% (7 cas).

Parmi ceux qui avaient une couverture sociale soit 515 cas, on retrouvait 66,8% de CPAM (344 cas), 19,6% de CMU/PUMA (101 cas), 1% de sécurité sociale étudiante (5 cas), 0,8% de caisse agricole (4 cas), 1% de sécurité sociale des indépendants (5 cas), 5 cas ayant une sécurité sociale des enseignants (5 cas), 0,6% de cas ayant une sécurité sociale allemande (3 cas), 0,4% ayant une caisse militaire (2 cas), 0,4% ayant une sécurité sociale privée française (2 cas) et 0,6% ayant une sécurité sociale alloué aux personnes incarcérées (3 cas). Certains cas avaient des couvertures sociales particulières : celle des ministres du culte, celle des Nations Unies, celles d'EDF.

Figure 12 : couverture sociale chez les cas de tuberculose, en pourcentage.



Évolution de la proportion de couverture sociale au cours du temps :

2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
91,8%	90,5%	85,9%	87,6%	82%	94,6%	88,8%	80,3%

Quelles étaient les caractéristiques socio-démographiques des cas sans couverture sociale à la prise en charge initiale ?

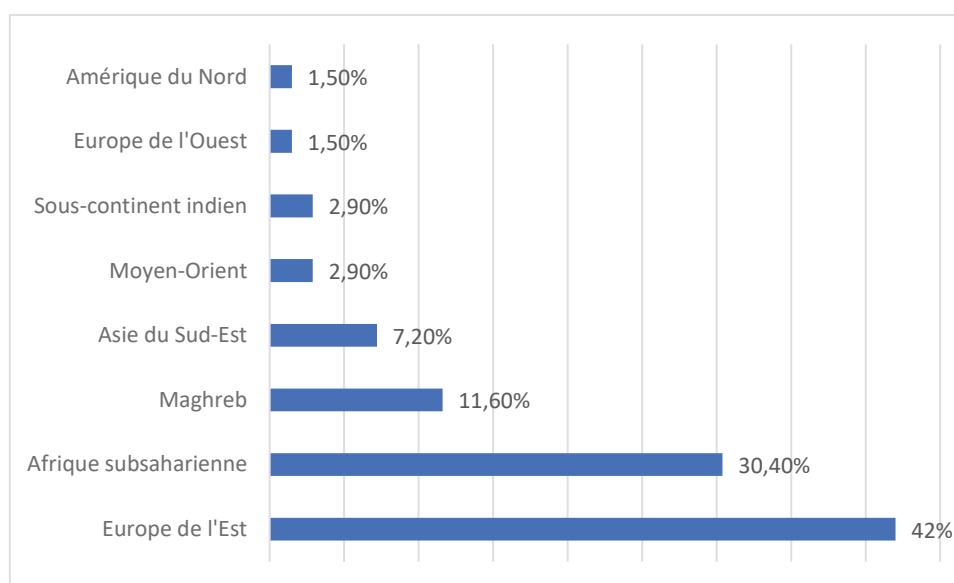
Il s'agissait principalement d'hommes, nés à l'étranger, et ne parlant pas français (cf. tableau 2).

Tableau 2 : caractéristiques des cas de tuberculoses sans couverture sociale à la prise en charge initiale.

	Oui	Non	Significativité
Homme	68,5%	31,5%	0,002
Né en France	0%	100%	< 0,005
Parle Français	58,3%	41,7%	0,157
Sans domicile fixe	42,5%	57,5%	0,198
Alcoolisme chronique	4,2%	95,8%	< 0,005
Prison	4,1%	95,9%	< 0,005
Toxicomanie IV	4,2%	95,8%	< 0,005

Les cas sans couverture sociale provenaient principalement d'Europe de l'est (42%) et d'Afrique subsaharienne (30,4%) (cf. figure 12).

Figure 13 : lieu de naissance des cas de tuberculose sans couverture sociale à la prise en charge initiale



Quelle était la proportion de personnes ayant une mutuelle ?

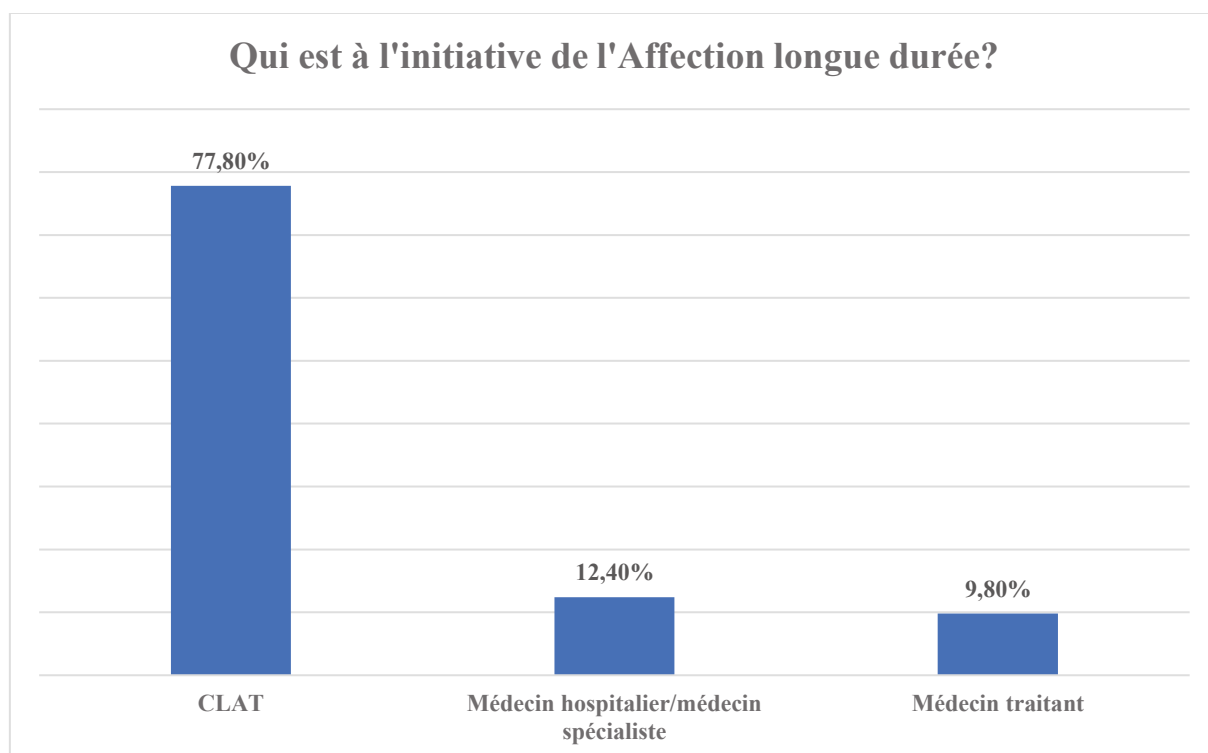
30,8% des patients avaient une mutuelle. 55,6% des patients n'ont pas de mutuelle. Dans 3,1% des cas, ce n'était pas applicable (les « sans couvertures sociales »). La donnée n'était pas renseignée dans 10,3%.

Parmi ceux qui avaient une couverture sociale, la proportion de mutuelle était de 35,7%. La donnée n'était pas renseignée dans 12,1%. Elle était non applicable dans 1,5%.

Qui était à l'initiative de l'ALD n°29 ?

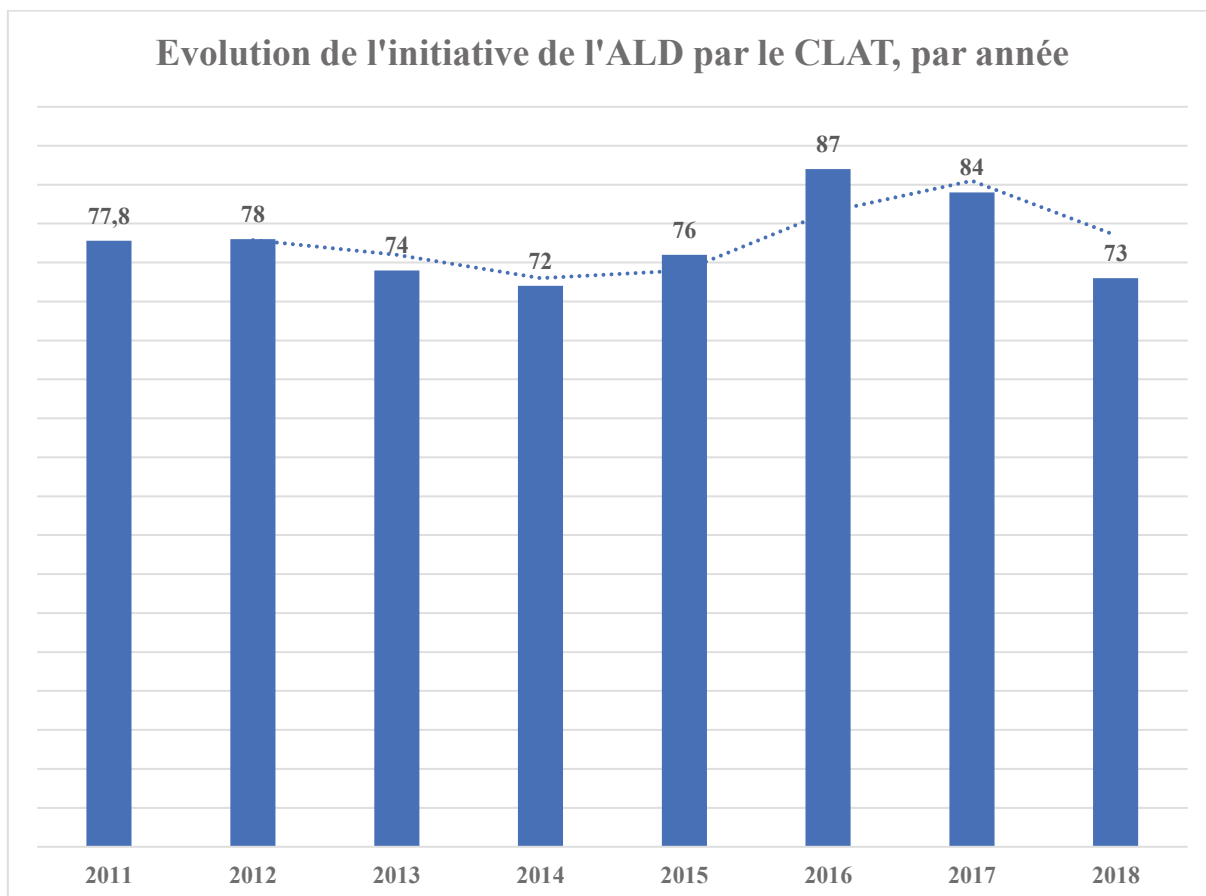
La donnée n'était pas applicable pour 160 cas, soit 27,2% des cas : la raison était l'absence de mention de l'ALD dans le dossier, l'absence de demandeur de l'ALD dans le dossier, la non-applicabilité de l'ALD en raison de l'absence de couverture sociale initiale ou parce que le cas disposait de l'AME. Sur les 427 cas restants, 332 de ces cas disposaient d'une ALD à l'initiative du CLAT soit 77,8%, 53 de cas à l'initiative du médecin hospitalier/médecin spécialiste soit 12,4% et 42 cas à l'initiative du médecin traitant soit 9,8%.

Figure 14 : praticien à l'initiative de l'affection longue durée, en pourcentage



On constate une stabilité de l'initiative de l'ALD par le CLAT, en fonction du temps.

Figure 15 : évolution de l'initiative de l'ALD par le CLAT, par année, en pourcentage.



Quelle était la proportion de personnes SDF dans l'étude ?

On dénombrait 43 sans domicile fixe, soit 7.3%. L'âge moyen des SDF était de 35 ans (95% CI 30,4-38,5), l'âge médian de 34,5 ans. La quasi-totalité des sans domicile fixe n'était pas né en France (41 sur 43 cas, soit 95,4%). Ils étaient originaires d'Europe de l'Est dans 55,3% (21 cas), d'Afrique subsaharienne dans 31,6% (12 cas) et du Maghreb dans 5,3% (2 cas). Une grande partie d'entre eux (29 cas, soit 67,4%) avaient une adresse administrative à la PADA.

Quelle était la proportion de personnes tuberculeuses vivant en logement précaire ?

On dénombrait 19,2% (113 cas) de personnes vivant en logement précaire. La donnée était non disponible dans 9,3%. La donnée était non applicable dans 5,5% (sans domicile fixe).

Quelle était la proportion de personnes vivant et/ou travaillant en collectivité ?

30,5% (179 cas) des patients de cette étude vivaient ou travaillaient en collectivité. Parmi ces personnes, on retrouvait 12 cas de personnes incarcérées et 7 personnes vivant en EHPAD.

Quelle était la proportion de patients ayant exercé ou exerçant le métier de professionnel de santé ? Avaient-ils d'autres facteurs de risque de survenue d'une tuberculose ?

On dénombrait 36 cas des cas de tuberculoses survenaient chez des personnes dont le métier pouvait les amener à côtoyer des personnes tuberculeuses, soit 6,1%.

Tableau 3 : caractéristiques des cas de tuberculose ayant rapporté être personnel de santé (n = 36)

	Personnel de santé (n = 36)	Non personnel de santé	Significativité
Âge	49,3 ans	44,5 ans	0,243
Sex ratio	0,38	1,4	< 0,005
Né à l'étranger	27,8%	65,6%	< 0,005
Tabagisme	44,8%	43,5%	0,88
Diabète	2,8%	9%	0,35
Toxicomanie IV	0%	2,2%	1
Anti-TNF α	0%	1,6%	1
Antécédent de tuberculose	11%	11%	1
Contact avec un patient tuberculeux	33,3%	33,7%	0,96
VIIH+	0%	4,5%	1
Insuffisance rénale chronique	5,6%	4,2%	0,66
Voyage en pays de forte incidence tuberculeuse	58,3%	47,8%	0,24
Vaccination par le BCG	84%	64,4%	0,03

Le délai moyen de mise sous traitement est plus court mais non significatif (185 jours versus 278 jours, p = 0,542), mais le délai médian est le même. Ils avaient globalement autant de formes pulmonaires (75% versus 78,7%). Seuls 58,3% des cas avaient une preuve bactériologique. Parmi les formes pulmonaires, 18,5% des cas (5 cas) avaient un examen microscopique direct positif, et 66,7% (18 cas) avaient une culture positive à *Mycobacterium tuberculosis*. Il y avait moins de formes caverneuses (18,5% vs 36% chez les non personnels de santé, p = 0,065).

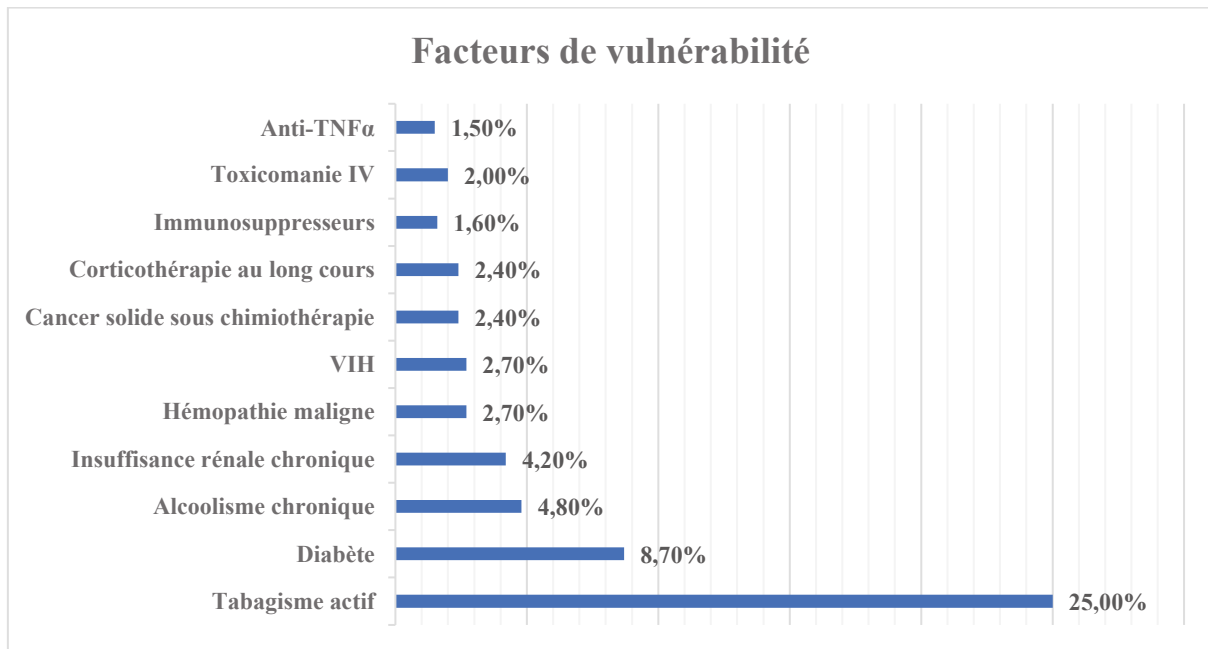
Parmi ceux dont la notion d'ITL pré-diagnostic était connu, il y avait plus d'ITL chez le personnel de santé (25% vs 8,7% si non personnel de santé, p < 0,005). Parmi ceux dont le résultat de l'issue de traitement était applicable (32 cas), 93,7% des cas avaient une issue de traitement favorable (30 cas).

Quelle était la proportion de personnes au chômage ?

154 cas étaient sans travail lors du diagnostic de tuberculose, soit 26,2% des cas. Si on n'incluait pas les personnes demandeuses d'asile, 108 cas étaient au chômage au moment du diagnostic de tuberculose, soit 20,4% des cas totaux.

5.2. Facteurs de vulnérabilité et comorbidités

Figure 16 : facteurs de vulnérabilité à la tuberculose, en pourcentage.



Quelle était la proportion de patients immunodéprimés dans l'étude ?

On dénombrait 12,4% (73 cas) de personnes immunodéprimées.

Combien de personnes avaient un antécédent de tuberculose ? Combien avaient été en contact avec une personne tuberculeuse ?

69 cas avaient un antécédent de tuberculose, soit 11,7% des cas. La donnée était non renseignée dans 0,3%. 196 cas relaient avoir été en contact avec une personne tuberculeuse, soit 33,2%.

Quelle était la proportion de patients vaccinés par le BCG ?

312 cas étaient vaccinés par le BCG, soit 53,1 %.

Quelle était la distribution de la vaccination par BCG selon l'âge ?

Figure 17 : vaccination par le BCG en fonction de la tranche d'âge (n = 312)

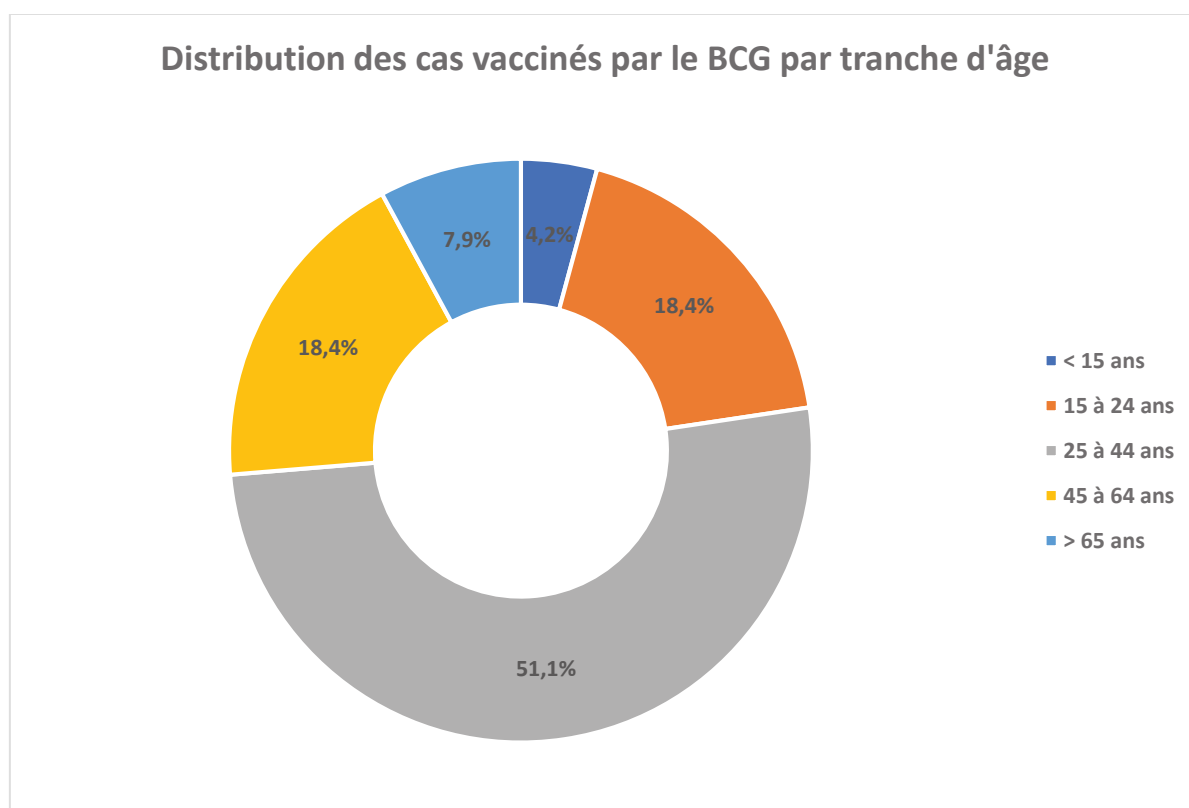
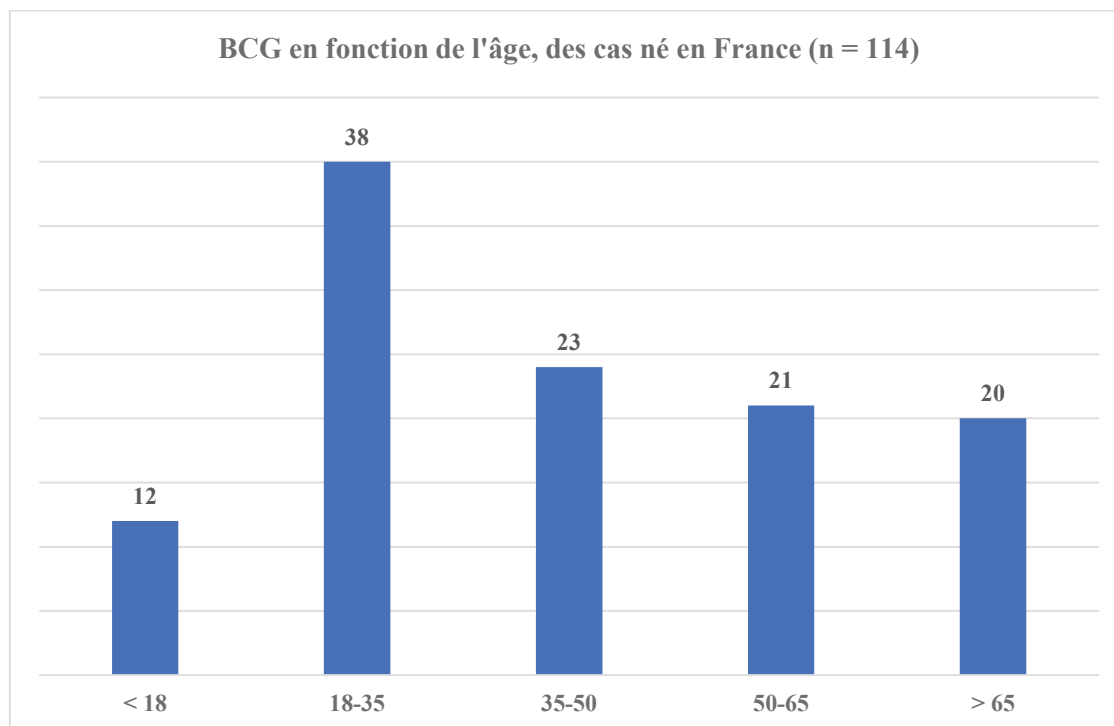


Figure 18 : vaccination par le BCG en fonction de l'âge, chez les personnes nées en France (n = 114)



Parmi les cas pédiatriques, la vaccination par le BCG était connue dans 93,5% des cas. Cinquante-cinq virgule huit pour cent étaient vaccinés. Parmi les enfants dont l'origine des parents n'est pas française, soit 35 cas, 60% étaient vaccinés par le BCG. Parmi les enfants dont l'origine des parents n'est pas française et nés après l'adoption de la vaccination ciblée par le BCG, soit 15 cas, nous retrouvions 60% de couverture vaccinale.

Figure 19 : distribution de la vaccination par le BCG parmi les cas pédiatriques

Vaccination parmi les cas pédiatriques

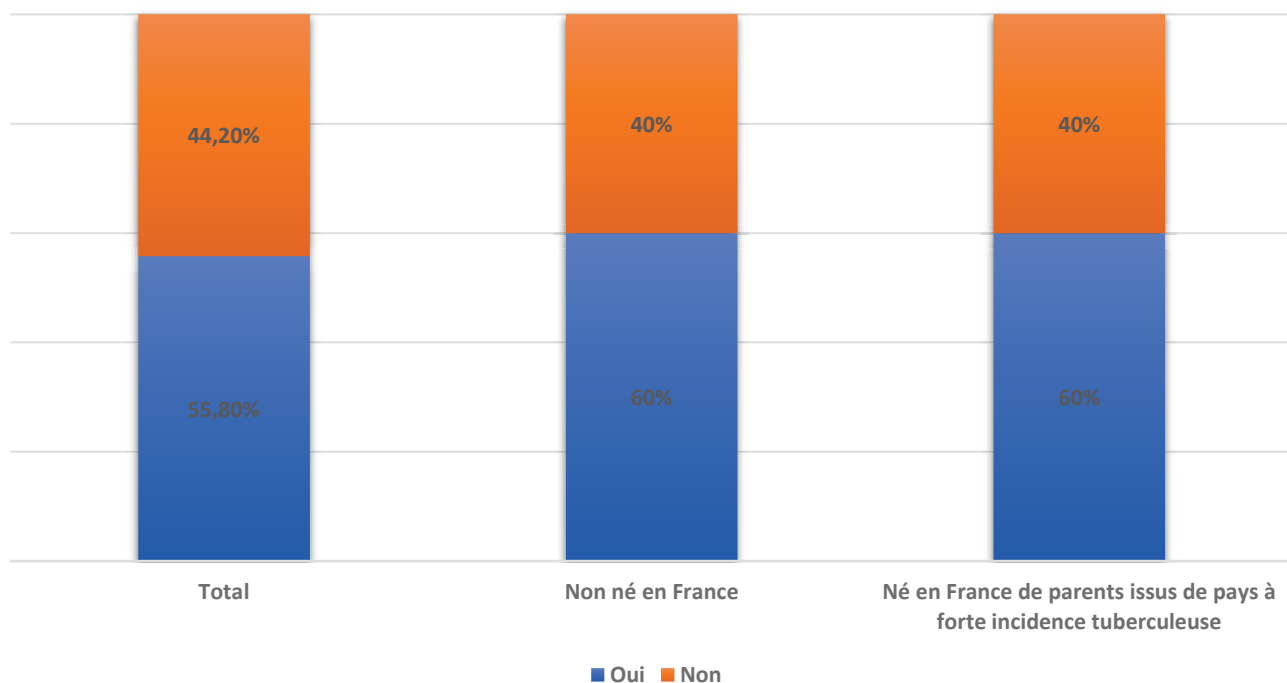


Figure 20 : distribution des cas vaccinés par le BCG, par tranche d'âge

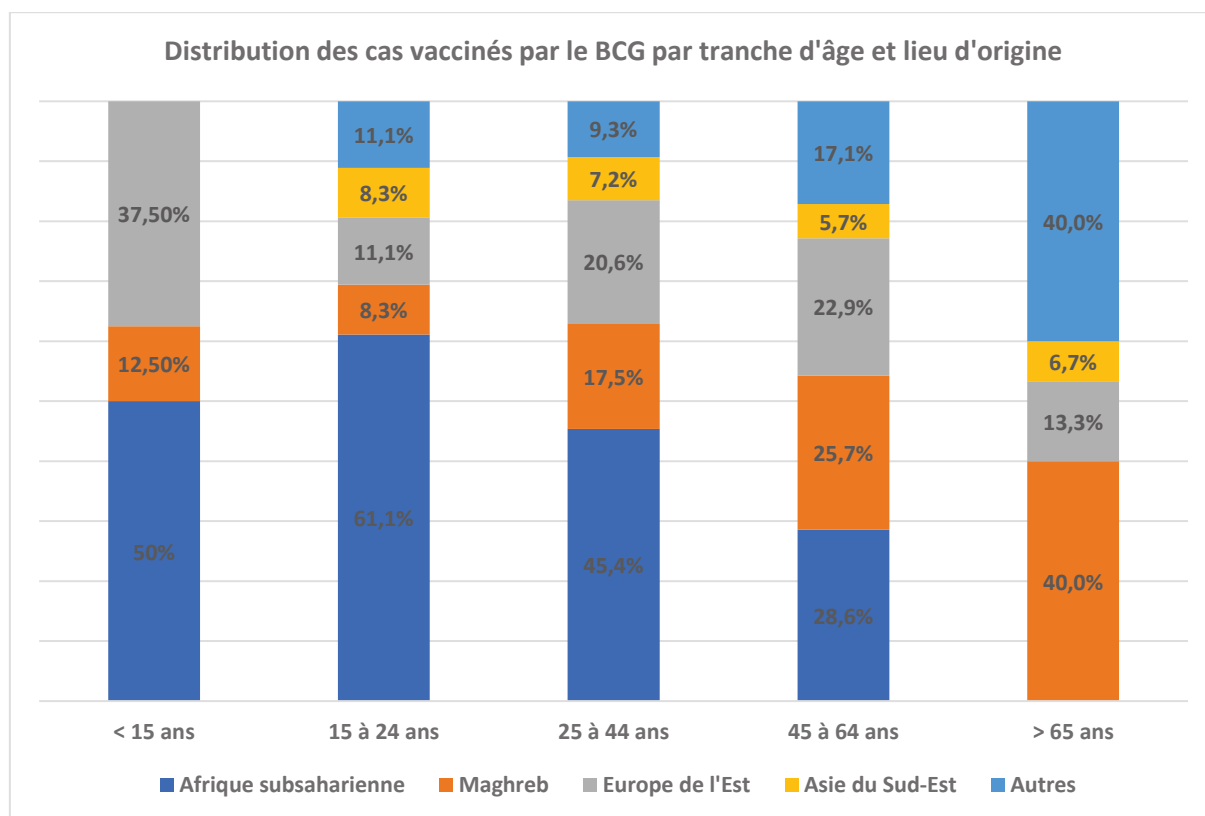
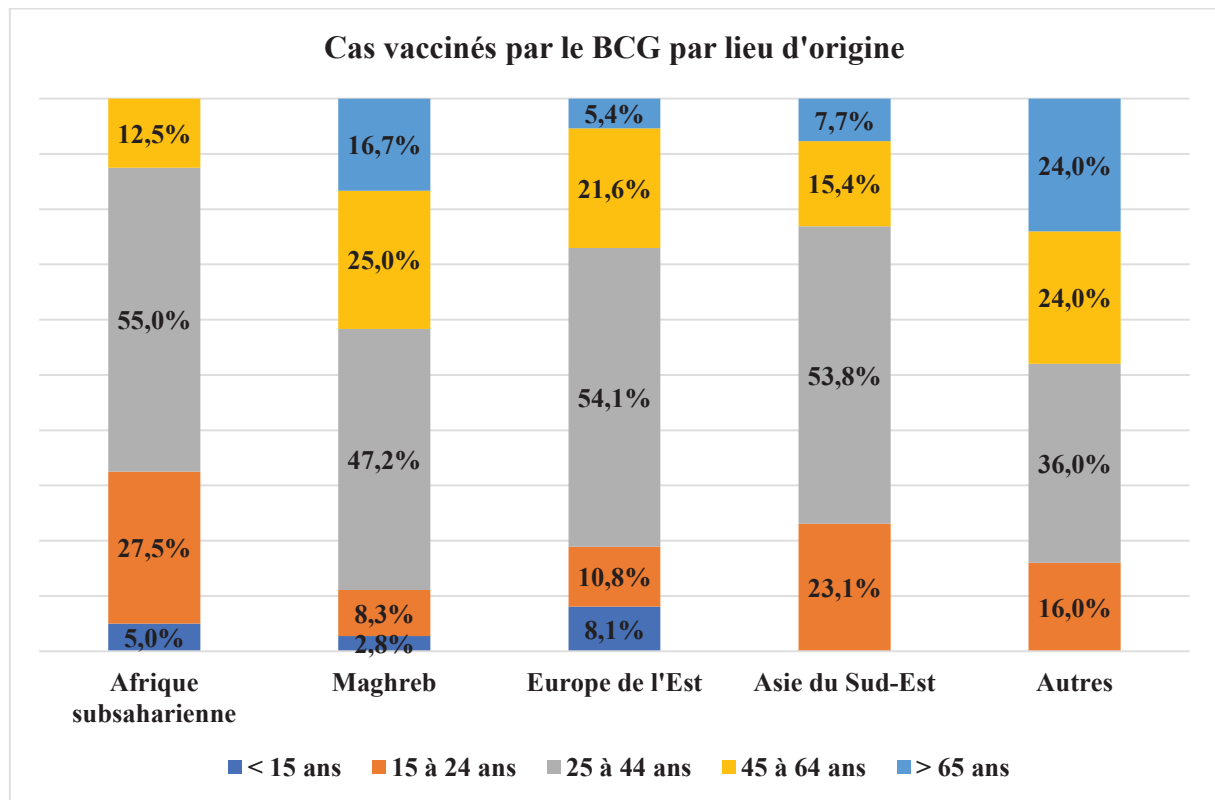


Figure 21 : distribution des cas vaccinés par le BCG, par lieu d'origine



L'âge moyen des cas vaccinés par le BCG variait selon le lieu d'origine du sujet migrant : il était de 43,5 ans chez les cas originaire d'Afrique du Nord, de 30,5 ans chez les cas originaire d'Afrique subsaharienne, de 36,8 ans chez les cas originaire d'Europe de l'Est, de 37,4 ans chez les cas originaire d'Asie du Sud-Est.

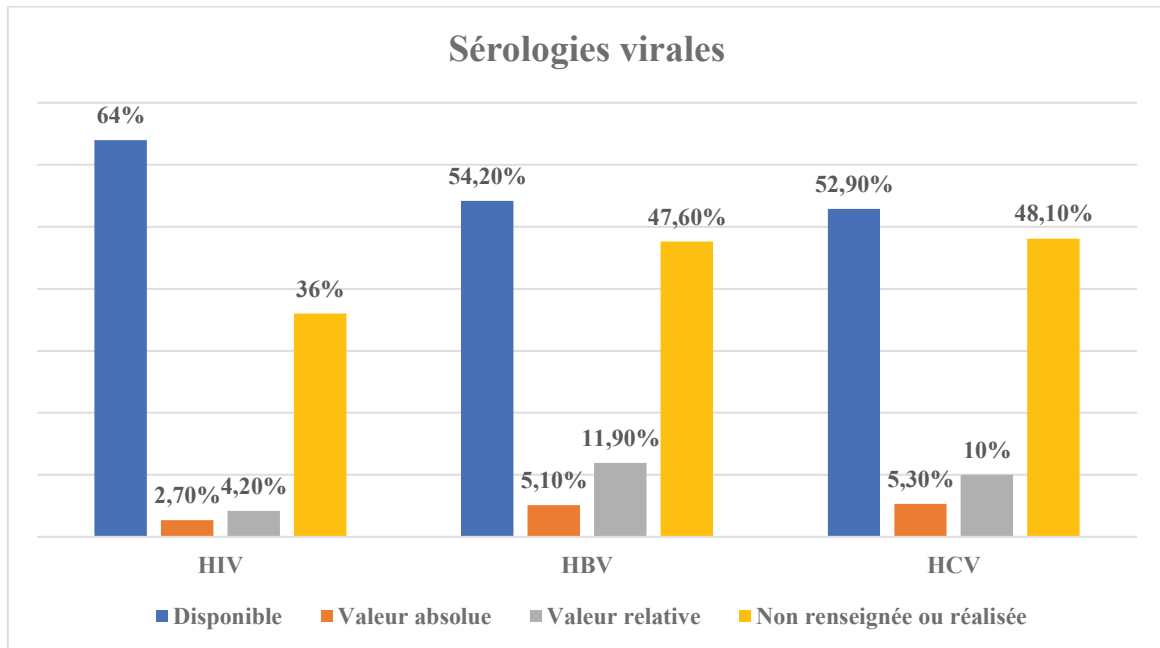
Quelle était la proportion de personnes tuberculeuses chez qui une ITL était connu préalablement au diagnostic ?

7,5% avaient une ITL connue (45 cas). Seul 25,6% des patients ayant une ITL connue avaient été traitée (11 cas). La donnée n'était pas renseignée dans 7% (3 cas).

Parmi les patients sous anti-TNF α (9 cas), tous avaient eu la recherche d'une infection tuberculeuse latente. 1 seul cas avait une infection latente, traitée.

Quelle était la proportion de sérologies virales réalisées ? Parmi les patients dont la sérologie virale était disponible, quelle était la proportion de sérologie virale positive ?

Figure 22 : sérologies virales, en pourcentage



La proportion de sérologies VIH positives dans la cohorte était de 2,7% (16 cas). Cependant, la donnée n'était pas disponible dans 36% des cas (217 cas). Parmi les personnes dont la sérologie était disponible, la proportion des positifs était de 4,2%. La proportion de VHB dans la cohorte était de 5,1%. La donnée n'était pas disponible dans 48,6% (293 cas). Parmi les personnes dont la sérologie VHB était disponible, la proportion était de 11,9%. Pour le VHC, la proportion était de 5,3%. La donnée n'était pas disponible pour 48,1% (290 cas). Parmi les personnes dont la sérologie VHC était disponible, la proportion est de 10%.

La tendance est à l'augmentation du nombre de documentation des sérologies virales au cours des années.

Figure 23 : évolution de la documentation de la sérologie hépatite B, au cours des années

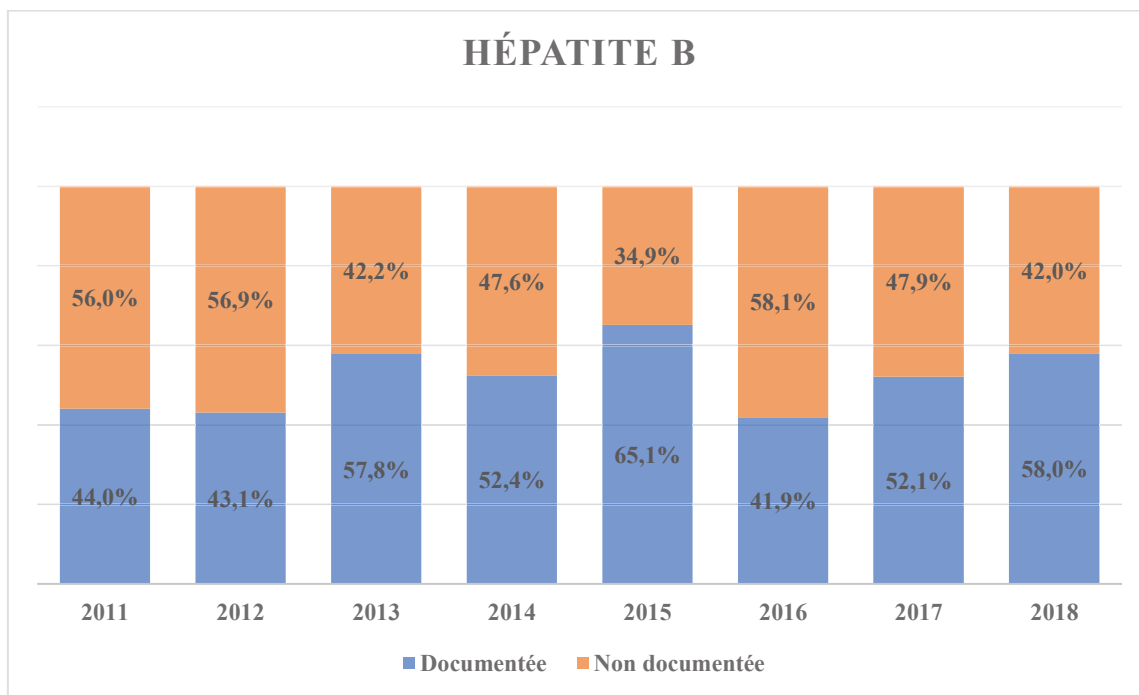


Figure 24 : évolution de la documentation de la sérologie VHC au cours des années

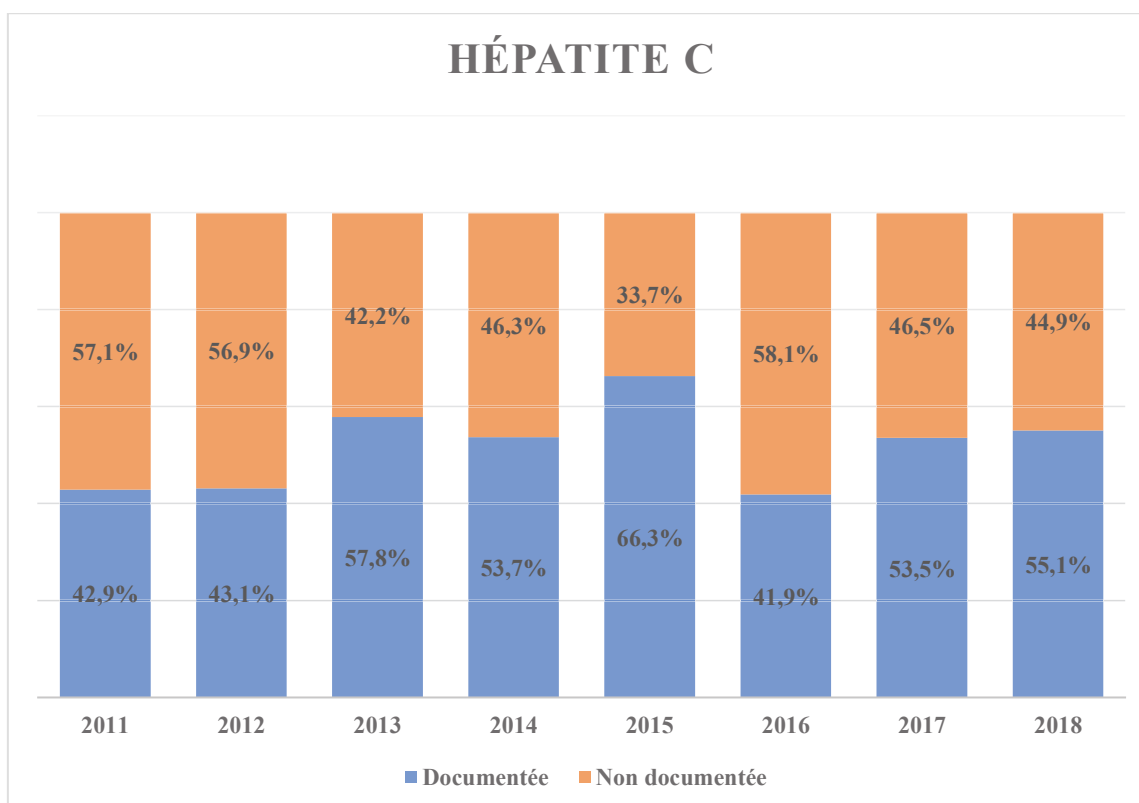
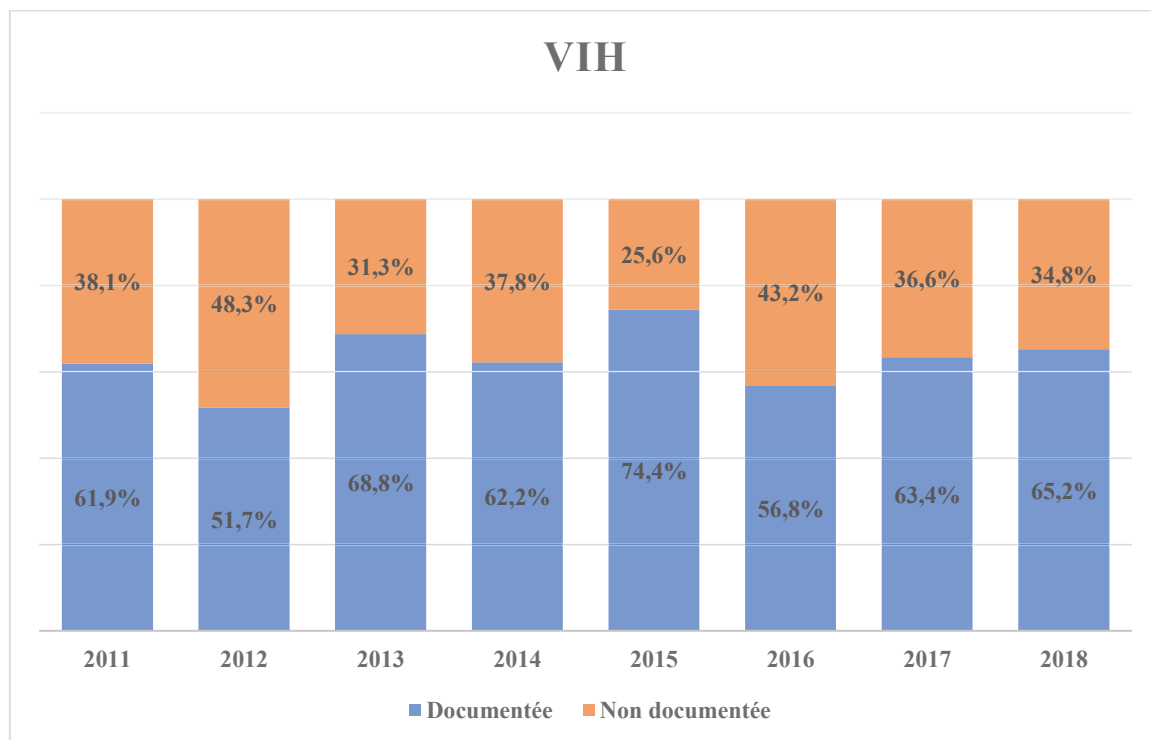


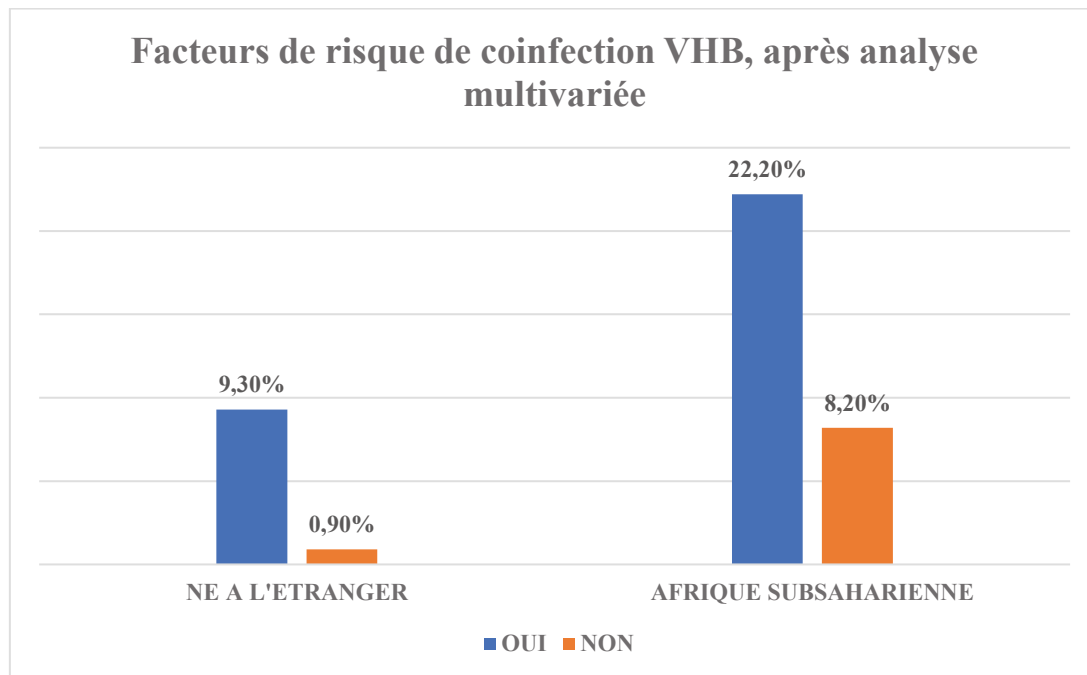
Figure 25 : évolution de la documentation de la sérologie VIH au cours des années



Les cas dont la sérologie VHB était positive étaient, après analyse multivariée, significativement plus souvent nés à l'étranger (9,3% si né à l'étranger, 0,9% si né en France, $p < 0,005$; OR = 8, 95%CI 2,34-27,74), d'autant plus que la personne était originaire d'Afrique subsaharienne (22,2% si né en Afrique subsaharienne, 8,2% si né hors Afrique subsaharienne, $p < 0,005$, OR = 3,17, 95%CI 1,61-6,24).

Parmi les cas originaires d'Afrique subsaharienne (124 cas), la sérologie VHB n'était pas réalisée ou connue chez 43 cas, soit **34,7%**. Parmi les cas nés hors France (370 cas), la sérologie VHB n'était pas réalisée ou connue chez 150 cas, soit **40,5%**.

Figure 26 : facteurs de risque de coinfection par VHB, après analyse multivariée



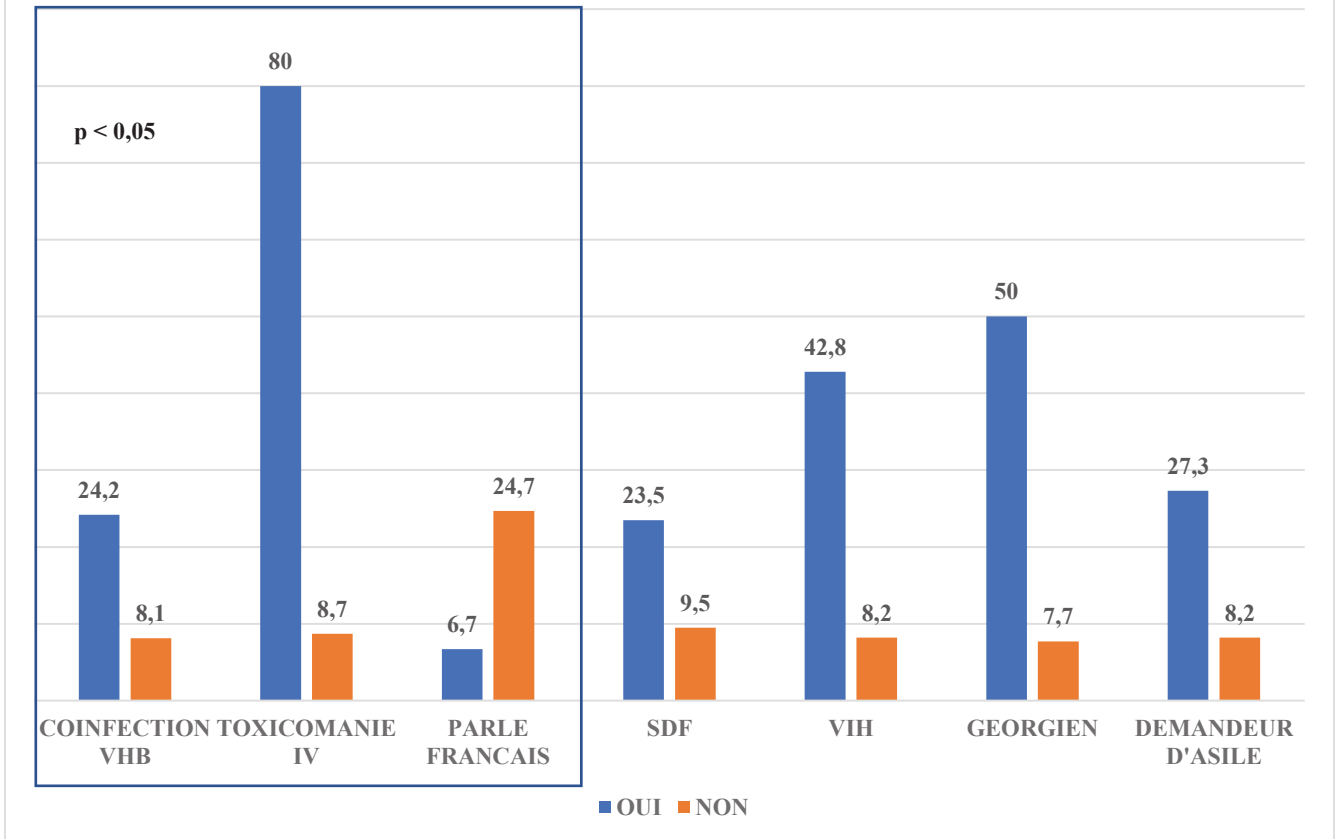
Analyse univariée : Les cas dont la sérologie VHC étaient positive ne parlaient pas français (24,7% si ne parle pas français, 6,7% si parle français, $p < 0,005$), étaient originaire d'Europe de l'est (21,6% si originaire d'Europe de l'est, 8,3% si non originaire d'Europe de l'Est, $p = 0,003$), étaient plus SDF (23,5% si SDF, 9,5% si pas SDF, $p = 0,031$, Yates), étaient demandeur d'asile (27,3% si demandeur d'asile, 8,2% si non demandeur d'asile, $p < 0,005$), le fait d'être toxicomane intraveineux (80% si toxicomane, 8,7% si pas toxicomane, $p < 0,005$), le fait d'être coinfecté par le VIH (42,8% si VIH+, 8,2% si VIH-, $p < 0,005$), le fait d'être coinfecté par le VHB (24,2% si VHB+, 8,1% si VHB-, $p = 0,009$). Le fait d'être Géorgien (50% si originaire de Géorgie, 7,7% si non originaire de Géorgie, $p < 0,005$) avait également un impact en analyse univariée.

Après analyse multivariée, être coinfecté par le VHB (OR = 3,6, 95%CI 1,53-8,54), la toxicomanie intraveineuse (OR = 42,1, 95% CI 15-118,4) et ne pas parler Français (OR = 4,56, 95% CI 2,28-9,11) étaient des facteurs de risque significatifs d'avoir une sérologie VHC positive.

Les cas toxicomanes n'avaient pas de sérologie VHC documenté dans **16,7%** (2 sur 12 cas). Parmi les cas dont la sérologie VHB était connue, la sérologie VHC n'était pas documentée dans **49,5%** (154 sur 311 cas). Parmi les cas originaires de Géorgie, la sérologie VHC n'était pas documentée dans **56,3%** (9 sur 16 cas).

Figure 27 : facteurs de risque d'infection par le VHC, en pourcentage

Facteurs de risque d'infection par le VHC, en pourcentage



Quelle était la proportion de patients fumeurs dans l'étude ? Parmi ceux qui ont déjà fumé, quelle était la proportion de personnes ayant sevré leur tabagisme ? Chez les fumeurs, quelle était l'intensité moyenne du tabagisme ?

La notion de tabagisme était disponible dans 91,4%. La proportion totale de fumeurs était de 39,8% (234 cas). Elle n'était pas renseignée dans 8,6%. Parmi les personnes dont le tabagisme était mentionné, la proportion s'élève à 43,2%.

Parmi ceux ayant fumé dans leur vie (234 cas), la proportion de ceux ayant sevré leur tabagisme était de 35% (82 cas), ceux qui n'avaient pas sevré leur tabagisme était de 62,8% (147 cas), l'information n'était pas disponible dans 2,1% (5 cas).

L'intensité du tabagisme, parmi ceux qui fument ou ont fumé, n'était pas mentionnée dans 35% (82 cas).

L'intensité moyenne du tabagisme était de 29,6 paquets-années.

5.3. Maladie

Quelles étaient les souches identifiées parmi les patients tuberculeux dont la culture était positive ?

Parmi ceux dont la culture était positive, la souche était *tuberculosis* dans 97,2% (413 cas). Les autres souches étaient *bovis* dans 1,4% (6 cas), *africanum* dans 1,2% (5 cas) et *canetti* dans 0,1% (1 cas).

Quelles étaient les localisations de la tuberculose chez les patients de l'étude ?

La localisation était pulmonaire uniquement dans 55,4% des cas (319 cas). Elle était extra-pulmonaire isolée dans 21,4% (126 cas). Elle était pulmonaire et extrapulmonaire dans 24,3% (143 cas).

Parmi les formes pulmonaires, 34,4% avaient une excavation (159 cas). On note, dans cette cohorte, 17 tuberculomes, soit 3,7% des formes pulmonaires, 8 localisations bronchiques soit 1,7%, et 29 cas de miliaire, soit 6,3% des formes pulmonaires. On notait 10,7% de formes pleurales (63 cas) et 10,5% de formes médiastinales (62 cas). Au total, les formes thoraciques comptaient pour 76,6% des tuberculoses déclarées.

On retrouvait, en analyse univarié, plus de cavernes chez les alcooliques chroniques (54% vs 34%, $p = 0.048$), chez les fumeurs (43,6% vs 28,6%, $p = 0.04$), chez les hommes (41,4% si H, 26,3% si F, $p = 0.001$) et chez les SDF (54 % vs 34%, $p = 0.028$). En analyse multivariée, aucun facteur ne ressortait ($p = 0,057$ pour SDF, $p = 0,065$ pour le sexe, $p = 0,259$ pour le tabagisme, $p = 0,561$ pour l'alcoolisme chronique).

Les formes ganglionnaires extra-thoraciques, ostéoarticulaires et urogénitales sont les plus fréquentes des formes extra-thoraciques (cf. tableau 4).

Tableau 4 : proportion des différentes localisations extra-thoraciques tuberculeuses

	Nombre absolu	% absolu	% des cas avec localisations extra-thoraciques (n = 269)
Adénopathies extra-thoraciques	85	14,5%	31,6%
Ostéoarticulaire	33	5,6%	12,3%
Urogénital	18	3,1%	6,7%
Péritonéal	10	1,7%	3,7%
Péricardique	9	1,5%	3,3%
Hépatosplénique	8	1,4%	3%
Neuroméningé	7	1,2%	2,6%
Oculaire	6	1%	2,2%
Cutanée	6	1%	2,2%
Intestinal	5	0,9%	1,9%

ORL	3	0,5%	1,1%
Abcès du psoas	3	0,5%	1,1%
Médullaire	3	0,5%	1,1%
Surrénale	2	0,3%	0,7%

Parmi les cas ayant des **adénopathies tuberculeuses extra-thoraciques**, on dénombrait 50 ganglions cervicaux (58,8% des cas), 20 ganglions sus-claviculaires (23,5%), 15 ganglions abdominaux (17,6%), 10 ganglions axillaires (11,8%), 7 ganglions inguinaux (8,2%).

Quelle était la proportion de cas de tuberculose avec preuve bactériologique ?

Une preuve bactériologique était obtenue dans 72% (423 cas). L'antibiogramme était disponible dans le dossier pour 399 cas, soit 94,3% des cas à bactériologie positive. Il y avait une preuve histologique unique dans 56 cas, soit 9,3%. Il n'y avait aucune preuve diagnostique dans 14,8% (89 cas). Le diagnostic était suspecté par Quantiféron et/ou IDR dans 4,5% (23 cas). Il y avait une preuve bactériologique et histologique dans 17,8% des cas (76 cas).

Les cas pédiatriques, dont l'âge était inférieur à 18 ans, étaient prouvés par la bactériologie chez 25 enfants, soit 50% des cas. Quand l'âge était inférieur à 10 ans, seul 2 cas (13,3%) avaient une preuve bactériologique. Aucun n'avait eu d'expectoration induite. 74% des cas à localisation pulmonaire avaient eu une fibroscopie bronchique et 76% des tubages gastriques. Parmi ceux qui n'avaient pas eu de LBA, on dénombrait 60% de tubages gastriques réalisés. 10,5% des formes pulmonaires avaient une preuve histologique. La PCR avait été réalisé dans 61,3% des cas pédiatriques. Lorsque l'âge était inférieur à 10 ans, 75% des cas avaient bénéficiée d'une PCR.

Quelle modalité bactériologique permet le diagnostic de la tuberculose pulmonaire ?

Parmi les formes pulmonaires,

- 51,5% ont eu une analyse des expectorations
- 43,9% ont eu une analyse de tubages gastriques
- 67,2% ont eu une fibroscopie bronchique

On dénombrait 69 cas ayant eu directement un LBA, sans passer par des tubages gastriques, soit 21,2% des formes pulmonaires. Parmi ces patients-là, plus de la moitié avaient une toux (52,9%).

Parmi ceux qui ont eu un examen des expectorations avant diagnostic, 51% ont eu 3 expectorations, 17,5% ont eu 2 expectorations, 19% ont eu 1 expectoration, 8,5% ont eu 4 expectorations, 4% ont eu 5 expectorations.

Parmi ceux qui ont eu un examen de tubages gastriques, 65,5% ont eu 3 tubages, 18,5% ont eu 2 tubages et 14% ont eu 1 tubage. 2% ont eu plus de 3 tubages gastriques.

Parmi les formes pulmonaires dont une analyse des expectorations a été réalisée, l'EM était positif chez 35,3%.

Parmi les cas dont une analyse des tubages gastriques a été réalisée, l'EM était positif dans 10,9%. Parmi les cas dont une analyse du LBA/LB était réalisée, l'EM était positif dans 10,4%. Parmi les cas dont une analyse d'expectorations post-fibroscopie était réalisée, l'EM était positif dans 7,6%.

Les formes excavées pulmonaires étaient bacillifères à l'examen microscopique dans 56,6% des cas (90 cas/159 cas de cavernes).

Quel est le rendement des différentes modalités diagnostiques pour les tuberculoses pulmonaires ?

Tableau 5 : rendement des différentes modalités diagnostiques de la tuberculose pulmonaire

	Pourcentage réalisé	Examen direct positif	Culture positive	PCR réalisée	PCR+/culture
Expectoration	51,5%	35,3%	68,1%	31,5%	94,4%
Tubage gastrique	43,9%	10,9%	51%	24,7%	87,9%
LBA	67,2%	10,4%	53,7%	38,2%	73,3%
Expectoration post-fibroscopie	42,4% des fibroscopies réalisées	7,6%	49%	15,3%	86,6%

Sur les 589 cas de tuberculoses, la PCR avait été réalisé sur, au moins 1 prélèvement, dans 49,9% des cas. Sur celles réalisées, la PCR était positive dans 66,7%, elle était négative dans 33,3%.

Parmi les cas à localisation pulmonaire dont la culture était positive sur un des prélèvements respiratoires (expectoration, tubage gastrique, LBA, expectoration post fibroscopie), soit 341 cas, 191 cas avaient eu une PCR, soit 32,4%. 84,3% avaient une PCR positive (161 cas).

238 cas à localisation pulmonaire ont eu une ou plusieurs **analyses d'expectorations**, soit 51,5%. 162 cas avaient une culture positive d'au moins une expectoration, soit 68%. 75 cas ont eu une PCR sur les

expectations, soit 31,5%. Sur les 162 cas qui avaient une culture positive d'au moins une expectoration, seul 72 cas avaient une PCR, soit 44,4%. Parmi ces cas-là, la PCR était positive chez 68 cas, soit 94,4%.

202 cas à localisation pulmonaire avaient eu un ou plusieurs **tubages gastriques**, soit 43,7%. 103 cas avaient une culture positive sur le tubage gastrique, soit 51%. 50 cas avaient eu une PCR sur des tubages gastriques, soit 24,7%. Sur les 103 cas ayant eu une culture positive, seul 33 cas avaient eu une PCR, soit 32%. Parmi ces cas-là, la PCR était positive chez 29 cas, soit 87,9%.

309 cas à localisation pulmonaire ont eu un **LBA**. 166 cas avaient eu une culture positive sur LBA, soit 54%. 118 cas avaient eu une PCR sur LBA, soit 38,2%. Parmi les cas dont la culture sur LBA était positive (166 cas), la PCR était réalisé dans 75 cas. Elle était positive chez 55 cas, soit 73,3%.

131 cas à localisation pulmonaire avaient eu une analyse **d'expectoration post-fibroscopie**, soit 28,3%. 64 cas avaient une culture positive sur l'expectoration post-fibroscopie, soit 48,8%. 20 cas avaient eu une PCR sur l'expectoration post-fibroscopie, soit 15,3% de l'ensemble des expectorations post-fibroscopie. Sur les 64 cas ayant eu une culture positive, seul 15 cas avaient une PCR. 13 cas étaient positifs, soit une sensibilité de 86,6%.

Parmi les formes pulmonaires dont l'examen microscopique direct des expectorations et/ou des tubages gastriques était négative (= 327 cas), la donnée n'était disponible que pour 218 cas. L'examen direct du LBA était positif chez 11 cas, soit **5%**.

Parmi les formes pulmonaires dont la culture des expectorations et/ou des tubages gastriques était négative (= 186 cas), la donnée n'était disponible que pour 123 cas. La culture du LBA revenait positive chez 37 cas, soit **30,1%**.

Parmi les formes pulmonaires dont la PCR était négative sur des expectorations et/ou des tubages gastriques (= 33 cas), la donnée n'était disponible que pour 16 cas. 5 cas avaient une PCR positive, soit **31,3%**.

Enfin, tous les prélèvements à examen direct positif étaient positifs à la PCR, soit une **sensibilité de 100%**.

Quelle était la proportion d'expectorations post fibroscopie réalisée ?

Parmi les 330 cas ayant eu une fibroscopie bronchique, 140 cas avaient eu une analyse de l'expectoration post-fibroscopie bronchique, soit 42,4%. Si l'on s'intéressait uniquement aux cas ayant eu une forme pulmonaire et

une fibroscopie bronchique (316 cas), il y avait eu 134 analyses d'expectoration post-fibroscopie bronchique, soit 42,4%.

Parmi ceux ayant eu une analyse de l'expectoration post-fibroscopie (145 cas), la notion de PCR réalisée était disponible dans 21 cas, soit 14,8%, et de 15,3% si on considérait uniquement les sujets ayant une tuberculose pulmonaire. Lorsque la culture sur l'expectoration post-fibroscopie était positive (15 cas), la PCR était positive chez 13 cas, soit 87%.

Quelles étaient les performances de la PCR sur les prélèvements pulmonaires ?

Tous les prélèvements pulmonaires (expectorations, tubages gastriques, lavage broncho-alvéolaire, expectoration post-fibroscopie) à examen direct positif étaient positifs à la PCR, soit une sensibilité de 100%.

Parmi les prélèvements pulmonaires à examen direct négatif et culture positive, la sensibilité de la PCR était de 86%.

Tableau 6 : sensibilité de la PCR en fonction du statut de l'examen direct, sur prélèvements pulmonaires

	EM positif	EM négatif
Sensibilité	100%	86%

Quelles étaient les performances diagnostiques dans la tuberculose pleurale ?

Parmi les 63 cas ayant eu une localisation pleurale,

- L'examen direct était positif chez 2 cas, soit 3,2%.
- La culture était positive chez 20 cas, soit 31,7%.
- La PCR avait été réalisée chez 6 cas, soit 9,5%. Aucune n'était positive.

Quelles étaient les performances diagnostiques dans la tuberculose ganglionnaire extra-thoracique ?

Parmi les 85 cas ayant eu une localisation ganglionnaire extra-thoracique, une biopsie ganglionnaire était réalisée chez 64 cas, soit 75,3%.

- L'examen direct était positif chez 5 cas, soit 7,8%.
- La culture était positive chez 47 cas, soit 73,4%.
- La PCR était réalisée chez 31 cas, soit 48,4%. La sensibilité (par rapport à la culture) était de 84%. 50% des ganglions dont la culture était négative et chez qui une PCR avait été réalisée, était revenu positive (3 sur 6 cas).

Tableau 7 : rendement diagnostique sur liquide pleural et biopsie ganglionnaire

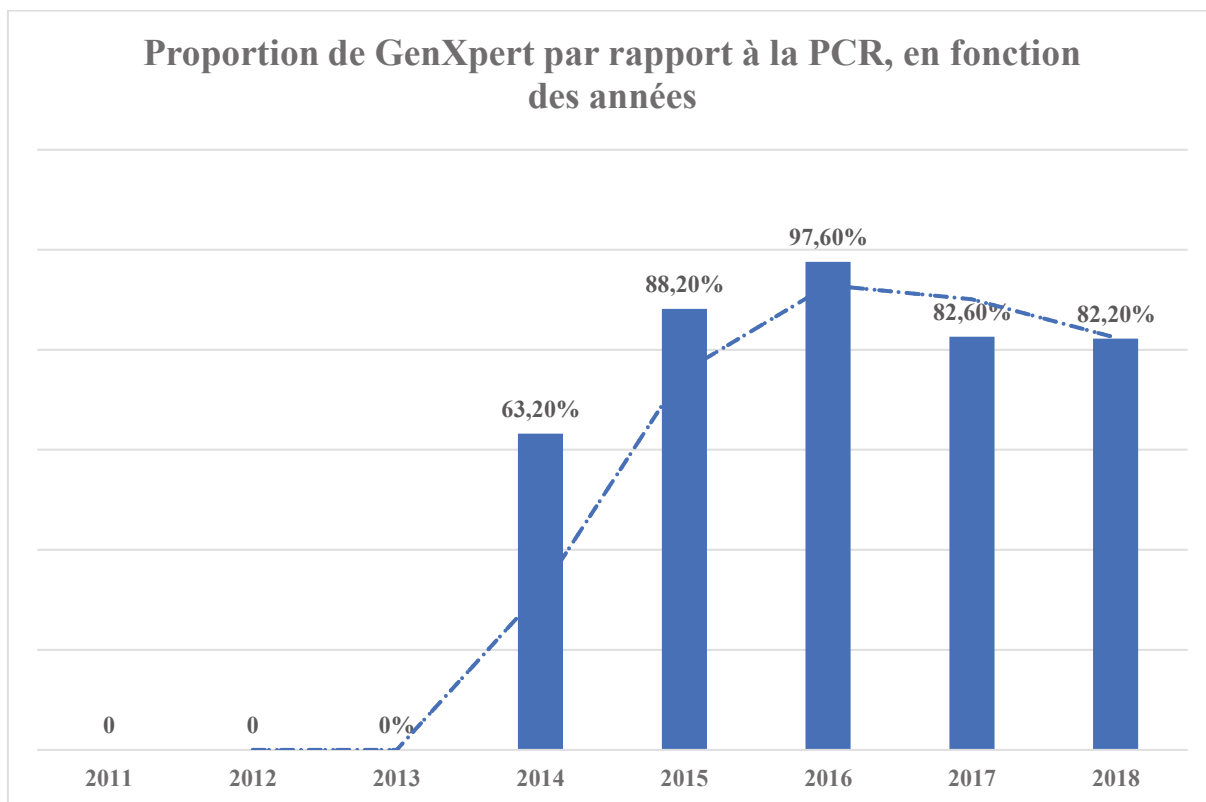
	Liquide pleural	Ganglion extra-thoracique
Examen direct	3,2%	7,8%
Culture	31,7%	73,4%
PCR (par rapport à la culture)	0%	84%

Parmi ceux chez qui une PCR était réalisée, quelle était la proportion de PCR de type GeneXpert ?

Parmi ceux qui avaient eu une analyse par PCR d'un prélèvement pour le diagnostic (285 cas), la PCR GeneXpert MTB-RIF était de 62,5% (178 cas). La PCR GeneXpert, quand elle était uniquement réalisée sur la souche pour l'identification et la résistance à la rifampicine, elle était réalisée dans 48 cas, soit 11,9% des cas avec culture disponible.

Quelle était l'évolution de l'utilisation du GeneXpert en fonction du temps ?

Figure 28 : proportion de PCR de type GeneXpert MTB/RIF, en fonction du temps



Quelles étaient les circonstances de réalisation du GeneXpert ?

92% des recherches de mutation de résistance de la rifampicine par GeneXpert étaient réalisées aux HUS.

Figure 29 : structure de prise en charge réalisant la PCR GeneXpert, en pourcentage

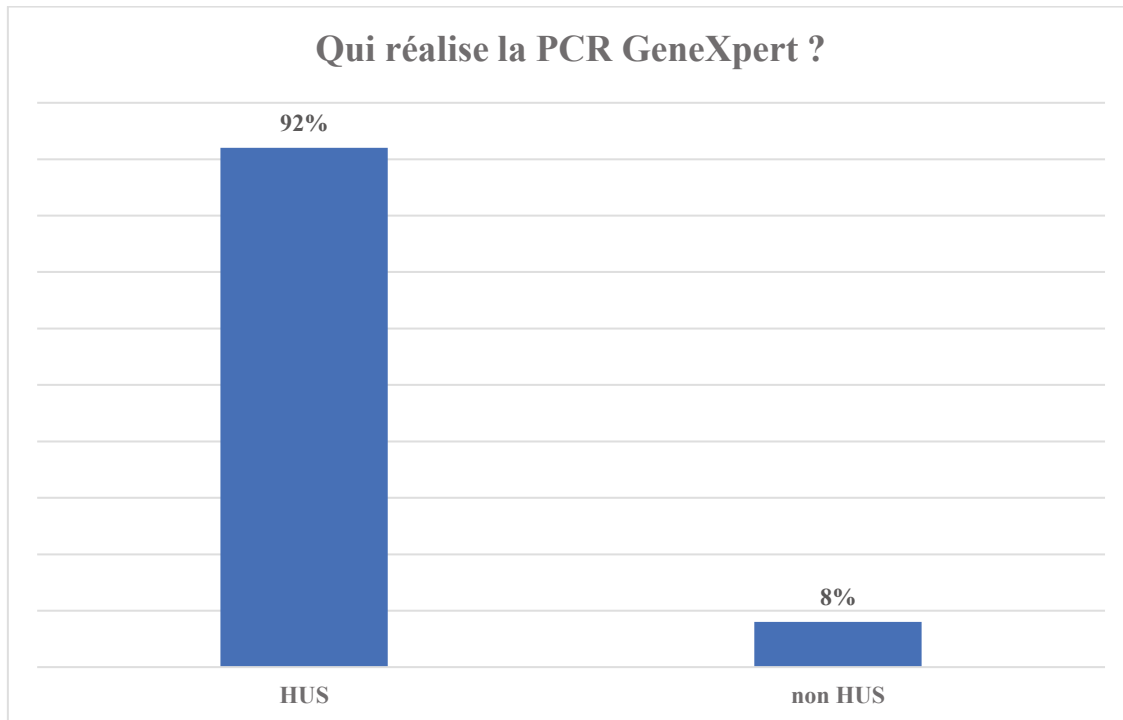


Figure 30 : évolution du type de PCR au cours du temps, aux HUS

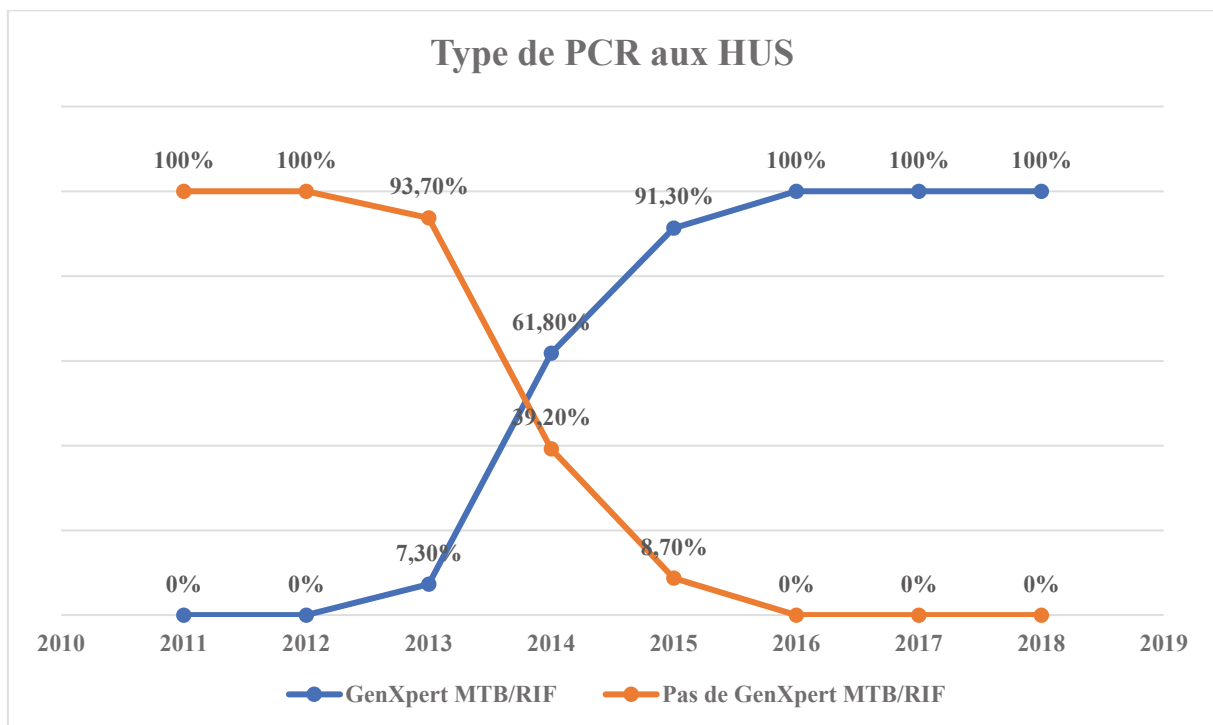
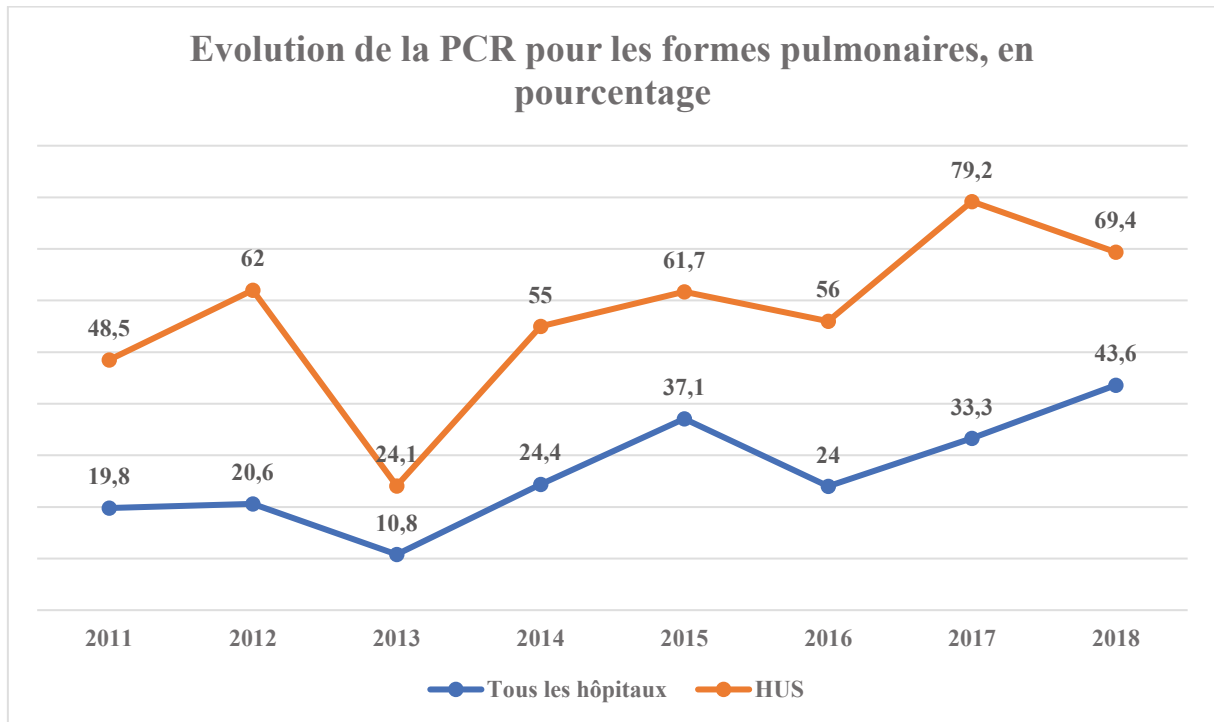
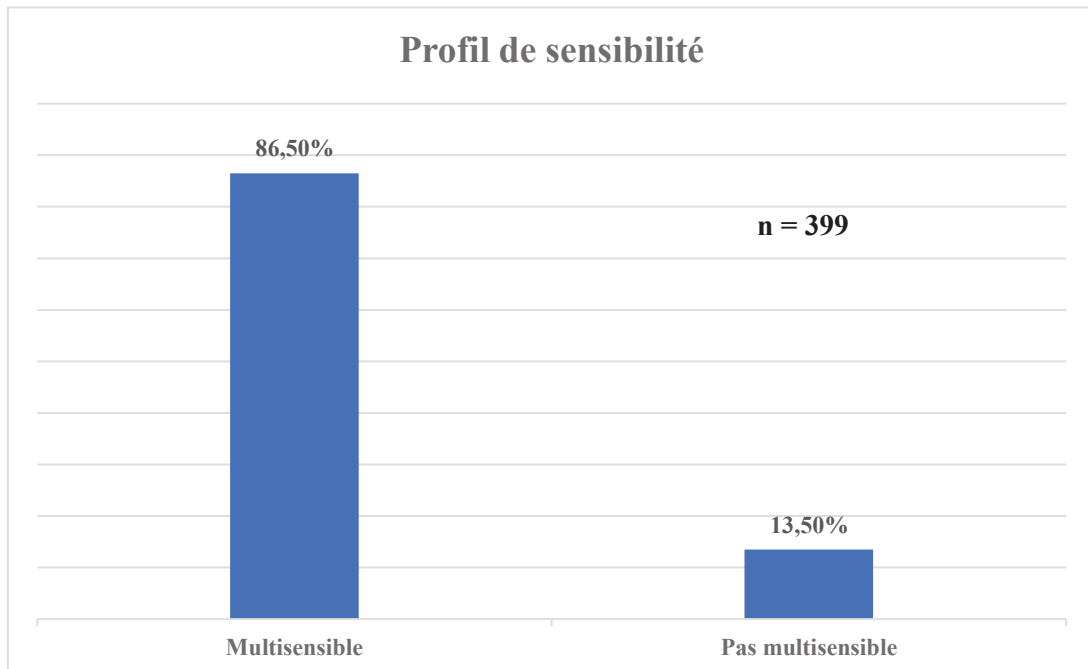


Figure 31 : évolution de la PCR pour les formes pulmonaires, en pourcentage.



Quel était le profil de sensibilité des patients de la cohorte ?

Figure 32 : profil de sensibilité des cas de tuberculose, en pourcentage (n = 399)



Parmi ceux dont l'antibiogramme était disponible dans le dossier du CLAT (345/399 cas), 86,5% avaient une tuberculose à bacille multisensible (345 cas). 13,5% des souches présentent une résistance (54 cas). La donnée

n'était pas disponible dans 33,2% (absence de preuve bactériologique, antibiogramme non possible, donnée non disponible dans le dossier).

Parmi les cas présentant une souche résistante, 28% avaient une monorésistance à l'isoniazide de haut niveau, 14% avaient une monorésistance de bas niveau à l'isoniazide, **26% étaient MDR, 14% étaient pré XDR, 4% étaient XDR**, le reste étant des résistances accessoires (7 résistances au pyrazinamide, 2 résistances à l'EMB, 1 résistance à l'éthionamide, 1 résistance à la rifampicine, 5 résistances à la streptomycine).

On notait **8 cas de souches polyrésistantes** (polyrésistance : résistance à plus d'un antibiotique antituberculeux sans remplir les conditions d'une multirésistance) : une souche présentant une résistance de haut niveau à l'isoniazide, au pyrazinamide et à l'éthambutol ; 2 souches résistantes de haut niveau à l'INH et au PZA ; une souche résistante à l'INH et à l'EMB ; une souche résistante de haut niveau à l'INH et à la SM ; 2 souches résistantes de bas niveau à l'INH et à la SM ; une souche résistante à la rifampicine et à l'EMB ; une souche résistante de haut niveau à l'INH, à la SM et à l'éthionamide.

Quelles étaient les caractéristiques des patients multirésistants ?

L'âge moyen était de 36 ans, la médiane était de 34,5 ans. Nous comptons 2 cas pédiatriques dans la cohorte.

La quasi-totalité des personnes étaient nées à l'étranger (95,5%, 21 cas sur 22). Le seul enfant ayant été en contact avec une tuberculose multirésistante née à l'étranger. Ils venaient principalement de Russie-Tchéchénie (7 cas, 32%), de Géorgie (8 cas, 36,4%), de Roumanie (2 cas, 9,1%). Les autres pays d'origine étaient la Somalie, le Vietnam, le Portugal. Les 2 cas XDR venaient de Géorgie. Les pré XDR venaient de Géorgie (4 cas) et de Russie-Tchéchénie (3 cas).

Le délai moyen pour le diagnostic depuis l'arrivée sur le sol Français était de 1,1 ans, la médiane de 0 année. Le délai maximal était de 7 ans, le délai minimal était de 0 année. On notait un voyage en pays d'endémie dans 3 cas sur les 22 patients (13,6%). Ils n'avaient pas de couverture sociale à la prise en charge initiale dans 63,3% (14 cas sur 22 cas). Le diagnostic était réalisé par recours spontané dans 68,2% (15 cas), et par dépistage dans 31,8% (7 cas). 5 cas étaient coinfectés par le VIH (22,7%), ce qui est supérieur au reste de la cohorte.

Dans 23,5% des cas, ils avaient une forme extra-thoracique. Ils n'étaient pas plus bacillifères que les autres (32%, 7 cas). Dans 54,5%, il était noté un antécédent de tuberculose (12 cas). Parmi ceux dont le statut vaccinal était connu (17 cas), ils étaient vaccinés dans 58,8% des cas (10 cas). La PCR avait été réalisé dans 54,5% (12

cas). Au fur et à mesure du temps, la PCR était de plus en plus réalisée, de même que le GeneXpert. La durée moyenne d'hospitalisation était de 207 jours, soit 6,9 mois en moyenne.

La durée médiane d'hospitalisation était de 178,5 jours. Si l'on considérait les cas adultes, ils étaient transférés dans un SSR dans 60% (12 cas). La durée moyenne de traitement était de 19,7 mois, la durée médiane de 18 mois. Dans la moitié des cas, un schéma avec 5 molécules était prescrit. 82% des patients avaient une mauvaise tolérance.

Figure 33 : nombre de cas à bacilles multirésistants, par année

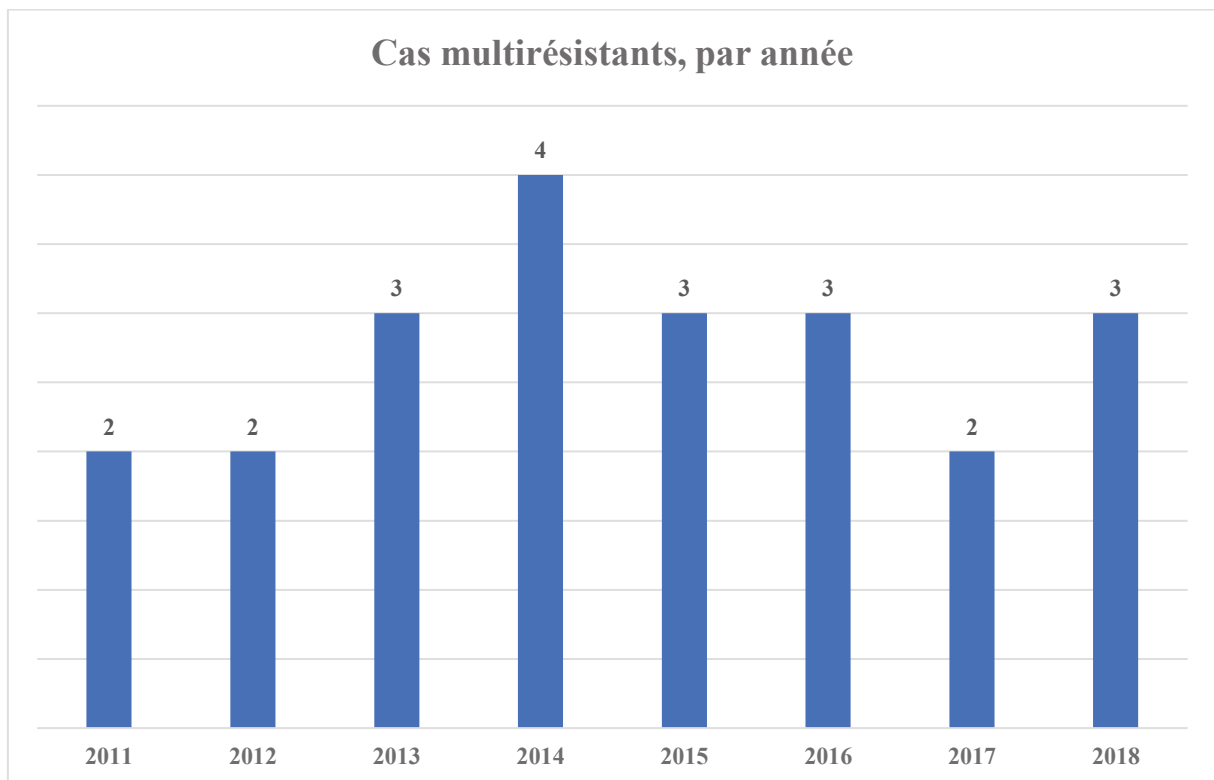
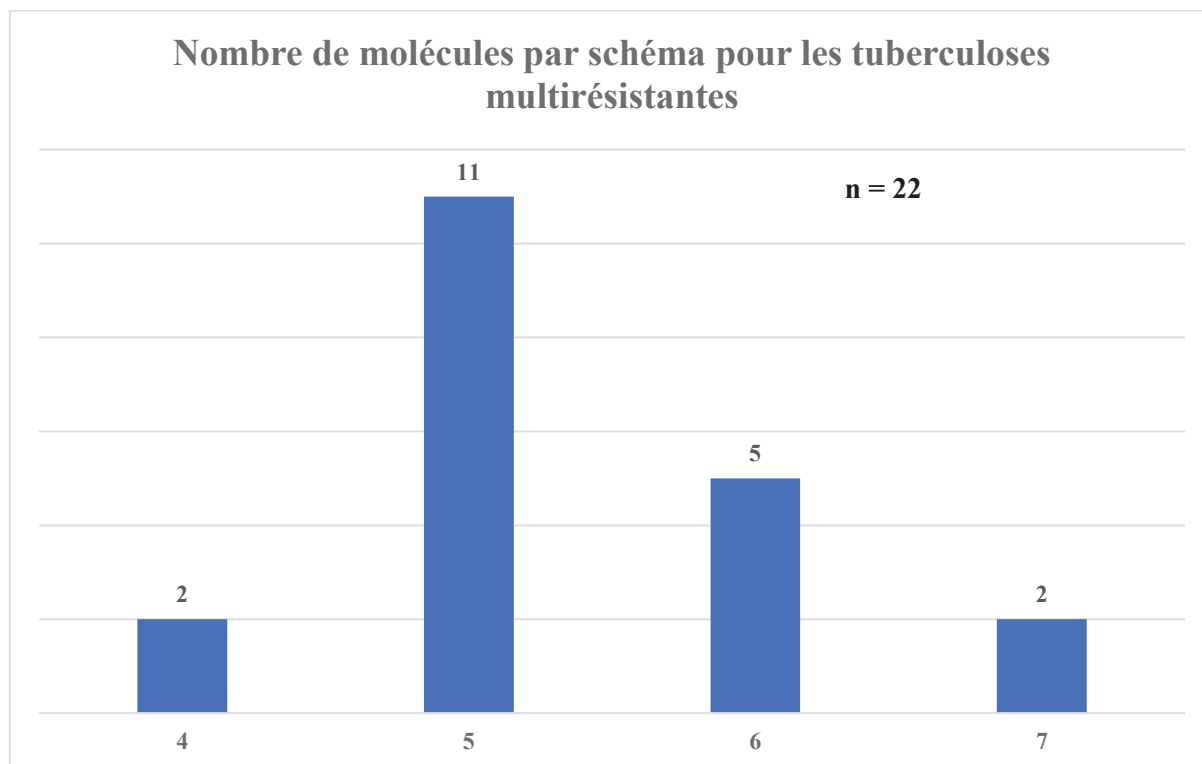


Figure 34 : nombre de molécules par schéma thérapeutique des cas à bacilles multirésistants (n = 22)



Un antécédent de tuberculose (OR = 11,57, 95% CI 5,6-23,9) était le seul facteur de risque significatif de tuberculose résistante.

Tableau 8 : caractéristiques des tuberculoses à bacilles multirésistants

	Multirésistant	Non multirésistant	Univarié	Multivarié
Age	36,1 ans	45,2 ans	0,1	
Sex ratio	1,75	1,3	0,48	
Né à l'étranger	95,4%	61,8%	0,01	1
Europe de l'Est	68,1%	11,7%	< 0,005	0,091
Géorgien	36,4%	1,4%	< 0,005	0,27
Non maîtrise du Français	86,4%	18%	< 0,005	0,239
Couverture sociale à la prise en charge initiale	36,4%	89,5%	< 0,005	0,062
Antécédent de tuberculose	54,5%	9,4%	< 0,005	0,009
Séropositivité VIH	27,7%	3,1%	< 0,005	0,055
VHB	5,9%	12,4%	0,7	
VHC	47%	9%	< 0,005	0,095
Tabagisme	60%	42,8%	0,13	
Diabète	0%	9,1%	0,24	
Sans domicile fixe	45,4%	5,9%	< 0,005	0,6
Alcoolisme chronique	4,8%	4,8%	1	
Toxicomanie IV	13,6%	1,6%	< 0,005	0,3
Caverne	33,3%	34,8%	0,9	
Examen direct positif	31,8%	21,8%	0,29	

Filière de diagnostic - Quelle était la proportion de recours spontané ? de dépistage ? d'enquête ?

Figure 35 : répartition des circonstances diagnostiques de la tuberculose maladie.

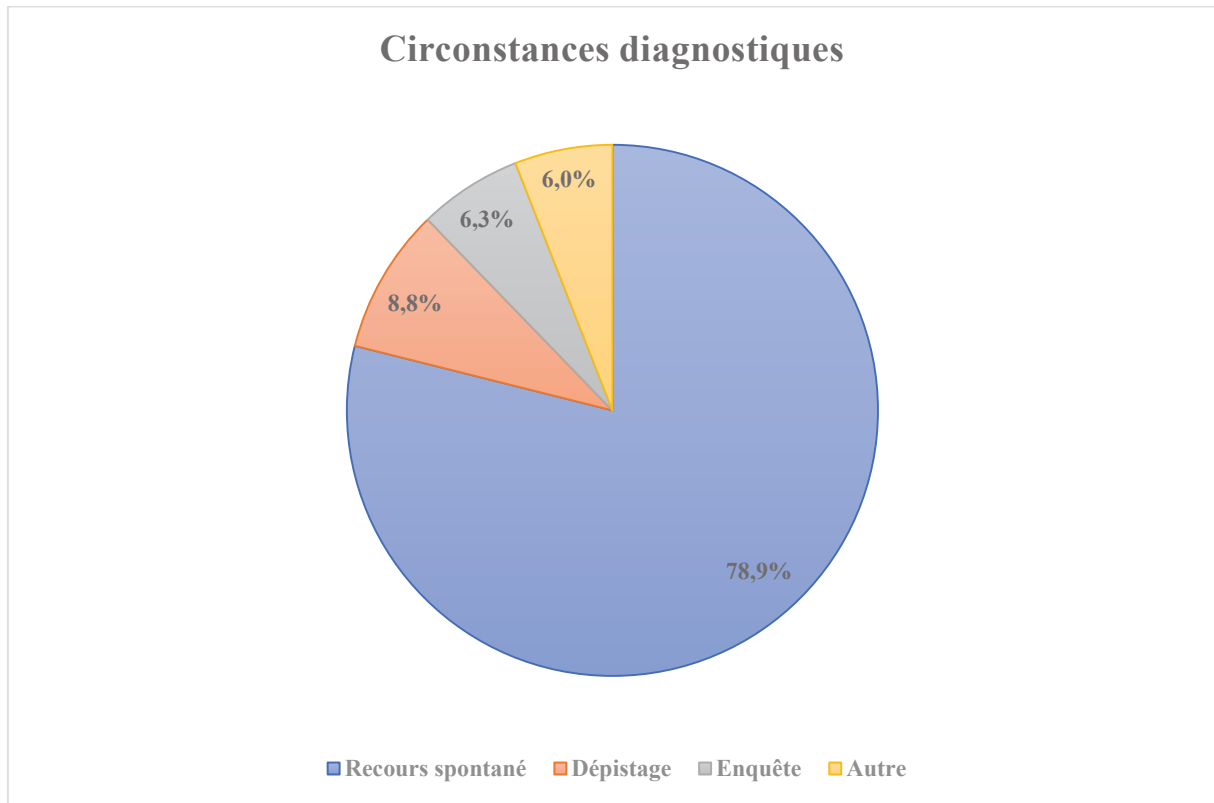
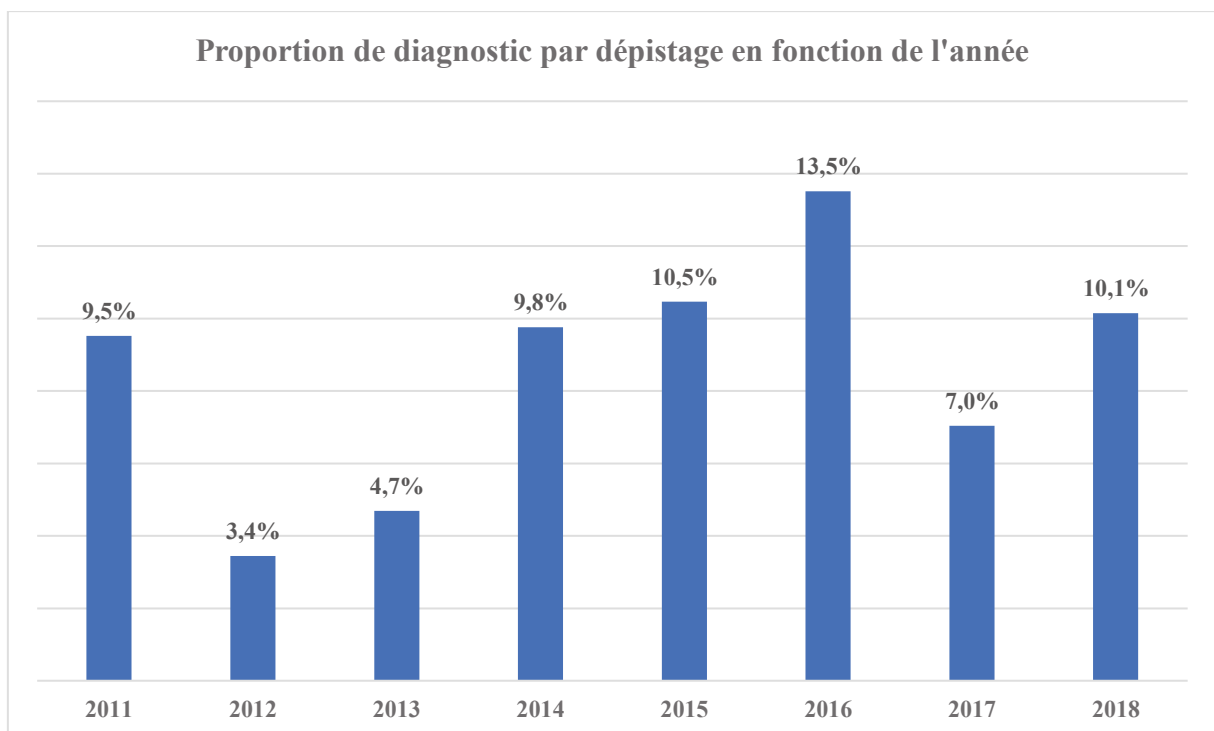


Figure 36 : évolution du nombre de cas diagnostiqués par dépistage, par année



Pour les cas dont l'âge était **inférieur à 18 ans** (46 cas), 52,2% des cas (24 cas) étaient diagnostiqués à la suite d'un recours spontané, 28,3% (13 cas) faisaient suite à une enquête d'entourage, 15,2% (7 cas) faisaient suite à un dépistage et 4,3% (2 cas) des cas étaient diagnostiqués de manière fortuite.

Pour les cas dont l'âge était **entre 18 et 35 ans**, 78,1% (153 cas) étaient diagnostiqués à la suite d'un recours spontané, 6,1% (25 cas) faisaient suite à une enquête d'entourage, 6,4% (26 cas) faisaient suite à un dépistage et 4,9% (20 cas) étaient diagnostiqués de manière fortuite.

Pour les cas dont l'âge était **entre 35 et 65 ans**, 82% (191 cas) étaient diagnostiqués à la suite d'un recours spontané, 7,8% (29 cas) faisaient suite à une enquête d'entourage, 9,5% (35 cas) faisaient suite à un dépistage, 3,4% étaient diagnostiqués de manière fortuite (8 cas) et 3% étaient diagnostiqués au cours du suivi d'une maladie respiratoire chronique (7 cas).

Pour les cas dont l'âge était **entre 65 et 80 ans**, 77,3% (68 cas) étaient diagnostiqués à la suite d'un recours spontané, 4,5% (4 cas) faisaient suite à une enquête d'entourage, 1,1% (1 cas) faisait suite à un dépistage, 11,4% (10 cas) étaient diagnostiqués de manière fortuite et 5,7% (5 cas) étaient le résultat du suivi d'une autre maladie.

Pour les cas dont l'âge était **supérieur à 80 ans** (54 cas), 94,4% (51 cas) étaient diagnostiqués à la suite d'un recours spontané, 1,9% faisait suite à un dépistage et 3,7% étaient le résultat du suivi d'une maladie respiratoire chronique.

Si on s'intéressait aux **cas pédiatriques**, la proportion de recours spontané descendait à 47,1%, puis à 42,9% pour les cas inférieurs à 5 ans, puis à 25% pour les cas inférieurs à 2 ans. Pour l'enquête, il montait à 41,2% pour les cas avant 10 ans, à 42,9% avant l'âge de 5 ans et à 50% avant l'âge de 2 ans. Pour le dépistage, 11,8% avant 10 ans, 14,3% avant 5 ans, 25% avant 2 ans.

Parmi les migrants, la proportion de cas diagnostiqués par dépistage était maximale la première année puis allait décroissante, alors que la proportion de cas diagnostiqués suite au recours spontané au système de soins allait crescendo avec le temps (cf. figure 36).

Figure 37 : circonstances diagnostiques de la tuberculose, en fonction de l'âge

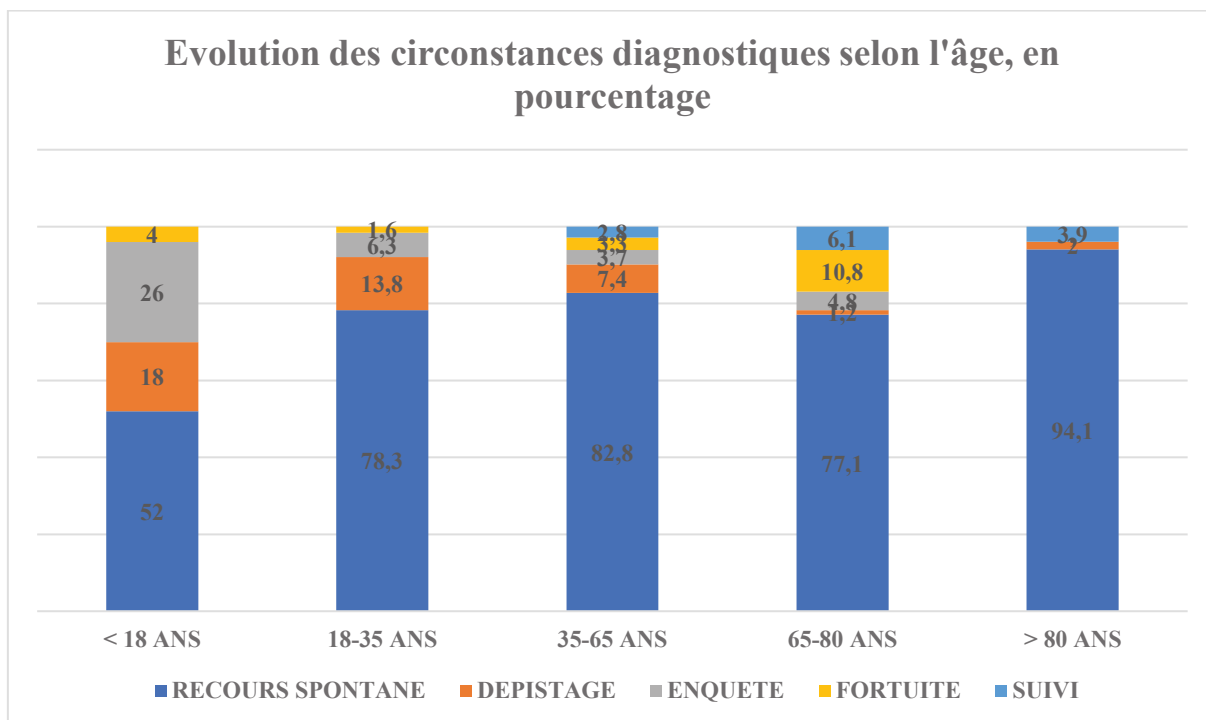


Figure 38 : circonstances diagnostiques en fonction de l'âge, chez les cas pédiatriques

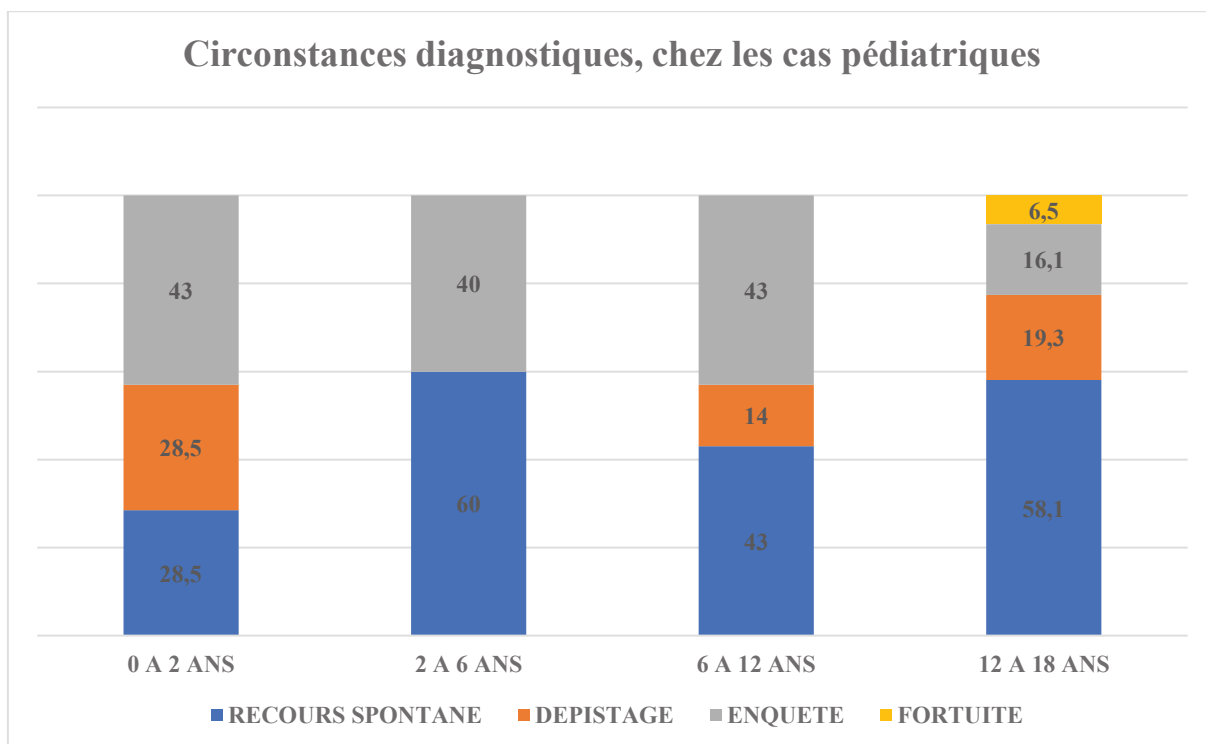
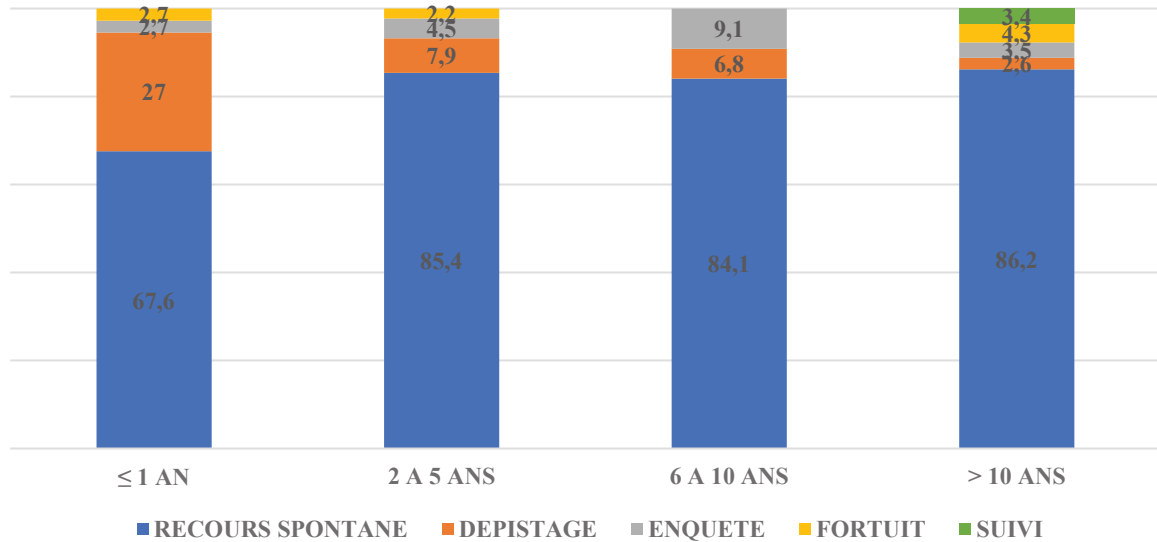


Figure 39 : circonstances diagnostiques chez les migrants, par rapport au délai d'arrivée en France, en pourcentage

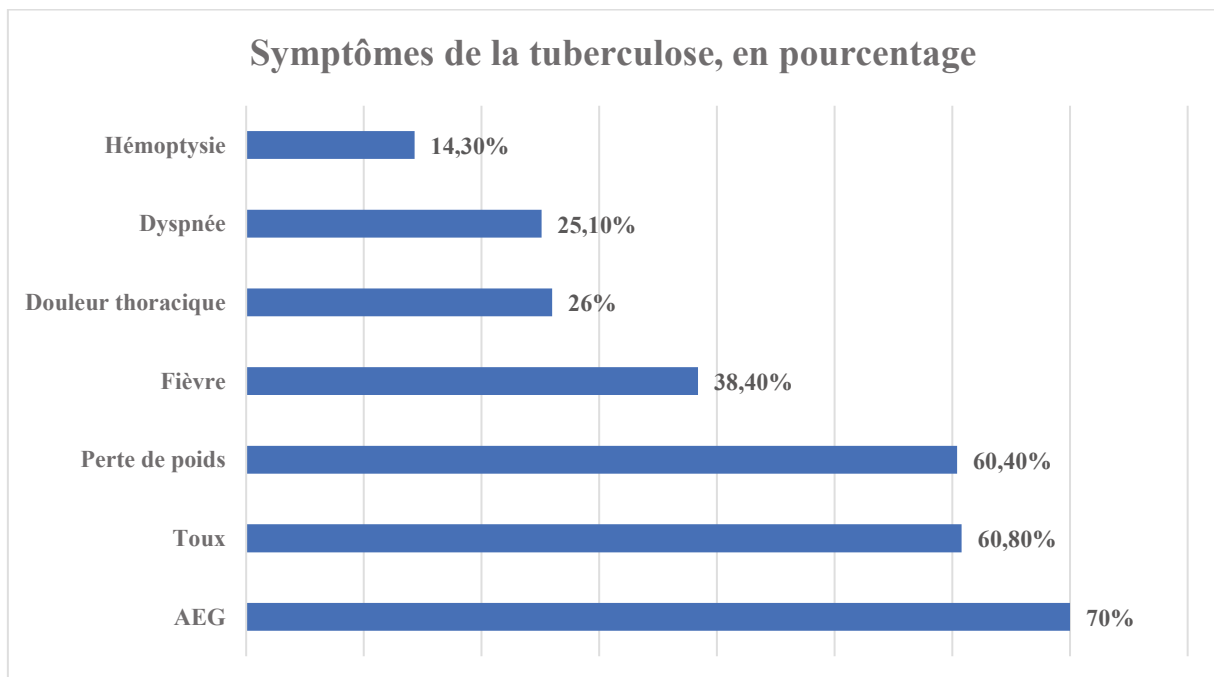
Circonstances diagnostiques chez les migrants, par rapport au délai d'arrivée, en pourcentage



Quelle était la fréquence des symptômes associés à la tuberculose chez les cas ?

La toux et l'altération de l'état général étaient les symptômes les plus fréquents.

Figure 40 : fréquence des symptômes associés à la tuberculose



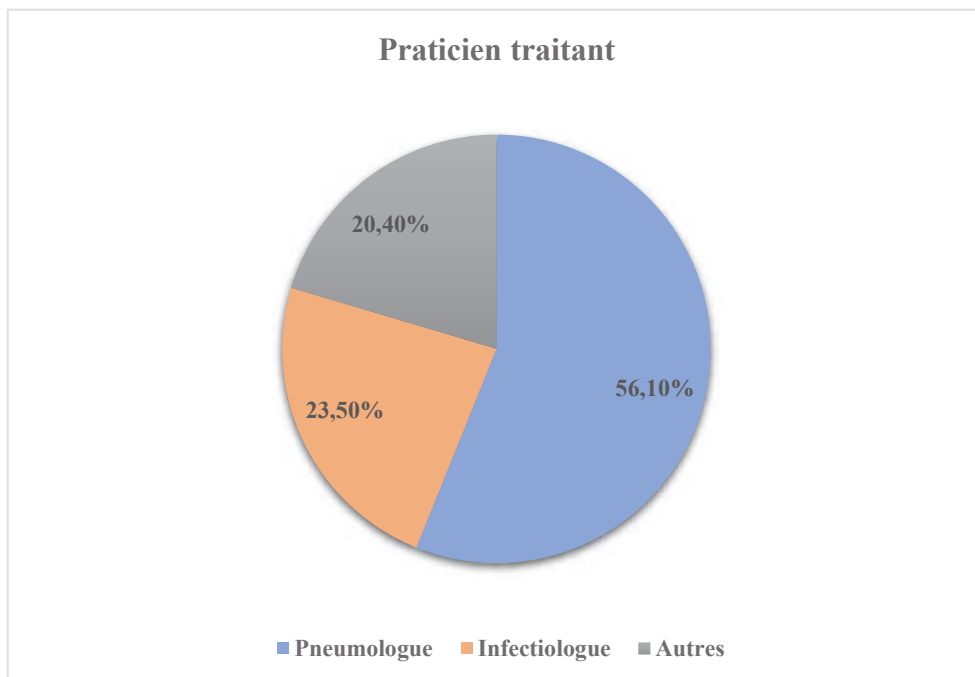
Parmi ceux qui avaient se plaignaient d'une douleur thoracique lors de la prise en charge initiale, seul 24,4% de ces personnes avaient une atteinte pleurale (131 cas), 1,6% avaient une atteinte péricardique (2 cas). Parmi les cas ayant une forme pulmonaire, 64% d'entre eux avaient une toux.

5.4. Prise en charge

5.4.1. Praticien traitant

56,1% des cas étaient pris en charge par un pneumologue. Parmi les non-pneumologues (43,9%), 54,1% correspondaient aux infectiologues, 23,2% aux internistes et 11,2% aux pédiatres, le reste des praticiens correspond à 11,5% (3,1% pour les réanimateurs, 2,3% pour les généralistes, 1,9% pour les orthopédistes, 1,9% pour les gériatres, 1,5% pour le médecin de prison, 0,8% pour le rhumatologue).

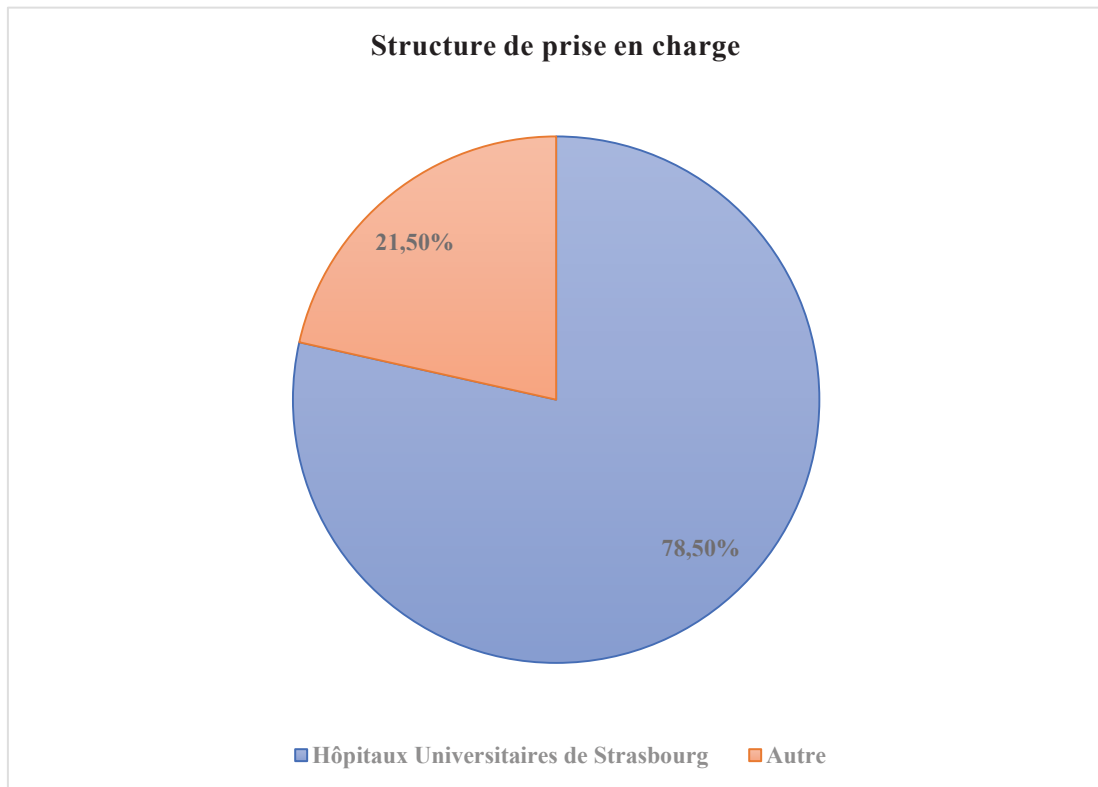
Figure 41 : praticien traitant initial des cas de tuberculoses, en pourcentage.



5.4.2. Structure de prise en charge

Les HUS concentrent 78,5% des cas de tuberculoses, les autres structures 21,2%.

Figure 42 : structure de prise en charge des cas de tuberculose



5.4.3. Hospitalisation

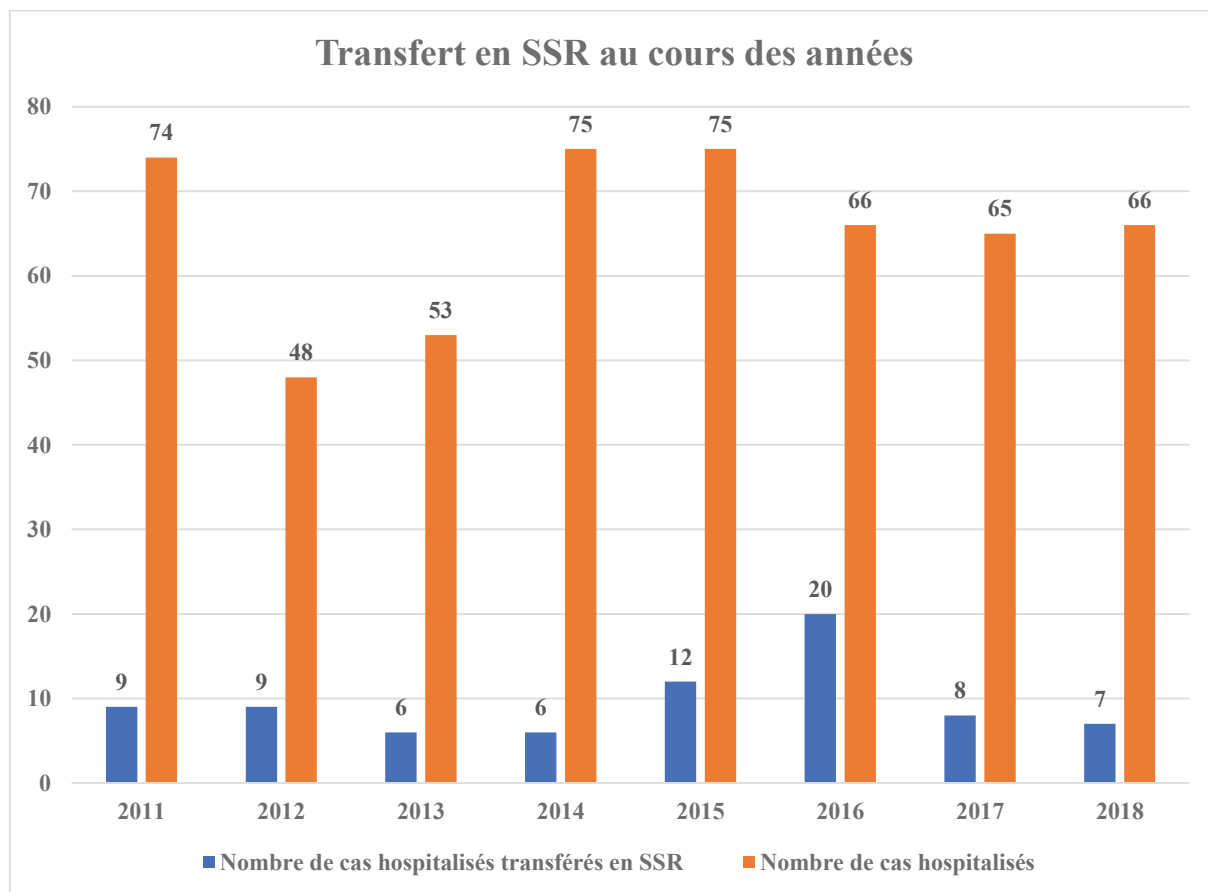
Quelle était la proportion des tuberculoses hospitalisées ?

88,6% des cas de tuberculoses avaient été hospitalisés. Les tuberculoses pulmonaires étaient hospitalisées à hauteur de 92,6%.

Quelle était la proportion des tuberculoses transférée en SSR ?

Il y avait transfert en SSR dans 14,6%. Ceux qui avaient une forme pulmonaire à examen direct positif allaient en SSR dans 23,7%. Après un pic en 2015, la tendance est à la baisse.

Figure 43 : transfert en SSR au cours des années.

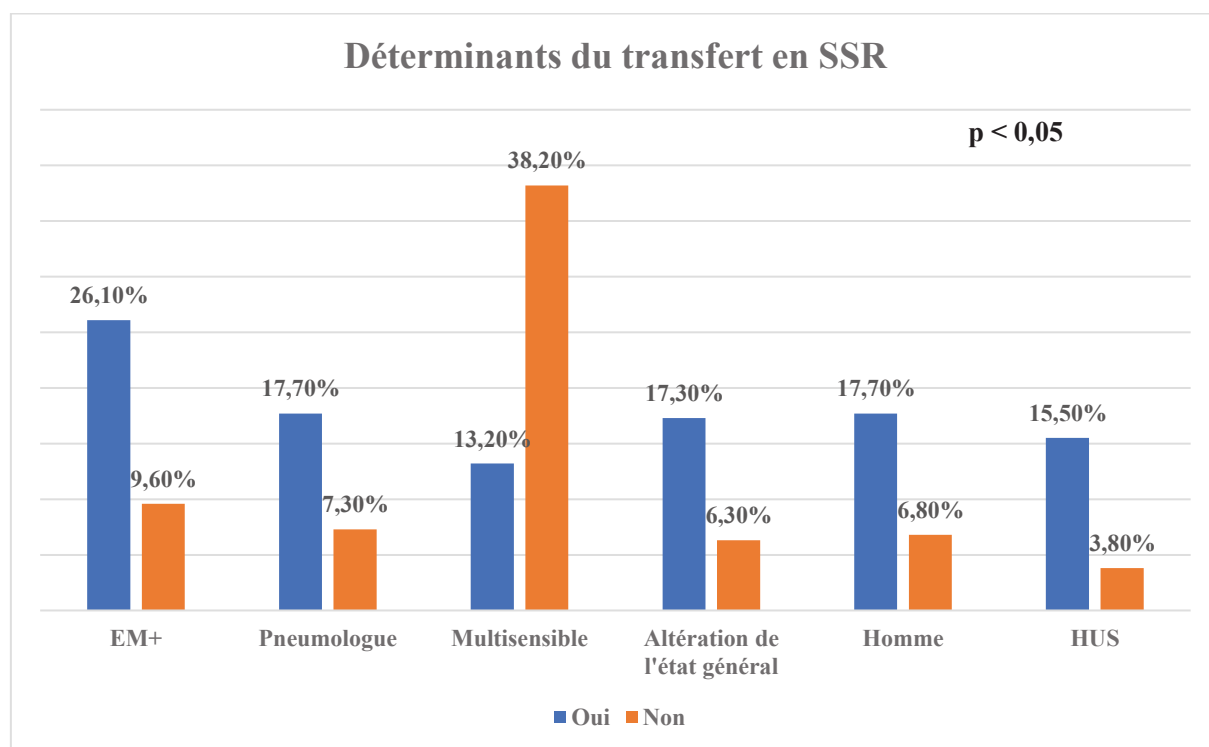


Quels étaient les déterminants du transfert des patients tuberculeux en SSR ?

Ceux qui allaient en SSR avaient, en analyse univariée, plus de cavernes (23,6% vs 9,9%, $p < 0,001$), plus d'examen microscopique direct positif (26,1% vs 9,6%, $p < 0,001$), plus de souche résistante (38,2% vs 13,2%, $p < 0,001$), plus d'altération de l'état général (17,3% vs 6,3%, $p = 0,002$), plus de documentation microbiologique (16,6% vs 4%, $p < 0,001$), on comptait plus d'hommes (17,7% vs 6,8%, $p < 0,001$), plus de sans-domicile fixe (31,8% vs 11,2%, $p = 0,002$). Ils étaient plus souvent pris en charge aux HUS (15,5% vs 3,8%, $p = 0,01$) et par un pneumologue (17,7% vs 7,3%, $p = 0,001$).

En analyse multivariée, l'examen microscopique direct positif ($p = 0,045$; OR = 3,3, 95% CI 2,04-5,34), être pris en charge par un pneumologue ($p < 0,001$; OR = 2,74, 95% CI 1,63-4,61), avoir une souche résistante ($p = 0,003$; OR = 4,03, 95% CI 2,22-7,3), l'altération de l'état général ($p = 0,029$; OR = 3,1, 95% CI 1,76-5,46), le fait d'être un homme ($p < 0,001$; OR = 2,94, 95% CI 1,72-5,02), être pris en charge aux HUS ($p = 0,001$; OR = 4,55, 95% CI 1,94-10,69) revenait significatifs. Une preuve bactériologique, la présence de caverne et être SDF ne ressortait pas à la suite de l'analyse multivariée.

Figure 44 : déterminants du transfert en SSR, après analyse multivariée.



Quelle était la durée d'hospitalisation des patients tuberculeux ?

La durée moyenne d'hospitalisation en centre hospitalier, toutes formes, était de 29,4 jours. La durée médiane était de 22,5 jours. La durée moyenne totale d'hospitalisation y compris SSR, toutes formes, était de 39,7 jours. La durée médiane était de 25 jours. La durée minimum était de 1 jour, la durée maximale de 1073 jours.

Quelle était la durée d'hospitalisation pour les formes pulmonaires ?

La durée moyenne totale d'hospitalisation, pour les formes pulmonaires isolées, était de 41,6 jours. La durée médiane est de 25,5 jours. Elle est de 29,4 jours pour la durée moyenne d'hospitalisation en centre hospitalier. La médiane est de 23 jours.

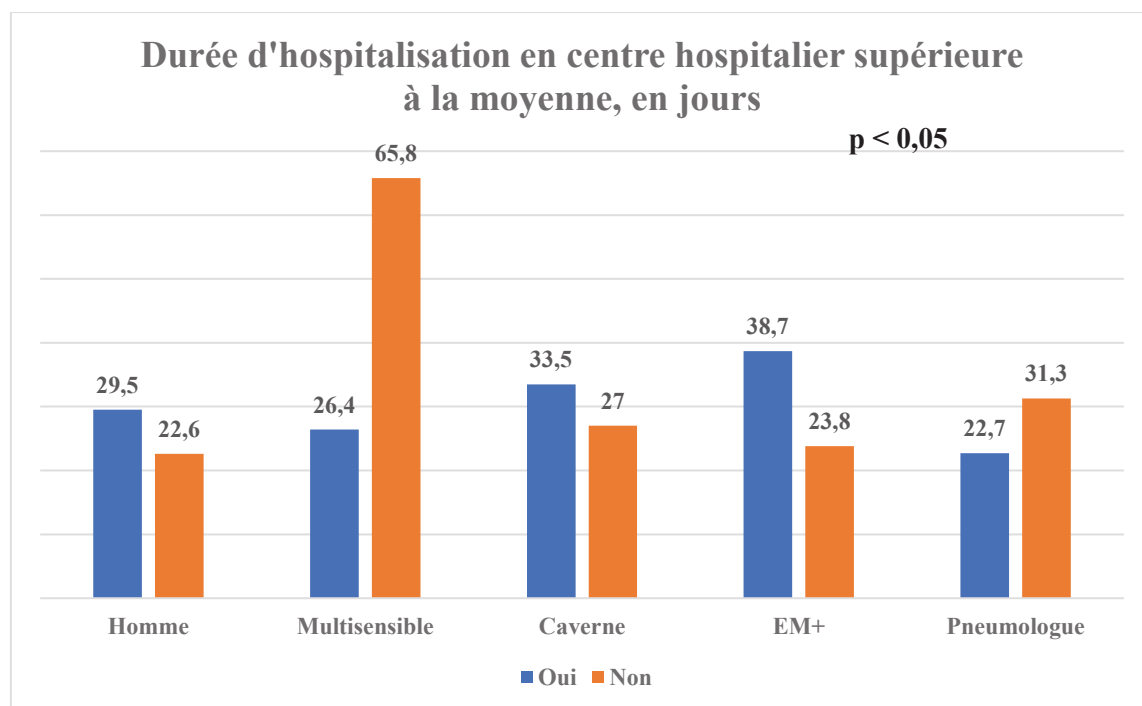
La durée moyenne d'hospitalisation, pour les formes pulmonaires à examen microscopique direct négatif et culture positive, était de 25,6 jours pour les pneumologues, et de 29,6 jours pour les non-pneumologues (p = 0,391).

La durée moyenne d'hospitalisation, en excluant les formes multirésistantes, pour les formes pulmonaires, était de 26 jours pour les pneumologues, et de 29,5 jours pour les non-pneumologues (p = 0,322).

Quels sont les facteurs potentiels associés à une durée d'hospitalisation, en centre hospitalier, supérieure à la moyenne (29,4 jours), toute forme confondue ?

Les facteurs augmentant la durée d'hospitalisation, toutes formes, en analyse univariée, étaient : être un homme (29,5 jours vs 22,6 jours, $p = 0,006$), non multisensible (65,8 jours vs 26,4 jours, $p < 0,001$), avoir un antécédent de tuberculose (38,8 jours, $p = 0,04$), être VIH (70 jours vs 29,3 jours, $p < 0,001$), la prise en charge par un non-pneumologue (22,7 jours vs 31,3 jours, $p = 0,001$), avoir un examen direct positif (38,7 jours vs 23,8 jours, $p < 0,001$), avoir une hémoptysie ($p = 0,138$), ne pas avoir de couverture sociale (50,6 jours, $p < 0,001$), avoir une caverne (33,5 jours vs 27 jours en l'absence de caverne, $p = 0,034$), être SDF (49,5 jours, $p = 0,007$), être au chômage (22 jours si pas au chômage, 34,4 jours si au chômage, $p = 0,001$), aller en SSR (43,3 jours si SSR+, 26,5 jours si pas de SSR, $p < 0,001$), parle français (41,6 jours si parle pas français, 22,7 jours si parle français, $p < 0,001$). On ne trouve pas d'impact significatif de la PCR, en cas d'examen direct négatif, sur la durée d'hospitalisation (28,3 jours si PCR +, 27,6 jours si PCR -, $p > 0,005$), ni en cas d'atteinte extrathoracique isolée (17,9 jours versus 28,5 jours), ni en cas d'hémoptysie.

Figure 45 : déterminants de la durée d'hospitalisation en centre hospitalier supérieur à la moyenne, en jours, après analyse multivariée.



En analyse multivariée, le sexe ($p = 0,001$), le profil de sensibilité ($p = 0$), avoir une caverne ($p = 0,032$), l'EM direct ($p = 0,001$), être pris en charge par un pneumologue ($p < 0,001$) sont les facteurs qui ressortent de

l'analyse. Avoir un antécédent de tuberculose, la couverture sociale et le fait d'être SDF, aller en SSR, avoir le VIH, parler français ou pas, le chômage n'aurait pas d'impact.

Quelles étaient les caractéristiques des tuberculoses pulmonaires à bacilles multisénsibles dont la durée d'hospitalisation dépasse 21 jours ?

En ce qui concerne la durée de traitement, dans notre étude, 83 personnes ayant une tuberculose pulmonaire à bacilles multisénsibles avaient une durée d'hospitalisation inférieure à 15 jours. La durée moyenne, dans cette population, était de 5,89 jours, avec une durée médiane de 6 jours. 185 personnes avaient une tuberculose pulmonaire à bacilles multisénsibles dont la durée d'hospitalisation était supérieure à 21 jours.

Aucun facteur de risque potentiel ne ressortait en analyse univariée.

5.4.4. Isolement (précautions complémentaires air)

Quelle était la proportion des malades isolés ?

78,6% des personnes tuberculeuses (462 cas) avaient été isolées.

Quelle était la proportion des malades ayant été entièrement isolés ?

Parmi ceux ayant été isolés, 283 cas soit 61,3% de ces personnes avaient un isolement complet (d'un bout à l'autre de leur hospitalisation) lors de la prise en charge. 38,3% n'ont eu qu'un isolement partiel. L'information n'était pas disponible pour 2 cas (0,4%).

Quelle était la proportion des tuberculoses pulmonaires isolées ?

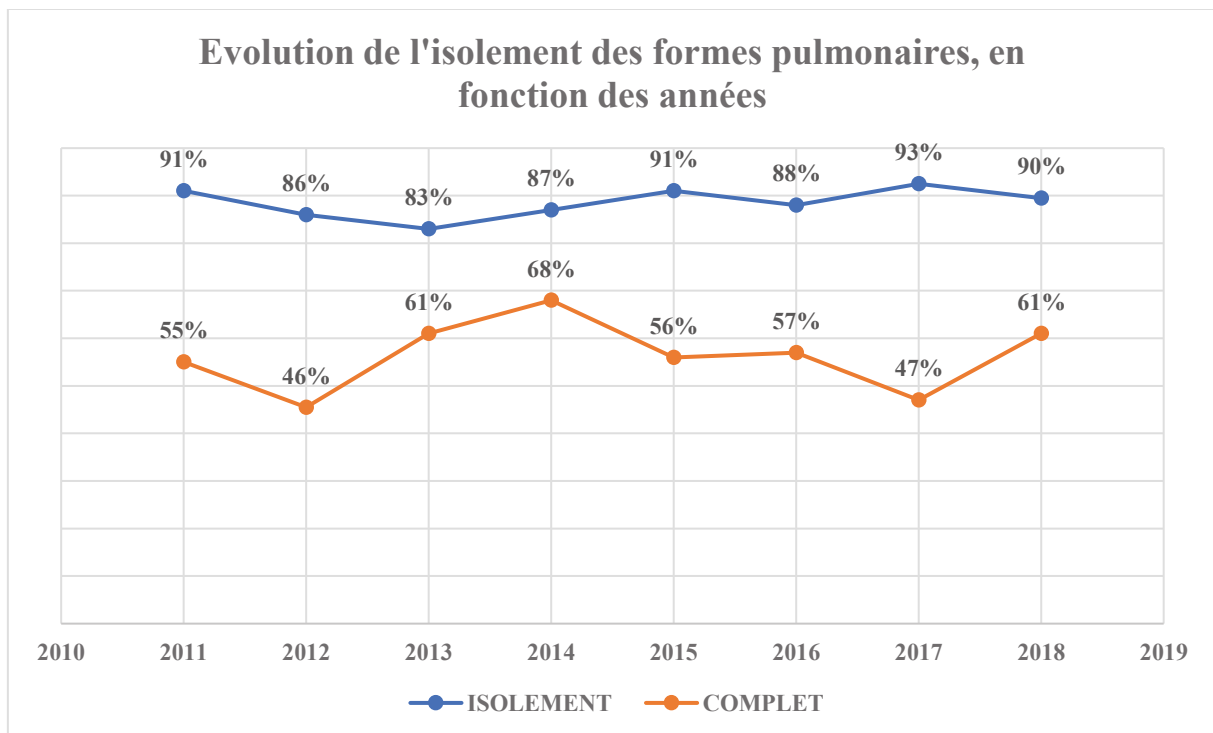
Parmi les formes pulmonaires (462 cas), celles qui doivent être isolées le mieux possible, elles étaient isolées dans 89% des cas (410 cas) ; elles étaient complètement isolées dans 64% des cas. Les tuberculoses pulmonaires à examen direct positif (124 cas) étaient isolées dans 97,6% ; elles étaient complètement isolées dans 74% des

cas (89 cas). 95% des tuberculoses pulmonaires cavitaires étaient isolées (151 cas) ; 75,5% l'étaient complètement (114 cas).

Quel était le pourcentage des isolements complets en fonction de l'établissement ?

On dénombrait 67% d'isolement complet des tuberculoses chez les personnes prises en charge aux HUS, contre 33,7% chez les personnes prises en charge hors HUS.

Figure 46 : évolution de l'isolement des formes pulmonaires, par année



Quelle était la proportion de tuberculoses extrapulmonaires isolées à tort ?

Sur les 126 cas qui ont une tuberculose extrapulmonaires isolée, on notait 52 cas isolées à tort, soit 41,3% des tuberculoses extrapulmonaires exclusives.

5.4.5. Délai de prise en charge

Parmi les patients dont le diagnostic a été fait à la suite d'un recours spontané au système de soins, quels étaient les délais de prise en charge lié au patient, lié au système de santé et total ?

Parmi les patients dont le diagnostic a été fait par recours spontané au système de soins (soit 467 patients) :

Le **délai moyen entre le 1^{er} symptôme et la 1^{ère} consultation** était de 82,5 jours, soit 2,8 mois en moyenne. La médiane était de 22 jours. L'écart-type était de 225 jours. La valeur minimum était de 0 jours. La valeur maximale était de 2557 jours. On dénombrait 58 valeurs manquantes, soit 12,4%.

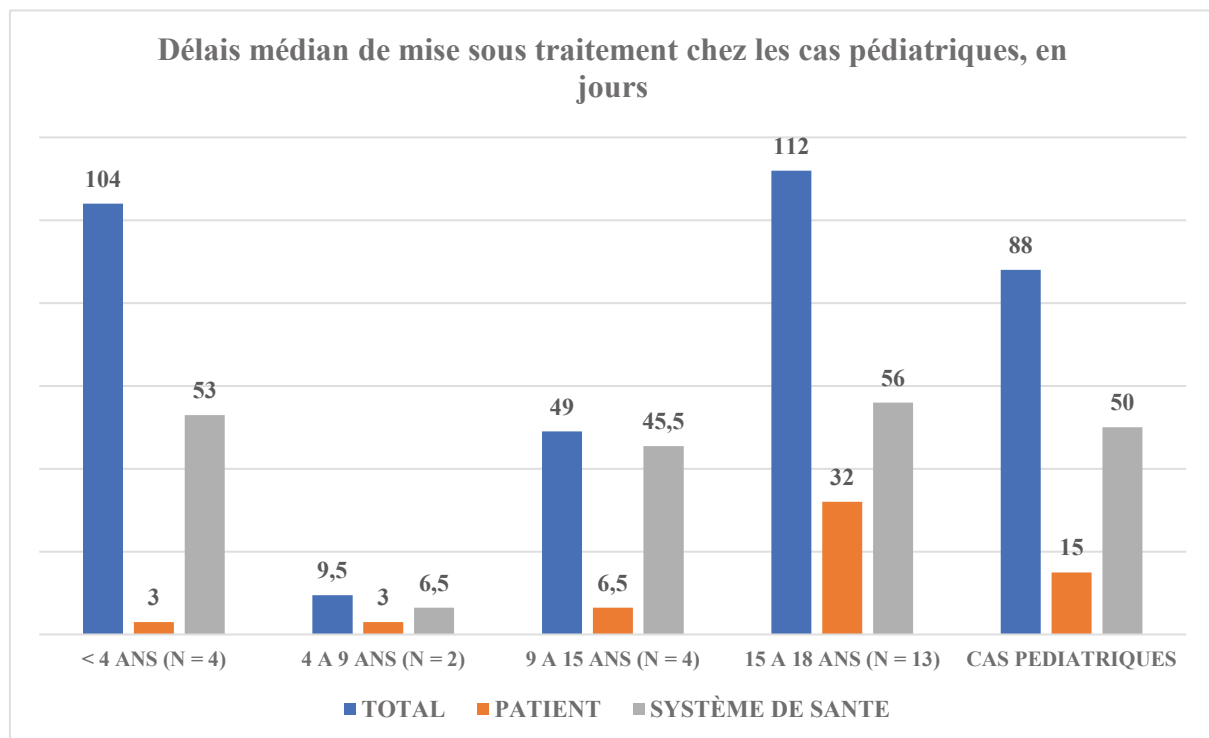
Le **délai moyen entre la 1^{ère} consultation et le début de traitement** était de 83 jours, soit 2,8 mois en moyenne (95% CI 68,18-98,48). La médiane était de 36 jours. L'écart-type était de 164,5 jours. La valeur minimum était de 0 jour. La valeur maximale était de 1837 jours. On dénombrait 22 valeurs manquantes, soit 4,7%.

Le **délai moyen entre le 1^{er} symptôme et le début du traitement** était de 181 jours, soit 6 mois en moyenne. La médiane était de 92 jours, soit 3 mois. L'écart-type était de 360 jours. La valeur minimum était de 0 jour (1 seul cas). La valeur maximale était de 4257 jours. On dénombrait 68 valeurs manquantes, soit 14,5%.

Si on considérait uniquement que les tuberculoses à bacilles sensibles, le délai moyen 1^{er} symptôme-début du traitement descend à 170 jours.

Quels étaient les délais de mise sous traitement chez les cas pédiatriques ?

Figure 47 : délais de mise sous traitement parmi les cas pédiatrique diagnostiqués au décours d'un recours spontané au système de santé, en jours



Parmi ceux dont le diagnostic a été fait à la suite d'une enquête d'entourage, quel était le délai moyen de mise sous traitement ?

Le délai moyen entre le 1^{er} contact avec le CLAT et le début de traitement était de 283 jours, soit 9,4 mois. Le délai médian était de 89 jours, soit 3 mois.

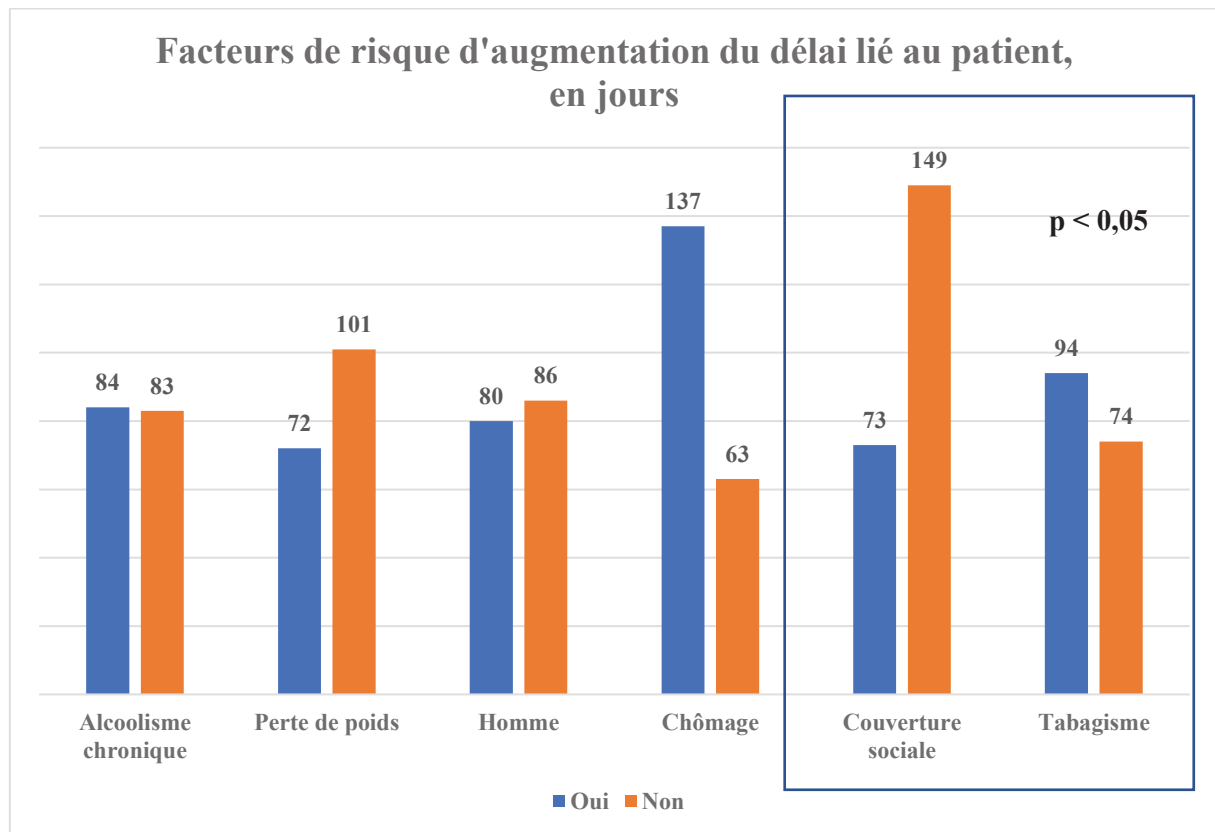
Quels étaient les facteurs potentiels influençant le délai de mise sous traitement ?

L'analyse univariée retrouve une association au sexe (145 jours pour les hommes, 225 jours pour les femmes, $p = 0,04$), à l'examen microscopique direct (110 jours si examen microscopique direct positif, 203 jours si examen microscopique direct négatif, $p = 0,001$), à la présence d'une hémoptysie (102 jours si hémoptysie, 196 jours si absence d'hémoptysie, $p = 0,001$), à la présence d'une toux (139 jours si toux, 254 jours si pas de toux, $p = 0,01$) et à une localisation pulmonaire (144 jours si localisation pulmonaire, 285 jours si pas de localisation pulmonaire, $p = 0,017$) sur le délai de mise sous traitement.

Après analyse multivariée, aucun facteur n'est trouvé significatif ($p = 0,066$ pour le praticien traitant, $p = 0,766$ pour les hommes, $p = 0,403$ pour l'examen direct, $p = 0,3$ pour l'hémoptysie, $p = 0,9$ pour la toux, $p = 0,36$ pour la localisation pulmonaire).

Quels étaient les déterminants potentiels du délai de prise en charge lié au patient ?

Figure 48 : facteurs de risque d'augmentation du délai lié au patient, en jours, après analyse multivariée.



En analyse univariée, les facteurs potentiels associés à un délai plus long étaient le sexe féminin (80 jours si homme, 86 jours si femme, $p = 0,04$), l'absence de couverture sociale (73 jours si couverture sociale, 149 jours si absence de couverture sociale, $p = 0,011$), le chômage (137 jours si au chômage, 63 jours si pas au chômage, $p = 0,000$), l'alcoolisme chronique (84 jours si alcoolisme chronique, 83 jours si pas d'alcoolisme chronique, $p = 0,029$), le tabagisme (94 jours si fumeur, 74 jours si non-fumeur, $p = 0,003$), le non-sevrage du tabagisme (50 jours si le tabagisme était sevré, 120 jours si le tabagisme n'était pas sevré, $p = 0,048$) et la perte de poids (72 jours si perte de poids, 101 jours si pas de perte de poids, $p = 0,034$).

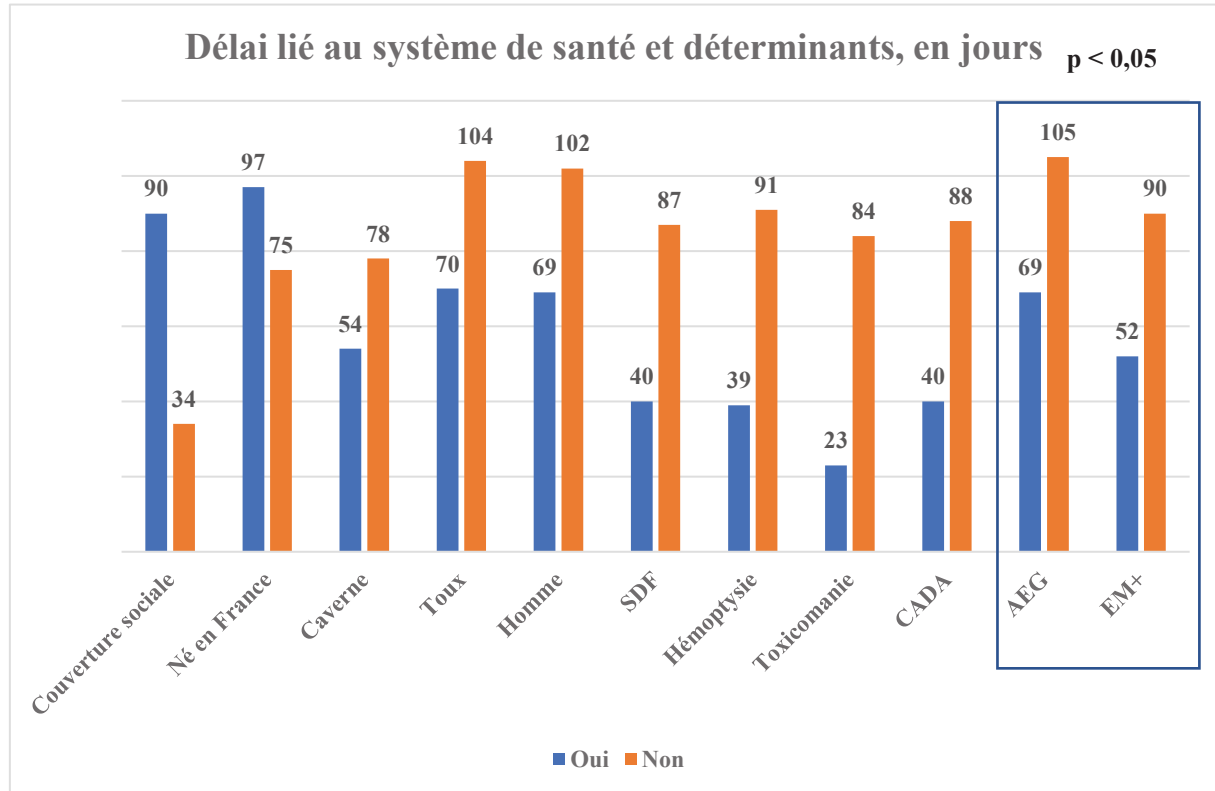
En analyse multivariée, l'absence de couverture sociale et le tabagisme sont des facteurs de risque significatifs d'augmentation du délai de prise en charge.

Quels étaient les déterminants potentiels du délai de prise en charge lié au système de santé ?

En analyse univariée, le sexe (68,6 jours si homme, 101,9 jours si femme), l'absence de couverture sociale, l'examen microscopique direct positif, l'existence d'une localisation extrapulmonaire, la toux, la dyspnée, la perte de poids, l'altération de l'état général, l'existence d'une hémoptysie, ressortent comme facteurs potentiels.

Après analyse multivariée, seul l'examen microscopique direct positif ($p = 0,042$) et l'altération de l'état général ($p < 0,001$) ressortent comme facteurs influant sur le délai lié au système de santé.

Figure 49 : facteurs d'allongement du délai lié au système de santé, en jours, après analyse multivariée



5.4.6. Traitement

Quelle était la proportion de traitement commencé ?

97,3% avaient commencé un traitement (572 cas). 2,7% n'avaient pas commencé le traitement (16 cas).

Quelle était la proportion de traitement commencé conforme ?

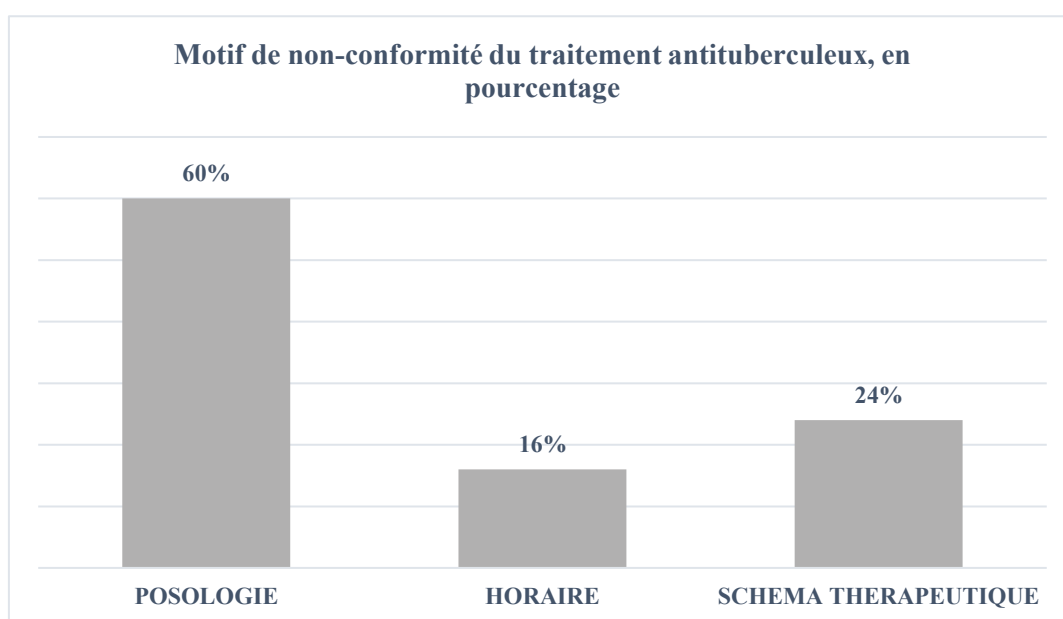
Le CLAT détermine d'après l'enquête d'entourage si le traitement instauré était conforme. On définissait un traitement conforme comme quadruple standard à bonne doses, ou triple sans éthambutol chez l'enfant ; en une prise par jour au moins 1 heure avant un repas et au moins deux heures après le repas précédent. Le traitement

était conforme dans 81,8%, il n'était pas conforme dans 13,5% (77 cas). L'information n'était pas applicable dans 4,5%. L'information était manquante dans 0,2% des dossiers.

Quels étaient les motifs de non-conformité ?

Il s'agissait d'un problème de posologie dans 60%, d'un problème d'horaire dans 16%, d'un problème de schéma thérapeutique (multithérapie, schéma d'attaque ou d'entretien) dans 24%.

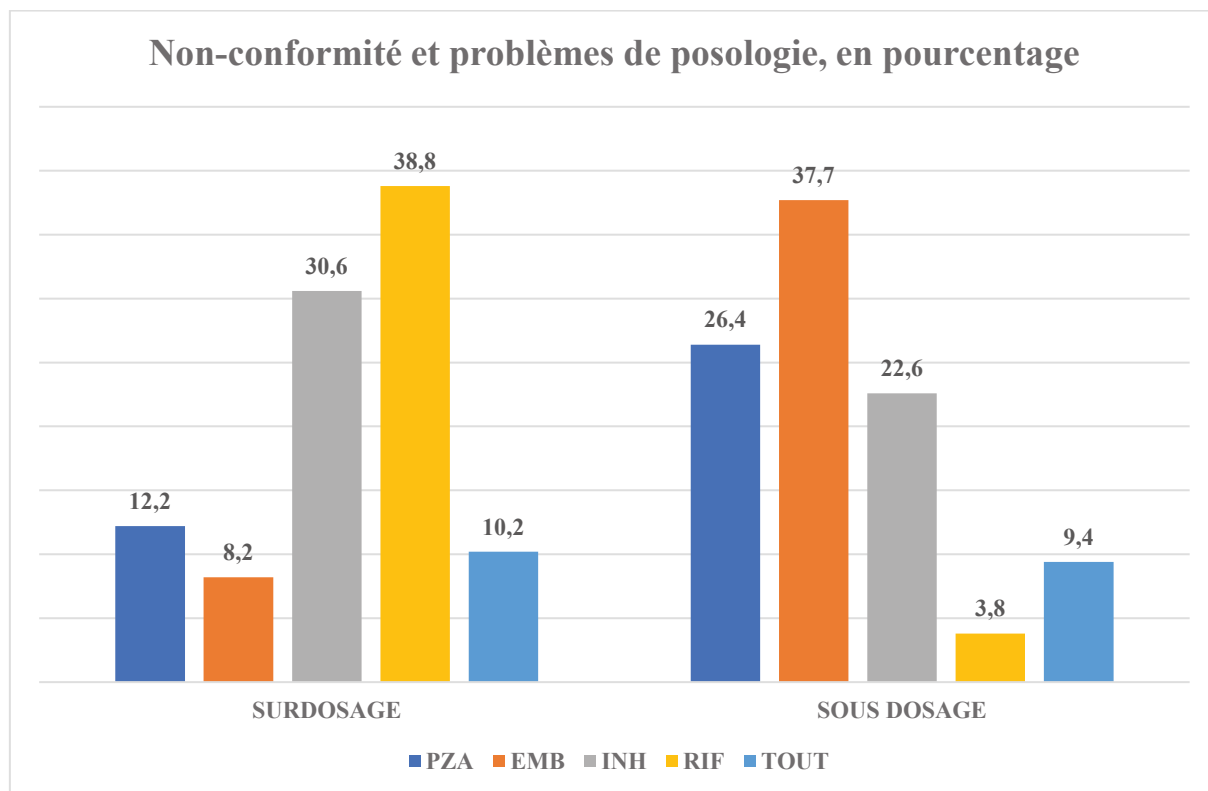
Figure 50 : motif de non-conformité des traitements initiaux des cas de tuberculoses, en pourcentage.



Parmi les motifs de non-conformité pour posologie, quelle était la proportion de surdosage et de sous-dosage ?

Il s'agissait majoritairement de problème de sous-dosage (52,6%), de surdosage dans 47,4%. Parmi les cas où il y avait sous-dosage, il s'agissait principalement de l'éthambutol (41,6%). Parmi les cas où il y avait surdosage, il s'agissait principalement de la rifampicine (38,8%).

Figure 51 : non-conformité et problèmes de posologie, en pourcentage.



Quels sont les déterminants potentiels de la non-conformité d'un traitement ?

Dans le cas de l'insuffisance rénale, la référence adoptée par le CLAT est celle de la Société de néphrologie³ et de la British Thoracic Society⁴. Seule l'insuffisance rénale chronique (38,5% vs 12,5%) ressortait significativement de l'analyse multivariée (OR = 4,02, 95% CI 1,79-9,02).

Combien de personnes avaient eu un traitement triple (sans éthambutol) ? Était-il toujours conforme ?

67 personnes ont eu un traitement triple, soit 11,5% des cas de tuberculoses. Parmi les personnes ayant eu un traitement triple, **57 cas avaient plus de 18 ans**, soit 85% des cas. 12 de ces cas avaient un traitement triple non conforme, soit 17,9% des cas.

Combien de personnes ont eu leur traitement remis par le CLAT ?

44 personnes ont eu leur traitement délivré par le CLAT, soit 7,6% des cas ayant été traités.

Quelle était la durée de traitement des patients tuberculeux dans l'étude ?

Pour les formes pulmonaires à bacilles multisensibles isolées, la moyenne de durée de traitement était de 6,9 mois. La durée médiane était de 6 mois. Pour les formes ostéoarticulaires, elle était de 10,6 mois de moyenne (28 cas). Pour toutes les formes ganglionnaires extra-thoraciques, elle était de 7,89 mois. Pour les formes pleuropulmonaires, elle était de 7,49 mois.

Parmi les formes pulmonaires isolées dont le traitement avait été commencé, la durée moyenne de traitement était de 7,2 mois. La durée médiane de traitement était de 6 mois. La durée minimum était de 0 jour, la durée maximale de 27 mois. Si on excluait les tuberculoses à bacilles résistants, la durée moyenne de traitement descendait à 6,9 mois, la durée médiane de traitement était toujours de 6 mois, la durée minimale de traitement était de 10 jours et la durée maximale de 18 mois.

Quelles étaient les caractéristiques des tuberculoses pulmonaires à bacilles multisensibles dont le traitement était supérieur à 6 mois ?

Ceux dont la durée de traitement des formes pulmonaires à bacilles multisensibles était supérieure à 6 mois avaient 47 ans de moyenne. Il y avait 63% d'hommes contre 37% de femmes. 62,9% n'étaient pas nés en France. Il y avait 48,6% des personnes ayant une mauvaise tolérance ($p < 0.001$) ; 40% avaient un examen microscopique direct positif. 8,6% avaient un antécédent de tuberculose ; 72,9% étaient pris en charge par un pneumologue ; 5,7% étaient inobservants ; 74,3% des personnes étaient pris en charge aux HUS ; 2,9% étaient atteints par le VIH ; 15,7% avaient un traitement non conforme ($p < 0.001$) ; 44,3% avaient une caverne.

Quant à ceux dont le traitement a duré 6 mois, ils avaient 40 ans de moyenne d'âge. 57,6% étaient des hommes. 64,7% n'étaient pas nés en France. 74,1% étaient pris en charge par un pneumologue. 80% étaient pris en charge aux HUS. 1,2% avaient le VIH. 52,9% avaient une caverne. 41,2% avaient un EM positif. 21,2% avaient une mauvaise tolérance. 8,2% avaient un traitement non conforme. 5,9% avaient un antécédent de TB. 1,2% étaient inobservants.

En analyse multivariée, seule l'intolérance ressort comme facteur d'allongement du traitement ($p < 0.001$), pas la conformité du traitement ($p = 0.084$).

Quel était le profil de tolérance des patients de l'étude ?

L'information était disponible pour 94% des cas. Les 6% restants (soit 36 cas) correspondaient soit à un profil de tolérance indéterminé en l'absence de donnée pouvant la déterminer, soit à la non-applicabilité (décès, traitement non commencé). La tolérance était bonne dans 63,8%, mauvaise dans 36,2% (207 cas).

Si on exclut les tuberculoses à bacilles multirésistants, la tolérance était mauvaise dans 35,5% des cas.

Parmi les personnes dont la tolérance était mauvaise, les effets indésirables étaient suffisamment importants pour changer de schéma thérapeutique dans 32,4% des cas.

L'âge moyen était de 45 ans (95% CI 42,2-47,8), l'âge médian de 41 ans.

Figure 52 : distribution des cas de tuberculose ayant eu des effets indésirables selon l'âge

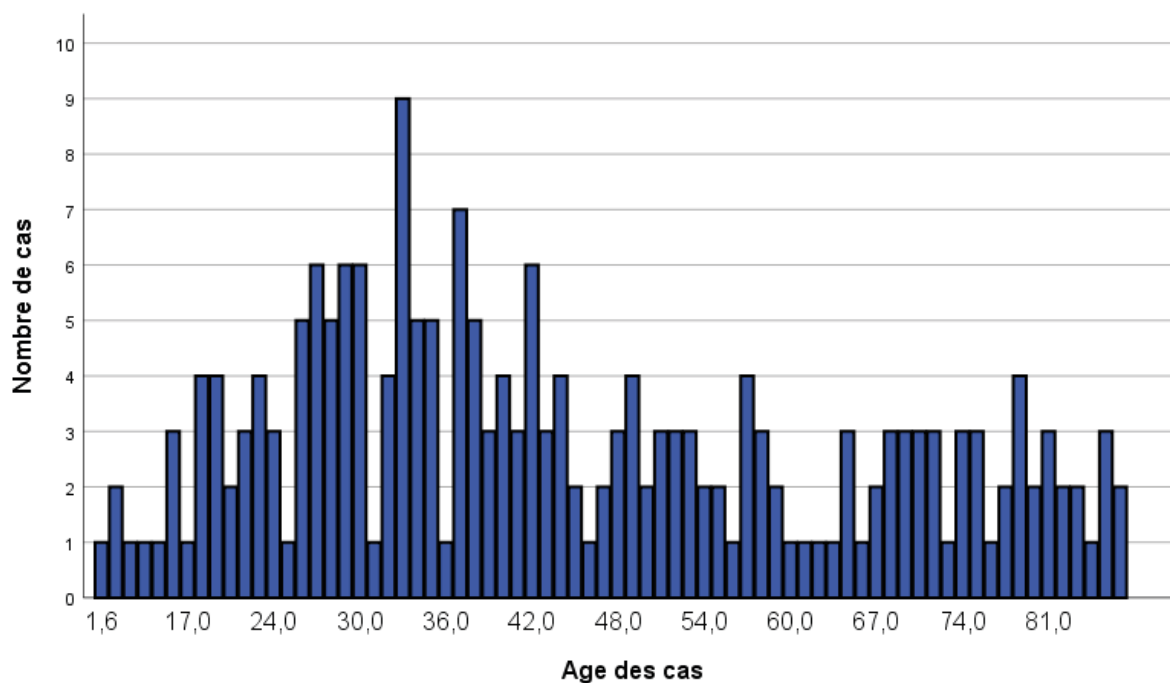
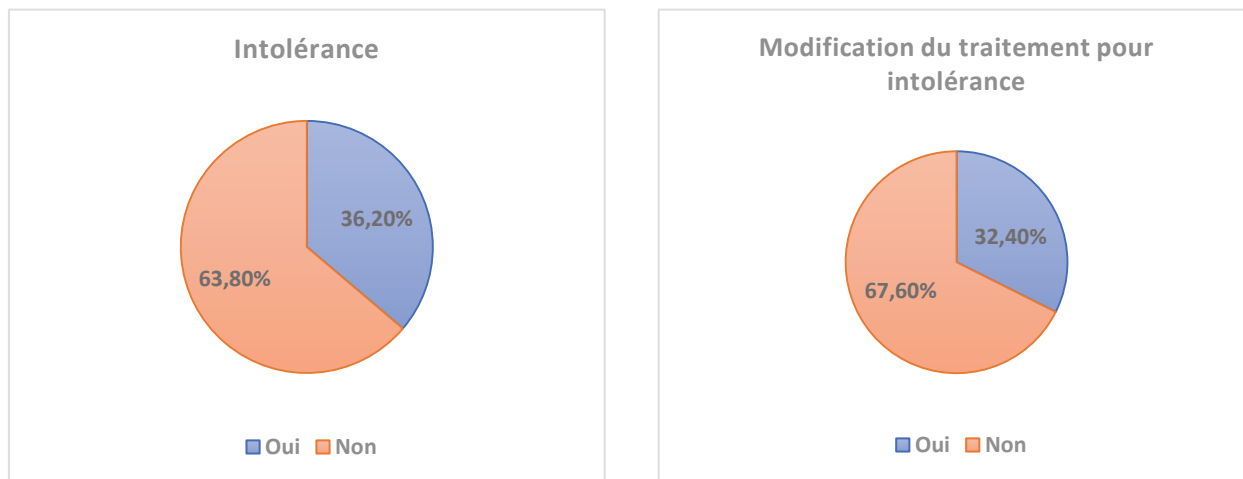
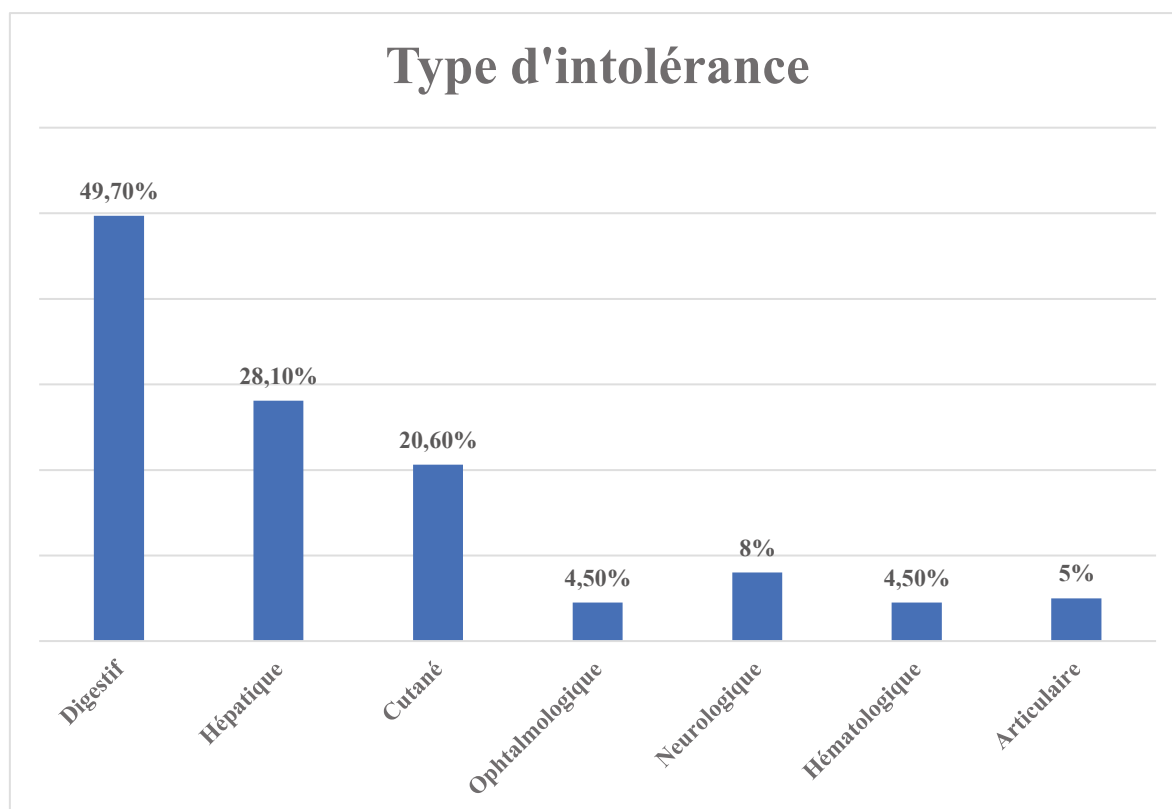


Figure 53 : profil de tolérance du traitement antituberculeux et proportion des intolérances graves



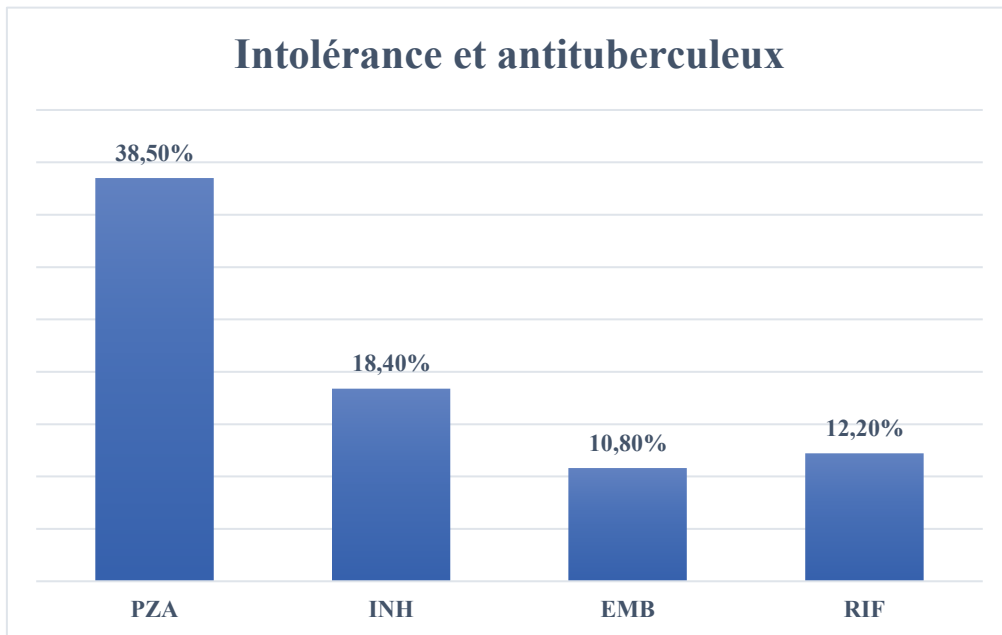
L'intolérance était principalement digestive ($\approx 50\%$), hépatique (28%) et cutanée (21%).

Figure 54 : type d'intolérance, en pourcentage

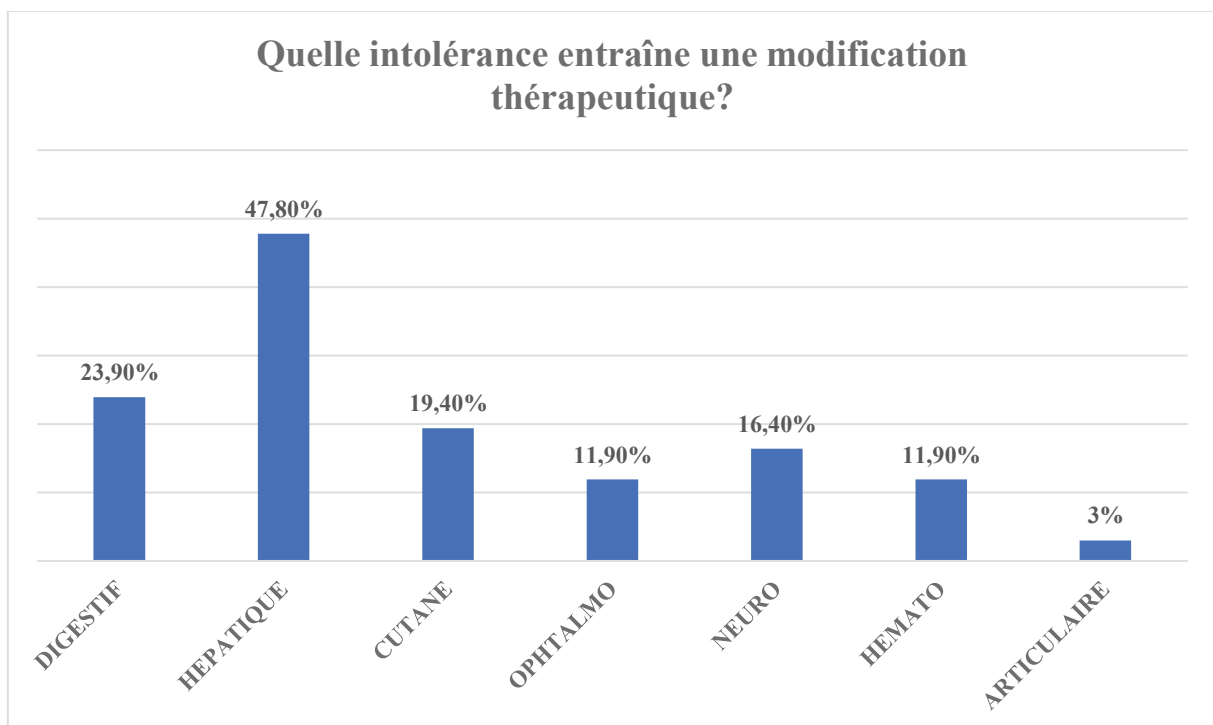


La molécule la plus souvent arrêtée était le PZA.

Figure 55 : histogramme, intolérance et antituberculeux responsable. PZA : Pyrazinamide. INH : Isoniazide. EMB : Ethambutol. RIF : Rifampicine.



Parmi les cas dont le traitement a dû être modifié, il s'agissait principalement d'une intolérance hépatique (47,8%), digestive (23,9%) et cutanée (19,4%).



Quels étaient les facteurs potentiels de mauvaise tolérance du traitement antituberculeux ?

L'analyse univarié montre qu'être une femme (42,3% si femme contre 33,7% si homme, $p = 0,04$), qu'être infecté par le VIH (66,7% contre 36,8%, $p = 0,02$) et d'avoir une tuberculose à bacilles multirésistants (85,7%

contre 35,5%, $p < 0,005$) étaient des facteurs de risque potentiels. Après analyse multivariée, avoir une tuberculose à bacilles multirésistants était un facteur de risque significatif d'intolérance (OR = 10,9, 95% CI 3,99-29,72).

Parmi les cas ayant eu une perturbation du bilan hépatique, on retrouvait, en analyse univarié et multivarié, plus de coinfections VHB (25,7% si VHB+, 10,9% si VHB-, $p = 0,026$, OR = 2,84 ; 95% CI 1,25-6,45), plus de cirrhotiques (50% si cirrhose, 9,2% si pas de cirrhose, $p = 0,047$; OR = 9,89, 95% CI 1,96-49,8).

Tableau 9 : étude des facteurs de risque potentiels d'intolérance du traitement antituberculeux

	Oui	Non	Univariée	Multivariée
Homme	33,7%	42,3%	0,04	0,33
VIH	66,7%	36,8%	0,02	0,87
VHB	51,4%	39,8%	0,18	0,12
VHC	48,5%	40,5%	0,38	
Tabagisme	41,7%	33,3%	0,23	
Alcoolisme chronique	41%	36,9%	0,65	
Cirrhose	50%	37,3%	0,6	
Localisation pulmonaire	38,6%	33,6%	0,31	
Bacilles multirésistants	85,7%	35,5%	< 0,005	< 0,003
Diabète	46,7%	36,3%	0,16	0,89
Conformité	34,4%	42,7%	0,16	
Toxicomanie IV	41,7%	37,5%	1	
Insuffisance rénale chronique	37,5%	37,1%	1	
Immunodépression	30%	37,1%	0,9	

Figure 56 : facteurs de risque d'intolérance au traitement antituberculeux, après analyse multivariée, en pourcentage (n = 207)

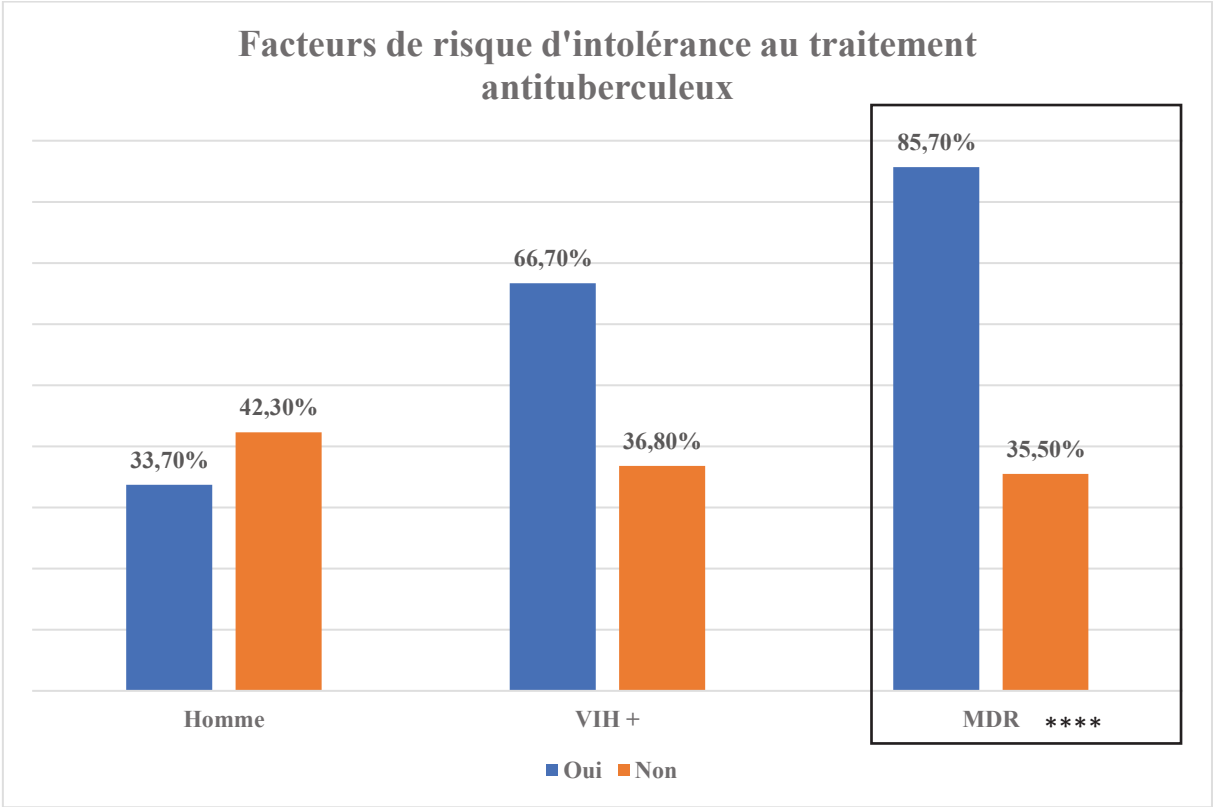
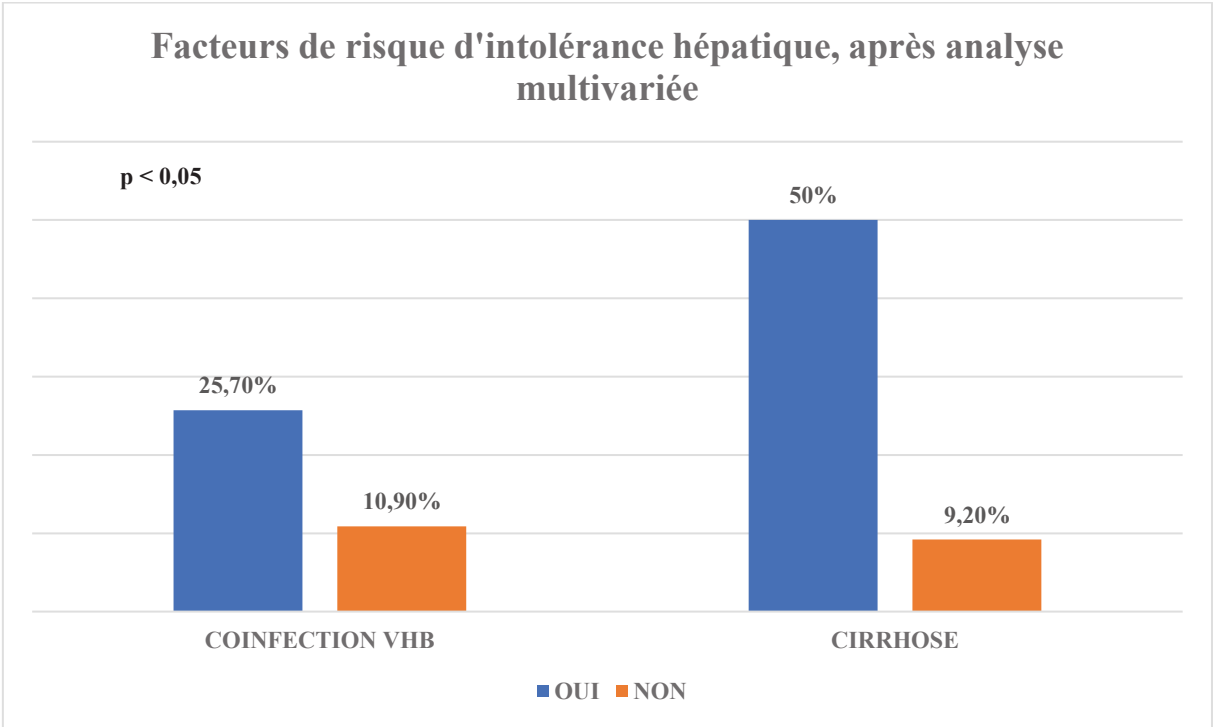


Figure 57 : facteurs de risque d'intolérance hépatique, après analyse multivariée, en pourcentage.



Quel était le taux de mortalité des patients de l'étude ? Quel était la proportion de patients décédés du fait de la tuberculose ?

On observait 6,9% de mortalité (41 cas) ; 36,6% de la mortalité au cours du traitement était en lien avec la tuberculose elle-même (15 cas). L'âge moyen des sujets décédés du fait de la tuberculose était de $77,2 \pm 14,7$ ans. L'âge médian était de 81 ans. Le sujet le plus jeune avait 38 ans ; le sujet le plus âgé avait 95 ans. La majorité (10 cas, soit 66,7%) était né en France. Il s'agissait de tuberculoses à bacilles sensibles dans 100% des cas.

Quelle était la proportion de personnes inobservantes dans l'étude ?

On dénombrait 18 cas chez qui était rapportée une inobservance, soit 3,1%. L'information était non connue dans 6,4% ; elle était non applicable dans 3,1%. L'âge moyen des cas inobservants était de 34,1 ans, l'âge médian de 29,5 ans mais la très grande partie des cas inobservants avaient entre 25 et 40 ans (cf. figure 55).

La non-maîtrise du français (6,9% contre 2,4%, $p = 0,045$), l'absence de couverture sociale (10,2% contre 2,5%, $p = 0,009$), la toxicomanie intraveineuse (20% contre 3,1%, $p = 0,042$), le chômage (6,8% contre 2%, $p = 0,017$), être sans domicile fixe (15,6% contre 2,6%, $p = 0,003$), et les fumeurs (5,6% contre 2,2%, $p = 0,043$) étaient des facteurs de risque retrouvés en analyse univariée, mais cela n'est pas retrouvé en analyse multivariée.

Tableau 10 : caractéristiques des cas inobservants

	Oui	Non	Univarié	Multivarié
Homme	3,7%	2,9%	0,62	
Né à l'étranger	3,6%	3%	0,7	
Maitrise du français	2,4%	6,9%	0,045	0,45
Couverture sociale à la prise en charge initiale	2,5%	10,2%	0,009	0,34
Chômage	6,8%	2%	0,017	0,48
Sans domicile fixe	15,6%	2,6%	0,003	0,13
Toxicomanie IV	20%	3,1%	0,042	0,094
Tabagisme non sevré	8,3%	1,3%	0,077	
Alcoolisme chronique	4,5%	3,2%	0,52	
Antécédent de TB	5,2%	3,2%	0,43	
Intolérance	4,6%	2,2%	0,12	
VIH	7,7%	3,1%	0,36	
Localisation pulmonaire	3,8%	1,7%	0,4	

Figure 58 : facteurs de risque potentiels d'inobservance thérapeutique après analyse multivariée, en pourcentage.

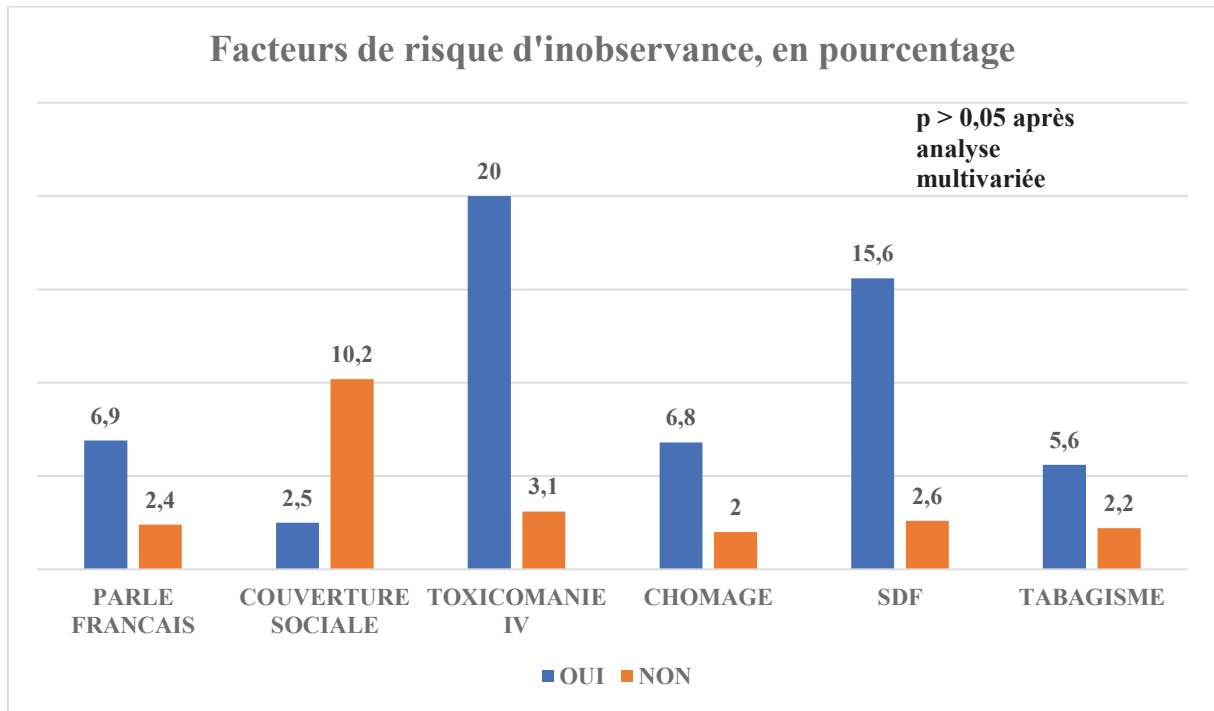
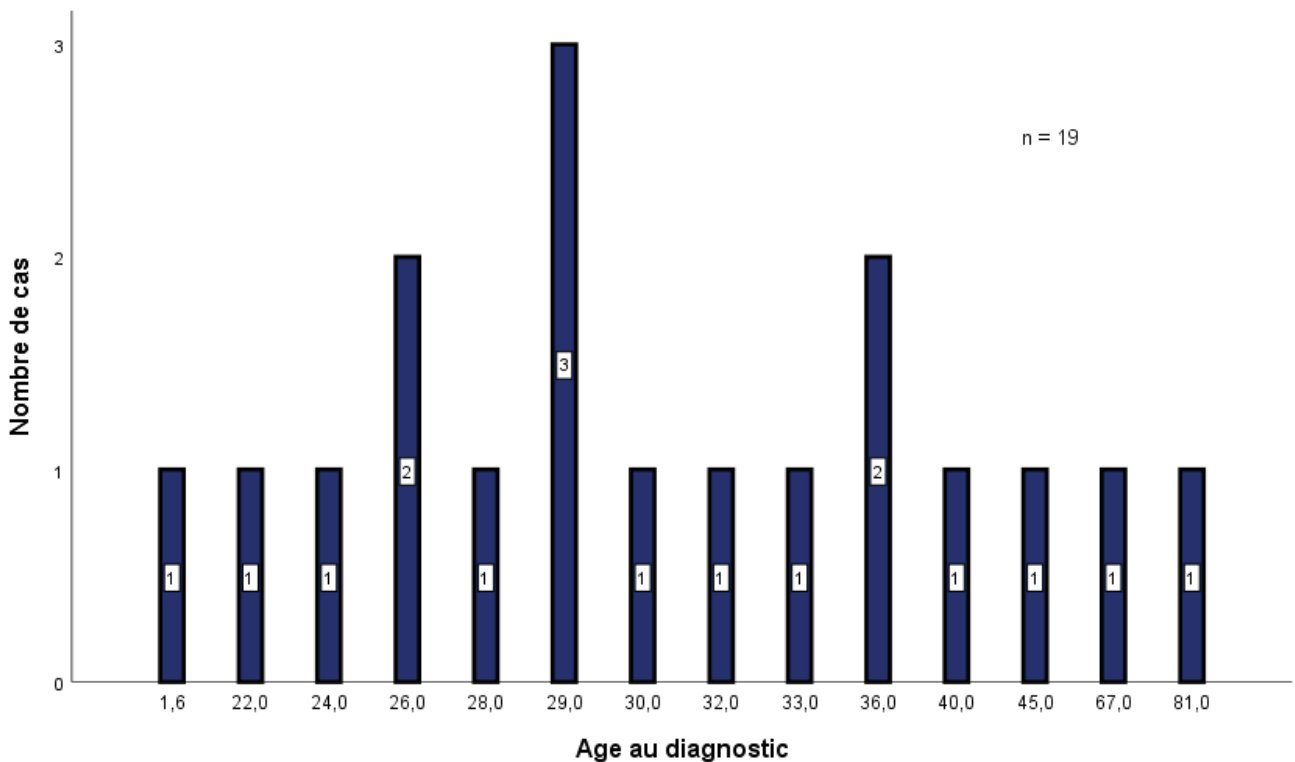


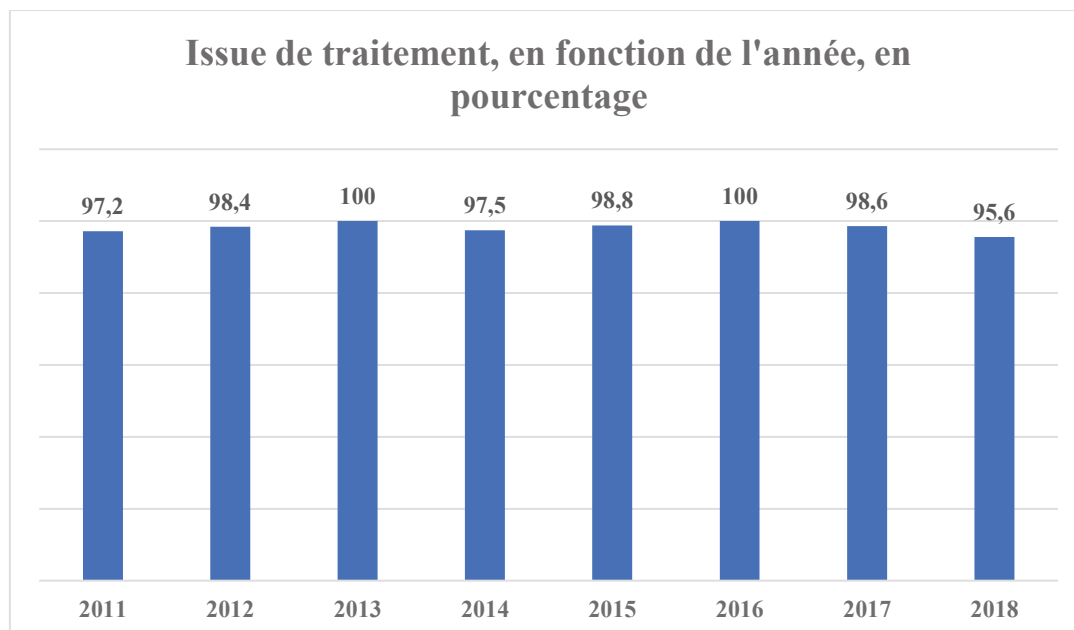
Figure 59 : distribution des cas inobservants en fonction de l'âge



Quelle était la proportion d'issue de traitement déclarées ?

Parmi les 567 cas, 557 ont eu une issue de traitement réalisée soit **98,2% des cas**. La variable n'était pas applicable pour 20 cas (traitement non terminé, cas décédé avant traitement, suivi du cas dans un autre département après diagnostic dans le 67). L'issue de traitement n'avait pas été réalisée dans 14 cas, soit 2,5%. Les raisons étaient exclusivement un transfert du dossier dans un autre CLAT.

Figure 60 : issues de traitement réalisées, en fonction de l'année, en pourcentage.



Une issue de traitement défavorable correspondait à 4 situations possibles : la perte de vue, le décès lié à la tuberculose, l'absence d'information sur l'issue de traitement et l'arrêt prématuré et/ou l'interruption de traitement supérieure à 2 mois.

Parmi ceux qui ont eu une déclaration d'issue de traitement réalisée (557 cas), elle était favorable pour 459 cas, soit 82,4%. 10,4% des cas avaient une issue de traitement défavorable, soit 58 cas. L'issue de traitement était non applicable chez 40 cas, soit 7,2% (décès non lié à la tuberculose, prise en charge du sujet hors Bas-Rhin).

Les raisons de l'issue de traitement défavorable étaient : la perte de vue dans 28 cas soit 48,3%, le décès lié à la tuberculose dans 11 cas soit 19%, l'échec de traitement dans 3 cas soit 5,2%, l'absence d'information quant à l'issue de traitement dans 6 cas soit 10,3%, l'arrêt ou l'interruption de traitement pendant plus de 2 mois dans 9 cas, soit 15,5%.

Parmi les cas pédiatriques, 96% des cas (45 cas) ont une issue de traitement documentée. 92% des cas de tuberculoses avaient une issue de traitement favorable, la quasi-majorité était perdue de vue (75%) et le reste avait vu leur traitement arrêté prématurément (25%).

Figure 61 : résultat de l'issue de traitement, en pourcentage, en fonction de l'année.

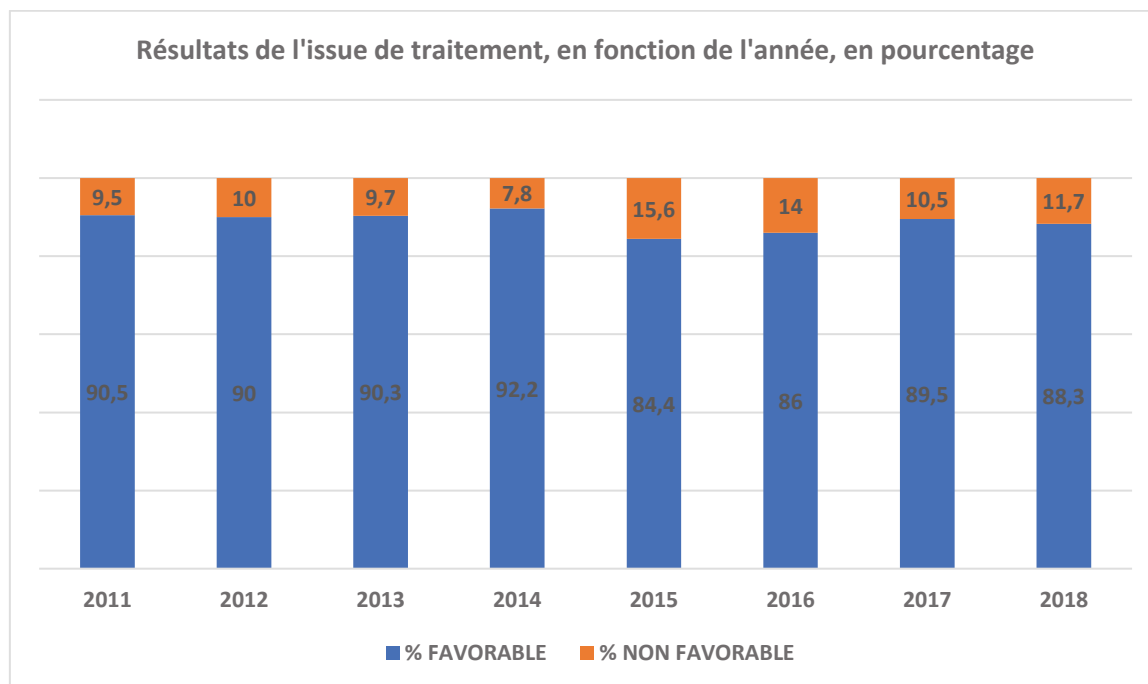
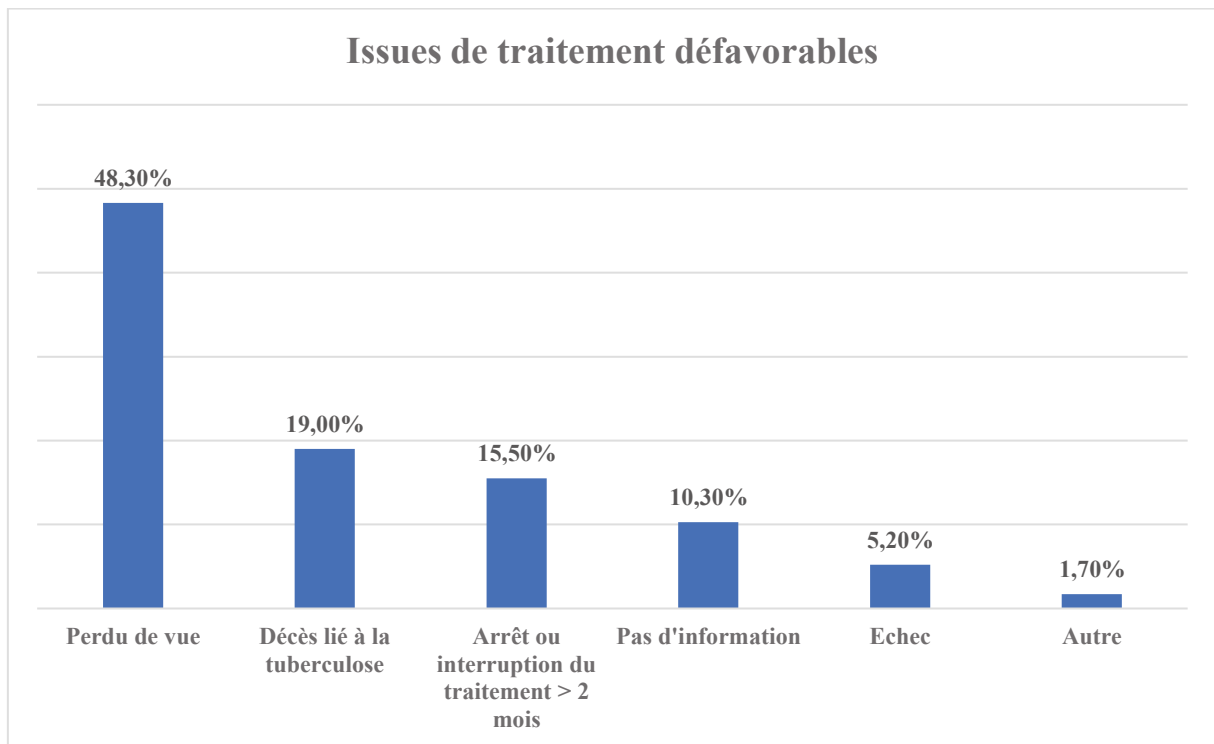
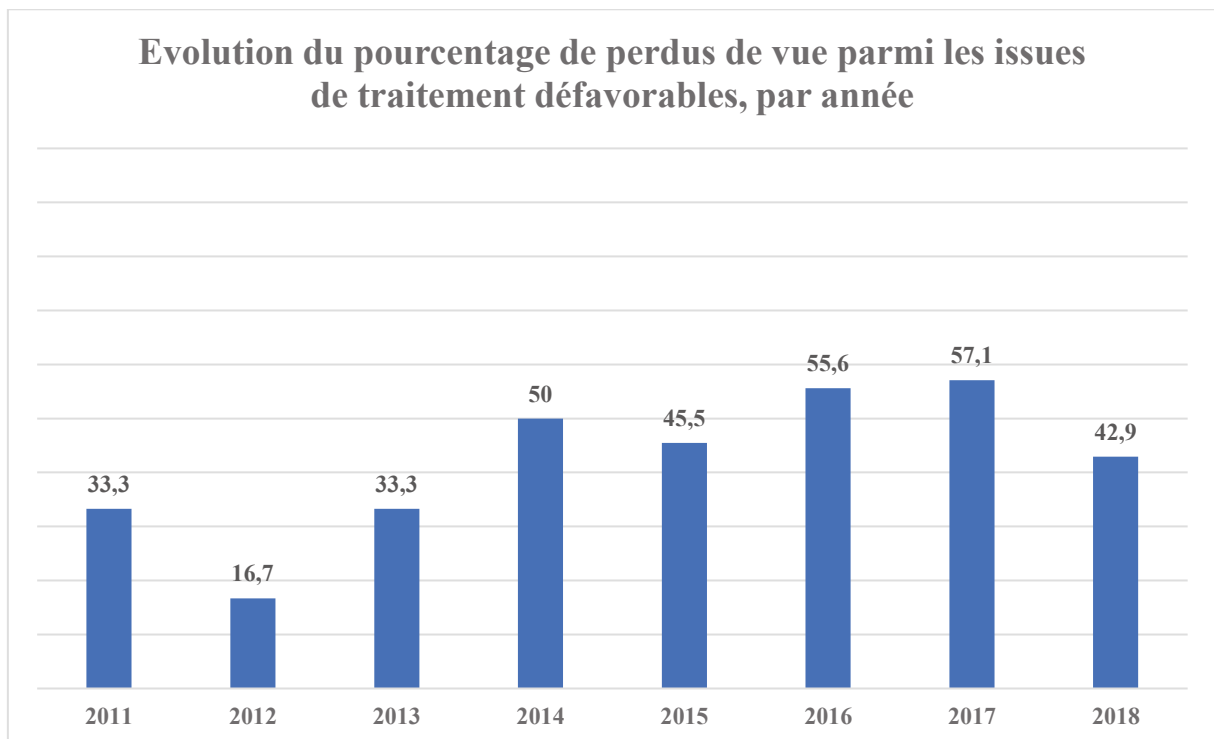


Figure 62 : causes des issues de traitement défavorable (n= 58)



L'issue de traitement était réalisée dans 93,8% des cas par le CLAT (376 cas), dans 6,2% des cas par un médecin autre que celui du CLAT (25 cas).

Figure 63 : évolution du pourcentage de perdus de vue parmi les issues de traitement défavorables, par année



Quelle était la proportion de perdus de vue ? Quelles étaient leurs caractéristiques ?

Il y avait 28 cas perdus de vue soit 4,8% de la cohorte.

L'âge moyen était de 41,3 ans (95% CI 34,4-48,2), l'âge médian était de 38,5 ans. Le sexe ratio était de 3 (21 hommes pour 7 femmes). On dénombrait 25 cas nés à l'étranger, soit 89,3%. Parmi les cas nés à l'étranger, ils provenaient principalement d'Afrique subsaharienne (28,6%, 8 cas), d'Europe de l'Est (17,9%, 5 cas) et du Maghreb (14,3%, 4 cas) et d'Asie du Sud-Est (10,7%, 3 cas). Il n'y avait pas de couverture sociale chez 10 cas d'entre eux, soit 35,7%. La moitié d'entre eux était au chômage (14 cas, 50%). On dénombrait 8 cas sans domicile fixe, soit 28,6%, et 8 cas ne parlant pas Français, soit 28,6%. Sept cas avaient une adresse administrative à la PADA, soit 25%. Vingt-deux cas avaient une forme pulmonaire, soit 78,6%. Parmi ces cas, 7 cas avaient une caverne radiologique, soit 31,8%, et 9 cas étaient bacillifères, soit 32,1%. Dix-huit cas présentaient une toux, soit 64,3%. Trois cas avaient une tuberculose à bacilles multirésistants, soit 10,7%.

Quels étaient les potentiels facteurs de risque de perte de vue ?

En analyse univariée, être un homme (6,3% contre 2,7%, $p = 0,043$), être né à l'étranger (6,7% contre 1,4%, $p = 0,003$), être sans domicile fixe (18,6% contre 3,7%, $p < 0,001$), ne pas avoir de couverture sociale à la prise en charge initiale (13,7% contre 3,5%, $p < 0,001$), être au chômage (9,1% contre 3,3%, $p = 0,004$) étaient retrouvés.

Tableau 11 : facteurs de risque potentiels de perte de vue de cas tuberculeux

	Oui	Non	Univarié	Multivarié
Homme	6,3%	2,7%	0,043	0,276
Né à l'étranger	6,7%	1,4%	0,003	0,059
Maitrise du Français	4,4%	6,7%	0,29	
Sans domicile fixe	18,6%	3,7%	< 0,001	0,11
Absence de couverture sociale	13,7%	3,5%	< 0,001	0,31
Chômage	9,1%	3,3%	0,004	0,76
Adresse administrative à la PADA	12,1%	4%	0,014	0,99
Toxicomanie IV	0%	4,7%	1	
Alcoolisme chronique	10,7%	4,3%	0,13	0,23
Forme pulmonaire	4,8%	4,8%	1	

Rien ne ressortait en analyse multivariée.

III. Bactériologie de la tuberculose

Les rappels bactériologiques de ce chapitre permettent de comprendre la mise en évidence du bacille tuberculeux qui prouve le diagnostic et l'impact des antituberculeux.

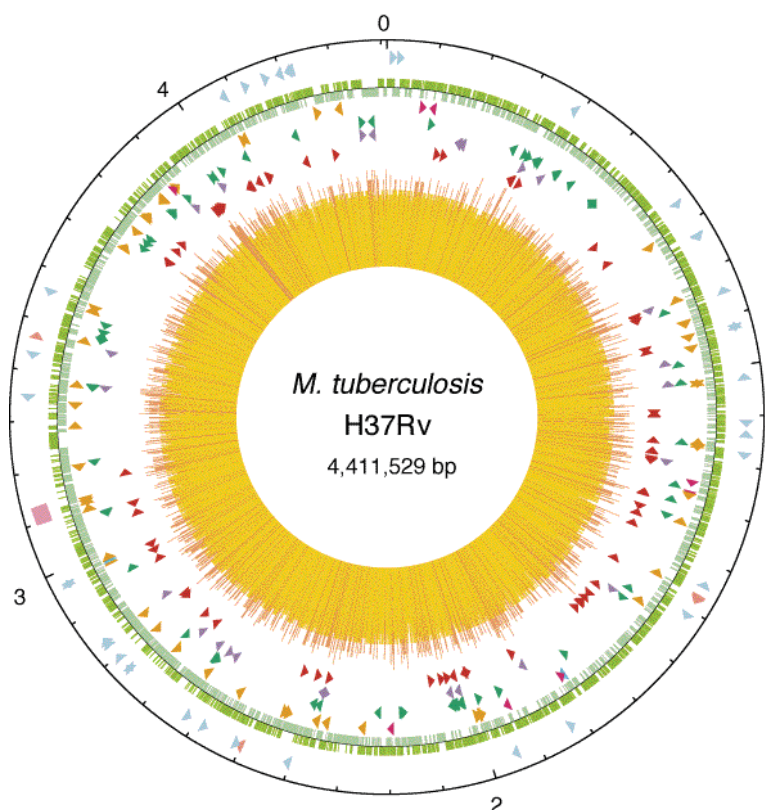
1. Généralités

Mycobacterium tuberculosis complex est l'agent de la tuberculose. C'est un bacille immobile sans capsule ni spore, du genre *Mycobacterium*, appartenant à la famille des *Mycobacteriaceae*, de l'ordre des *Actinomycetes*, de même que l'agent de la lèpre, *Mycobacterium leprae*, et des mycobactéries dites atypiques.

C'est une bactérie aérobic stricte, parasite strict de l'espèce humaine et de certains mammifères.

1. Génome de *Mycobacterium tuberculosis*

Figure 64 : génome circulaire de *Mycobacterium tuberculosis*⁵



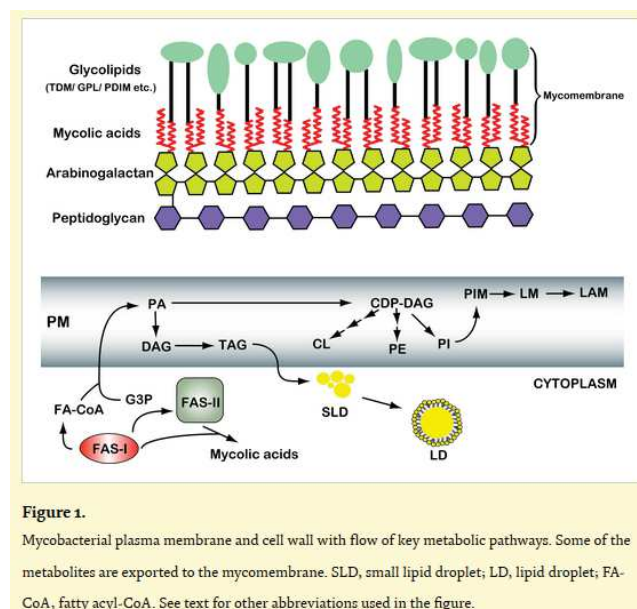
Le génome de la souche de référence de laboratoire, H37RV, est circulaire et consiste en 4,4 millions de paires de

base, ce qui correspond à environ 4000 gènes ⁵. Ce génome est riche en base GC, de l'ordre de 65%. L'analyse du génome ⁶ permet de se rendre compte qu'une fraction importante des gènes sont dédiés à la synthèse des enzymes de la lipogenèse et de la lipolyse, représentant 6% du total. Une autre caractéristique du génome est la présence de gènes codant pour 2 familles protéiques riches en glycine, Pro-Glu et Pro-Pro-Glu, représentant 4% des gènes de Mtb. Ces protéines ont un rôle indéterminé, mais il est connu qu'elles constituent une partie de la paroi bactérienne. Le reste des gènes ne diffère globalement pas des autres bactéries.

Le génome de *Mycobacterium bovis* est plus petit que celui de *Mycobacterium tuberculosis*. La comparaison avec le génome de *bovis* BCG a permis d'identifier 10 délétions chez *bovis*, 3 propres à *bovis* et 7 autres, appelés region of difference (RD), allant de 4 à 10. Inversement, il a été identifié des séquences d'insertion et des délétions chez *Mycobacterium tuberculosis*, appelés RvD1 et RvD2. La comparaison avec *Mycobacterium africanum* montre une structure plus proche, tandis que *Mycobacterium microti* semble avoir une structure intermédiaire. En effet, il dispose d'un polymorphisme génique important, suggérant une divergence très ancienne.

2. Paroi

Figure 65: schéma de la paroi de *Mycobacterium tuberculosis*⁷



La paroi est formée de 3 principales parties : la membrane plasmique, paroi cellulaire en elle-même et la paroi extérieure ou capsule. L'espace péri plasmique se situe entre la membrane plasmique et la paroi cellulaire. Cette

paroi est constituée, en majorité, de lipides, conférant une hydrophobicité et une imperméabilité bien plus importante que d'autres bactéries, comme *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* ⁸.

2.1. Membrane cellulaire ⁹

Elle est constituée de 3 parties. De l'extérieur vers l'intérieur, elle comprend la mycomembrane (MM), la partie du peptidoglycane (PG) et celle de l'arabinoglycane (AG). La MM est, elle-même, constituée de 2 parties, la partie interne étant composée des acides mycoliques, et la partie externe comprenant des lipides non liés à des protéines, appelés « free lipids ».

Le peptidoglycane est un polysaccharide. Il permet à la paroi, et donc à la forme de la mycobactérie, de maintenir sa forme et sa rigidité. La synthèse du PG¹⁰ a lieu dans le cytoplasme. Cette structure est unique aux mycobactéries (et à certaines bactéries proches).

L'arabinogalactane est également un polysaccharide. La synthèse de l'AG a lieu au niveau de la face cytoplasmique de la membrane plasmique et implique notamment les enzymes EmbA (codée par le gène Rv3794) et EmbB (codée par le gène Rv3795), enzymes cibles de l'éthambutol. Sur l'arabinogalactane, se greffent les acides mycoliques.

Les acides mycoliques sont des acides gras, les plus abondants de l'enveloppe de la mycobactérie. La couche constituée d'acides mycoliques forme le feuillet interne de la membrane externe, que l'on appelle également mycomembrane ^{11,12}, et explique la résistance naturelle intrinsèque à de nombreux antibiotiques ¹³. Les enzymes impliqués dans sa synthèse (dont celles codées par les gènes inhA et katG) sont la cible de certains antituberculeux, dont l'isoniazide, l'éthionamide, le prothionamide et le délamanide.

Les **glycolipides** complètent la paroi mycobactérienne. Ils sont situés au niveau de la membrane externe de *Mycobacterium tuberculosis*. Ils ont une importance capitale dans la pathogénicité du bacille.

2.2. Membrane plasmique ¹⁴

La **membrane plasmique** est semblable à celle des autres bactéries, hormis certains lipides, lipoglycane et lipoprotéines particulières à l'espèce *Mycobacterium*, tel que le lipoarabinomannane et le lipomannane. Elle est constituée majoritairement des phospholipides (PL), assemblés à des protéines, pour former une bicouche lipidique. Ces phospholipides sont des phosphatidylinositol mannosides, des phosphatidylglycerol, des

cardiolipides et des phosphatidylethanolamine. Son épaisseur est de 7 nm.

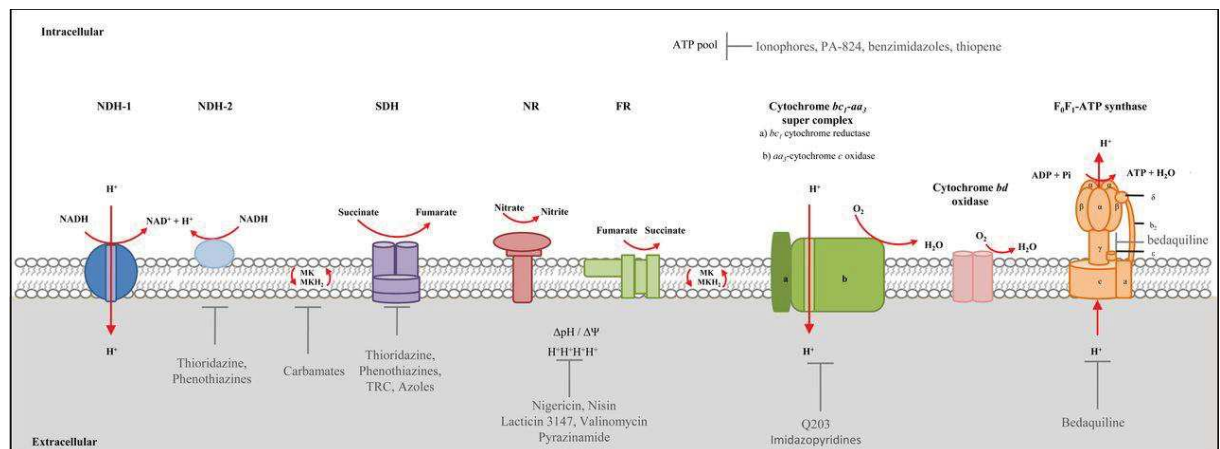
2.3. Capsule

La **capsule** est principalement composée de polysaccharides et de protéines¹⁵. L' α D glucane, la D-arabino-D-mannane et le D-mannane en sont les principaux constituants. L' α -D-glucane est le plus abondant des polysaccharides. Il est synthétisé dans le cytoplasme Les polysaccharides auraient un rôle dans la phagocytose¹⁶ ainsi que dans l'immunomodulation¹⁷.

3. Métabolisme du bacille

3.1. Métabolisme aérobie des bacilles tuberculeux¹⁸

Figure 66: la chaîne de transport d'électron de *Mycobacterium tuberculosis*¹⁹



La respiration cellulaire désigne la production d'adénosine triphosphate (ATP) à partir des composants des nutriments. Elle est le plus souvent aérobie. La principale source d'énergie est le glucose, mais elle peut aussi utiliser des lipides. En l'absence d'oxygène, la production d'énergie est également active mais beaucoup moins rentable. L'oxygène n'est pas l'accepteur final d'électron à la fin de la chaîne respiratoire, d'autres molécules la remplacent. Pour *Mycobacterium tuberculosis*, l'accepteur final en absence d'oxygène, est le nitrate²⁰ ou le fumarate²¹, réduit en nitrite par une enzyme, la nitrate réductase. L'enzyme finale productrice d'ATP est la F₁-F₀ ATP synthase, cible d'un des nouveaux antituberculeux, la bédaquiline.

3.2. Le métabolisme des bacilles quiescents

La notion de bacille dormant peut être datée des années 1950²² où, à partir d'étude de coupe chirurgicale de poumons tuberculeux, il était remarqué que, dans les lésions cavitaires pleines, des bacilles présents au microscope se développaient très lentement en culture, en général en 3 à 10 mois. A l'inverse, dans les lésions cavitaires aériques, étaient mis en évidence des bacilles dont la croissance était plus rapide, du fait d'une concentration en oxygène plus importante. Dans le centre nécrotique et ou caséux du granulome, l'oxygène vient à manquer. Ainsi, le bacille passe du métabolisme aérobie à un métabolisme microaérophilique voir anaérobie, résultant à l'état de dormance du bacille. Cet état rend le bacille difficile à éliminer par le système immunitaire et certaines molécules antibiotiques appelés « bactéricides », dont le mécanisme d'activité repose sur une activité répliquative importante, comme l'isoniazide et les aminoglycosides.

3.2.1. Modèles *in vitro* et *in vivo*

Figure 67 : états métaboliques de *Mycobacterium tuberculosis* en fonction de la concentration d'oxygène²³

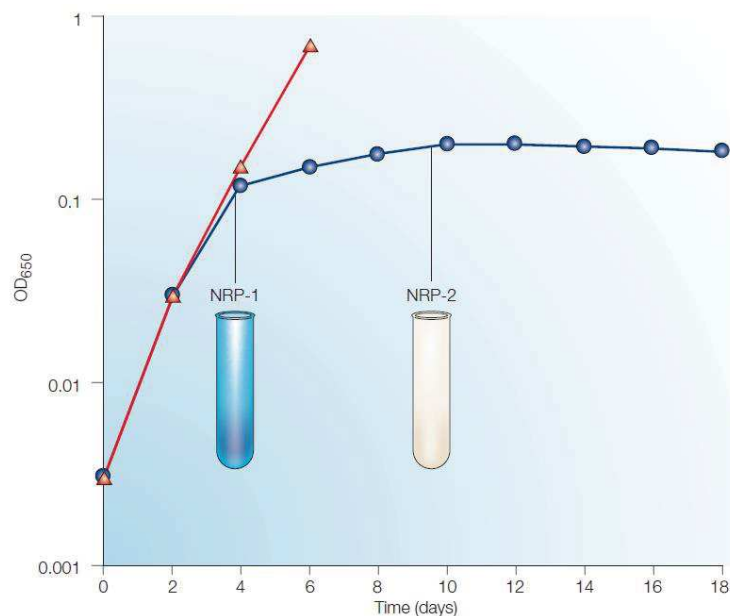


Figure 2 | **Growth of *Mycobacterium tuberculosis* *in vitro* is dependent on oxygen.** Growth is measured by optical density (OD) measurements of aerobically stirred (red triangles) or closed stirred tubes with a head-space ratio of 0.5 (blue circles) that gradually consume available oxygen. Depletion of oxygen occurs at the transition to NRP-2, when cultures that are grown in the presence of the indicator methylene blue (insets) completely decolorize under anaerobic conditions. NRP, non-replicating persistence stage.

Le modèle de Wayne est le modèle le plus souvent utilisé pour étudier l'état de dormance des mycobactéries ²⁴. Les bacilles dormants sont obtenus par diminution progressive d'oxygène dans le milieu et montée du taux de dioxyde de carbone. Les bacilles se répartissent en fonction de leur état dans le tube de culture : ceux en microaérophilie sont en haut du tube, mais pas à la surface ; les bacilles en anaérobiose sont en bas du tube. Dans le modèle amélioré, les cultures sont continuellement et doucement agitées afin de contrôler la consommation du taux d'oxygène. 2 types de bacilles dormants sont obtenus, selon le niveau d'oxygène : NRP-1, état où l'O₂ est autour de 1%, caractérisé par un état de microaérophilie ; NRP-2, état où l'O₂ est autour de 0,06% de saturation. L'état NRP-1 est toujours marqué par une réplication, mais moins intense qu'à l'état aérobie, avec une production importante d'une enzyme, la glycine déhydrogénase et une concentration d'ATP importante. A l'inverse, à l'état NRP-2, la production d'énergie diminue drastiquement, ainsi que la production de glycine déhydrogénase. D'autres modèles existent, comme le modèle de Deb ²⁵ ou bien le modèle de déprivation nutritionnelle de Loebel, décrit dans les années 1930 et modifié par Betts dans les années 2000 ^{26,27}.

Le modèle animal le plus facilement utilisable est le modèle murin. Bien qu'il existe des similitudes dans la réponse immunitaire à *Mycobacterium tuberculosis*, l'évolution de la maladie est différente avec des granulomes moins bien formés que chez l'homme, ainsi que l'absence de nécrose caséuse ou de calcification²⁸. D'autres modèles animaux que murin sont utilisés en recherche : le cochon d'inde, le lapin et le primate non humain. Ces modèles sont plus proches de l'homme.

3.2.2. Métabolisme à l'échelle moléculaire

La transition du *Mycobacterium tuberculosis*, de l'état aérobie à l'état microaérophilie/anaérobiose ²³, est associée à l'expression de plusieurs enzymes, à travers une protéine kinase régulatrice, que l'on appelle DosR, structure à 2 parties, comprenant la partie Dos T (sensible à l'hypoxie) et la partie Dos S (sensible à l'état redox) ^{29,30}. Le gène clé du complexe DosR est le gène Rv0081 ³¹. A distance de l'initiation de l'hypoxie, un contingent différent de gènes est exprimé, appelé enduring hypoxia response (EHR) ³². Le manque de nutriment a également été étudié comme élément déclenchant la quiescence du *Mycobacterium tuberculosis* ²⁷. Les lésions granulomateuses sont des lieux pauvres en oxygène ³³.

4. Résistance naturelle

Mycobacterium tuberculosis est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques³⁴. La membrane du bacille, épaisse et très hydrophobe, empêche la pénétration de nombreux antibiotiques. L'inactivation enzymatique de certains antibiotiques, de manière intrinsèque, est un autre mécanisme. Par exemple, les β -lactamines ne sont pas actives, car ils sont systématiquement hydrolysés par la β -lactamase de classe A BlaC et ne pénètrent pas dans les macrophages. La modification de la cible est un autre mécanisme. Il exprime une méthyltransférase, codé par le gène Erm37, qui modifie la séquence peptidique de l'ARN 23s, conférant une résistance aux macrolides, aux lincosamides et aux streptogramines³⁵. Le génome de *Mycobacterium tuberculosis* est capable d'exprimer une multitude de systèmes d'efflux. Il est considéré que jusqu'à 30% de la résistance à l'isoniazide³⁶ et jusqu'à 3% de la résistance à la rifampicine, sans mise en évidence de mutations de résistance, pourrait être expliqué par l'efflux, mais il n'est pas impossible que ces résistances « sans mutations » soient le fait d'une connaissance encore imparfaite de l'ensemble des mutations de résistances. C'est pourquoi la présence d'une mutation de résistance détectée par l'analyse courante du génome bactérien est habituellement associée à une résistance, mais l'absence de mutation ne garantit pas la sensibilité. Dans tous les cas, l'efflux serait capable de générer une résistance à l'ensemble des antituberculeux³⁷.

5. Espèces du complexe *Mycobacterium tuberculosis*

On distingue 6 espèces distinctes du complexe *Mycobacterium tuberculosis*, leur nom dérivant des hôtes chez lequel ils ont été trouvés ou de leur découvreur : *Mycobacterium tuberculosis* lui-même, *Mycobacterium bovis*³⁸, *Mycobacterium africanum*³⁹, isolé de patients africains, et *Mycobacterium microti*⁴⁰, retrouvé chez les rongeurs. S'ajoutent à ceux-là *Mycobacterium pinnipedi*, *Mycobacterium canettii*.

*Mycobacterium africanum*⁴¹, présent chez 1,2% de nos patients, a été isolé pour la première fois à la fin des années 1960 par le Dr Castets, à partir de l'expectoration d'un patient souffrant d'une tuberculose pulmonaire au Sénégal. Relativement rapidement, d'autres médecins ont mis en évidence ce bacille particulier à partir de patients d'autres pays d'Afrique, notamment au Ghana, en République Démocratique du Congo (ex-Zaïre), d'Ouganda et d'autres pays d'Afrique. Il est endémique en Afrique de l'Ouest où il est identifié chez plus de

50% des isolats dans certains pays. Il a été isolé également en dehors de l'Afrique, quasi-exclusivement chez des personnes immigrées issues d'Afrique, dans de rares cas il a été isolé chez des personnes non africaines n'ayant pas voyagé en Afrique de l'Ouest, montrant sa transmissibilité. La biologie moléculaire a permis de mettre en évidence 2 sous-types de *Mycobacterium africanum*, le sous-type 1 prévalent dans la partie orientale de l'Afrique de l'Ouest, tandis que le sous-type 2 est prévalent dans la partie occidentale. Le *Mycobacterium africanum* isolé en Afrique de l'Est est, depuis peu, rattaché à la lignée euro-américaine. La prévalence du sous-type 2 en Afrique Centrale diminuerait cependant, ainsi que le montre une étude menée au Cameroun où elle représentait 3.3% des souches isolées⁴². *Mycobacterium africanum* est distinguable, à l'examen microscopique, de *Mycobacterium tuberculosis* et de *Mycobacterium bovis* par un environnement préférentiel moins riche en oxygène, la formation de colonies dysgoniques. Tout comme *Mycobacterium bovis*, il est incapable d'utiliser le glycérol comme source de carbone, nécessitant de fait l'adjonction de pyruvate pour sa croissance in vitro, il est nitrate négatif et a une activité catalasique. Il est sensible au pyrazinamide, à la différence de *Mycobacterium bovis*. Enfin, *Mycobacterium africanum* a un temps de pousse beaucoup plus lent que *Mycobacterium tuberculosis*, ce qui justifie une relecture tardive systématique de toutes les cultures. Les conséquences cliniques de l'isolement de *Mycobacterium africanum* sont semblables à celles de *Mycobacterium tuberculosis*.

Mycobacterium canetti, génotypé par l'équipe de Supply et coll en 2013, est un bacille trouvé chez des patients originaires d'Afrique de l'Est. Il a été isolé pour la première fois à la fin des années 1960 par Georges Canetti à partir d'une adénopathie tuberculeuse d'un enfant somalien. Un peu moins de 100 isolats ont été par la suite objectivés depuis sa découverte. Ils sont moins virulents et ont un aspect lisse sur les milieux de culture. Leur temps de doublement est plus court que les autres membres du complexe. Ils ne forment pas des cordes à l'examen microscopique⁴³. Leur génome est de grande taille et les variations génétiques sont plus fréquentes que les autres sous-espèces.

6. Typage

Le typage moléculaire est une technique permettant de déterminer l'appareillage génétique de souches bactériennes entre elles. Le typage de la souche de *Mycobacterium tuberculosis* a un but épidémiologique retrouvé dans notre thèse, à plusieurs égards, ce qui en fait un outil indispensable à la lutte antituberculeuse. Il permet tout d'abord d'identifier une chaîne de transmission (sujets contact non cités par le cas index, lieu de contact non mentionné ou non pris en compte) pouvant être à l'origine d'épidémies, impliquant de prendre les

mesures adéquates par les autorités sanitaires. Il permet de distinguer, chez une personne diagnostiquée pour un deuxième épisode de tuberculose, une nouvelle infection d'une rechute. De plus il confirme ou infirme la transmission devant un cas « secondaire » de tuberculose survenant dans l'entourage du cas index. Enfin on a pu ainsi déterminer que les cas index à examen microscopique négatif étaient contagieux (cas secondaires prouvés), et confirmer que l'impact de réduction d'incidence de la tuberculose par les suivis d'entourage s'effectuait seulement bien entendu sur les cas groupés.

La **méthode RFLP** est la méthode historique ⁴⁴. Elle se fonde sur la segmentation du génome mycobactérien au niveau des sites de restriction. La séquence d'insertion IS6100 est la séquence de restriction la plus utilisée ⁴⁵. Elle est spécifique de *Mycobacterium tuberculosis*. Elle est présente en de nombreuses copies dans le génome mycobactérien. En fonction de sa localisation et du nombre de copies, est déterminé un profil qui diffère entre souches de *Mycobacterium tuberculosis*. Les profils sont comparés à des souches de référence. L'inconvénient de la technique est qu'elle nécessite la culture des bacilles tuberculeux.

La **technique par PCR** ⁴⁴ est beaucoup plus rapide et reproductible. Différentes méthodes en sont dérivées. On distingue :

- Le **spoligotyping** se fonde sur la détection du nombre de séquences directes répétées et la présence ou non de particular spacers.
- Le **MIRU-VNTR** (Mycobacterial Interspersed Repetitive Units-Variable Number Tandem Repeats) repose sur la détection du nombre de séquences répétitives en tandem ou VNTR dans le génome mycobactérien.
- La quantification du nombre de **SNP** (Single Nucleotide Polymorphism) ou des régions de différences est une autre méthode de discrimination des souches entre elles.

Le **Whole Genome Sequencing** (WGS) ou séquençage complet du génome ⁴⁶ de la souche isolée à partir d'un prélèvement, permet une identification plus précise de la chaîne de transmission des bacilles tuberculeux, qui ne seraient pas objectivées par les techniques antérieures, notamment le MIRU-VNTR. En plus du point de vue thérapeutique, il permet d'identifier les résistances moléculaires. A ce titre, cette technique a donc aussi un intérêt clinique. Son coût limite actuellement sa généralisation. Mais une étude récente montre que de nombreux pays d'Europe de l'Ouest, dont la France, utilise le WGS ± le MIRU-VNTR, pour le typage des souches ⁴⁷.

Ainsi, actuellement, en France, le typage des souches tuberculeuses est réalisé par le CNR des mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux (CNR-MyRMA). La technique de référence est la technique PCR par MIRU-VNTR, mais la technique de séquençage complet WGS, plus précise, est de plus en plus employée.

7. Souche *Beijing*

Elle a une importance clinique croissante du fait de sa pathogénicité et sa diffusion mondiale. La souche *Beijing* a été identifiée pour la première fois par l'équipe de van Soolingen en 1995, après avoir analysé des isolats de *Mycobacterium tuberculosis* issus de patients tuberculeux vivant en Chine et en Mongolie. Cette souche est fréquente en Asie du Sud-Est, mais elle est présente dans le monde entier. Les données de 2006 estiment à 18% la proportion de souche *Beijing* dans le monde. Cette souche a tendance à s'étendre, contrairement à d'autres souches, plus limitées sur le plan géographique.

Les souches *Beijing* sont considérées comme plus virulentes que les autres souches. En effet, elles sont associées à une multiplication plus rapide des mycobactéries, à une inhibition de l'apoptose⁴⁸, à des formes pulmonaires plus étendues⁴⁹, à des atteintes extrapulmonaires⁵⁰ et à une survie plus courte. La souche *Beijing* serait associée à un plus haut risque de multirésistance ainsi que le montre plusieurs études^{51,52}, bien que les données soient contradictoires sur le sujet⁵³. Par ailleurs, il y aurait un plus haut risque de tuberculose maladie après contact avec un patient tuberculeux à souche *Beijing*⁵⁴. Le risque d'échec thérapeutique et de rechute serait aussi beaucoup plus élevé avec les souches *Beijing*^{55,56}. La virulence est exacerbée *in vitro* comme *in vivo*, dans différents modèles animaux. Cependant, toutes les souches *Beijing* ne semblent pas avoir la même virulence, réciproquement certaines souches d'autres lignages ont une virulence équivalente aux souches non-*Beijing*⁵⁷. La souche *Beijing* 210 semble être une des souches plus virulentes des souches avec, *in vitro*, une vitesse de croissance plus élevée⁵⁸, ainsi que la sous-lignée 181⁵⁹. De même, les souches typiques semblent être plus virulentes que les souches atypiques⁶⁰.

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude de prévalence de la lignée *Beijing* parmi les souches tuberculosis en France et en Alsace. En effet, cela impliquerait de génotyper l'ensemble des souches isolées, ce qui n'est pas réalisé. Nous pouvons nous aider, pour apprécier l'importance de la lignée *Beijing* parmi les souches tuberculosis, des rapports du centre de référence qui génotype les souches qu'on lui adresse soit en raison de la

détection d'une résistance ou bien à but épidémiologique. Le génotypage réalisé des souches de *Mycobacterium tuberculosis complex* non multirésistantes reçues au CNR-MyrMA en 2018 ne montre que 2 lignées *Beijing*, soit 2,9% des souches reçues, proportion qui fluctue en fonction de l'année, sans dépasser 5% sur les dix dernières années. En revanche, la lignée *Beijing* représente une proportion importante des souches multirésistantes, 40% en moyenne sur les 6 dernières années, avec un acmé à 49% en 2013, souches issues de patients originaires d'Europe de l'Est et du Caucase ⁶¹

8. Diagnostic

8.1. Prélèvements

L'expectoration spontanée reste le prélèvement respiratoire de première intention, dans le monde entier, pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Il est considéré que 2 expectorations consécutives, de bonne qualité, sont suffisantes pour le diagnostic de tuberculose bacillifère. En effet, plusieurs études et une méta-analyse ont démontré que le gain d'une 3^{ème} expectoration était de l'ordre de 2 à 5 %, alors que les inconvénients associés étaient supérieurs ⁶². Il a été montré qu'une expectoration dont le volume est, au minimum, de 4 à 5 ml, aurait un meilleur rendement diagnostique, mais les données sont pauvres sur le sujet ⁶³. Chez les personnes dont l'expectoration n'est pas assez suffisante ou inexistante, d'autres prélèvements sont réalisables pour le diagnostic : expectoration induite, tubage gastrique, lavage bronchique ou lavage broncho-alvéolaire (LBA) au cours d'une endoscopie bronchique et les selles ⁶⁴.

L'expectoration induite est réalisée après un aérosol de sérum salé hypertonique (3 à 5%) et non isotonique comme souvent pratiqué : l'effet indésirable le plus marqué est une toux quinteuse pénible ; cet examen contamine l'environnement au même niveau qu'une bronchoscopie. Peu réalisé, il présenterait cependant de grands avantages. Ses performances diagnostiques seraient équivalentes, voire supérieures au tubage gastrique et au lavage bronchique ^{65,66}. La sensibilité de l'expectoration induite a été estimée à 74 % d'après la méta-analyse de Gonzalez-Angulo et al ⁶⁷. Dans une autre méta-analyse publiée en 2012, la sensibilité de l'examen direct variait de 0-41,8 % tandis que la culture s'échelonnait de 2,4 %-100 % ⁶⁸. Dans une étude de 2007 sur le rendement de différents types de prélèvements après un dépistage radiologique de la tuberculose chez des demandeurs d'asile, les expectorations induites permettaient de « récupérer » des diagnostics, mais ses

performances étaient moins importantes que l'endoscopie bronchique ⁶⁹. Cependant, sa réalisation n'est pas ancrée dans la pratique clinique quotidienne⁷⁰, en raison des inconvénients mentionnés ci-dessus.

Le **tubage gastrique** est une technique réalisée quand le patient ne crache pas ou pas assez pour avoir une expectoration suffisante. Il est un préalable à la bronchoscopie, ce dernier examen étant plus contaminant et plus désagréable que le tubage. Le but est de récupérer les expectorations bronchiques avalées durant la nuit. Une sonde gastrique est insérée à travers le nez jusqu'à l'estomac où les sécrétions gastriques sont aspirées. Cette technique est réalisée le matin, avant que le patient se lève ou ne mange. Elle est très intéressante chez l'enfant. Cependant, la sensibilité de la culture sur le tubage gastrique semble inférieure à la culture sur une expectoration induite ⁷¹. Par ailleurs, elle est controversée par certains cliniciens ⁷², sur les arguments que sa performance diagnostique paraît faible à leurs yeux en comparaison des désagréments de la technique ⁷³. A noter que le prélèvement gastrique doit être rapidement pris en charge (dans les 4h) afin d'écourter le temps de contact des mycobactéries avec le liquide gastrique. Sinon, la solution doit être tamponnée avec du carbonate de sodium ou autre chose comparable ⁷⁴.

Le **lavage bronchoalvéolaire (LBA)** est réalisé au cours d'une fibroscopie bronchique. Cet examen permet aussi un examen endobronchique et peut être l'occasion de réaliser des biopsies bronchiques, à la recherche d'une localisation bronchique. La sensibilité de l'examen microscopique direct varierait entre 4,7% et 58% selon les séries⁷⁵. Il permet un gain diagnostique par rapport aux autres prélèvements respiratoires. Une méta-analyse publiée en 2015, incluant 9 études, évaluant l'apport de la PCR dans le diagnostic de la tuberculose en cas d'examen microscopique direct des expectorations négatif, retrouvait une sensibilité de 54% et une spécificité de 97% ⁷⁶, bien que des études plus récentes aient trouvés des performances supérieures ⁷⁷⁻⁷⁹ ou inférieures ⁸⁰. L'analyse des prélèvements extra-respiratoires est détaillé dans le chapitre « clinique de la tuberculose – tuberculose extrapulmonaires ».

8.2. Examen direct (ED) (microscopique)

L'avantage de l'ED, quand il est positif, est de confirmer rapidement le diagnostic de tuberculose (sous réserve qu'il n'identifie pas l'espèce de mycobactérie) et de reconnaître les patients les plus contagieux.

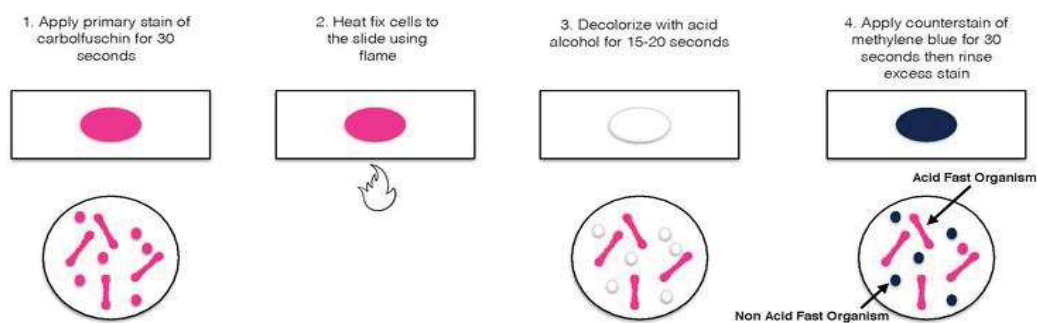
La manipulation de prélèvements à la recherche de mycobactéries doit être réalisée dans des laboratoires

spécialisés dits « P3 » disposant d'une atmosphère confinée, à pression négative, avec un système de filtration et de stérilisation de l'air efférent, cela afin de limiter au maximum le risque de contamination des prélèvements et la sortie d'agents infectieux potentiellement très virulents ou résistants⁸¹.

L'examen direct et la culture restent la méthode diagnostique de référence du diagnostic de la tuberculose maladie.

Les colorations de Ziehl-Neelsen, de l'auramine et de Kinyoun peuvent être utilisées⁷⁴, après préparation du prélèvement.

Figure 68 : principes de la coloration de Ziehl Neelsen pour la mise en évidence des BAAR⁸²



La coloration la plus accessible est celle de **Ziehl-Neelsen**. Elle permet de mettre en évidence des bacilles « acido-alcool-résistants (BAAR) ». La forte concentration en lipides de la paroi mycobactérienne explique ces propriétés. L'application de fuschine phéniquée sur le prélèvement riche en mycobactéries, suivi de l'étape de chauffage, fixe fermement le colorant à l'acide mycolique. C'est l'étape de chauffage de la lame, après application de la fuschine, qui fixe fermement le colorant aux acides mycoliques, liaison si ferme qu'elle résiste aux différents décolorants (acide nitrique, alcool éthylique). Les bacilles apparaissent roses sur fond bleu et sont ainsi distinguables d'autres bactéries, qui apparaissent bleues (voir figure).

La **coloration à l'auramine** comprend l'application d'acide trichloracétique à 1 %, d'auramine, d'une solution

décolorante, de rouge thiazine et, enfin, d'une solution décolorante une nouvelle fois. Les lames colorées à l'auramine sont lues par un microscope à fluorescence. Les mycobactéries apparaissent jaune fluorescent sur fond rouge (voir figure) et cette technique est plus sensible.

Dans de nombreux pays en voie de développement, l'examen direct (ED) reste encore le seul moyen diagnostique. Il permet surtout de diagnostiquer les patients bacillifères et, donc, contagieux. C'est également une méthode diagnostique rapide. Il est estimé qu'il faut au moins 10^5 bacille par ml de liquide pour être détectables ⁷⁴. Les différentes données de la littérature évaluent la sensibilité entre 20 % et 70 % des cultures positives. L'examen direct ne permet pas de faire un diagnostic d'espèce. Cependant, dans les pays à forte prévalence, un examen direct positif est dû à *Mycobacterium tuberculosis* dans plus de 95 % des cas ⁸³.

Figure 69 : bacilles acido alcool résistants à la coloration de Ziehl Neelsen objectif x100, évocateur de bacilles tuberculeux. Avec l'aimable autorisation du Dr Schramm.

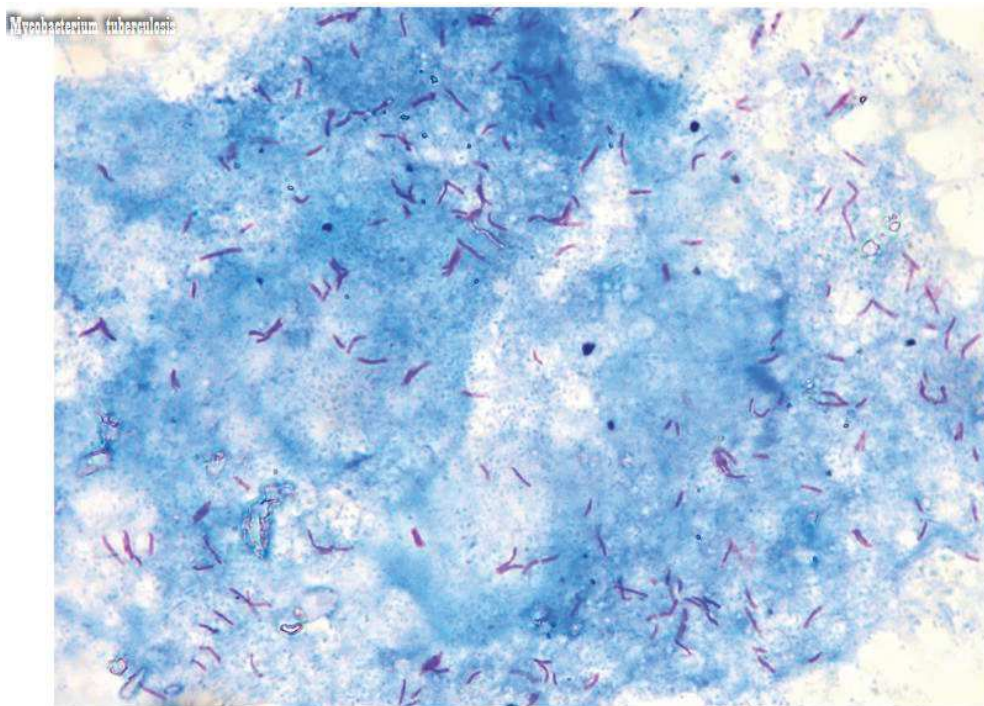
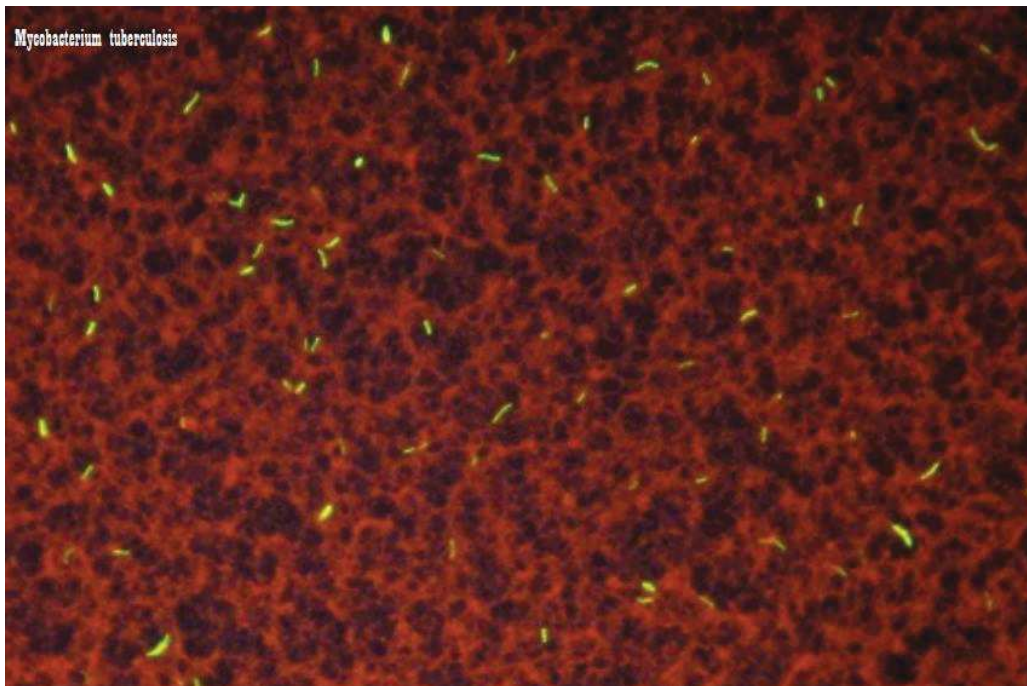


Figure 70 : bacilles acido alcool résistants au microscope optique objectif x25 ou x40, à la coloration à l'auramine, évocateur de bacilles tuberculeux. Avec l'aimable autorisation du Dr Schramm.



8.3. Culture ⁷⁴

Mycobacterium tuberculosis a une croissance très lente (temps de doublement de 20 à 22h). Les bacilles tuberculeux peuvent être cultivés sur des milieux solides ou liquides.

Les milieux solides sont à base d'œuf ou d'agar. Les milieux à base d'œuf sont les plus utilisés, parmi lesquels figure le milieu de Löwenstein-Jensen. Après décontamination, une petite quantité (0,25 à 0,5 ml) est instillée sur la surface du milieu solide. Ils sont ensuite incubés jusqu'à 8 semaines à 35°C, les 3 à 4 premières semaines se faisant dans une atmosphère constituée de 5 à 10 % de CO₂. Les cultures sont inspectées chaque semaine. Lorsque la culture est positive, les micro-organismes doivent être identifiées par des critères selon leur aspect macroscopique (colonies rugueuses) et par leur réponse à des tests biochimiques. L'aspect d'une colonie apparaît macroscopiquement blanchâtre, rugueuse et dont l'organisation rappelle celle d'un chou-fleur. Elle diffère en cela d'autres mycobactéries, comme *Mycobacterium marinum* dont les colonies ont un aspect jaune, ou *Mycobacterium africanum* dont les colonies sont plutôt plates et *Mycobacterium bovis*, dont l'aspect est lisse. Une coloration de Ziehl Neelsen est d'abord réalisée pour confirmer la présence de bacilles tuberculeux. La présence de bacilles agencés en « cordes » est très évocatrice de tuberculose, mais ce n'est pas un signe

pathognomonique, pouvant être retrouvé en cas de mycobactérie atypique.

Figure 71 : aspect en corde des bacilles acido alcool résistants, très évocateur de bacilles tuberculeux. Avec l'aimable autorisation du Dr Schramm.



Les bacilles tuberculeux ont une activité catalasique thermolabile, une activité nitrate réductase, et elles accumulent l'acide nicotinique qui peut être révélé par le niacine-test. Dans les autres cas, il s'agit d'une autre mycobactérie (*Mycobacterium bovis*, *bovis* BCG ou mycobactérie atypique). L'analyse biochimique est devenue mineure, si ce n'est plus réalisée, dans les pays à hauts revenus.

Tableau 12 : critère morphologique et biochimique d'identification des mycobactéries. ⁸⁴

Mycobactéries	Aspect des colonies	Niacine	Nitrate	Catalase 22°	Catalase 68°
Tuberculosis	Rugeux	+	+	+	-
Bovis	Lisses	-	-	+	-
BCG	Rugueux	-	-	+	+
Atypiques	Variable	Variable	Variable	+	+

Le nombre de colonies présentes dans les tubes de culture est en relation directe avec la richesse en bacilles des lésions. Elles sont comptées et les résultats donnés en nombre de colonies par tubes, sauf si leur nombre est si élevé qu'elles sont confluentes. Un code de lecture existe, en fonction du nombre de colonies/champ.

Tableau 13 : appréciation de l'examen microscopique direct, en cas de positivité⁸⁴

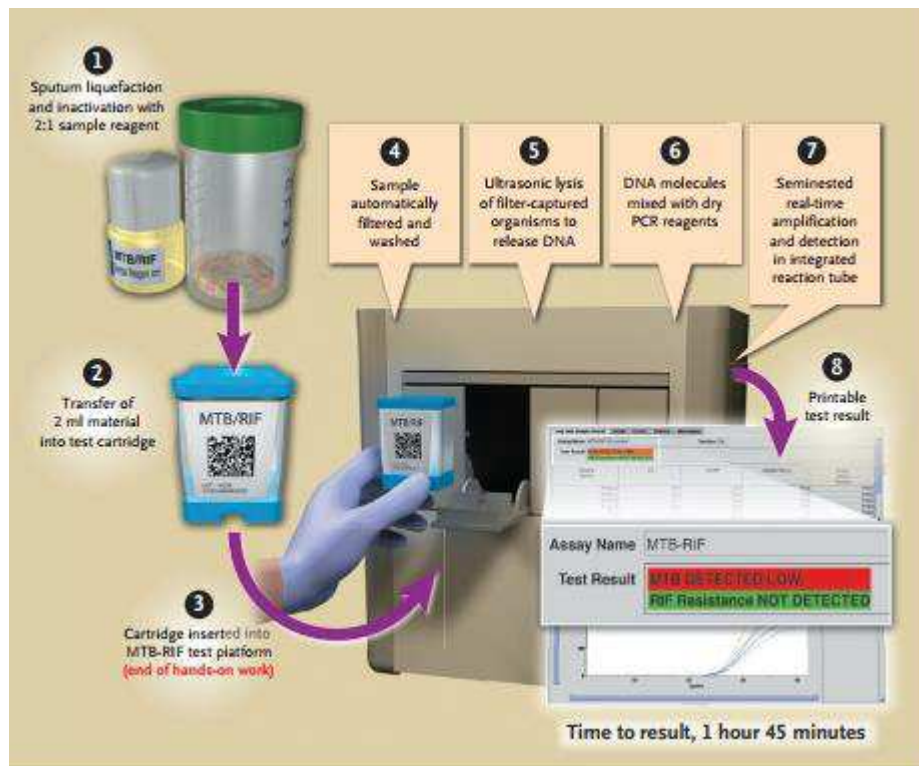
Nombre de colonies	Code de lecture	Code HUS
Inférieur à 10 colonies	+	Rares
10 à 100 colonies	++	Quelques
Supérieur à 100 colonies	+++	Nombreux

Les **milieux liquides** ont l'avantage d'une culture plus rapide avec un délai de positivité de 10 à 14 jours généralement (versus 2 à 6 semaines pour les milieux solides). Ils sont couplés à une détection automatique de la croissance, à l'aide d'automates incubateurs. Bactec MGIT de la société Becton Dickinson est le 1^{er} automate développé et mis sur le marché, à la fin des années 1990, basé sur détection de radioactivité par carbone 14 marqué. D'autres firmes ont développé leurs automates, comme VersaTREK (Trek Diagnostics) ou BacT/ALERT de BioMérieux. Un composé fluorescent est enchâssé au fond du tube, avec de la silicone. Il est sensible à la présence d'oxygène dissous dans le milieu. Initialement, la grande quantité d'oxygène dissous inhibe la fluorescence. En cas de diminution du taux d'oxygène, une fluorescence est émise. En cas de positivité, est vérifié la pureté du tube ainsi que la présence de BAAR, puis a lieu l'identification et l'antibiogramme. L'automatisation de la technique, avec une machine dédiée, permet la prise en charge simultanée d'un très grand nombre de tubes (jusqu'à 960 tubes).

8.4. PCR

Elle a révolutionné le diagnostic et le traitement de la tuberculose. Elle permet, d'une part, de confirmer la présence de *Mycobacterium tuberculosis complex*, dès l'examen direct, ou sur une culture positive, et, d'autre part, comme modalité diagnostique de la tuberculose ⁷⁴. La confirmation du diagnostic de tuberculose repose sur la mise en évidence d'ADN du *Mycobacterium tuberculosis complex* par hybridation d'une sonde simple brin ADN après lyse de la paroi cellulaire. La présence du complexe est mise en évidence par chimioluminescence, après exposition de l'ester d'acridinium. La sonde peut être incorporée sur milieu solide ou liquide. Il existe actuellement des sondes disponibles pour *Mycobacterium tuberculosis complex*, *Mycobacterium kansasii*,

Figure 72 : processus schématisé de la PCR GeneXpert® MTB/RIF ⁸⁵



Développée depuis le milieu des années 90 en laboratoire, la technique était néanmoins coûteuse, d'une fiabilité parfois douteuse et non reproductible. Le système Xpert MTB/RIF de chez Cepheid, décrit pour la première fois en 2004 ⁸⁶, autorisé par la FDA en 07/2013, est une technique automatique de PCR permettant dans un même temps, dans une unique cartouche, outre la détection de l'acide nucléique du *Mycobacterium tuberculosis*, la détection d'une mutation de résistance à la rifampicine dans le gène *rpoB*, élément souvent associé à une résistance à l'isoniazide définissant la tuberculose multi-résistante (MDR-TB). Elle permet un diagnostic plus rapide, une mise sous traitement accélérée, inversement une durée d'isolement plus courte et la mise en évidence d'une multirésistance rapide. L'OMS subventionne le coût de l'automate ainsi que des cartouches pour un certain nombre de pays éligibles. Ainsi, le prix de l'automate est 17 000 US\$ soit une réduction de 60% du prix payé en Europe et aux USA, et le prix d'une cartouche de 10 US\$, soit une réduction de plus de 75%.

Les performances diagnostiques de la PCR Xpert sont très intéressantes en cas d'examen direct positif avec une sensibilité de 98 %. Ses performances sont bien meilleures que l'examen direct avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 99 % par rapport à la culture. En comparaison de l'examen direct, Xpert permet un gain de 23 % de diagnostics supplémentaires. En cas d'examen direct négatif et de culture positive, la sensibilité chute à

67 %, tandis que la spécificité est de 99 %. Chez les personnes coinfectées par le VIH, la sensibilité est moins bonne, de l'ordre de 79 %⁸⁶. En réalité, les performances diminuent quand la charge bacillaire est faible, principalement dans les formes extra-pulmonaires, la population pédiatrique et les personnes immunodéprimées. La sensibilité reste, pour l'heure, inférieure à la culture avec une limite de détection minimale estimée à 131 UFC/ml pour la PCR *versus* 1-50 UFC/ml pour la culture^{87,88} et 10 000 UFC/ml pour l'examen direct⁸⁹. Depuis quelques temps, GeneXpert MTB/RIF Ultra est une version améliorée de la technique initiale, par l'ajout de 2 cibles supplémentaires (IS6110 et IS1081) et une meilleure technique d'amplification génique. Les cartouches peuvent être utilisées sur le même automate que l'ancienne version et coutent 9,99\$ pour les pays éligibles (au nombre de 145). Ces modifications ont pour conséquence un abaissement du seuil de détection de l'ADN de *Mycobacterium tuberculosis*, par rapport à l'Xpert classique (16 bacille/ml pour l'Xpert Ultra contre 131 bacilles/ml pour Xpert classique). Les performances diagnostiques semblent meilleures avec une sensibilité améliorée (88% contre 83%) mais une spécificité moindre (96% contre 98%)⁹⁰, mais il n'y a pas encore assez de recul.

9. Antibiogramme

L'antibiogramme a 2 objectifs : un but individuel, afin d'adapter le traitement à la sensibilité aux antituberculeux ; un but de santé publique, dans la surveillance épidémiologique. Les souches résistantes aux antituberculeux sont associées à un risque d'échec thérapeutique et à une contagion prolongée.

1. Phénotypique

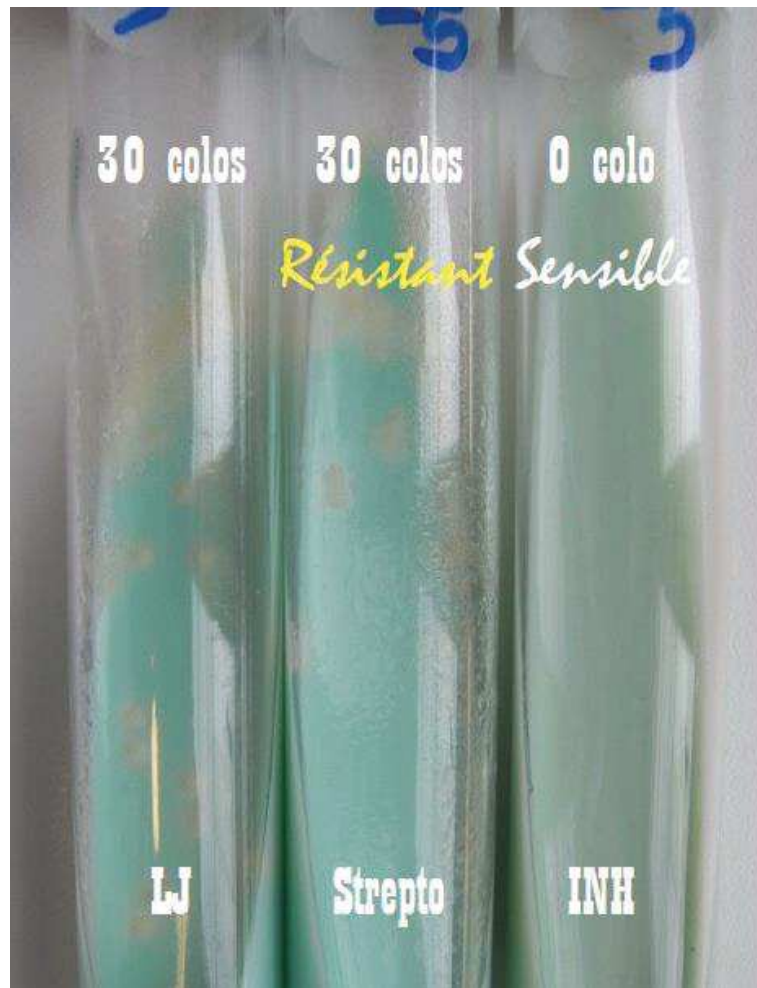
Toute souche de *Mycobacterium tuberculosis* contient naturellement une proportion de bacilles résistants à chacun des antibiotiques tuberculeux (méthode des proportions). Lorsque la proportion des bacilles résistants à un antibiotique, au sein de la souche, est trop élevée, il est considéré que la souche est résistante à cet antibiotique.

La méthode phénotypique peut être réalisée sur milieu solide ou liquide. De même, on distingue la méthode phénotypique directe, sur des prélèvements à BAAR+, des prélèvements indirects, issus d'une culture préalable. La méthode directe est moins chère, mais non standardisée. Elle n'est possible qu'en cas de prélèvement suffisamment riche en bacilles, en pratique supérieurs à 1 BAAR/champ au grossissement x 250.

La méthode indirecte nécessite la croissance des mycobactéries et leur identification.

1.1. Milieu solide ⁷⁴

Figure 73 : antibiogramme phénotypique par méthode des proportions. De gauche à droite : témoin, tube contenant de la streptomycine et tube contenant de l'isoniazide. La persistance de colonies dans le tube contenant la streptomycine signe la résistance de la souche. Avec l'autorisation du Dr Schramm.



La détermination de la sensibilité sur milieu solide à l'agar (milieu de Löwenstein-Jensen), par la méthode des proportions, est la technique de référence. Elle a été développée en 1963 par l'équipe de Georges Canetti et Jacques Grosset ⁹¹. Elle consiste à déterminer, pour une souche donnée, la proportion de mutants résistants à un antibiotique donné. Il s'agit du rapport entre le nombre de colonies sur milieu avec concentration critique en antibiotique et sur milieu témoin sans antibiotique. Elle est réalisée le plus souvent sur culture, sur milieu solide de Löwenstein-Jensen, mais peut aussi être réalisée directement à partir d'un échantillon très bacillifère. Il est parlé de résistance pour l'INH, l'EMB et la RIF, si la proportion est supérieure à 1%, et de résistance pour le

PZA si la proportion est supérieure à 10%. Bien que prenant 3 semaines au minimum, elle reste la méthode de référence, encore à l'heure actuelle, pour déterminer la résistance aux antituberculeux et l'antibiogramme des antituberculeux de seconde ligne. L'interprétation de la sensibilité au PZA est problématique. Premièrement, il ne peut être réalisé qu'en milieu liquide. Deuxièmement le maintien du pH acide est difficile, et celui-ci inhibe la croissance mycobactérienne, rendant l'activité du PZA aléatoire, et pouvant mener à détecter de fausses résistances ⁸⁹.

La sensibilité aux antituberculeux de 2^{ème} ligne comme les aminosides et associés, l'éthionamide, les fluoroquinolones, le linézolide, et le PAS peut être déterminée en milieu liquide, ou à l'aide de microplaque Sensititre MYCOTB comprenant 8 antibiotiques de 2^{ème} intention en plus des antituberculeux majeurs. Les milieux solides sont généralement moins chers, mais les résultats sont plus tardifs en raison de la lente répllication de *Mycobacterium tuberculosis*.

1.2. Milieu liquide ⁷⁴

Le milieu liquide fait pousser les mycobactéries plus vite, l'antibiogramme est obtenu plus rapidement. Le Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) en association avec le Bactec 960 est le milieu liquide de culture standardisé le plus utilisé dans le monde. La concordance avec la méthode de référence est satisfaisante, et est la meilleure pour l'isoniazide et la rifampicine surtout. Elle l'est moins pour l'éthambutol et la streptomycine ⁹². Tout comme sur milieu solide, la sensibilité du PZA et de l'EMB est difficile à déterminer. Enfin, la valeur prédictive d'un résultat déterminant une résistance étant essentiellement bonne pour la rifampicine, en cas de mise en évidence d'une résistance, un contrôle est systématiquement réalisé.

1.3. Autres méthodes phénotypiques

D'autres méthodes phénotypiques, moins coûteuse et plus simples à mettre en œuvre, ont été développées comme la méthode de la concentration absolue et la méthode du ratio de résistance, la méthode au nitrate réductase s'appuyant sur un indicateur coloré, la répllication d'un phage dans les cellules viables, l'observation des colonies au microscope en milieu gélosé ou sur céramique poreuse ou en milieu liquide, contenant des antibiotiques appelée Microscopic Observation Drug Susceptibility (MODS). C'est une technique réservée aux

pays à faibles ressources, où le biologiste observe quotidiennement les BAAR en culture en présence ou non des antituberculeux. Les performances diagnostiques sont excellentes pour la rifampicine et l'isoniazide ⁹³.

2. Génotypique ⁹⁴

Les techniques de biologie moléculaire permettent de raccourcir le délai d'obtention du profil de sensibilité. Elle repose sur la mise en évidence de la corrélation entre une mutation précise du génome du bacille de la tuberculose avec une résistance à un antibiotique donné. Ces mutations sont détectées par PCR associée à une réaction colorimétrique. Deux techniques sont principalement employées pour la résistance moléculaire : la détermination de la séquence nucléotidique et l'hybridation sur bandelette. Alors que la première technique est réservée aux laboratoires de bactériologie disposant de techniques de biologie moléculaire et du matériel approprié, la 2^{ème} est plus simple à mettre en œuvre. Les biopuces restent du domaine de la recherche, sont fort coûteuses et pas encore commercialisées.

La détection moléculaire de la résistance à la rifampicine a été la première développée. Plus de 95% des souches résistantes à la rifampicine ont une mutation du gène *rpoB*. De même, plus de 95% des souches résistantes aux fluoroquinolones ont une mutation des gènes *gyrA* et *gyrB*. Pour l'éthambutol, la mutation du gène *embB* représente 47-62% des cas de résistances. La mise en évidence d'une mutation du gène *pncA* étant associée à une résistance de la souche au PZA, il a été cru que la méthode phénotypique pouvait être suppléée. Néanmoins, la diversité des mutations et de leur impact en pathologie limite l'interprétation du test moléculaire ⁹⁵. En France, 90% des souches de MTB résistantes à la rifampicine sont aussi résistantes à l'isoniazide. De ce fait, détecter une mutation de résistance à la rifampicine est fortement prédictif du statut de résistance à l'isoniazide et donc de multirésistance.

Tableau 14 : principales mutations de résistance aux principaux antituberculeux.

Antituberculeux	Mutation
Isoniazide	<i>inhA</i> , <i>katG</i>
Rifampicine	<i>rpoB</i>
Ethambutol	<i>inhA</i> , <i>ethA</i> , <i>ethR</i>
Pyrazinamide	<i>pncA</i>
Fluoroquinolones	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i>
Aminosides	<i>rrs</i>
Linézolide	<i>rrl</i>
Bédaquiline	<i>atpE</i> , <i>Rv0678</i>

2.1. DNA Line Probe Assays

Trois bandelettes sont recommandées par l’OMS : la bandelette INNO-LiPA Rif.TB®, qui détecte la résistance moléculaire à la rifampicine, la bandelette Genotype MTBDRPlus®, qui permet de détecter les mutations de résistances à la rifampicine et à l’isoniazide, et la Nipro NTM+MDR-TB®, qui a pour caractéristique de différencier les espèces *tuberculosis* des mycobactéries non tuberculeuses (*avium*, *intracellulare*, *kansasii*)⁹⁶. La bandelette Genotype MTBDRPlus® permet le diagnostic de la résistance à l’isoniazide et à la rifampicine, par l’intermédiaire de sondes spécifiques des allèles sauvages du gène *rpoB*, de *katG* et d’*inhA*, et des sondes spécifiques des mutations les plus fréquemment en cause dans la résistance à la rifampicine et à l’isoniazide. En cas d’hybridation avec les sondes sauvages ou avec les sondes mutées, un signal est émis, visible à l’œil nu. En cas d’absence d’hybridation, cela signifie qu’il y a une mutation du gène, nécessitant, de toute manière l’antibiogramme phénotypique, car toutes les mutations ne sont pas forcément associées à une résistance, et/ou un génotypage complet du gène. Depuis 2009, la bandelette Genotype MTBDRsl permet la détection des mutations de résistance aux fluoroquinolones et aux aminosides, ainsi qu’à l’éthambutol. Les performances de la détection de Genotype MTBDRplus sont bonnes en cas de prélèvement à examen direct positif (Sensibilité entre 83 et 96%, Spécificité entre 98 et 100%). Elles sont également bonnes pour la détection de la résistance des fluoroquinolones, moins pour les aminosides.

Figure 74 : mise en évidence de la résistance moléculaire à l’isoniazide : schéma sans et avec résistance à l’isoniazide +/- à la rifampicine, MTBDRPlus, Hain Lifescience⁹⁷

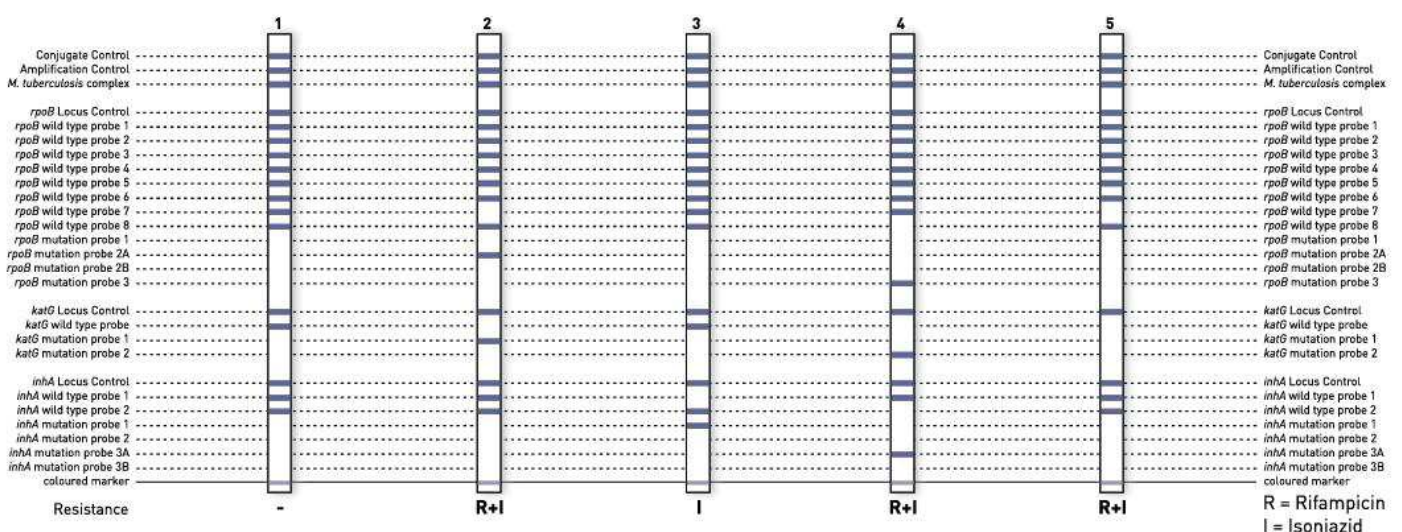
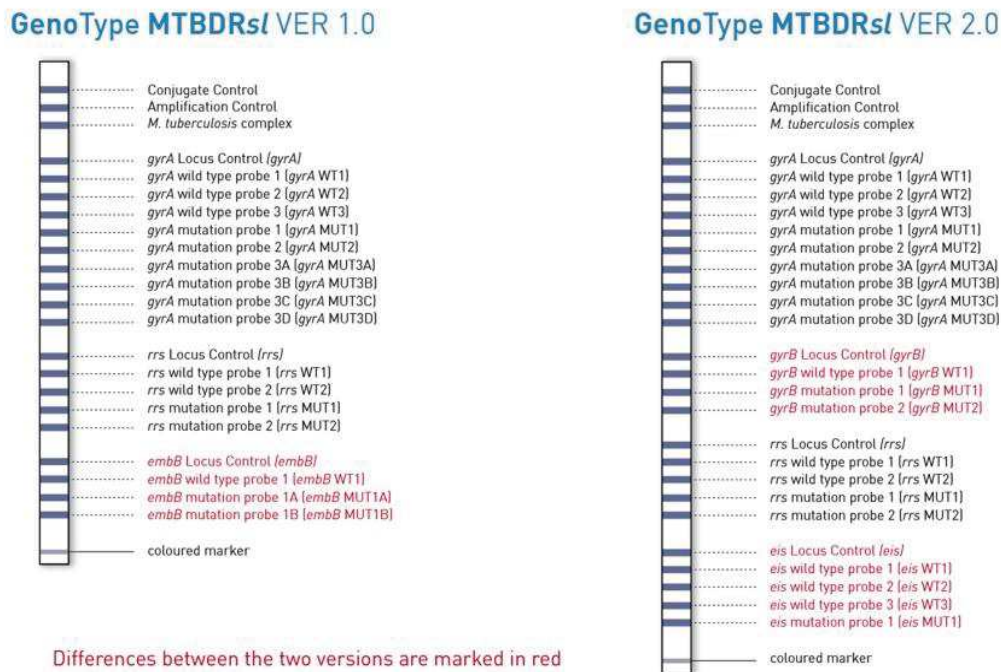


Figure 75 : différence entre le GenoType MTBDRsl 1.0 et 2.0, Hain Lifescience⁹⁷



Le LPA est utilisé en 2nde intention, dès lors qu'a été mis en évidence une résistance moléculaire à la rifampicine.

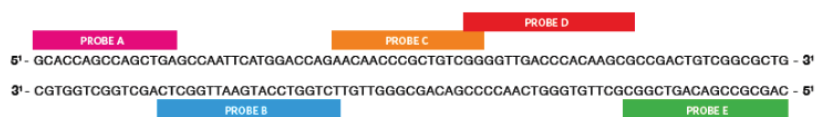
2.2. PCR en temps réel

La résistance se détecte par des sondes spécifiques de séquences de l'ADN mycobactérien, couplées à un marqueur fluorescent. Chaque sonde a une température de fusion spécifique.

Figure 76 : mécanisme de fonctionnement de GeneXpert, gène *rpoB* et hybridation des sondes (brochure Cepheid®)

GeneXpert MTB/RIF

81 pb du gène *rpoB*
région déterminant la résistance à la rifampicine



La technique GeneXpert MTB/RIF est une technique par PCR en temps réel, semi-quantitative, où 5 sondes ciblent chacun une partie de la séquence 507-533 du gène *rpoB*. Il existe une sonde témoin associée. Chaque sonde est marquée d'un colorant fluorescent, lié à un désactivateur. En cas de mutation, les sondes ne se lient pas à la séquence, le désactivateur reste lié au colorant et aucune fluorescence n'est détectée. En cas de séquence sauvage, les sondes s'hybrident à la séquence, le désactivateur se délie du colorant et la fluorescence est détectée. Tout cela se déroule dans une cartouche de petite dimension.

Figure 77 : sondes à balise, utilisé dans la PCR en temps réel ⁹⁸

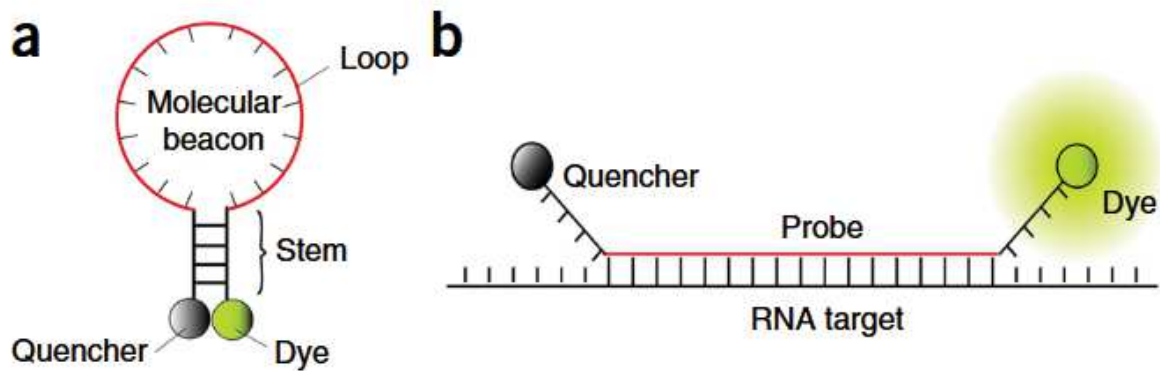
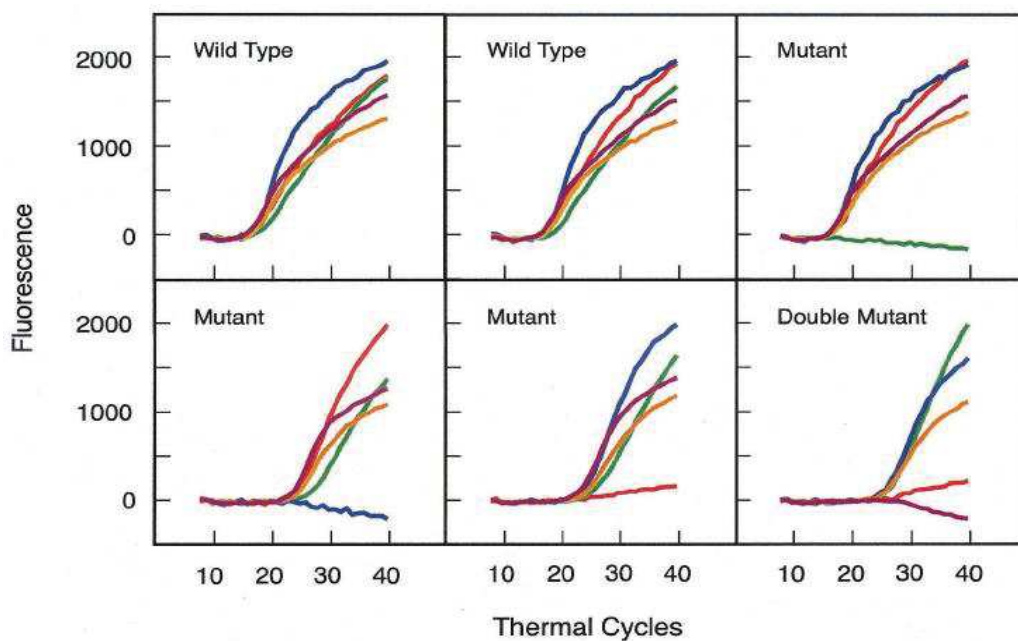


Figure 78 : présence de *Mycobacterium tuberculosis*, absence et présence de mutation de résistance à la rifampicine⁹⁹



Les performances de la technique ont fait l'objet d'une revue Cochrane en 2019. La sensibilité et la spécificité est de 100% et 99% respectivement pour les prélèvements à examen direct positif, et de 67% et 99% pour les prélèvements à examen direct négatif par rapport à l'antibiogramme phénotypique ¹⁰⁰. Les limites du GeneXpert sont les faux positifs et les faux négatifs. Les faux positifs indiquent des mutations sans impact sur la sensibilité de la souche, comme la mutation du codon 514 du gène *rpoB* ⁹⁵. Les faux négatifs indiquent une résistance de la souche secondaire à une mutation qui est en dehors de la séquence ciblée par les sondes d'hybridation, comme la mutation du codon 572 fortement prévalente au eSwatini ¹⁰¹. Depuis 2017, la firme Cepheid a commercialisée une version améliorée de la technique, appelé GeneXpert MTB/RIF Ultra. Ses performances sont globalement similaires pour la détection de la résistance à la rifampicine, si ce n'est qu'elle exclut 2 mutations silencieuses connues ⁹⁵. Enfin, le GeneXpert ne permet pas la détection de la résistance moléculaire à l'isoniazide.

2.3. Séquençage complet

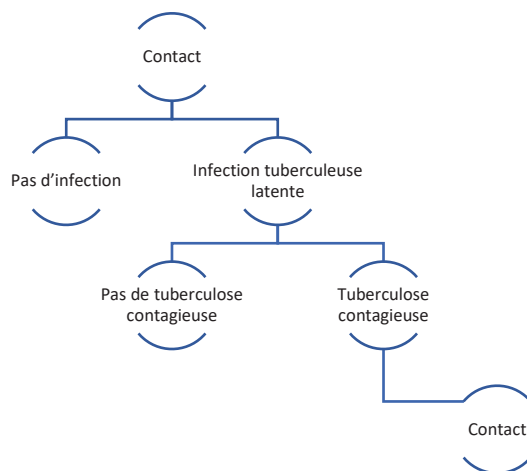
C'est la meilleure technologie pour analyser rapidement le génome d'un organisme ⁹⁵. La Next Generation Sequencing (NGS) permet d'obtenir rapidement l'ensemble du génome, identifiant l'ensemble des mutations, connues et inconnues, par rapport à la souche sauvage. Il permet de ne pas passer à côté de mutations non ciblées par les sondes d'hybridation des 2 techniques précédentes. Néanmoins, le séquençage est, pour l'heure, réalisé uniquement après culture, car la technique nécessite d'importantes quantité d'ADN. Il existe, pour l'instant, un taux d'erreur important. La mise en évidence de mutations à l'impact inconnu pose aussi un problème. Enfin, cette technique coûte encore cher. Plusieurs firmes ont commercialisé des outils NGS, comme l'Oxford Nanopore MinION® ou le PacBio RSII®. Cette technique est amenée à se généraliser dans l'avenir.

IV. Histoire naturelle de la tuberculose

L'infection d'un individu par *Mycobacterium tuberculosis* se fait, généralement, par des résidus de condensation de gouttelettes en suspension dans l'air, appelés *droplets nuclei*. Les mycobactéries pénètrent dans l'organisme et parviennent jusqu'aux voies aériennes distales et aux alvéoles.

Ils sont reconnus par les cellules résidentes alvéolo-bronchiolaires. Les mycobactéries sont internalisées par opsonisation, via le système du complément et des récepteurs associés au complément, ou par des anticorps opsonisants reconnaissant des protéines de *Mycobacterium tuberculosis*, et reconnus eux-mêmes par les récepteurs Fcγ. Les Toll Like Receptors (TLR) ¹⁰² sont les récepteurs les plus communément impliqués dans cette immunité innée. Les TLR 2, 4, 8 et 9 favorisent la phagocytose des mycobactéries. Commence alors un ensemble d'interactions entre l'hôte et le pathogène, dont l'issue sera soit la tuberculose maladie d'emblée, soit le contrôle de l'infection ou passage à la latence suivie ou non de la maladie.

Figure 79 : cycle naturel de la tuberculose



1. Les mécanismes de défense contre les mycobactéries

La connaissance des processus immunitaires est nécessaire pour comprendre l'histoire naturelle de la tuberculose, l'anatomopathologie et les (limites des) immunodiagnostic.

La suite est la **fusion des phagosomes avec les lysosomes**, afin de former des phagolysosomes permettant la destruction de MTB par acidification, par l'acquisition de pompe V-ATPase et d'enzymes protéolytiques, ainsi

que de réactifs oxygénés¹⁰³. L'acidification par la pompe ATPase produit une atmosphère avec un pH proche de 4,5.¹⁰³. L'acidification par la pompe ATPase produit une atmosphère avec un pH proche de 4,5. L'IFN γ et le TNF α sont les cytokines majeures de l'activation du macrophage.

L'apoptose est un autre mécanisme de défense. Elle est caractérisée par la rupture de la cellule en des vésicules apoptotiques contenant des éléments cellulaires et de l'ADN. La voie intrinsèque est déclenchée par les facteurs de virulence de *Mycobacterium tuberculosis*, notamment le LAM (lipoarabinomannane). Tandis que la voie extrinsèque est provoquée par des cytokines telles le TNF- α -FasL. Les vésicules apoptotiques sont phagocytées par les autres cellules de l'immunité, processus appelé efferocytose, permettant une élimination des mycobactéries et une présentation antigénique, propre à développer la réponse adaptée.

La **présentation antigénique** est assurée par les macrophages et les cellules dendritiques. Elle implique les molécules majeures d'histocompatibilité de classe 1 (MHC-1) et de classe 2 (MHC-2). Le MHC-1 présente les antigènes aux CD8+, tandis que le MHC-2 présente les antigènes aux CD4+.

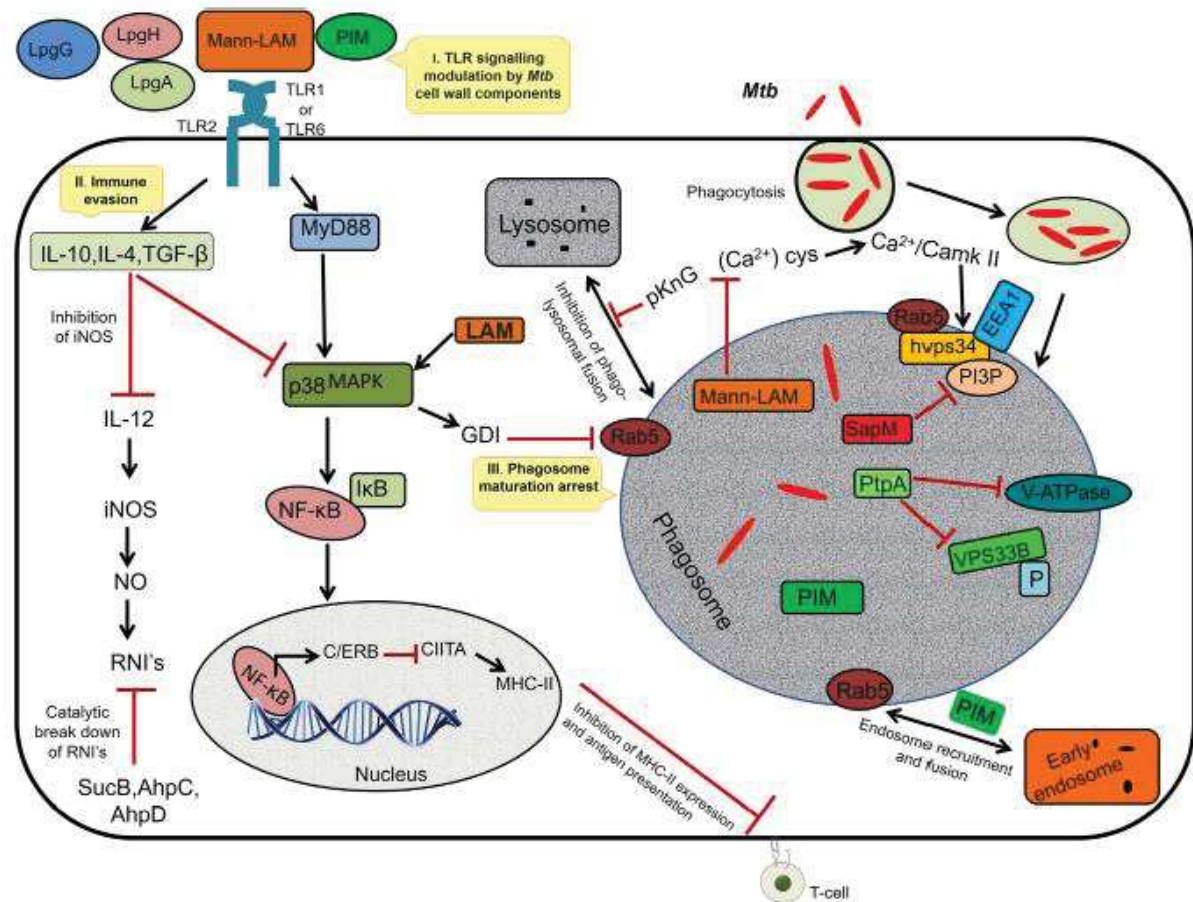
La **réponse inflammatoire adaptée** est critique dans la défense anti-mycobactérienne. Les lymphocytes T agissent par la production de cytokines, dont la principale est l'IFN- γ , mais également par cytotoxicité directe des phagocytes infectés. La production d'IL-17 et de TNF- α par les lymphocytes semble aussi important dans le contrôle de l'infection. L'IL-12, cytokine permettant la polarisation Th1 des lymphocytes, est aussi très efficace dans l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*.

Les principales **cytokines** impliquées dans la défense anti-mycobactérienne sont l'IFN γ , les interleukines 4,5, 6, 12 et 13, de même que l'IL-1¹⁰⁴ ainsi que le TGF β . D'autres cytokines, au rôle mineur, sont également présentes.

On doit souligner que ces cytokines, dont l'IFN γ utilisé par certains immunodiagnostic (Quantiferon®, T-Spot®) ne sont pas sécrétées en permanence et le sont différemment d'une lésion tissulaire à l'autre. De plus les lymphocytes réagissent différemment dans le compartiment tissulaire et dans le sang. L'ensemble explique les limites de ces immunodiagnostic.

2. Mécanisme d'échappement de *Mycobacterium tuberculosis*

Figure 80 : mécanismes d'internalisation et d'échappement de *Mycobacterium tuberculosis* au niveau macrophagique¹⁰⁵



L'immunodépression induite par le bacille débute dès l'interaction initiale avec les cellules de l'immunité innée. *Mycobacterium tuberculosis*, par l'intermédiaire de motifs moléculaires appelés pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), empêche le **recrutement de phagocytes** hautement bactéricides.

Il induit le **blocage de la maturation du phagosome, du lysosome et de l'acidification**, résultat d'interactions complexes entre les protéines hôtes et les facteurs de virulence ^{106,107}.

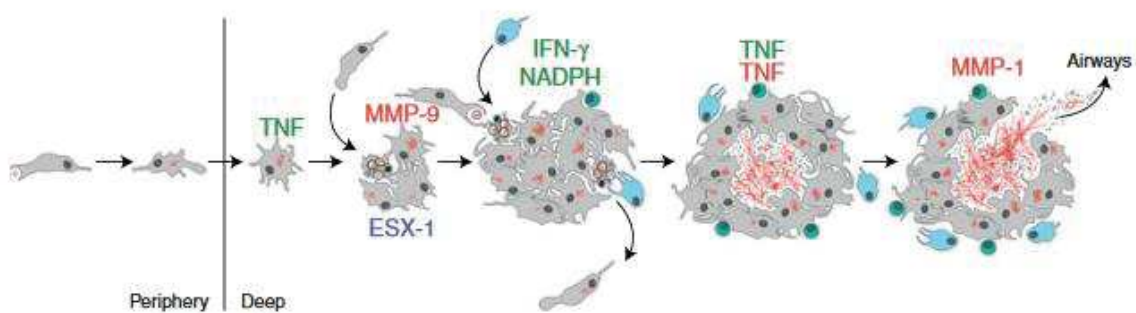
Après avoir empêché la maturation du phagosome et du lysosome, la fusion du phagosome avec le lysosome, il a été constaté que *Mycobacterium tuberculosis* pénètre dans le cytosol par perforation de la membrane du phagosome, processus dépendant du système de sécrétion associé à la protéine ESAT-6 codée par la région génomique RD1, appelé ESX-1 ¹⁰⁴. Une fois dans le cytoplasme, les mycobactéries sont ubiquitinées (c'est-à-dire liés à des protéines d'ubiquitine de 8 kD, marqueurs les destinant à être dégradées par le protéasome) et le processus d'autophagie (c'est-à-dire la dégradation d'une partie du cytoplasme par les lysosomes de la cellule) est déclenché.

Malgré tout cela, *Mycobacterium tuberculosis* peut être amené à être confronté aux réactifs oxygénés produits par le macrophage. La mycobactérie dispose d'un système de protéines permettant de résister au stress oxydant,

faisant partie du protéasome. Les mycobactéries virulentes sont capables d'inhiber l'apoptose des phagocytes. La **nécrose** est un élément important de la virulence de *Mycobacterium tuberculosis*. La nécrose elle-même favorise la dissémination des mycobactéries. Les macrophages nécrosés seraient aussi des niches favorables à leur multiplication, en faisant un mécanisme de mort cellulaire privilégié par les bacilles tuberculeux pour leur survie.

3. Le granulome ^{108,109}

Figure 81 : formation du granulome tuberculeux, de la phase initiale à la phase d'échappement ¹⁰⁸

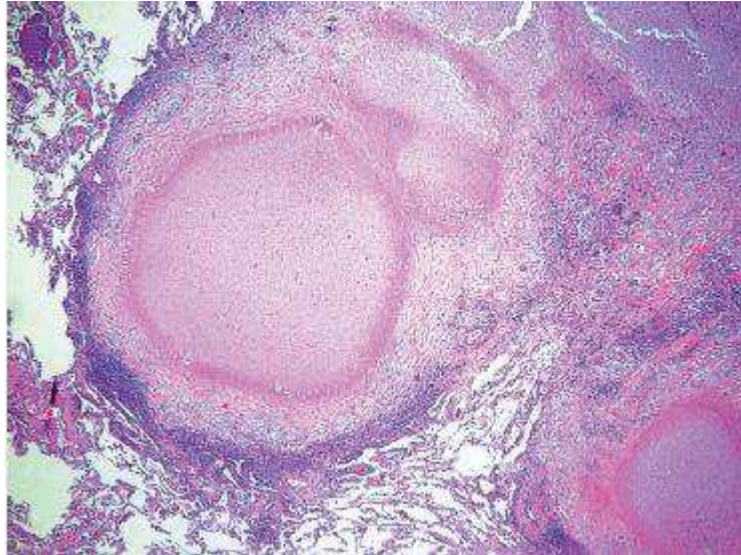


L'élément histologique caractéristique de la tuberculose humaine (et animale) est le granulome ^{108,109}. Il s'agit des lésions *in situ* dans l'organe atteint. C'est une structure histologique organisée, constituée de cellules immunitaires modifiées et comprenant macrophages, lymphocytes et d'autres cellules de l'immunité. Chaque granulome est différent dans sa dynamique. Certains auront une évolution favorable, d'autres défavorablement chez le même individu. Tout cela est le résultat d'une balance entre une réaction inflammatoire permettant le contrôle de l'infection tout en évitant une hyperinflammation délétère.

Le granulome contient principalement des macrophages et des cellules de Langerhans, entourés de lymphocytes T. Autour se constitue une matrice extracellulaire fibreuse. Au centre, on retrouve la nécrose caséuse, caractéristique de la tuberculose, qui comprend des cellules macrophagiques et neutrophiles nécrosés. Les macrophages sont les cellules clés des granulomes. Ils peuvent fusionner afin de donner des cellules géantes multinucléées, se différencier en cellules spumeuses riches en lipides, ou bien devenir des cellules épithélioïdes. Au fur et à mesure que les macrophages infectés meurent, d'autres les remplacent. Cet afflux de cellules de l'inflammation serait, entre autres, favorisé par la métalloprotéinase 9, surexprimée par l'épithélium entourant les granulomes. Les nouveaux macrophages phagocytent les débris des anciens macrophages infectés, permettant d'éliminer les bacilles. Initialement, les macrophages meurent par apoptose afin de favoriser l'élimination des

bacilles. Rapidement, les mycobactéries induisent la nécrose des cellules, rendant leur contrôle plus difficile. Devant l'incapacité des cellules à contrôler la prolifération des bacilles, se met en place la structure caractéristique du granulome.

Figure 82 : coupe histologique, lésion tuberculeuse caséo-folliculaire ¹¹⁰



Le centre du granulome est le siège de la nécrose dite caséuse. Elle contient principalement des macrophages à l'aspect particulier, spumeux, caractérisé par des gouttelettes de lipides dans leur cytoplasme, à l'action bactéricide atténuée, des macrophages nécrosés avec extériorisation de leur contenu intra-cellulaire et des bacilles tuberculeux volontiers organisés en cordes, mécanisme considéré comme protecteur vis-à-vis de leur phagocytose.

Le TNF est la cytokine clé de la structure granulomateuse. Il n'intervient pas dans la formation en soi des granulomes, mais il est impliqué dans le maintien de l'intégrité du granulome.

La rupture du granulome impliquerait, entre autres, la métalloprotéinase de type 1, surexprimée au niveau de l'épithélium entourant le granulome, permettant l'extériorisation des bacilles et leur diffusion.

4. Le rôle des lymphocytes T régulateurs ¹¹¹

Le contrôle d'une infection tuberculeuse active est le fait d'une balance inflammatoire Th1/Th2. Les lymphocytes T régulateurs, exprimant les marqueurs Cd4, Cd25 et FoxP3, permettent de réguler cette balance. Dans l'infection tuberculeuse, les Treg diminuent le profil inflammatoire Th1 et Th17 et favorisent le développement d'un profil anti-inflammatoire Th2. *Mycobacterium tuberculosis* induit la venue de lymphocytes T régulateurs, ce qui est propice à sa prolifération.

Figure 83 : rôle des lymphocytes T régulateurs dans l'immunité anti-tuberculeuse¹¹¹

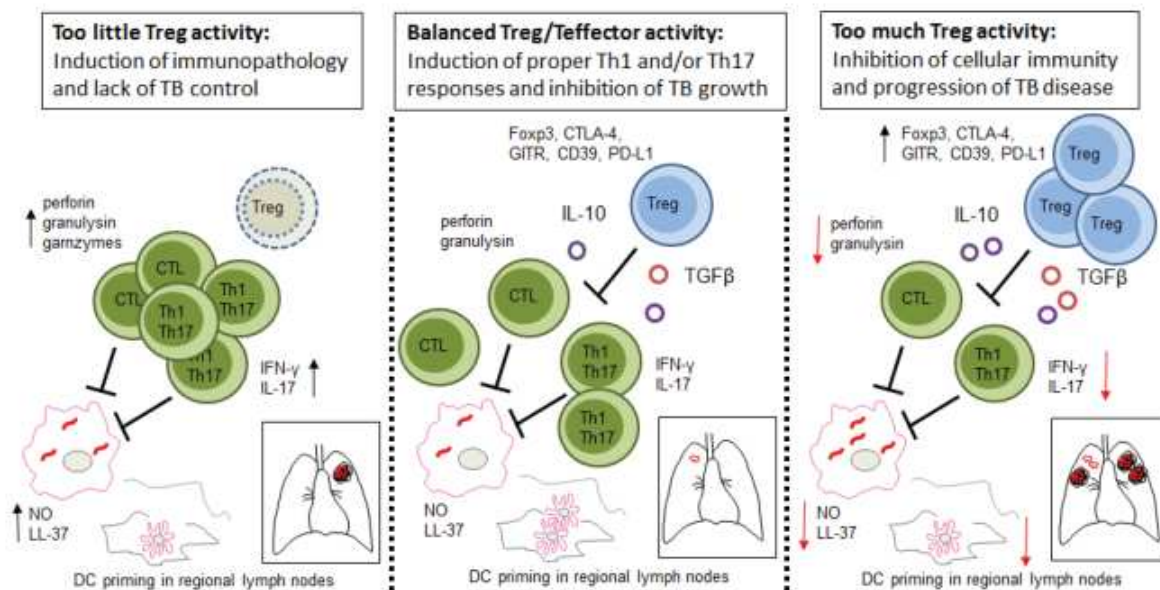


FIGURE 2 A combination of host immune factors and *M. tuberculosis* strain virulence can result in a distinctive host immunophenotype over time, resulting in multiple outcomes. During infection too little Treg activity can lead to a greater Th1 immune response, resulting in tissue damage and bacterial growth. A balance of both Th1 and Treg immunity can result in proper antibacterial immunity, leading to reduced TB growth. Excessive Treg activity results in a counterregulatory Treg response that ultimately impairs host immunity against the tubercle bacillus, allowing disease progression.

5. La voie TH17

Elle est importante dans le contrôle de l'infection tuberculeuse et des maladies auto-immunes. Elle est composée de 2 principales cytokines, l'interleukine 17 et l'interleukine 22. L'IL 17 est une cytokine pro inflammatoire, induisant la sécrétion d'autres médiateurs de l'inflammation, des chimiokines ainsi que des métalloprotéases. Les études animales montrent qu'en l'absence de cette cytokine ou de son récepteur les granulomes sont moins bien formés, moins nombreux, à l'origine d'une susceptibilité aux infections mycobactériennes. L'interleukine 22 a une activité pro et anti inflammatoire. Produite par les lymphocytes NK, elle favoriserait l'activité bactéricide

des macrophages. La production de l'interleukine 17 est régulée par l'interféron gamma qui diminue son taux sérique, ainsi que par l'interleukine 23 qui l'augmente.

6. Conséquences pour les immunodiagnostic de l'infection tuberculeuse.

Les immunodiagnostic sur prélèvement sanguin par détection de l'interféron gamma mesurent la production d'une seule cytokine à un moment donné en présence d'antigènes standardisés spécifiques mais limités. Au contraire, la balance immunitaire de la tuberculose implique de nombreuses cytokines, dont la sécrétion n'est pas continue, variable selon les secteurs tissulaires et dans le temps, en réaction à des antigènes variés et complexes. De ce point de vue, l'intradermoréaction à la tuberculine est une réaction *in vivo* mais pas au site de l'infection, mettant en jeu l'ensemble du système immunitaire vis-à-vis de l'ensemble des antigènes d'une mycobactérie, sur une période de plusieurs jours. On comprend dès lors que ces deux types d'immunodiagnostic sont complémentaires mais restent imparfaits.

V. Epidémiologie de la tuberculose

1. Epidémiologie mondiale ¹¹²

Tout d'abord, il convient de dire que l'épidémiologie mondiale est indissociable des données nationales françaises, du fait des mouvements de population. Les recommandations de dépistage de la tuberculose chez les migrants primo arrivants reposent sur la connaissance de l'incidence dans le pays d'origine ; elles doivent tenir compte également du trajet migratoire et de retour au pays. Les centres de lutte antituberculeuse et l'Office français d'intégration et d'immigration réalisent donc les dépistages ciblés sur les bénéficiaires les plus à risque. L'OMS définit plusieurs régions du monde : la région Asie du Sud Est, la région Afrique, la région Pacifique Ouest, la région Méditerranée orientale, la région Europe et la région Amérique.

L'OMS se fonde essentiellement sur les **notifications** pour déterminer l'incidence de la tuberculose. Cet outil reste performant si le système sanitaire est bien organisé et efficace, et peut être sous-estimé en cas de manque de signalement. Afin de rendre les données issues des notifications plus proches de la réalité, l'OMS peut employer un facteur standard prenant en compte la sous-notification, le sur-diagnostic et le sous-diagnostic ; l'opinion d'un expert sur le taux de cas non détectés qu'il estime être correct ou bien prendre appui sur des études nationales ayant évalué le taux de patients sous-diagnostiqués, comme c'est le cas en Indonésie ou en Egypte. L'incidence est également évaluée à l'aide de sondages.

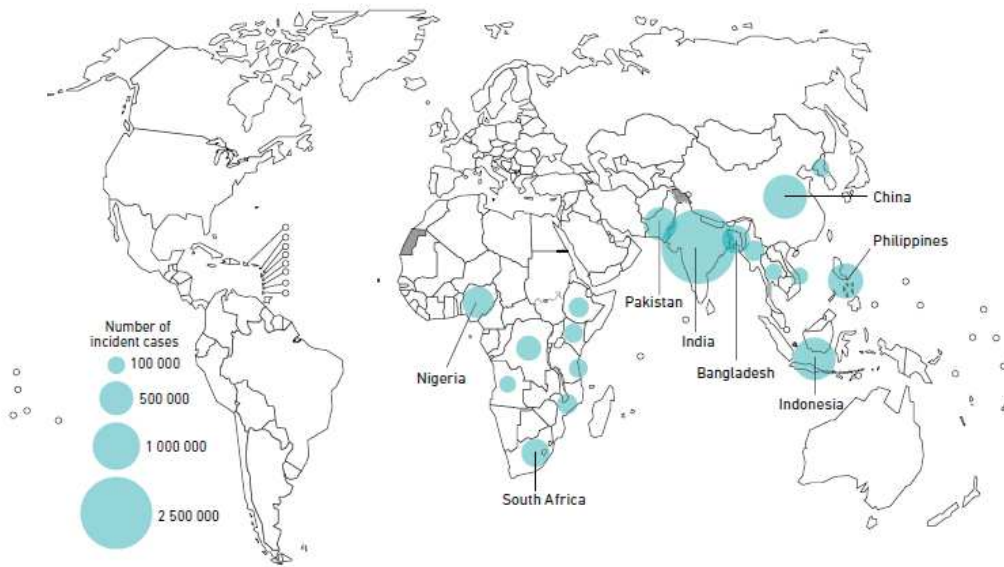
1.1. Incidence

Les dernières données d'incidence de la tuberculose estiment à 10,4 millions de cas par an le nombre de nouveaux cas par an, en 2017¹¹², ce qui donne une incidence moyenne de 133 cas/100 000 habitants. 44% de ces patients sont issus de la région OMS Asie du Sud-Est, 25% de la région OMS Afrique et 18% issu de la région Pacifique occidentale. Le reste des cas est partagé entre la région OMS Méditerranée orientale (7,7%), la région OMS des Amériques (2,8%) et la région OMS Europe (2,7%). En nombre absolu, les populations de 30 pays constituent 87% de l'ensemble des cas dans le monde et 8 pays partagent les 2/3 de l'incidence : l'Inde, la Chine, l'Indonésie, le Pakistan, le Nigéria, le Bangladesh et l'Afrique du Sud.

Figure 84 : incidence estimée de la tuberculose en 2017, pour les pays ayant plus de 100 000 cas/an ¹¹²

FIG. 3.3

Estimated TB incidence in 2017, for countries with at least 100 000 incident cases

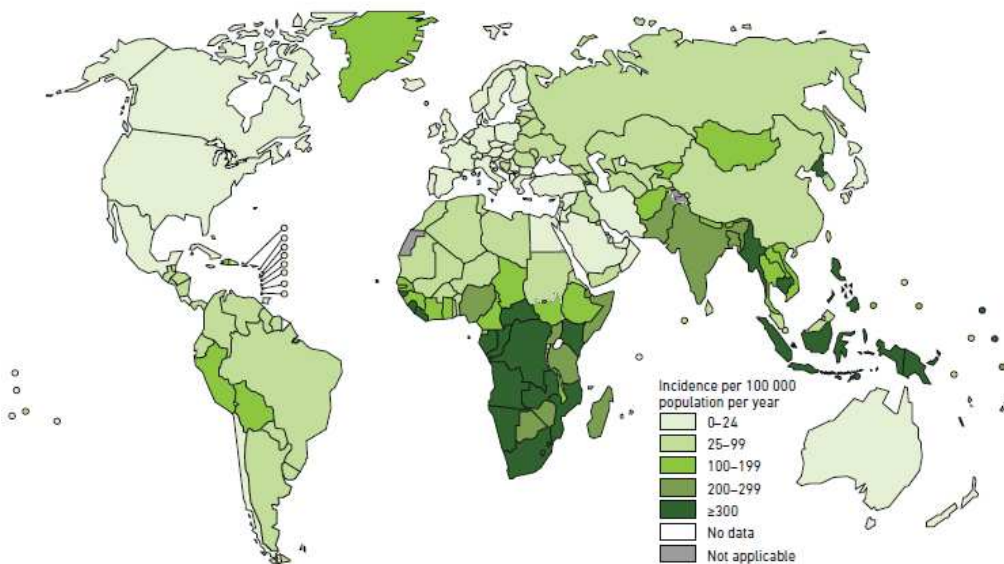


Relativement à la population, les pays à l'incidence la plus élevée sont la république démocratique populaire de Corée du Nord, le Lesotho, le Mozambique, les Philippines et l'Afrique du Sud.

Figure 85 : incidence estimée de la tuberculose dans le monde entier, en 2017 ¹¹²

FIG. 3.4

Estimated TB incidence rates, 2017



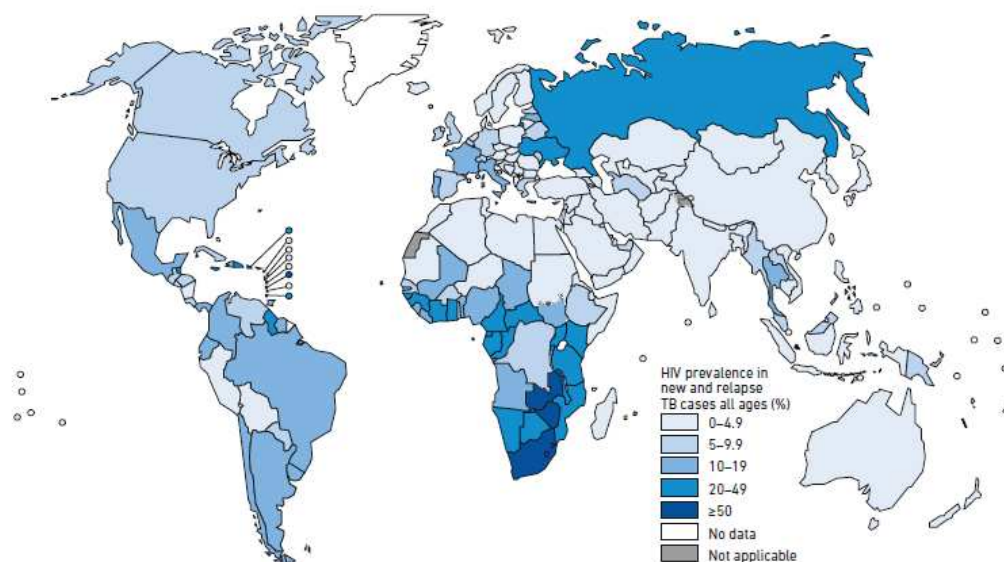
9% des cas incidents de tuberculose en 2017 sont coinfectés par le VIH. La proportion de patients coinfectés dépend du pays, mais la région OMS Afrique représente le principal contingent avec, dans certains pays, plus de la moitié des cas de tuberculose associé au VIH. Les conséquences de cette co-infection se portent sur le

diagnostic (moins bacillifères), le pronostic (classement SIDA, formes graves extra-respiratoires) et le traitement (syndrome de restauration immunitaire, interactions) ; la connaissance de l'épidémiologie locale et la détermination du statut VIH pour chaque cas de tuberculose est donc essentielle.

Figure 86 : prévalence estimée de la coinfection TB-VIH, en 2017 ¹¹²

FIG. 3.5

Estimated HIV prevalence in new and relapse TB cases, 2017

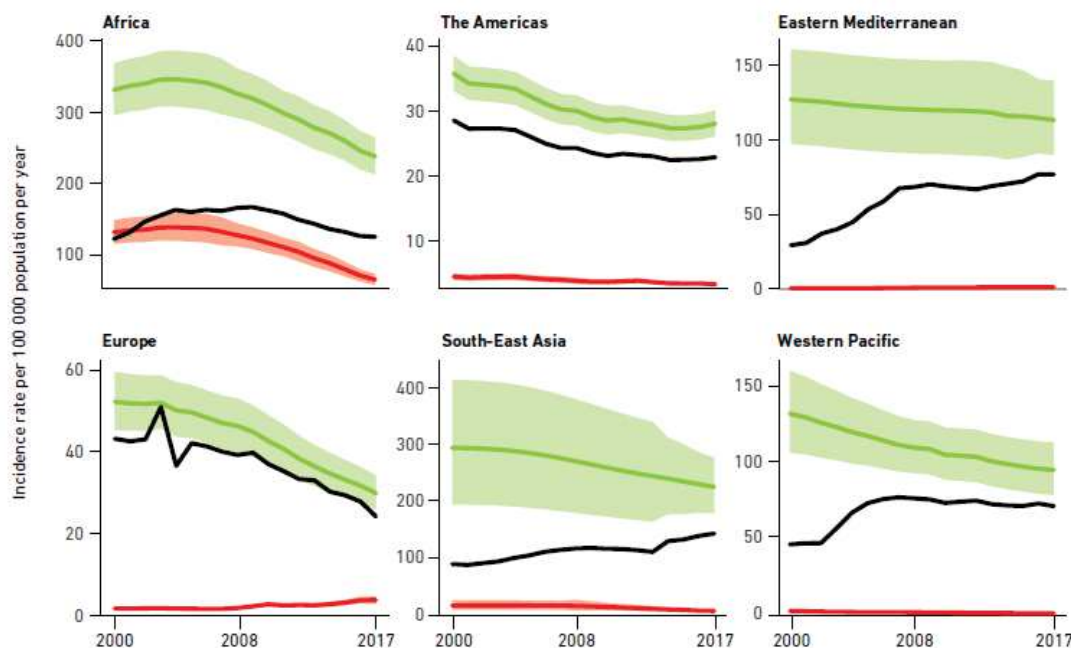


L'incidence est à la baisse, tant en nombre absolu qu'en nombre relatif. Elle a décliné de 1,5% par an dans la période 2000-2017 et de 1,8% entre 2016 et 2017, trop peu néanmoins si les objectifs du plan End TB veulent être respectés (il faudrait une diminution annuelle de 4-5%). La décroissance de l'incidence est hétérogène : la plus importante a été notée dans la région OMS Europe. De plus, du fait que la population mondiale augmente, la prévalence de la tuberculose ne diminue pas.

Figure 87 : évolution au cours du temps de l'incidence de la tuberculose, par région OMS, entre 2000 et 2017 ¹¹²

FIG. 3.8

Regional trends in estimated TB incidence rates by WHO region, 2000–2017. Total TB incidence rates are shown in **green** and incidence rates of HIV-positive TB are shown in **red**. Shaded areas represent uncertainty intervals. The **black** lines show notifications of new and relapse cases for comparison with estimates of the total incidence rate.



1.2. Mortalité

Elle résulte potentiellement de la décompensation de comorbidités ; la mortalité directement liée à la tuberculose dépend quant à elle des ressources et des compétences pour diagnostiquer et traiter précocement la maladie, et donc des performances du système de santé. La tuberculose était responsable de 1,7 millions de morts en 2017, dont 300 000 cas associées au VIH. Elle représente actuellement la 7ème cause de mortalité dans le monde, et la 1ère cause de mortalité par maladie infectieuse devant l'infection par le VIH depuis 2011. Les régions OMS Afrique et Asie du Sud-Est représentent 82% de l'ensemble de la mortalité par tuberculose en 2017. Le taux de mortalité pour 100 000 habitants, dans le monde, est estimé à 17 chez les patients VIH-, et de 21 si on ajoute les patients VIH+. Il est évident que cette variable est hétérogène, avec, dans les pays industrialisés à haut revenus, moins de 1 décès lié à la TB pour 100 000 habitants *versus* plus de 40 décès pour 100 000 habitants dans certains pays d'Afrique et d'Asie. On confirme bien ici l'impact des moyens et de l'organisation du système de santé sur le risque de mortalité par tuberculose.

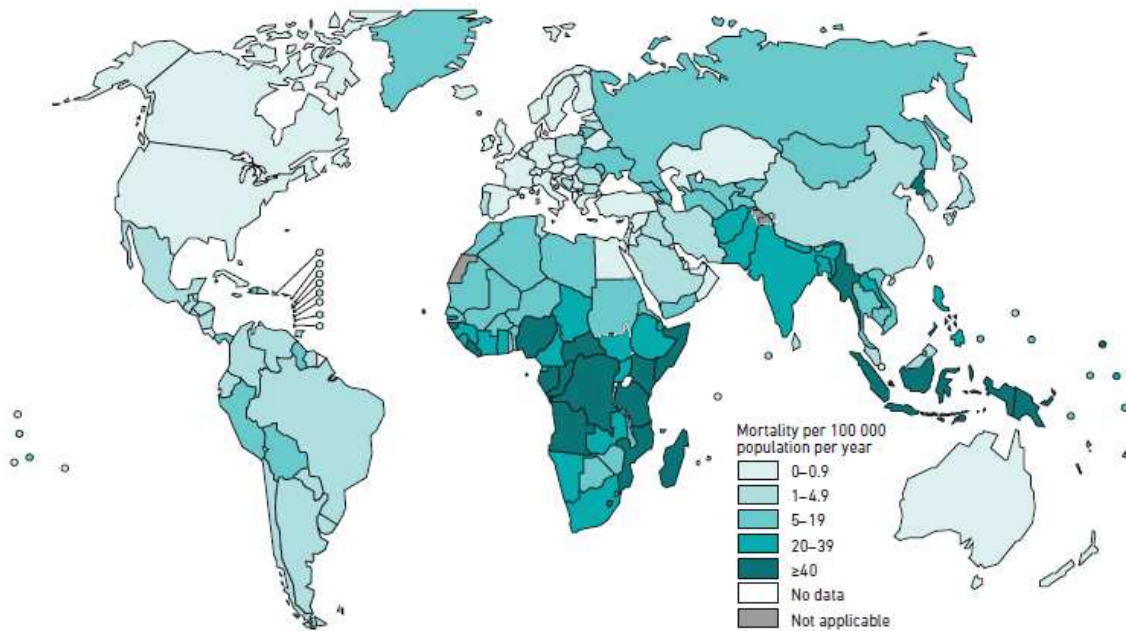
La mortalité, en nombre absolu et relativement à la population, baisse dans le monde entier. Il y a eu une diminution de 29% du nombre de décès entre 2000 et 2017. Le taux relatif de mortalité a diminué de 42% entre 2000 et 2017. Là encore, la réduction fut la plus importante dans la région OMS Europe (11%/an) et la plus

faible dans la région OMS Afrique (1,7%/an) dans la période 2013-2017. Le constat est similaire chez les patients coinfectés par le VIH, avec une réduction de 44% de la mortalité globale depuis 2000, et de 20% depuis 2015.

Figure 88 : mortalité estimée liée à la tuberculose, en 2017 ¹¹²

FIG. 3.14

Estimated TB mortality rates excluding TB deaths among HIV-positive people, 2017

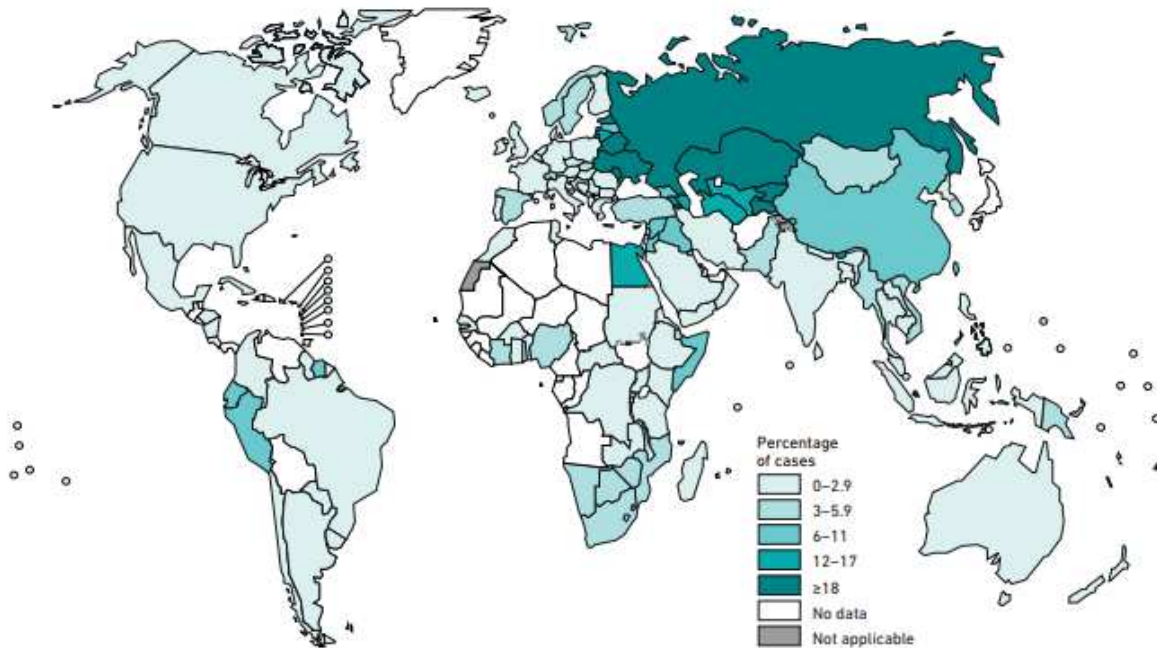


1.3. Tuberculose à bacilles résistants.

La connaissance d'une probabilité de multirésistance selon l'origine géographique du patient permet de ne pas commencer un traitement antituberculeux standard mais d'attendre et d'adapter le traitement aux résistances chez un patient donné.

Figure 89 : proportion de cas à bacilles multirésistants, des nouveaux cas de tuberculose, par an ¹¹²

FIG. 3.20
Percentage of new TB cases with MDR/RR-TB^a



^a Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries. Data cover the period 2002–2018.

La tuberculose à bacilles multirésistants (MDR) représente environ 600 000 cas par an. Les principaux pays en souffrant sont les pays de l'ex-Union soviétique, Belarus, Fédération de Russie, Ouzbékistan, Kirgystan et Moldavie. Elle est grevée d'un taux d'échec et de mortalité plus important que la tuberculose sensible (Drug Susceptible TB ou DS-TB), avec des taux de succès d'environ seulement 50-60% pour les tuberculoses multi-résistantes (Multi Drug Resistant TB ou MDR TB) et d'environ 30% pour les tuberculoses extra-résistantes (Extra Drug Resistant TB ou XDR TB).

L'incidence de la tuberculose MDR diminue dans le monde avec un taux estimé de 4% par an. La diminution globale est estimée à 37% entre 2000 et 2016. Cette diminution est plus marquée dans la région Europe et dans la région Amériqne. Cependant, elle est réelle également dans des pays à forte incidence comme certains pays d'Afrique (Tanzanie, Zambie, Ethiopie) et la Fédération de Russie.

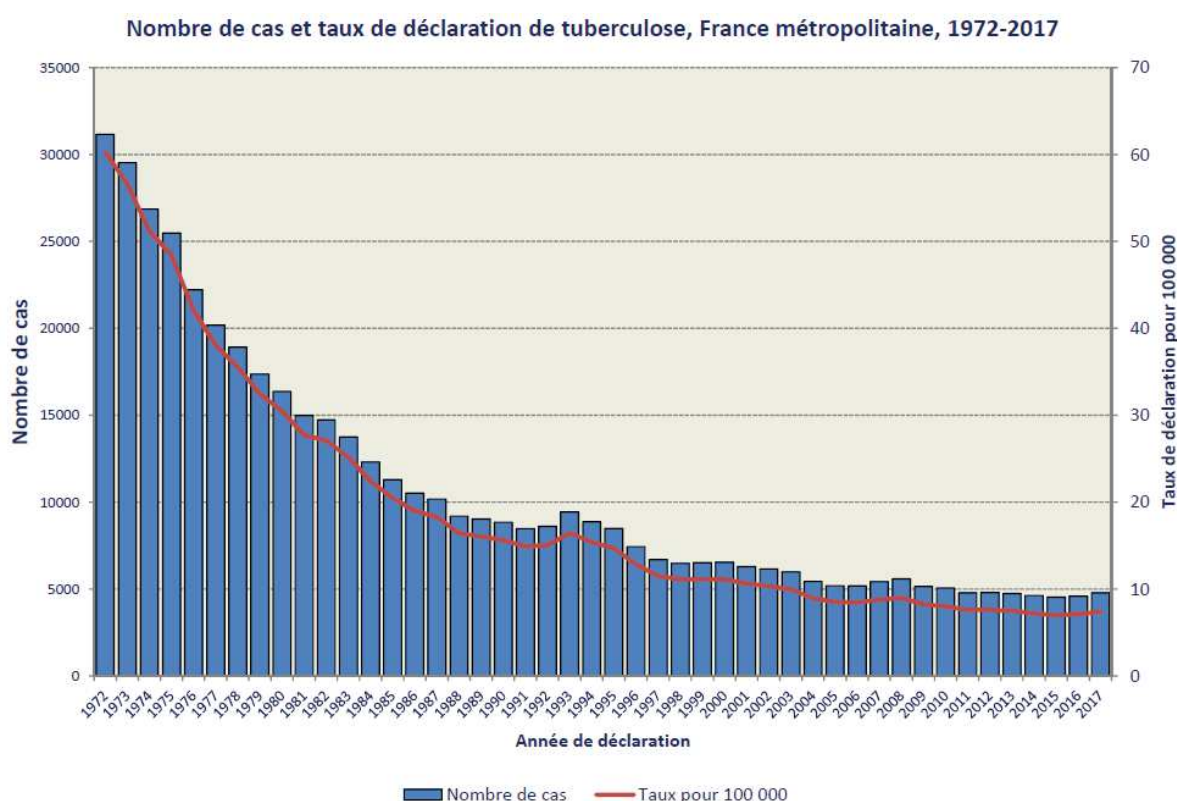
2. Epidémiologie française

Les données relatives à l'épidémiologie française de la tuberculose sont publiées par Santé Publique France.

L'Agence s'appuie essentiellement sur les notifications et les données de laboratoires.

En 2017, la France a compté 5 005 cas de tuberculose maladie. L'incidence de la tuberculose était de 7,5 cas/100 000 habitants, soit une légère progression par rapport à 2015 (7,1 cas/100 000 en 2015, 7,2 cas/100 000 en 2016). Pour la 1^{ère} fois depuis 2010, la barre des 5 000 cas est dépassée. Il persiste toujours une disparité régionale. Les régions Ile-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes et Occitanie représentent, en nombre absolu, environ 55% des cas déclarés en 2017. Relativement à la population, la Guyane (32,5 cas/100 000), l'Ile de France (15,8 cas/100 000) et Mayotte (14 cas/100 000) sont les départements ayant la plus forte incidence. Cependant, l'adaptation des moyens impliqués ne dépend pas de l'incidence, mais plutôt du nombre absolu des cas.

Figure 90 : évolution du taux de déclaration de tuberculose en France, entre 1972 et 2017¹¹³



Il existe de fortes disparités sociodémographiques parmi les patients tuberculeux. L'âge médian des patients était de 38 ans. Il s'agissait, dans environ 2/3 des cas, de patients masculins. 63% des cas déclarés en 2017 concernaient des personnes nées à l'étranger, dont environ 30% issu des pays d'Afrique sub-saharienne. Cela correspond à un taux de déclaration, dans la population née à l'étranger, de 38/100 000 habitants *versus* 3/100 000 chez ceux nés en France. Chez les personnes nées en France, la majorité des patients avait plus de 60 ans, à l'inverse des personnes nées à l'étranger, qui était plus jeunes. Une des populations particulièrement touchées également était les personnes sans-abris, avec un taux de déclaration de 219 cas/100 000 personnes (cette

incidence est cependant approximative car on ne connaît pas bien le nombre de personnes SDF en France).

L'incidence parmi les personnes incarcérées était proche de 100 pour 100 000, personnes cumulant souvent de nombreux facteurs de vulnérabilité.

En ce qui concerne la tuberculose à bacilles multirésistants, le nombre est stable depuis 2012 avec 80 à 100 cas par an. En 2017, 82 cas ont été identifiés. Il s'agit le plus souvent de personnes nées à l'étranger, principalement en Europe de l'Est.

La surveillance des issues de traitement, obligatoire depuis 2007, est un élément important de la stratégie de lutte antituberculeuse. Entre 2008 et 2014, seuls 65% des cas déclarés de tuberculose avaient une issue de traitement documentée. Parmi ces cas, les 3/4 avaient achevé le traitement et étaient considérés comme guéris. C'est loin des 90% de succès thérapeutique préconisés par l'OMS. De gros progrès sont à réaliser dans ce domaine. Nous avons détaillé les issues de traitement en France dans le chapitre VIII.

3. Epidémiologie de la tuberculose en Alsace

Figure 91 : évolution de l'incidence de la tuberculose dans le Grand-Est, entre 2001 et 2015, et comparaison avec l'évolution de l'incidence nationale. Données issues de Santé Publique France.

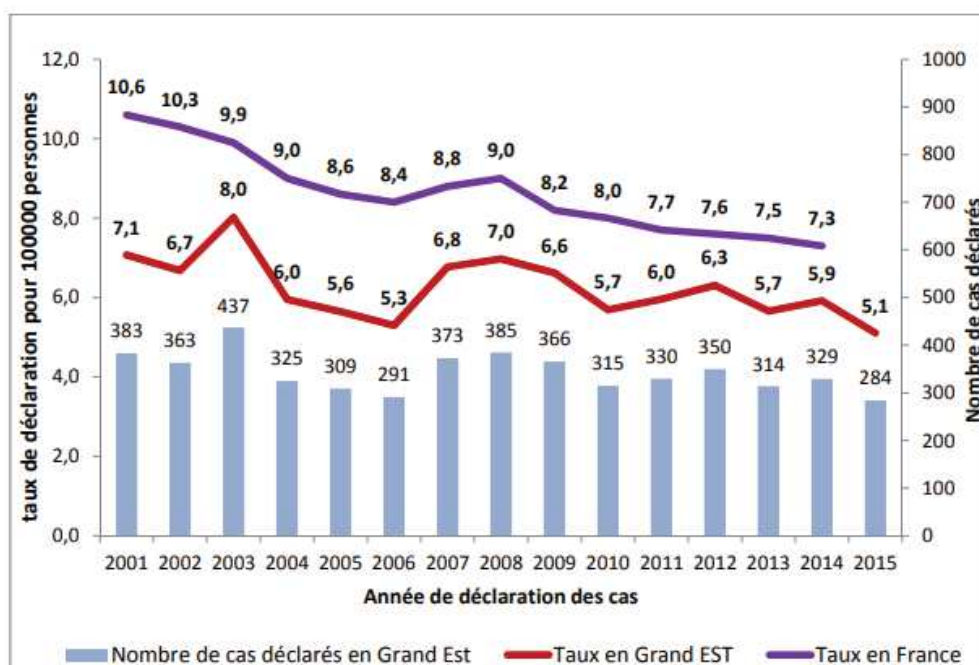
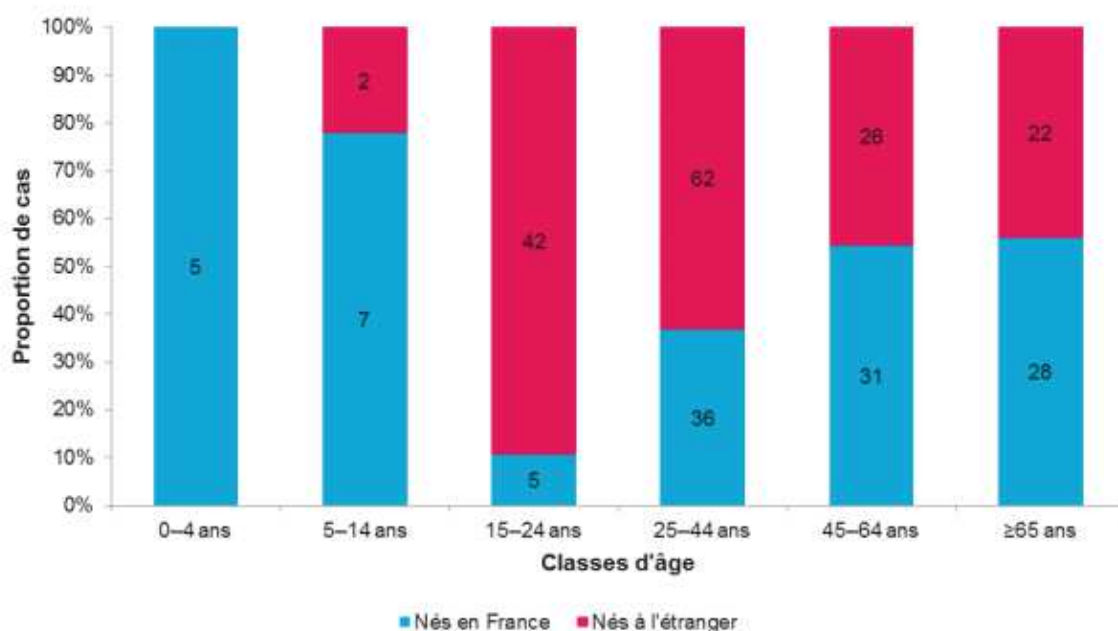


Figure 1: Nombre et taux de déclaration de tuberculose maladie dans la région Grand Est de 2001 à 2015. Données MDO Santé publique France

Les données d'épidémiologie de la tuberculose en Alsace sont englobées dans celles de la région Grand Est. Elles sont connues par les CIREs (Cellules d'Intervention en Région), émanations régionales de Santé Publique France en régions. Comme au niveau national, les données sont issues de la déclaration obligatoire.

Les dernières données datent de 2017. 282 cas de tuberculose maladie ont été déclarés dans la région en 2017, ce qui donne un taux de déclaration de 6,7 cas/100 000 habitants. Il s'agissait principalement d'hommes (67%), l'âge moyen était de 39 ans, avec une majorité des cas ayant entre 40 et 59 ans. 58% des cas déclarés sont nés à l'étranger. Il est intéressant de remarquer que les cas des patients de moins de 15 ans et de plus de 60 ans sont nés en France, alors que les individus entre 15 et 44 ans sont majoritairement nés à l'étranger.

Figure 92 : Distribution des cas de tuberculose par classe d'âge, en fonction de leur lieu de naissance, en 2017. Données issues de Santé Publique France.



Dans la région Grand Est, le département du Bas-Rhin est le département le plus déclarant, en nombre absolu, avec 75 cas, soit 26%. En termes d'incidence, elle est en deuxième position, derrière la Marne, dont l'incidence ne cesse de monter depuis 2 ans, et est actuellement à 8,5 pour 100 000 habitants.

Figure 93 : évolution du nombre de cas de tuberculose déclarés par les départements constituant la région Grand-Est

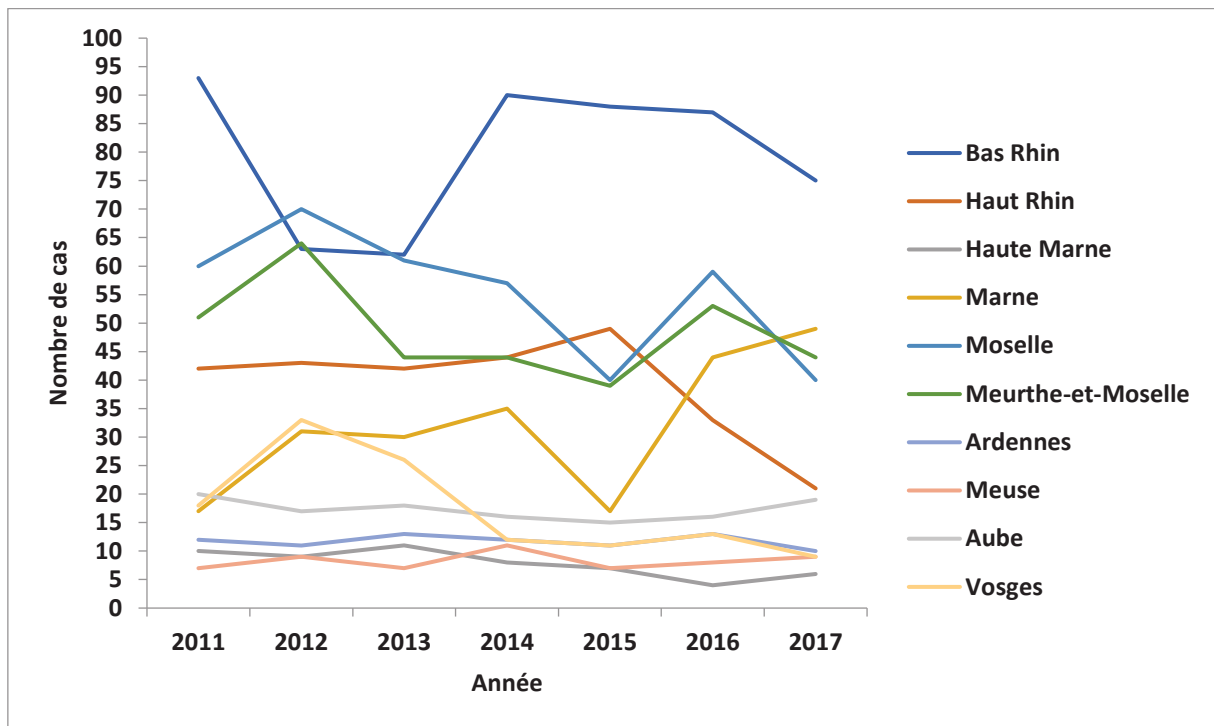
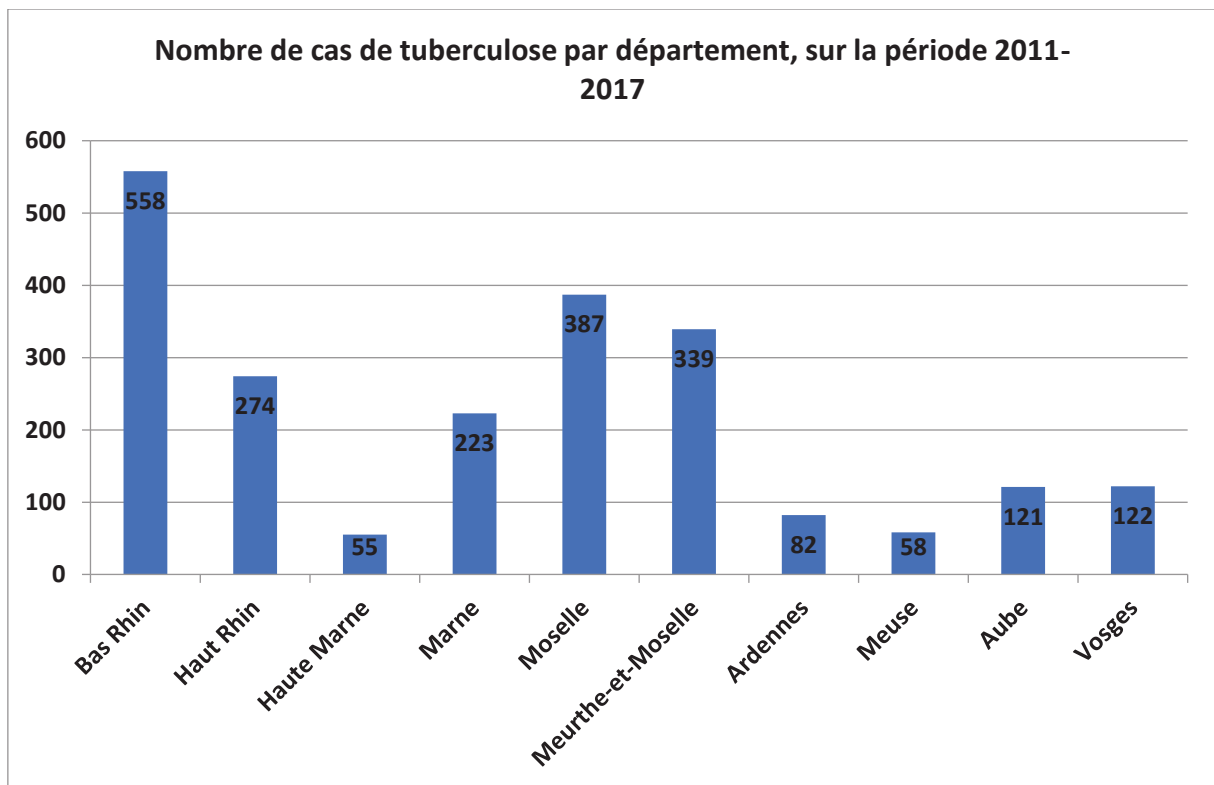


Figure 94 : nombre de cas de tuberculoses déclarés par département de la région Grand-Est, sur la durée 2011-2017

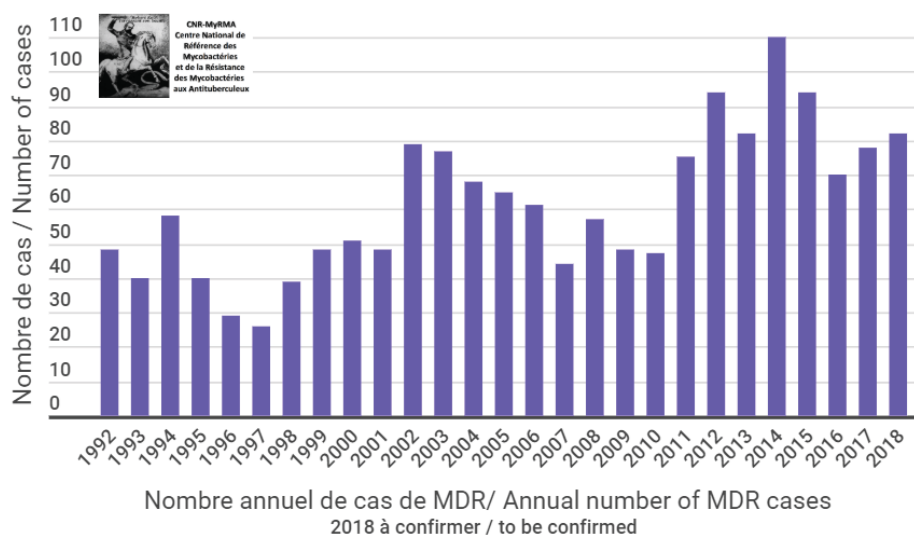


4. Epidémiologie de la tuberculose à bacilles multirésistants

Figure 95 : évolution des cas de tuberculose à bacilles multirésistants en France⁶¹

Tuberculose MDR en France

Evolution - Time trend

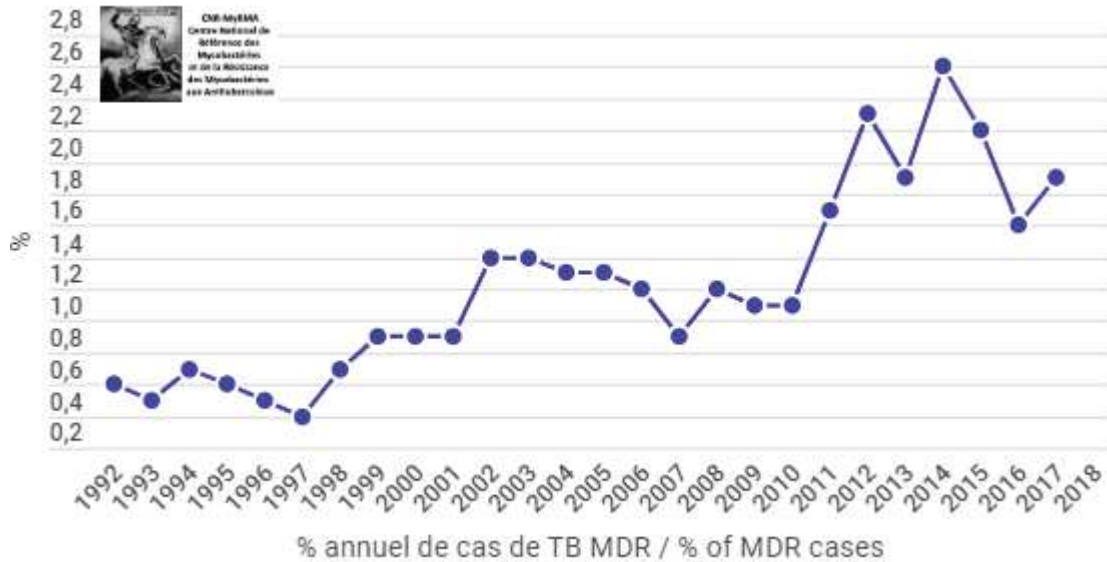


Elle touche environ 600 000 personnes chaque année, dans le monde, et concerne principalement 3 pays, regroupant 54% de ces patients : la Chine, l'Inde et la Fédération de Russie¹¹². Rapportés à la population, les 10 pays à la plus forte incidence de tuberculose résistante sont ceux de l'ex-bloc soviétique (Belarus, Kirgizistan, Kazakhstan, Moldavie, Ouzbékistan, Ukraine, Russie, Estonie, Lituanie et Azerbaïdjan). En prenant en compte ces chiffres, chaque nouveau cas de tuberculose a 12%, 22% et 19% de risque d'être dû à une souche multirésistante, respectivement en Géorgie, Ukraine et Russie.

En France, la surveillance de la multirésistance est assurée depuis 1992 par un réseau de près de 180 laboratoires de microbiologie assurant la culture de mycobactéries, coordonnée par le centre national de référence des mycobactéries, ou CNR-MyRMA⁶¹. Les derniers chiffres du centre national de référence, datant de 2017, estiment à 1,7% la proportion de souches multirésistantes, soit 70 cas. Les souches ultrarésistantes représentent 25% des souches résistantes actuellement. L'incidence, après un doublement depuis 2010, a tendance à stagner. Cette augmentation est causée par l'arrivée de patients venant de pays de l'ex-bloc soviétique. En France, une grande proportion des patients ayant une tuberculose multirésistante viennent de la République de Géorgie¹¹⁴.

La majorité des cas de MDR-TB sont concentrés en Ile-de-France. Sur la période 2017-2018, la région Grand-Est a compté 9 cas de tuberculose multirésistants dont 8 suivis à Strasbourg.

Figure 96 : : évolution de la proportion de cas de tuberculoses à bacilles multirésistants en France, entre 1992 et 2017⁶¹



La tendance depuis 1995 montre une diminution de la proportion de patients ayant un antécédent de traitement (de 10% à 6,7%), ainsi qu'une proportion grandissante de patients nés à l'étranger (environ 70% en 2016).

La monorésistance à l'isoniazide concerne, en 2017, 6,6% des souches envoyées au centre de référence.

5. Facteurs de risque de tuberculose

5.1. Immunodépression

L'immunodépression est le facteur de risque le plus important de développement de la tuberculose.

Le modèle d'immunodépression le plus étudié est l'infection par le **VIH**. La prévalence de la coinfection est variable en fonction de la région du monde. Elle est élevée en Afrique. En Ethiopie, la prévalence ajustée de la coinfection était de 22% des cas de tuberculose ¹¹⁵. Une étude publiée en 2013 retrouvait une prévalence en Asie du Sud Est (exceptée la Chine) de 17,2% ¹¹⁶. Ce sur risque est intimement associé à un taux de CD4 bas et à une charge virale élevée. Dans une étude publiée en 2017, il était retrouvé un risque augmenté de 1,43 par diminution de 100 CD4/mm³ ¹¹⁷. A l'inverse, le contrôle de l'infection par des médicaments anti rétro viraux est associé à un

risque moindre, avec une diminution d'environ 80% du risque de tuberculose aux Etats-Unis ¹¹⁸ et en Afrique du Sud, sauf pour ceux dont le taux de CD4 est supérieur à 350/mm³ ¹¹⁹. Le traitement anti rétro viral aux Etats-Unis a coïncidé avec une diminution de l'incidence de 1,4/100 000 à 0,4/100 000 ¹²⁰. Malgré le traitement anti rétro viral, une étude a montré que ceux qui ont eu un antécédent de tuberculose ont un risque 4,6 fois plus élevé de développer une tuberculose ¹²¹. D'un point de vue clinique, l'infection par le VIH induit un surrisque de tuberculose disséminée ¹²², moins de formes pulmonaires cavitaires^{123,124}, un examen direct plus souvent négatif¹²³. Il induirait également un sur risque de tuberculose multi résistante ¹²⁵⁻¹²⁷, bien que cela soit peut-être plus complexe, les facteurs de risque de tuberculose multi résistante d'infection par le VIH se recoupant ¹²⁸.

Les patients sous **anti-TNF α** ont un risque majoré de tuberculose, avec un risque relatif variable selon les études, de 2,7 à 12,5 ^{129,130} et selon le type de molécule, comme l'a bien montré l'équipe de Florence Tubach ¹³¹. Ce surrisque de tuberculose a été décrit pour la 1^{ère} fois en 2001. Les pathologies rhumatismales semblent avoir un risque plus important par rapport aux maladies inflammatoires intestinales, autre indication importante des anti-TNF α . Bien qu'il y ait une tendance à un surrisque pour les anticorps anti récepteurs solubles de l'anti-TNF α , il n'a pas été mis en évidence de manière significative une prépondérance d'un anti-TNF en particulier.

De plus en plus de publications montrent que la **corticothérapie inhalée**, utilisée dans l'asthme et la BPCO, est un facteur favorisant la survenue d'une tuberculose. Le risque est majeur avec la fluticasone par rapport au budésonide. L'effet serait dose-dépendant. Ce sur risque est expliqué par un état d'immunodépression localisé, engendré par les corticostéroïdes inhalés ¹³²⁻¹³⁴.

Bien que la **corticothérapie systémique** soit prescrite dans certaines formes de tuberculose, certaines publications ont mis en évidence un lien entre corticothérapie et risque de tuberculose active. Dans la publication de Lai, le RR ajusté était de 2,76 pour les patients prenant des corticoïdes au moment de l'étude ¹³⁵. Des résultats similaires ont été retrouvés dans des études rétrospectives canadiennes ¹³⁶ et américaine ¹³⁷ sur le sujet.

L'altération de la fonction phagocytaire et de l'immunité cellulaire expliquerait l'augmentation du risque.

Les **hémopathies**, de même que les cancers solides, sont des facteurs de risque de tuberculose. Dans une étude publiée en 2017, l'incidence de la tuberculose en cas d'hémopathie était 2 fois plus importante qu'en l'absence d'hémopathie (12,7 versus 27,2 cas/100 000 habitants). Le *hazard ratio* était de 2,51. Le risque était le plus élevé pour les patients ayant un lymphome, avec un *odd-ratio* de 2,61 ¹³⁸. Dans la méta-analyse publiée par Dobler et coll, incluant 13 études rétrospectives, le risque relatif était de 3,53 (95% CI 1,63-7,64) ¹³⁹. Dans la revue systématique d'Anibarro et coll, le risque relatif était de 2 à 40 fois plus élevé en cas d'hémopathie ¹⁴⁰.

Hors l'immunodépression, d'autres facteurs ont été identifiés.

5.2. Tabagisme

Les mesures de sevrage tabagique doivent faire entièrement partie de la prise en charge thérapeutique de la tuberculose. En effet le tabagisme est un facteur de risque important. La notion d'un lien entre tabagisme et tuberculose n'est pas nouvelle. Déjà, en 1918, on s'intéressait à l'impact du tabagisme sur la tuberculose ¹⁴¹. Il est également mentionné dans une étude de 1956 où il était constaté une plus grande proportion de personnes tabagiques que chez les témoins (50,1% versus 43,4% chez les hommes, 11,4% versus 2,4% chez les femmes), avec une relation dose-dépendante ¹⁴².

Des modèles expérimentaux animaux ont démontré l'effet délétère de l'exposition à la fumée de cigarette sur la charge bacillaire pulmonaire, beaucoup plus importante ^{143,144}.

La méta-analyse de Slama et al résume l'ensemble des associations que le tabagisme entretient avec la tuberculose ¹⁴⁵. Le tabagisme actif induit un risque majoré de 1,8 d'être infecté à la suite d'une exposition (95% CI 1,5-2,1), un risque majoré de 2,6 de développer une tuberculose maladie (95% CI 2,1-3,4). Ceux qui avaient un tabagisme sevré gardaient tout de même un risque 1,6 fois plus important de développer une tuberculose maladie (95% CI 1,2-2,1). L'analyse de 3 études sur le tabagisme passif retrouvait un risque majoré de 3,4 (95% CI 2,0-5,5). Ces résultats sont globalement comparables avec la méta-analyse de Bates, publiée en 2007 ¹⁴⁶.

Le tabagisme est significativement associé à un retard diagnostique et à des formes plus sévères, notamment cavitaire ¹⁴⁷. Significativement plus de bacilles multi résistants sont isolés chez les patients fumeurs, avec un *odd ratio* poolé de 1,57 d'après les résultats de la méta-analyse de Wang ¹⁴⁸. Dans cet article, l'augmentation du risque concerne aussi bien les bacilles multirésistants, que les bacilles résistants à l'isoniazide, que la personne soit fumeuse actuelle ou ancienne.

La négativation de la culture des prélèvements est plus tardive chez les personnes fumeuses ¹⁴⁹⁻¹⁵². Les échecs et les rechutes sont plus fréquents chez les patients fumeurs actifs ¹⁵³⁻¹⁵⁷. Il a également été mis en évidence un effet dose dépendant du risque de tuberculose en fonction de l'intensité du tabagisme ^{155,158-160}.

Enfin, le tabagisme est un facteur de risque de mortalité dans la tuberculose, avec un OR de 1,3 (95% CI 1,1-1,6).

Le tabagisme a une influence sur l'infection latente. La prévalence du tabagisme chez les personnes ayant une infection latente est significativement plus élevée, aussi bien dans les pays à forte incidence qu'à faible incidence. Le risque de survenue d'une infection latente après contact avec une personne tuberculeuse est significativement augmenté chez les personnes fumeuses ^{146,161-166}. Le risque d'évolution vers la maladie tuberculeuse est aussi augmenté.

Il a également été constaté que le tabagisme actif est associé à une plus grande inobservance dans le traitement de la tuberculose maladie ¹⁶⁷ et de l'infection latente¹⁶⁸. Ces risques diminuent avec l'arrêt du tabagisme, mais pas complètement.

Les mesures d'arrêt du tabac sembleraient efficaces sur la réduction du risque¹⁶⁹. Les mesures de sevrage tabagique doivent donc faire entièrement partie de la prise en charge thérapeutique de la tuberculose.

5.3. Alcoolisme

Il désigne toute personne ayant un besoin physique d'alcool pour mener à bien ses activités. Il serait responsable d'environ 2,5 millions de décès dans le monde¹⁷⁰. Les études de prévalence de l'association alcoolisme chronique et tuberculose retrouvent une prévalence allant de 15% à plus de 50%, selon les séries ¹⁷¹⁻¹⁷⁵. Une consommation excessive d'alcool (correspondant à > 40 g par jour) est associée à un risque 3 fois plus important de maladie cavitaires et bacillifères, de temps de négativité des expectorations allongé, d'effets secondaires des anti tuberculeux ¹⁷⁶. Une méta-analyse, publiée en 2017 ¹⁷⁷, incluant 36 études, retrouvait un risque 1,35 fois plus important de tuberculose liée à l'alcoolisme (95%CI 1,09-1,68). Une méta-analyse, publiée par Johnston et coll, identifiait l'alcoolisme comme un facteur de mauvais pronostic dans la prise en charge de la tuberculose multirésistante ¹⁷⁸. L'alcoolisme est à l'origine d'un diagnostic plus tardif ¹⁷⁹, d'une moindre inobservance thérapeutique ¹⁸⁰, de formes plus souvent bacillifères ¹⁸¹. Le risque semble d'autant plus important que l'alcoolisme se complique d'une cirrhose ^{177,182}.

5.4. Toxicomanie intraveineuse

Les usagers de drogues intraveineuses représenteraient 12 millions de personnes dans le monde. La prévalence d'infection latente dans cette population est variable, de 18 à 67% selon les études. Plusieurs études nord-

africaines font état d'une prévalence de 3,8%¹⁸³, de 14,8% dans l'étude de Mesquita entre 2000 et 2003, au Portugal¹⁸⁴, de 2,6% dans une étude multicentrique américaine¹⁷². La prévalence de la séropositivité VIH étant élevée dans cette population, les prévalences se recoupent. Elle est en partie expliquée par une faible compliance au traitement, à un diagnostic retardé qui peut être à l'origine de formes plus avancées, à des effets secondaires plus fréquents, notamment en cas de substitution aux opiacés, à des comorbidités, notamment l'infection par le VIH ou par le virus de l'hépatite C, le tabagisme, l'alcoolisme chronique, la dénutrition, et aux conditions socio-économiques, ces personnes fréquentent des lieux où le risque d'être en contact avec une personne tuberculeuse est majoré, vivant dans des lieux confinés.

5.5. Diabète

Le diabète est un facteur de risque de découverte récente.

Une méta-analyse récente, étudiant les résultats de 15 études, retrouve une prévalence allant de 3,4 à 11,8% des patients tuberculeux¹⁸⁵. Le sur risque de tuberculose dans cette population est estimé entre 2 et 4 fois¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Il y a également un sur risque de tuberculose multi résistante, avec un RR estimé à 2,43¹⁸⁹.

Un diabète déséquilibré est associé à un plus grand risque de tuberculose bacillifère¹⁹⁰⁻¹⁹³ et à une présentation clinique plus bruyante et plus sévère¹⁹⁴. Enfin, les patients diabétiques ont tendance à avoir une tuberculose pulmonaire étendue, cavitaires, à localisations inhabituelles comme les lobes inférieurs¹⁹⁵⁻¹⁹⁹. Il y a un risque plus important de positivité des expectorations à 2 mois, d'échec plus important en cas de diabète non équilibré²⁰⁰⁻²⁰³.

Le diabète de type 2 est associé à la survenue d'une infection latente tuberculeuse et d'évolution vers la tuberculose maladie²⁰⁴. La prévalence du diabète est amenée à augmenter dans les prochaines années²⁰⁵. Le diabète n'est pas un facteur de risque forcément recherché par les cliniciens. Ainsi, la recherche d'un trouble de la glycémie et sa prise en charge efficace est nécessaire au bon traitement de la tuberculose maladie.

5.6. Personnels de santé

Le risque de survenue d'une tuberculose chez le personnel médical et paramédical date des années 1950, après des décennies de doute et de débat²⁰⁶. Les travaux pionniers de Jean-Antoine Villemin et la démonstration de

l'origine infectieuse de la maladie par Robert Koch n'avaient pas suffi à convaincre les responsables de services antituberculeux du risque nosocomial d'infection tuberculeuse²⁰⁷. Cela ne fait, pourtant, aucun doute. Plusieurs épidémies de tuberculoses nosocomiales ont été décrits dans la littérature^{208,209}, en particulier chez des patients immunodéprimés et à bacilles multirésistants²¹⁰⁻²¹⁵.

La prévalence de l'infection latente dans le personnel de santé est variable en fonction des études, allant de 37% à 64%, en fonction du pays. L'incidence cumulée annuelle d'infection latente varierait de 2,8% au Brésil à 38% en Afrique du Sud²¹⁶. Ces résultats sont cependant difficiles à interpréter, car la prévalence générale dans ces pays de forte incidence n'était pas prise en compte, et les études incluses dans la méta-analyse sont très hétérogènes entre elles. Dans la revue systématique de Baussano, publiée en 2011²¹⁷, l'incidence par an de l'infection latente est variable en fonction du pays : 3,8% pour les pays de faible incidence, 6,9% pour les pays d'incidence intermédiaire (Brésil uniquement), 8,4% pour les pays de forte incidence.

En ce qui concerne la tuberculose maladie, l'incidence a été estimée entre 33/100 000 (pays de faible incidence), 82/100 000 (intermédiaire) et 311/100 000 (forte incidence). Le personnel de santé est à risque, supérieur par rapport aux autres, d'avoir une tuberculose maladie au cours de leur vie, dans les pays de forte prévalence²¹⁸.

Un autre facteur est le nombre d'admissions dans le service hospitalier : < 0,2% pour 100 personnels de santé quand le nombre d'admissions est inférieur à 10 par an ; 1,7 à 3,9% en cas d'admissions > 10/an²¹⁹.

Enfin, il a été montré qu'un risque de transmission de la tuberculose aux patients par le personnel de santé dans les maternités, en service de pédiatrie, en réanimation était possible²²⁰.

5.7. Conditions socio-économiques précaires

Des conditions socio-économiques défavorables sont associées à une prévalence accrue de la tuberculose, par des conditions de logement altérées, par un mauvais régime alimentaire, par la promiscuité et la surpopulation. Le fait d'être sans domicile fixe (SDF) est associé à un haut risque de survenue d'une tuberculose et à un échec thérapeutique accru, principalement par une mauvaise compliance et un mauvais suivi. L'incidence de la tuberculose dans la population sans domicile fixe dans l'étude de Bamrah et coll était de 36-47 pour 100 000 habitants aux USA²²¹. Dans l'étude de Dias et coll, dans une population portugaise de sans-abris, l'incidence était de 122 pour 100 000 habitants²²². Les études de prévalence des sans domicile fixe montrent une prévalence allant de 0,2 à 7,7% dans une méta-analyse publiée en 2012²²³, plus récemment, 4 %²²² dans une étude

portugaise et 8,6% dans une étude coréenne ²²⁴. Le manque de ventilation d'une pièce est associé à un risque accru de tuberculose en milieu hospitalier ²²⁵ ; cependant, il n'existe pas d'étude sur l'impact de la ventilation sur le risque de tuberculose dans les maisons privées. Les recommandations vont dans le sens d'une aération des pièces où résident des patients tuberculeux.

5.8. Silicose

L'exposition aux cristaux de silice est un facteur de risque historique de la tuberculose. Ce que l'on sait actuellement de l'association repose sur plusieurs séries, réalisés sur des mineurs sud-africains ^{226,227}.

L'exposition à la silice, même sans silicose, est un facteur de risque de tuberculose, de l'ordre de 3 fois. Les formes aiguës et rapidement progressives ont un risque plus important ²²⁸. Il existe une multiplication du risque en cas de coinfection par le VIH et la silicose, de l'ordre de 15 fois ²²⁹. Le risque persiste même après arrêt de l'exposition ²³⁰. Il est d'autant plus important qu'il existe une silicose, d'autant plus si elle est grave. Par ailleurs, l'exposition à la silice aggrave une tuberculose pré existante. Il est difficile de distinguer la tuberculose de la silicose, la clinique est superposable, de même que l'imagerie. Les mesures de protection des travailleurs vis-à-vis de la silice sont efficaces dans la réduction du risque de tuberculose, et des autres maladies associées ²³¹.

5.9. Tuberculose et transplantation

Mycobacterium tuberculosis est un pathogène opportuniste des patients transplantés. La prévalence est estimée entre 1,2% et 15% selon les cohortes et le pays où l'étude a été réalisée ²³². Bien que le risque global soit augmenté en cas de transplantation, ce risque semble variable en fonction du type de transplantation. La transplantation pulmonaire occupe la 1^{ère} place dans la cohorte espagnole RESITRA avec une proportion de 19% des cas survenus chez des patients transplantés ²³³. Le RR en cas de transplantation pulmonaire, en analyse multivariée, était estimé à 5,6 (95% CI 1,9-16,9). Dans l'analyse de cette cohorte, l'âge du transplanté était le seul facteur de risque retrouvé en analyse multivariée. D'autres facteurs de risque ont été décrits dans la littérature, tel un test immunologique positif, le diabète, une insuffisance hépatocellulaire chronique, une infection par le virus de l'hépatite C, un antécédent de transplantation et l'intensité de l'immunosuppression ²³². Parmi le facteur immunodépression, l'évérolimus et le sérum antileucocytaire étaient des facteurs de risque

significatifs dans la survenue d'une tuberculose. Enfin, les facteurs de risque identifiés dans la population générale, sont également applicables aux patients transplantés.

La prévalence de la tuberculose chez les allogreffés de moelle varie de 0,1% à 5,5%. De manière intéressante, la plupart des tuberculoses actives publiées est survenue dans des pays à revenus intermédiaires ou faibles, à forte incidence. Ainsi, l'incidence est de 1,6% en Espagne ²³⁴ versus 16% au Pakistan ²³⁵. La tuberculose serait secondaire à une réactivation d'une infection latente chez un quart des patients allogreffés. Les facteurs de risque identifiés sont un donneur non apparenté, un conditionnement par irradiation pré-greffe corps entier, du busulfan ou du cyclophosphamide, une GVH chronique, en particulier lorsqu'ils sont traités par corticostéroïdes.

5.10. Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique, et la dialyse sont des facteurs de risque indépendants de tuberculose active. Ce lien semble avoir été mentionné pour la 1^{ère} fois en 1974.

Le risque est variable en fonction des études, il est de 4,39 dans une population nord-coréenne ²³⁶, de 1,45 dans une étude taïwanaise ²³⁷. Chez les patients dialysés, le risque relatif a été estimé à 8 dans une étude australienne et néo-zélandaise ²³⁸. Dans une revue publiée en 2003, il a été retrouvé un surrisque de 6.9 à 52.5 fois.

Les localisations tuberculeuses sont volontiers extra-pulmonaires, allant de 20% à plus de 80%, avec une proportion plus importante de localisations ganglionnaires extra-thoraciques et de péritonites ²³⁹.

La mortalité est plus élevée chez les patients insuffisants rénaux chroniques ²⁴⁰, d'autant plus que l'insuffisance rénale est grave.

Le risque d'effet indésirable est augmenté ²⁴¹.

5.11. La tuberculose et les mouvements migratoires

Les dernières données concernant l'épidémiologie de la tuberculose montrent que la région OMS Europe représente 3% des 10 millions de cas de tuberculose par an ¹¹². La proportion de migrants dans l'incidence annuelle de la tuberculose en Europe, dans les pays à faible incidence tuberculeuse, est majoritaire ²⁴². Alors que l'incidence de la tuberculose baisse dans la région OMS Europe, cette baisse concerne en 1^{er} lieu les personnes nées en Europe. Entre 2000 et 2013, l'incidence de la tuberculose a diminué de moitié chez les sujets nés en pays

à haut revenus. En revanche, l'incidence de la tuberculose a augmenté de 2,3% chez les patients nés à l'étranger²⁴³. En 2013, plus de la moitié des cas de tuberculose, dans les pays européens à haut revenus, concernait des patients nés à l'étranger. Les facteurs de risque de tuberculose maladie chez la personne migrante sont le fait d'être issu d'un pays d'Asie ou d'Afrique dont l'incidence est élevée, un contact avec une personne tuberculeuse, des migrants dans le pays d'accueil depuis moins de 5 ans, les réfugiés et ceux ayant des comorbidités telles une coinfection par le VIH ou le diabète^{243,244}.

L'incidence élevée de la tuberculose dans cette population est multifactorielle. Les pays d'origine de ces personnes sont des pays de forte incidence de tuberculose et de tuberculose à bacilles multirésistants. Les migrants sont fréquemment issus de conditions socio-économiques précaires dans leur pays d'origine, avec un accès difficile au système de santé, de sorte qu'ils peuvent être amenés à entamer leur voyage en étant déjà malades. Cependant, les données issues de la surveillance épidémiologique et de méta-analyses retrouvent une faible proportion de migrants chez qui une tuberculose maladie est présente à l'arrivée sur le territoire, de l'ordre de 0,35% en moyenne^{245,246}. Ces personnes semblent également avoir un taux de vaccination antituberculeuse plus faible que les personnes nées dans certains pays à haut revenus, comme la Grande Bretagne²⁴⁷. Les conditions précaires du voyage et le surpeuplement en camp de réfugiés sont propices à la survenue d'une tuberculose au cours du voyage ou bien à l'infection, si cela n'était pas encore le cas. Une fois dans le pays riche, ces personnes résident souvent dans des camps de rétention ou des foyers de personnes étrangères, lieux confinés peu ventilés et surpeuplés, où des personnes de pays à forte incidence se côtoient ; ces lieux sont propices à la contamination. L'accès au système de santé est réduit, par manque de connaissance du système, du fait de difficultés socio-économiques ou par l'absence de couverture sociale. Les croyances culturelles de ces personnes peuvent aussi contrevenir à la prise en charge. Le statut légal de la personne migrante est une donnée importante. Les personnes sans titre valide ont tendance à fuir le système de santé par peur de rencontrer des policiers ou des agents de l'autorité. A l'inverse, certains migrants consultent afin de se déclarer malades et de pouvoir rester dans le pays le temps du traitement. L'absence d'interprète ou d'assistance sociale, ou une attitude xénophobe vis-à-vis de ces personnes n'aide pas dans le pronostic de la tuberculose. L'observance chez ces patients est souvent médiocre et le suivi difficile. Ils sont sujet à plus d'effets secondaires graves. Une revue systématique²⁴⁸ a montré que l'inobservance thérapeutique dans cette population était associée au statut légal de l'immigré, avec un âge élevé et avec des facteurs de précarité sociale comme l'emprisonnement et au fait d'être SDF. Dans cette même revue, un faible niveau d'éducation était inconstamment retrouvé comme un facteur de risque d'inobservance thérapeutique. La notion de voyage vers un pays à forte incidence de tuberculose a aussi été

décrite comme facteur de risque d'infection latente et de tuberculose ²⁴⁹⁻²⁵¹. L'augmentation du risque toucherait aussi les descendants au second degré des immigrés, par rapport à la population générale ²⁵². Plus le pays a un fort taux d'incidence ²⁵³, plus le séjour est long et plus la personne a été en contact avec la population locale ^{254,255}, plus le risque semble élevé.

5.12. Autres populations à risque

La tuberculose touche, dans les pays à hauts revenus, plus particulièrement certains groupes de la société, comme les migrants, les personnes sans domicile fixe, les immunodéprimés, les prisonniers, les toxicomanes et les alcooliques chroniques. Les différentes études de prévalence dans les prisons du monde entier montrent une incidence plus élevée par rapport à la population générale ²⁵⁶, de 393/100 000 prisonniers dans les prisons européennes ²⁵⁷, de 215/100 000 prisonniers dans les prisons françaises ²⁵⁸, de 341/100 000 prisonniers dans les prisons turques ²⁵⁹. De tels incidences sont aussi retrouvés chez les toxicomanes intraveineux avec une incidence de 354/100 000 personnes dans une méta-analyse ²⁶⁰. Afin d'approcher autant que possible l'objectif d'éradication de la tuberculose, fixé par l'OMS en 2015 lors de la conférence de Genève, l'effort des autorités sanitaires des pays industrialisés doit donc se concentrer sur ces populations pour diminuer encore plus leur incidence ²⁶¹.

5.13. La tuberculose et la protection sociale

La tuberculose est une maladie touchant principalement des personnes vulnérables sur le plan financier et social. La conférence de Genève de 2015, qui a abouti à l'ambitieux programme « End TB », a souligné le rôle primordial de la couverture santé dans la diminution de l'incidence de la tuberculose. L'un des objectifs de ce programme se proposait de limiter l'impact financier du traitement d'une tuberculose sur une famille. Ne pas pouvoir avoir accès à un traitement anti tuberculeux du fait de problèmes financiers peut mener à un moins bon pronostic et à la persistance de la contagiosité. La tuberculose peut exacerber la pauvreté déjà existante ²⁶². Une étude, publiée en 2018 par Carter et al ²⁶³, évaluait à 76% la diminution de l'incidence de la tuberculose en 2035 par la mise en place d'une couverture sociale généralisée. Une méta-analyse, publiée en 2018, incluant 9 études contrôlées randomisées, identifiait la couverture sociale comme un facteur de bon pronostic thérapeutique, de guérison et de bonne observance thérapeutique ²⁶⁴. L'instruction ministérielle N°DGS/SP1/DGOS/SDR4/DSS/SD2/DGCS/2018/143 du 8 juin 2018 relative à la mise en place du parcours de santé des migrants primo-arrivants tente de remédier à cette précarité.

6. Facteurs de risque de la tuberculose à bacilles multirésistants

Dans une méta-analyse publiée en 2018 ²⁶⁵ cherchant à identifier les facteurs de risque de tuberculose multirésistante, le principal facteur de risque était un antécédent de tuberculose traitée (OR=4,42 ; 95% CI, 1,46-13,37). D'autres facteurs de risque étaient mis en évidence, dont l'infection par la souche *Beijing* (OR=5,58 ; 95% CI, 1,66-18,76) et l'inobservance (OR=4,5 ; 95% CI, 1,71-11,82), mais ils sont plus hétérogènes en termes de risque relatif, dans les différentes études : des facteurs en lien avec des caractéristiques des patients (les patients âgés de plus de 40 ans, les personnes sans emploi, ceux n'ayant pas de couverture sociale), en lien avec la maladie (les malades bacillifères, ceux ayant des cavités pulmonaires), les comorbidités (ceux ayant une BPCO, les séropositifs pour le VIH) et ceux ayant eu, au cours du traitement, des effets secondaires. Dans la méta-analyse de Wang ¹⁴⁸, publiée en 2018, le tabagisme était un facteur de risque de tuberculose à bacilles résistants (OR=1,57, 95% CI 1,33-1,86).

Tableau 15 : pays ayant, en proportion, le plus grand nombre de cas de tuberculoses à bacilles multirésistants²⁶⁶

Table 2. Countries with the highest percentages of MDR-TB among all TB cases according to the WHO

Country	MDR-TB cases %
Belarus	38–72
Russian Federation	27–65
Uzbekistan	24–63
Kyrgyzstan	27–60
Moldova	26–56
Ukraine	27–47
Kazakhstan	26–44
Tajikistan	22–45
Bahamas	11–50
Lithuania	12–47

Information from [3].

VI. Hygiène ²⁶⁷

1. Transmission de *Mycobacterium tuberculosis*

1.1. Généralités

La connaissance des modes de transmission des bacilles tuberculeux est à l'origine des mesures d'hygiène, de plus elle conditionne la définition du périmètre des sujets contacts à suivre autour d'un patient contagieux.

Mycobacterium tuberculosis se transmet par les particules fines appelées *droplets nuclei*, inférieures à 5 µm, qui restent en suspension dans l'air après émission, par dessiccation immédiate de celles-ci. Les formes pulmonaires, pleuropulmonaires, bronchiques et ORL sont contagieuses avant traitement.

La contagiosité de ces particules a été prouvée par les études expérimentales, sur modèles animaux, de Wells ²⁶⁸ et de Riley ²⁶⁹.

Il a été montré, chez le cobaye, que seulement 1 à 2 CFU (Colony Forming Unit) inhalées pouvaient engendrer une tuberculose pulmonaire ²⁷⁰ alors qu'un seul effort de toux produisait, en moyenne, autant de particules en suspension que 5 minutes d'une conversation à voix haute ²⁷¹.

Les études observationnelles menées dans les sous-marins, chez des militaires dont l'un d'entre eux avait une tuberculose, corroborent la contagiosité de l'air expiré par un patient tuberculeux ²⁷².

L'EM+ est un facteur de risque de transmission. Par ailleurs, l'étude des expectorations a montré qu'un patient à EM positif expectorait, dans chaque ml d'expectoration, en moyenne 10^6 - 10^7 BAAR, alors qu'il est de moins de 10^3 BAAR pour les EM négatifs ²⁷³. Cependant les patients à EM négatifs sont (moins) contagieux, comme le prouvent les études d'épidémiologie moléculaire traçant les souches dans une population ²⁷⁴ et les épidémies nosocomiales ²⁷⁵. Les manœuvres médicales à risque favorisent la transmission, même en cas d'examen microscopique négatif ²⁷⁶.

Certains cliniciens pensent que la quantité de bactérie aérosolisés est un meilleur indicateur de la contagiosité d'une personne. A l'aide d'un système de quantification des particules en suspension, le Cough Aerosol Sampling System (CASS), Jones-Lopez et al ont montré qu'une valeur supérieure à 10 CFU/ml, chez des

tuberculeux à EM+, était associée à risque majoré de virage tuberculitique et au développement d'une tuberculose maladie chez leurs sujets contacts ^{277,278}.

La toux joue un rôle primordial dans la contagiosité, et sa fréquence est prédictive du risque de contagion ²⁷¹.

Le chant est aussi un vecteur de transmission du bacille. La littérature médicale fait état de plusieurs épidémies faisant suite à des manifestations musicales ²⁷². Dans une autre étude similaire, le chant était également pourvoyeur d'aérosols de particules en suspension, avec un plus grand nombre de cas secondaires chez des personnes ayant partagé la même chorale que le cas index ²⁷⁹.

La contagiosité semble se réduire considérablement et rapidement sous traitement, d'après le taux de virage tuberculitique similaire parmi les sujets contacts proches, chez les patients tuberculeux traités à domicile versus en sanatorium ²⁸⁰, ou bien par la quantification bactériologique des expectorations ^{281,282}. Néanmoins il faut attendre jusqu'à 60 jours sous traitement pour que plus de 90% des patients est une culture de prélèvement respiratoire négative. La question est donc de savoir quand un patient peut-il rentrer à domicile, avec le risque minimum de transmission aux contacts proches ? Il est communément admis (sur avis d'expert) qu'un délai minimum de 2 semaines est suffisant pour considérer le patient comme non contagieux ²⁶⁷, à la condition de bacilles sensibles, d'une bonne observance, et d'une évolution favorable en début de traitement.

1.2. Taux d'attaque

Il a été estimé qu'un cas de tuberculose EM+ non traité engendrerait 10 cas secondaires en moyenne ²⁸³, mais il a déjà été rapporté des épidémies de plus de 200 cas secondaires d'un même cas index

1.3. Transmissions inhabituelles

En dehors la transmission par voie aérienne, d'autres modalités ont été transmises :

- Par le sang : Tuberculose cutanée primitive après accident d'exposition au sang d'une infirmière avec un patient HIV+ ayant une tuberculose non initialement diagnostiquée ²⁸⁴.
- A travers des déchets médicaux ²⁸⁵.
- Tuberculose génitale féminine transmise par voie sexuelle, vers une tuberculose épидидymale ^{286,287}.

- Par voie orale, par consommation de lait non pasteurisée, pour *Mycobacterium bovis* ²⁸⁸.
- Par voie hématogène en cas de miliaire ou par inhalation de liquide amniotique pour les tuberculoses congénitales ²⁸⁹.
- Par l'eau : les expériences de Chantamese et de Strauss ont montré que les bacilles tuberculeux peuvent survivre dans l'eau de différentes rivières et fleuves (la Seine et l'Ourcq en l'occurrence), et qu'ils pouvaient engendrer une tuberculose chez le cobaye ²⁹⁰.
- Par le sol : les sols contaminés par des expectorations riches en bacilles tuberculeux peuvent être vecteur de la tuberculose, ainsi qu'a pu le montrer les expériences de Feltz et Mitchell. Ces expériences montraient que l'inoculation de particules du sol chez le cobaye après contamination 137 jours plus tard pouvait causer une tuberculose, et que l'exposition prolongé au soleil pouvait avoir un effet stérilisateur ²⁹⁰.
- Par la poussière : l'inoculation de poussière de structures hospitalières prenant en charge des tuberculeux au 19^{ème} siècle, chez le cobaye, pouvait causer la tuberculose ²⁹⁰
- Par les vêtements, les outils de cuisine, le linge de maison ²⁹⁰.
- Par les mouches : plusieurs expériences ont montré que des mouches, en contact avec des expectorations riches en bacilles tuberculeux, émettaient des déjections contenant des bacilles, et que la consommation de ces déjections par des cobayes pouvait causer la tuberculose. D'autres expériences mettaient en évidence le rôle de la mouche en tant que vecteur de la tuberculose, notamment en objectivant l'ensemencement de boîtes de Petri stériles par des mouches, par *Mycobacterium tuberculosis* ²⁹⁰.

1.4. Contagiosité et VIH+

La contagiosité relative d'une personne HIV+ a été étudiée dans plusieurs études. Il en résulte qu'une tuberculose contagieuse le soit moins en cas de coinfection VIH. Dans l'étude de Cruciani, le RR est de 0,66 (95% CI 0,6-0,72) par rapport aux VIH négatifs. Dans l'étude de Huang, le RR est de 0,9 (95% CI 0,6-1), pour les sujets VIH positifs dont les CD4 étaient supérieurs à 250/ μ L et RR=0,5 quand VIH + et CD4 < 250/ μ L ²⁹¹. Dans l'étude de Khan et al, ²⁹², qui évaluait l'impact du traitement antirétroviral sur le risque d'infection, le risque relatif était similaire entre les 2 groupes. Enfin, une méta-analyse, publiée en 2018 ²⁹³, retrouvait un

aRR=0,45 (95% CI 0,26-0,8) chez les patients VIH+. Il est constaté que moins un patient est moins immunodéprimé, plus son risque de transmission est élevé. L'intérêt de cette étude est également de montrer que la contagiosité n'est pas uniforme ; en effet, dans cette étude, 8,5% des patients contagieux étaient responsables de 98% des cas secondaires murins. Cela est expliqué par une moindre charge bacillaire dans les expectorations²⁹⁴, par une présentation cavitaire moindre et par un délai d'exposition aux sujets contacts moins élevé²⁹⁵. Il semblerait aussi que la charge bacillaire aérosolisée soit moins importante en cas de séropositivité HIV²⁹⁶.

1.5. Contagiosité et TB MDR

Les tuberculoses pulmonaires à bacilles résistants sont aussi contagieuses que les tuberculoses pulmonaires sensibles. Dans l'étude de Dharmadhikiri²⁹⁷, où des cobayes étaient exposés à l'air renouvelé de chambres à patients tuberculeux résistants bacillifères et à cavernes, il était constaté un taux d'infection allant de 1 à 77%. Dans cette même étude, où les patients étaient d'emblée mis sous un traitement standard MDR-TB, les situations où la proportion de cobayes infectés était la plus importante correspondaient aux cohortes de patients où étaient mis secondairement en évidence une tuberculose ultrarésistante, le traitement suivi n'étant alors pas efficace. Par ailleurs, après 24h de traitement de délai en moyenne avant 1^{ère} exposition aux cobayes, la seule étude où il n'y avait que des souches MDR présentait un taux d'attaque de 1% à 3 mois.

Bien que les souches résistantes obtenues en laboratoire semblent avoir un potentiel de contagiosité moins important²⁹⁸, la réalité est tout autre. En témoigne les épidémies de tuberculoses multirésistantes publiées, notamment nosocomiales²⁹⁹⁻³⁰³. Par ailleurs, l'épidémiologie moléculaire démontre que la résistance primaire semble être le principal mécanisme de tuberculose multirésistante dans le monde²⁹⁸. La transmission est probablement favorisée par la durée de persistance des bacilles due aux difficultés thérapeutiques, bien qu'un traitement efficace réduise rapidement la contagiosité des patients²⁹⁷. Une autre étude, de ce même auteur, évoque une efficacité du port du masque chirurgical permanent (du moins, plus de 80% du temps) par les patients dans la réduction de la contagiosité des tuberculoses multirésistantes³⁰⁴ mais faire porter un masque chirurgical en permanence à un patient relève probablement de l'exploit.

2. Précautions complémentaires air ²⁶⁷

Tableau 16 : performances des différents appareils de protection respiratoire. APR : Appareil de protection respiratoire. FFP : Filtering Facepiece Article ²⁶⁷.

Performances minimales exigées des APR selon la norme EN 149 et efficacité.

Classification	Fuite Totale Maximale	Pénétration maximum du filtre (aérosols de NaCl et d'huile de paraffine)	Efficacité
FFP1	22 %	20 %	78 %
FFP2	8 %	6 %	92 %
FFP3	2 %	1 %	98 %

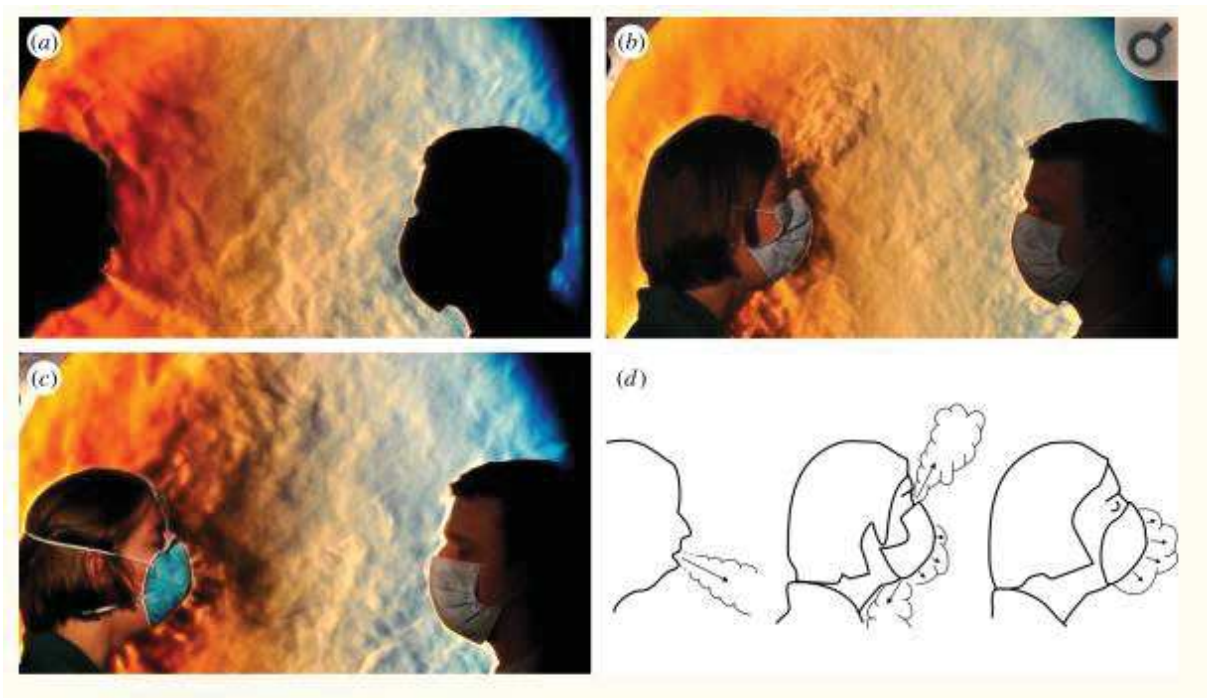
La notion de précautions complémentaire air (PCA) en milieu hospitalier étant fondamentale, car elle permet de stopper la transmission dans la communauté et au sein du service, nous avons recueilli dans les rapports de visites d'entourage les pratiques de PCA dans le Bas-Rhin. En effet, une personne qui tousse, qui crache, qui éternue, voire qui parle simplement, émet des sécrétions respiratoires dans l'air sous forme de gouttelettes de différentes tailles. Les plus grosses sédimentent, appelées gouttelettes (de taille supérieure à 5 μ) immédiatement après émission, tandis que les plus petites se déshydratent rapidement pour former des résidus de condensations ou *droplets nuclei* (de taille inférieure à 5 μ) qui restent en suspension en l'air, sous forme d'aérosol. En cas d'infection respiratoire, ces particules peuvent contenir des agents infectieux. Selon le microorganisme, la transmission se fait par contact des muqueuses avec les grosses gouttelettes, ou par inhalation via les *droplets nuclei*. En découlent les précautions en fonction du mode de transmission :

- Les précautions complémentaires Air sont mises en place en prévention de la transmission par voie aérienne des microorganismes véhiculés par les *droplets nuclei*. Dans ce cas, la porte d'entrée de l'agent infectieux est l'alvéole pulmonaire et les bronchioles terminales. Elles sont indiquées contre la tuberculose, la varicelle, la rougeole et le zona (aérosolisation).
- Les précautions complémentaires Gouttelettes permettent la prévention de la transmission de microorganismes par les gouttelettes. Sédimentant très rapidement après émission, elles se déposent sur

les structures qu'elles rencontrent, les muqueuses ou les conjonctives. Ce n'est pas le mode de transmission des bacilles tuberculeux.

Toute personne (personnel ou visiteur) en contact avec un patient suspect ou atteint de pathologie à transmission respiratoire Air doit porter un appareil de protection respiratoire (APR), avant l'entrée dans la chambre et jusqu'au moment de sa sortie porte fermée. Ils protègent ceux qui le portent contre l'inhalation d'agents infectieux. L'efficacité de la protection repose sur la qualité du matériel filtrant et sur l'étanchéité au visage du demi-masque, assurée par un contact étroit entre le bord du masque et le visage. Il existe 3 classes de protection, notées FFP1, FFP2 et FFP3, par ordre d'efficacité croissante. FFP est un acronyme pour Filtering Facepiece Particles. Une efficacité plus grande entraîne une filtration plus efficace, mais un confort plus précaire. La différence entre le FFP2 et le FFP3, eu égard à la durée limitée de contact, n'est pas significative. Le FFP2 est le masque de référence. Le masque chirurgical n'assure pas une protection efficace contre les particules en suspension, et son étanchéité n'est pas suffisante, comme le montre l'étude de Tang ³⁰⁵.

Figure 97 : illustration de l'intérêt des appareils de protection respiratoire, dans la prise en charge de cas tuberculeux ³⁰⁵



La durée d'efficacité d'un masque, sans manipulation, est environ de 3 à 4 heures, en réalité variable selon le fabricant. En pratique, l'INRS (institut national de recherche et de sécurité) préconise une durée maximale de port de 1h car il est considéré qu'après 1h, l'utilisateur peut être tenté de le desserrer ou de le retirer par inconfort. Une étude a montré que le port d'un masque filtrant induisait une augmentation de la température et de

l'humidité à l'intérieur du masque, une augmentation de la fréquence cardiaque, un inconfort certain incompatible avec un port prolongé du masque ³⁰⁶.

3. Isolement géographique

Afin de limiter le risque de transmission, le patient doit être isolé en chambre à lit unique. Cette chambre doit être, de préférence, en pression d'air négative, afin d'éviter que les particules en suspension ne sortent de la chambre quand la porte est ouverte. De même la ventilation de la chambre doit être suffisante, à savoir 6 renouvellements horaires sans recyclage, bien que l'OMS et le CDC recommandent un minimum de 12 renouvellements/heure. En l'absence de système de ventilation, la pièce doit être régulièrement aérée (porte fermée). Le masque chirurgical est porté par le patient lorsqu'il sort de sa chambre d'isolement. Il a été prouvé qu'il était plus efficace dans la réduction de l'exposition de faire porter un masque au patient qu'à son vis-à-vis ³⁰⁷. Idéalement, les sorties du patient doivent être limitées au strict minimum. Les soins et toute intervention dans la chambre doivent être regroupés. Cependant, il ne doit pas y avoir de perte de chance quant aux examens non réalisables dans la chambre du patient. Dans cette situation, le patient doit porter un masque chirurgical (avis d'expert sans preuve quant au type de masque), l'attente doit être limitée au minimum. Les actes invasifs bronchiques doivent être, bien entendus, limités. Le temps d'attente avant admission d'un nouveau patient dans la chambre en question dépend du taux de renouvellement d'air et de l'architecture des locaux. En cas de patient intubé et ventilé, relevant de précautions complémentaires air, un système clos d'aspiration trachéale est préconisé, de même qu'une filtration de l'air expiré. Le personnel doit, malgré toutes ces mesures, porter un appareil de protection respiratoire. De même, lors de l'extubation trachéale, un APR et des lunettes de protection doivent être portés.

4. Modalités des précautions complémentaires air

Les précautions complémentaires Air doivent donc être mises en place dès l'entrée dans l'établissement de santé, en cas de suspicion de tuberculose contagieuse. Les précautions complémentaires Air peuvent être levées si les examens microscopiques sont négatifs, en l'absence d'argument clinique ou radiologique en faveur d'une

tuberculose active, en l'absence de contact avec un patient immunodéprimé et en l'absence de suspicion de tuberculose multirésistante. Même en cas d'examen microscopique négatif, il est préférable de maintenir le patient en chambre seule, dans l'attente des résultats de la culture des prélèvements, car la contagiosité des tuberculoses à examen microscopique négatif et culture positive est certaine ^{274,308}.

5. Durée des PCA

La durée des précautions complémentaires Air est d'au moins 15 jours après début du traitement bien suivi de bacilles sensibles. Cette notion daterait des années 1970 ³⁰⁹. En outre, doit également être considéré pour la levée des PCA : 1) l'absence de facteur de risque de multirésistance ; 2) la diminution de la toux ; 3) l'intensité de l'inoculum de départ et son évolution sous traitement ; 4) l'environnement du patient.

VII. Clinique de la tuberculose

Le standard de l'European Respiratory Society pour le diagnostic de la tuberculose statue que : Toutes les personnes présentant des signes, des symptômes ou un contexte de facteurs de risques compatible avec une tuberculose doivent être évaluées pour tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire ³¹⁰. La clinique suffit au diagnostic dans certains cas (le quart des tuberculoses pulmonaires sont traitées sans preuve en France). Le suivi clinique permet d'évoquer (d'écarter) le diagnostic et d'entreprendre les mesures d'hygiène, de déclarer la maladie, d'évaluer le pronostic / risque de rechute, d'apprécier la qualité de vie, de surveiller sous traitement, de savoir si le traitement ne doit pas être standard (extra-pulmonaires), de classer l'issue de traitement.

Réciproquement il importe de souligner que jusqu'à 70% des patients diagnostiqués après un dépistage ciblé ne mentionnent aucun symptôme de la maladie au moment du dépistage ; cela justifie la recommandation d'une radiographie thoracique systématique chez certaines populations à risque.

Ainsi deux stratégies diagnostiques coexistent :

6. La stratégie du clinicien pour lequel la tuberculose est évoquée devant un contexte épidémiologique, des symptômes compatibles et ensuite une imagerie, puis prouvée par la bactériologie.
7. La stratégie de dépistage dans laquelle la radiographie thoracique constitue l'examen de première intention, en sélectionnant les groupes à risque et sans exclure la possibilité d'un interrogatoire clinique.

1. Tuberculose thoracique ^{311,312}

Elle comprend la tuberculose pulmonaire, pleuropulmonaire, bronchique, de la paroi thoracique et du péricarde.

1.1. Clinique

Les symptômes surviennent en général lorsque la maladie est modérément ou sévèrement avancée. Les symptômes constitutionnels les plus fréquents sont la fièvre, l'asthénie, la perte de poids. Cette fièvre, habituellement de bas grade, survient en fin d'après-midi. La défervescence, qui survient la nuit, est associée aux classiques sueurs nocturnes. Avec le développement des lésions caséuses, de la liquéfaction et du drainage de

celle-ci, survient une toux avec expectoration, parfois associé à du sang. La douleur thoracique dans la tuberculose traduit généralement une atteinte pleurale (ou péricardique, ou pariétale). Quant à la dyspnée, elle peut signer soit une maladie pulmonaire extensive ou bien une atteinte trachéobronchique ou pleurale. Les signes physiques sont en général pauvres, surtout à la phase initiale. En cas d'atteinte bronchique, peut être noté des râles bronchiques, témoin d'une obstruction.

1.2. Examens complémentaires ^{312,313 314}

La radiographie thoracique est un carrefour diagnostique essentiel. En cas d'erreur d'interprétation, le diagnostic est retardé et le patient reste contagieux.

Il reste l'examen complémentaire de première intention dans la suspicion de tuberculose pulmonaire. Les anomalies radiographiques diffèrent selon la primo-infection (première infection) et la réactivation. La radiographie est aussi le moyen de dépistage précoce le plus sensible, dans les atteintes pulmonaires, il est partie intégrante de la stratégie End TB de l'OMS. Il est possible que la lecture informatisée des radiographies permette des dépistages plus étendus dans des zones difficiles à atteindre sans le radiologue en première intention.

1.2.1. Lésions élémentaires

Quel que soit le stade de la tuberculose, la radiographie thoracique standard met en évidence des nodules acinaires flous confluents, des rosettes acinaires, des masses excavées, des atténuations en verre dépoli, des formes pneumoniques, des syndromes bronchiques, une rétraction ou une atélectasie, des adénopathies, une miliaire, un pneumothorax, une pleurésie ou une péricardite.

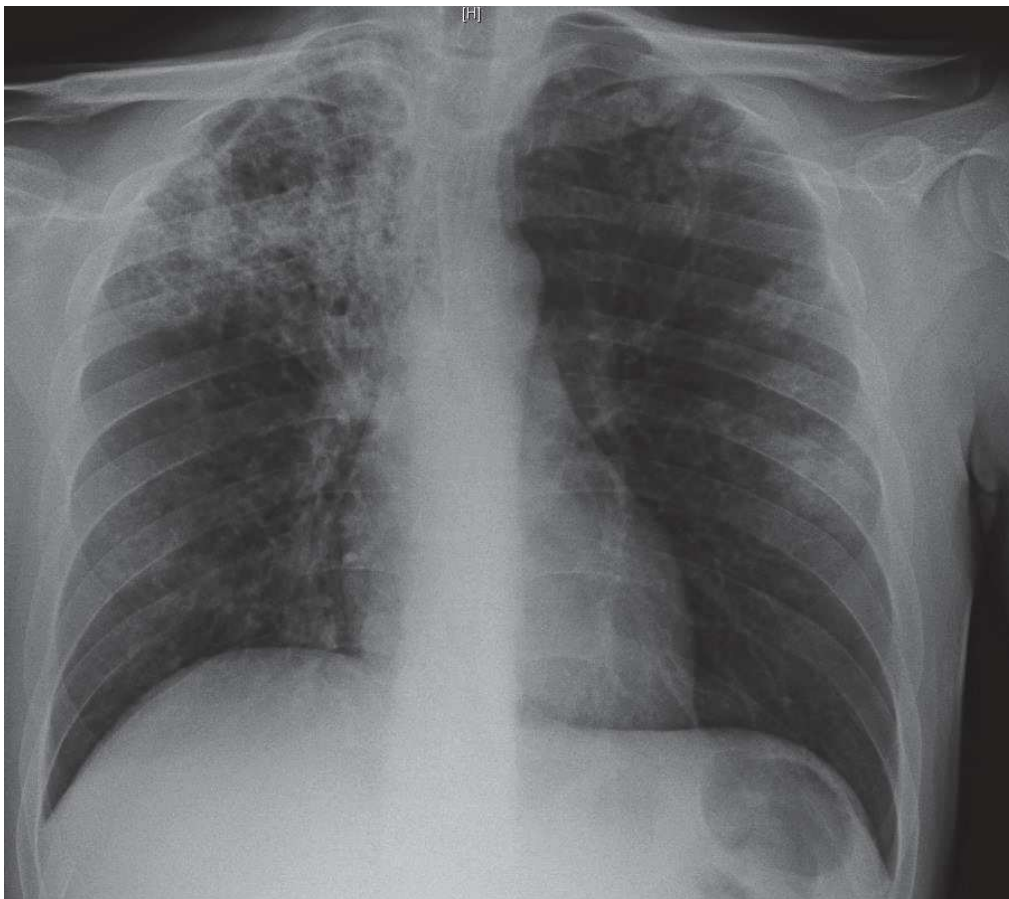
La tomodensitométrie thoracique détecte des micronodules bronchiolaires en arbre en bourgeons, des nodules acinaires flous confluents, des rosettes acinaires, des masses excavées, des atténuations en verre dépoli, des formes pneumoniques et le syndrome bronchique, des rétractions et atélectasie, le caractère nécrotique des adénopathies mieux visibles au scanner, la miliaire, les pneumothorax, les pleurésies et les péricardites.

Le terme d'infiltrat n'est plus employé, il correspondait à des lésions non systématisées sans préciser leur forme.

1.2.2. Primo-infection

La **primo-infection** se manifeste habituellement par une condensation pulmonaire, des adénopathies en particulier chez l'enfant, une miliaire tuberculeuse ou un épanchement pleural (qui n'est pas généralement un empyème). Mais la plupart du temps, la radiographie est normale. La condensation pulmonaire peut survenir dans n'importe quel segment pulmonaire, et peut mimer une pneumopathie communautaire classique à pyogènes. Les excavations sont possibles mais beaucoup plus rares que dans les réactivations. Toutefois en tomodensitométrie les aspects d'une primo-infection tuberculeuse sont proches de ceux d'une tuberculose de réactivation, mais dans des territoires pulmonaires plus limités.

Figure 98 : Micronodules et nodules à contours mal définis, légère rétraction du lobe supérieur droit. En faveur d'une tuberculose maladie active.



Les **adénopathies** hilaires et médiastinales³¹⁵ sont en général unilatérales mais peuvent, dans 15 % des cas, être bilatérales. Lorsque c'est le cas, elles sont pratiquement toujours asymétriques. Elles peuvent être de grande taille et entraîner une compression des structures environnantes, ou bien se fistuliser au niveau bronchique, et provoquer une dissémination endobronchique, ou au niveau vasculaire, et entraîner une dissémination

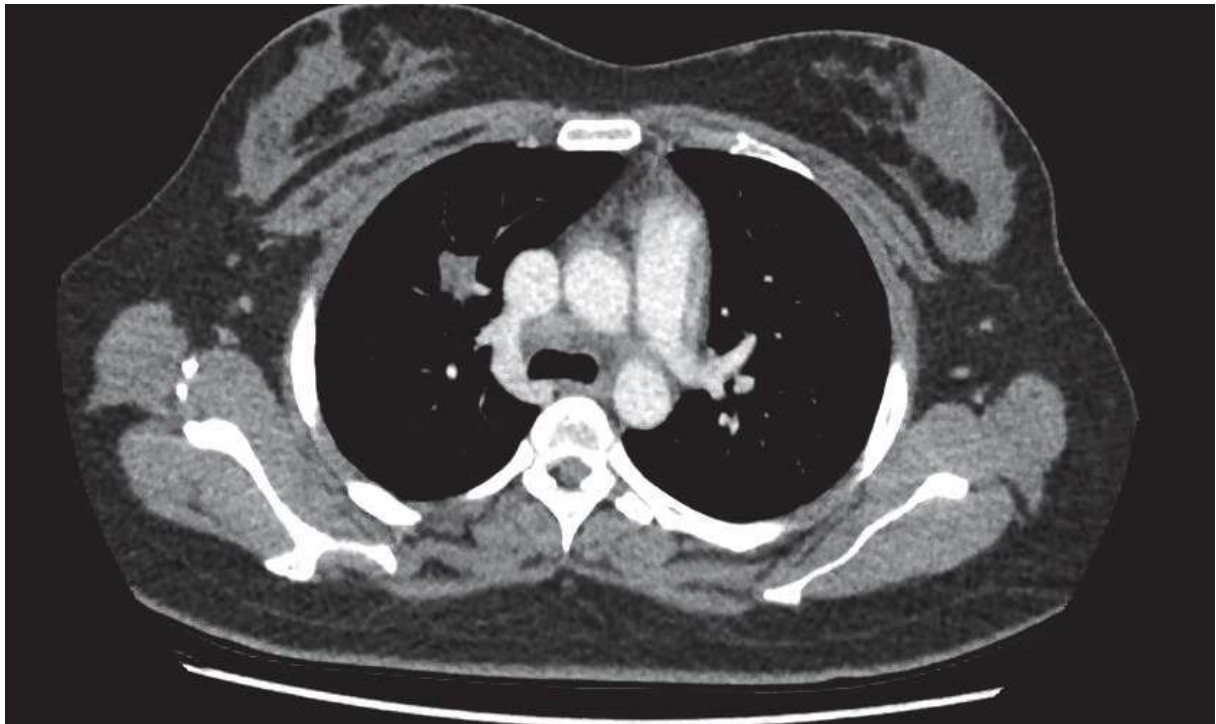
hématogène. Sur le cliché standard, cela se manifeste par un élargissement médiastinal.

L'aspect scanographique montre un centre ganglionnaire hypodense associé à un rehaussement périphérique à l'injection de produit de contraste, traduisant la nécrose centrale et le tissu granulomateux inflammatoire périphérique. Les adénopathies sont retrouvées dans 10-43 % des cas adultes. Les adénopathies médiastinales paratrachéales droites et hilaires sont les plus fréquemment retrouvées. L'évolution favorable se fait vers la calcification.

Les atteintes **bronchiques** dans la forme primaire peuvent être le fait d'une fistulisation d'adénopathies ou bien une localisation à part entière. Elle peut se compliquer de sténoses bronchiques, à l'origine d'atélectasies et de ses conséquences, d'impactions mucoïdes. En cas de localisation bronchique, des prélèvements respiratoires positifs peuvent être associés à une normalité du parenchyme pulmonaire.

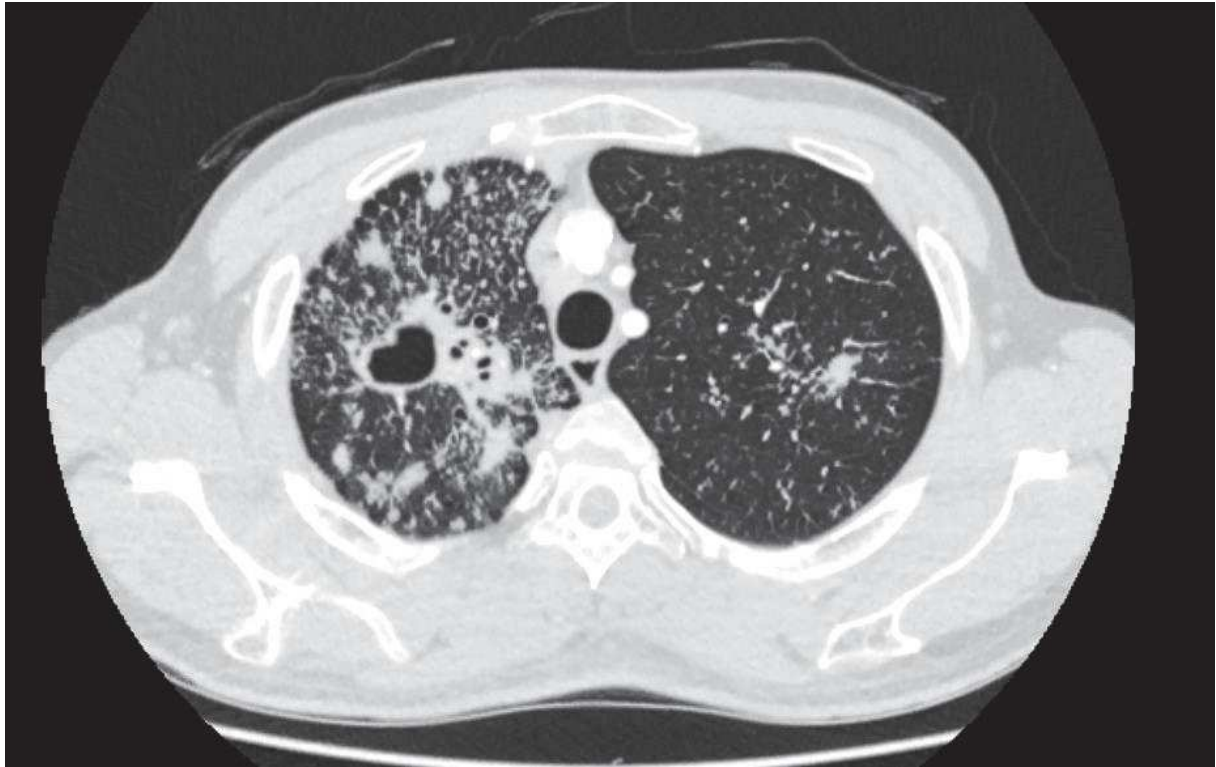
La **miliaire tuberculeuse** est le fait d'une dissémination hématogène. Elle est le fait de 2 principales populations : les immunodéprimés et les enfants. L'aspect radiographique est celui de micronodules de distribution aléatoire.

Figure 99 : Adénopathie médiastinale associée à une opacité pulmonaire nodulaire péri-hilaire, évocatrice d'une primo-infection tuberculeuse chez un adulte.



1.2.3. Réactivation tuberculeuse

Figure 100 : scanner thoracique, le même patient. Caverne du lobe supérieur droit, à parois épaisses, associée à des micronodules en « arbre en bourgeon ». Aspect évocateur d'une tuberculose pulmonaire active.



La **réactivation tuberculeuse** se caractérise par la prédominance d'anomalies radiographiques, dans les apex, les segments apicaux et postérieurs des lobes inférieurs. Les adénopathies sont moins fréquentes. Les cavités tuberculeuses sont caractérisées par une paroi épaisse, irrégulière sans niveau hydro-aérique. Les nodules centrolobulaires seraient présents dans 95 % des tuberculoses actives. A l'inverse des condensations et des cavités, ils peuvent être retrouvés dans les lobes inférieurs.

La fibrose pulmonaire post tuberculeuse montre une rétraction pulmonaire avec des anomalies de l'architecture pulmonaire.

1.3. Tuberculose pleurale ³¹⁶

L'atteinte pleurale tuberculeuse est la première localisation extrapulmonaire. Il s'agit d'épanchements pleuraux

réactionnels à des foyers sous pleuraux, plutôt que des épanchements tuberculeux en eux même. Un mécanisme hématogène ou la rupture de foyers sous-diaphragmatiques a aussi été décrit.

L'épidémiologie dépend de la région d'origine de l'individu et donc de son mécanisme. Dans les régions de forte incidence, elle survient principalement chez des patients jeunes, témoignant probablement d'une primo-infection, alors qu'en région de faible incidence, la population prédominante est plus âgée, survenant au cours d'une réactivation.

La présentation est souvent aiguë, dominée par une douleur thoracique pleurétique, une dyspnée et une toux sèche. L'épanchement pleural est généralement unilatéral, d'abondance variable. Une atteinte parenchymateuse visible est présente jusqu'à 80%, mais la contagiosité des tuberculoses pleurales apparemment isolées, sans lésion parenchymateuse associées, a été démontrée ³¹⁷.

Les empyèmes tuberculeux surviennent généralement au cours d'une réactivation. Ils sont caractérisés par une plèvre épaissie, leur contenu est généralement cloisonné. L'évolution naturelle de l'empyème tuberculeux est la fistule broncho-pleurale ou à la paroi thoracique. La présence d'un niveau hydro-aérique à l'intérieur de l'empyème, en l'absence d'intervention précédente, est évocatrice. Malheureusement, survient souvent une calcification cicatricielle avec épaississement pariétal, pouvant mener au fibrothorax.

L'analyse du liquide pleural montre un liquide exsudatif, riche en lymphocytes (c'est-à-dire, supérieur à 50% du nombre total de leucocytes), pauvre en glucose (c'est-à-dire, inférieur à 4,4 mmol/L), le pH est généralement supérieur à 7,3 en dehors de l'empyème. L'examen microscopique direct du liquide pleural est rarement positif, 6% dans l'une des plus grandes études sur le sujet³¹⁸. Des études ont montré un meilleur rendement de l'examen microscopique direct en cas de séropositivité VIH, et d'autant plus si le patient était fortement immunodéprimé, allant de 20% à 37% ^{319,320}. La mise en évidence de bacilles tuberculeux après culture du liquide pleural ne surviendrait que dans 40 à 50%. Le rendement est meilleur sur milieu liquide de culture. Une méta-analyse, publiée en 2018, incluant 27 études, retrouvait une sensibilité de la PCR GeneXpert MTB/RIF de 50,9% et une spécificité de 99,2% ³²¹. La nouvelle version Ultra de la PCR GeneXpert MTB/RIF montrerait une meilleure sensibilité ³²². L'on peut aussi s'aider de l'adénosine déaminase pour appuyer le diagnostic. Une valeur dans le liquide pleural supérieure à 40 UI/L est communément admis comme étant en faveur d'une tuberculose avec une bonne fiabilité³²³, mais ce dosage n'est pas spécifique et le seuil dépend probablement de l'incidence du territoire³²⁴. La biopsie pleurale, pour examen microscopique direct, culture et analyse histologique, est très utile au diagnostic. Une étude rétrospective de 575 tuberculoses pleurales retrouvait une culture positive de biopsies réalisées au cours d'une thoracoscopie de 42% ³²⁵.

1.4. Scores diagnostiques

Ils ont pour but de suspecter avec une plus grande confiance une tuberculose pulmonaire afin de ne pas méconnaître des tuberculoses dont le pronostic est moins bon (immunodéprimés, résistances), de tuberculoses contagieuses nécessitant d'être isolées, tout en excluant avec \pm de certitude les situations où la tuberculose peut être infirmée, cela afin de limiter les isolements inutiles. Il existe des scores cliniques \pm radiologiques dans la tuberculose pulmonaire, mais pas de scores radiologiques isolés. Une revue systématique, publiée en 2013, a étudié ces scores composites. D'après leurs résultats, des lésions des lobes supérieurs pulmonaires et des excavations étaient significativement associées à une tuberculose pulmonaire, avec une excellente sensibilité de 96% en moyenne, mais une mauvaise spécificité de 46% en moyenne. Les scores étudiés présentaient une forte valeur prédictive négative médiane de 99% mais une faible valeur prédictive positive de 22,5% ³²⁶. Une revue systématique, publiée en 2019, retrouvait une sensibilité des scores cliniques variant de 26% à 96% et une spécificité allant de 18% à 92% ³²⁷.

Outre les scores de diagnostic de la maladie tuberculeuse, des scores prédictifs de survenue d'une tuberculose après contact existent également ³²⁸.

2. Tuberculoses extrapulmonaires

Le diagnostic d'une tuberculose extra pulmonaire doit faire rechercher une localisation pulmonaire, qui conditionne la contagiosité du patient et dont la preuve bactériologique peut être plus facilement obtenue que d'autres sites de la tuberculose.

Leur incidence augmente avec l'âge, sauf les formes ganglionnaires et neuro-méningées, qui sont beaucoup plus fréquentes chez la personne jeune. Par ordre de fréquence, on distingue les formes ganglionnaire, pleurale, génito-urinaire, ostéoarticulaire et méningée.

2.1. Ganglionnaire extra-thoracique ³²⁹

Historiquement forme pédiatrique, la population prédominante actuellement est l'adulte jeune de 20 à 40 ans, les

patients non caucasiens et les femmes. L'aspect clinique est celui d'une tuméfaction douloureuse unilatérale en regard d'une chaîne ganglionnaire. Ils sont généralement fermes à la phase initiale, puis deviennent fluctuants. Un ou plusieurs ganglions peuvent être touchés. Tous les ganglions peuvent être atteints, mais les cervicaux (antérieures ou postérieures) sont les plus fréquemment rencontrés. La compression de structures adjacentes et la fistulisation sont les complications évolutives. Le diagnostic est obtenu par biopsie aspiration à l'aiguille fine^{330,331} ou par adénectomie, par isolement du bacille ou de son ADN, ou par mise en évidence du granulome. Les atteintes ganglionnaires sont faiblement bacillaires. La performance de l'examen direct au microscope optique n'excéderait pas 45 % par rapport à la culture³³². L'utilisation de la PCR pour détecter l'ADN est beaucoup plus performante que l'examen direct et approche les performances de la culture, avec plus de 80 % de sensibilité et une spécificité fluctuante entre 78 % et 99-100 % selon le niveau d'endémicité^{333,334}. Il est fréquent que le prélèvement soit envoyé en anatomopathologie et pas en bactériologie.

2.2. Génito-urinaire^{335,336}

Elle est la 2ème atteinte en termes de fréquence de la tuberculose extra-pulmonaire, représentant 30 à 40 %. Elle serait présente jusqu'à 20 % des tuberculoses pulmonaires³³⁷. Elle est issue de la dissémination hématogène à partir d'une infection pulmonaire.

L'ensemble des voies urinaires et génitales peut être touché, aussi bien chez l'homme que chez la femme. Chez l'homme, par ordre de fréquence, le rein, la prostate, l'épididyme et l'uretère sont les plus atteints. L'atteinte rénale est généralement unilatérale bien que la dissémination soit hématogène et que le bacille soit présent dans les 2 reins^{338,339}. La tuberculose vésicale est l'atteinte la plus bruyante, l'atteinte rénale étant généralement silencieuse. Les symptômes de rétention (pollakiurie, urgenturie, nycturie), l'hématurie et la douleur lombaire en sont les principaux symptômes. La leucocyturie aseptique est un élément classique d'orientation, mais non spécifique. L'aspect cystoscopique d'une tuberculose vésicale comprend l'hyperémie, la présence d'ulcérations de la muqueuse vésicale, de tuméfactions vésicales et une irrégularité des méats urétéraux. Le scanner abdominopelvien avec injection de produit de contraste et, dans une moindre mesure maintenant, l'urographie intraveineuse, sont les examens radiologiques d'exploration en cas de suspicion de tuberculose urinaire. Une irrégularité des calices, une sténose infundibulaire, une ou plusieurs cavités rénales, une calcification des voies urinaires et un épaississement de celle-ci, pouvant mener à la sténose, sont des signes suggestifs de tuberculose. Ces formes sont pauci bacillaires et leur excrétion inconstante. L'examen direct microscopique des urines,

comparé à la culture, n'aurait qu'une sensibilité maximale de 52,1 %³⁴⁰. C'est pourquoi de multiples prélèvements d'urine, à mi-jet, sont nécessaires pour améliorer les performances diagnostiques. Les résultats de la PCR semblent remarquables. L'étude de Moussa et coll retrouve une sensibilité de 95,6 % et une spécificité de 98,1 % par rapport à la culture³⁴¹. Dans une autre étude, la sensibilité est de 94,3 % et la spécificité de 85,7 %³⁴². Les biopsies vésicales obtenues au cours d'une cystoscopie semblent de faible rendement, avec une sensibilité maximale de 52 %³⁴³, mais les données en la matière sont pauvres.

Dans le cadre de la tuberculose génitale masculine, l'échographie est utile. L'atteinte épидидymaire se manifeste par une lésion hypoéchogène pouvant toucher tout l'épididyme ou seulement la tête. L'atteinte génitale féminine touche principalement la femme en âge de procréer³⁴⁴. Une dissémination hématogène ou une dissémination lymphatique à partir d'une atteinte tuberculeuse abdominale sont les mécanismes de survenue. Plus rarement, elle peut survenir au décours d'un rapport sexuel avec un homme souffrant de tuberculose du pénis ou de l'épididyme. A partir des trompes de Fallope, l'infection se dissémine à l'endomètre et aux ovaires. L'infertilité, la douleur pelvienne et les troubles menstruels sont les principales manifestations cliniques. L'infertilité résulte d'une obstruction tubaire ou bien de la présence de synéchies utérines. L'hystérocopie et l'échographie sont les techniques d'imagerie employées en cas de suspicion de tuberculose génitale. Une obstruction tubaire endoluminale, des sténoses le long de la trompe, une oblitération de la cavité utérine sans notion de curetage utérin antérieur sont les signes évocateurs. Une masse pseudo-tumorale développée aux dépens de l'ovaire ou de la trompe peut aussi être le fait d'une tuberculose. La preuve diagnostique est généralement histologique, bien qu'il ait déjà été mis en évidence des bacilles tuberculeux à la culture de menstruations. Plusieurs études ont montré l'apport de la PCR dans le diagnostic de tuberculose génitale, notamment sur biopsie de l'endomètre³⁴⁵. Le traitement antituberculeux et la chirurgie sont à la base du traitement de la tuberculose urogénitale. La chirurgie a une place importante. La néphrectomie est indiquée en cas d'atteinte unilatérale d'un rein détruit. Elle diminuerait le risque de rechute et la formation d'abcès tuberculeux, préviendrait la survenue d'une hypertension artérielle. La reconstruction chirurgicale des voies urinaires sténosées ou des vessies rétractées est également une des grandes indications, bien que la voie endoscopique urétérale soit privilégiée actuellement.

2.3. **Ostéo articulaire**³⁴⁶

Les formes ostéoarticulaires résultent généralement de la réactivation de bacilles au niveau osseux, issu de la

dissémination hémotogène à partir d'un foyer pulmonaire. Elles représenteraient 10 à 15 % des tuberculoses extra-pulmonaires dans les pays occidentaux et jusqu'à 20 % dans les pays asiatiques. L'atteinte spinale est la plus fréquente. Elle représenterait jusqu'à 64 % de l'ensemble des formes ostéoarticulaires. L'atteinte articulaire des grosses articulations comme le genou ou la hanche, puis les petites articulations et enfin l'ostéomyélite des os extra-axiaux suivent ensuite, par ordre de fréquence. L'infection tuberculeuse peut aussi toucher les prothèses articulaires ³⁴⁷.

2.3.1. Spinales

Ce sont des spondylites évoluant vers une spondylodiscite.

Les vertèbres thoraciques basses et lombaires hautes sont les plus affectées. L'atteinte tuberculeuse touche initialement la vertèbre. Les atteintes para-discales et antérieures sont les plus fréquentes. L'infection chronique peut mener à un affaissement antérieur de la vertèbre, menant à des déformations staturales ³⁴⁸. L'âge moyen global de survenue est de 45 à 60 ans avec 2 types de population : une population jeune parmi les patients immigrés avec une moyenne d'âge de 20 à 30 ans et une population plus âgée parmi les autochtones avec une moyenne d'âge de 60 à 70 ans. La douleur rachidienne est le symptôme clé de la tuberculose vertébrale, d'intensité variable. Les autres manifestations évocatrices résultent des complications. La destruction du plateau antérieur vertébral, quand elle a lieu, engendre une déformation staturale à type de cyphose. Les abcès paravertébraux, selon la localisation, peuvent causer divers symptômes compressifs.

Le scanner du rachis, et surtout l'IRM du rachis, sont les techniques d'imagerie clés. La radiographie, avec une incidence de face et de profil, peut être normale à la phase initiale du mal de Pott mais, le diagnostic étant souvent tardif, des anomalies peuvent déjà être mises en évidence. Les signes évocateurs sont la perte de hauteur du disque intervertébral, une irrégularité des plateaux vertébraux, une déminéralisation localisée vertébrale, une ostéoformation des bords vertébraux. Il est également possible de voir des collections paravertébrales à la radiographie standard, sous la forme de tuméfactions paravertébrales fusiformes. A l'IRM, le disque intervertébral et la vertèbre infecté apparaissent hypointense en T1 et hyperintense en T2. Le rehaussement au gadolinium est hétérogène. L'abcès tuberculeux a une paroi bien limitée et fine, elle prend le contraste de manière homogène. La biopsie aspiration à l'aiguille fine guidée par scanner permet de faire le diagnostic. Les données concernant les performances de la PCR dans la tuberculose spinale sont pauvres, mais intéressantes. On retrouve une sensibilité de 90 % et une spécificité de 100 % dans l'étude de Pandey et coll ³⁴⁹, une sensibilité de

93,3 % et une spécificité de 90 % dans l'étude de Colmenero ³⁵⁰. Outre le traitement médical, le traitement chirurgical a une place importante dans la prise en charge de la tuberculose spinale, principalement en cas de complications neurologiques.

2.3.2. Articulaire

Les grosses articulations, genou et hanche, sont les atteintes les plus fréquentes. Parmi les atteintes osseuses, l'os fémoral est le plus touché mais tous les os peuvent être atteints. L'atteinte articulaire est insidieuse, se manifeste principalement par une douleur. Si l'articulation est superficielle, des signes d'inflammation locale sont présents. La réalisation d'une radiographie standard montre un épaissement des tissus mous à la phase initiale. Tardivement, une déminéralisation focale, une ostéolyse périarticulaire, un épaissement périosté peut être observé. Une arthrocentèse et la biopsie aspiration à l'aiguille fine de la synoviale permettent de faire le diagnostic. La PCR dans le liquide articulaire semble avoir montré de bons résultats, avec une sensibilité de 82,65 % et spécificité de 91 % de la PCR par rapport à l'histologie dans l'étude de Sun et coll ³⁵¹.

2.4. Neuro méningé ³⁵²

Elles représentent \approx 10 % des formes extra-pulmonaires. Elles résultent généralement d'une dissémination hémotogène. De multiples localisations granulomateuses de petite taille se développent au niveau des méninges ou profondément dans le cerveau. Au niveau méningé, la rupture de ces lésions dans l'espace sous-arachnoïdien engendre une intense réaction inflammatoire, à l'origine d'un exsudat gélatineux et fibrineux qui prédomine au niveau de la base. Survient une vascularite des vaisseaux au contact de cet exsudat, provoquant thromboses, anévrismes, hémorragies et spasmes. Les branches de l'artère cérébrale moyenne et les vaisseaux perforants sont les plus fréquemment touchés. L'exsudat de la base peut également causer une hydrocéphalie obstructive.

2.4.1. Méningée

La présentation clinique suit une évolution en 3 phases. Initialement est constatée une altération de l'état général, des céphalées intermittentes, un changement de personnalité. Survient ensuite, 2 à 3 semaines plus tard, des céphalées plus marquées, une confusion et une atteinte des paires crâniennes. La phase paralytique, caractérisé

par un délire, des troubles de la conscience (stupeur, coma), des déficits neurologiques moteurs et/ou sensitifs, des convulsions, achèvent l'évolution naturelle. La mort survient généralement dans les 5 à 8 semaines après début de la symptomatologie, en l'absence de traitement. L'irritabilité, les vomissements incoercibles et les convulsions sont les principaux symptômes chez l'enfant. La présentation peut cependant être atypique, comme une démence d'évolution lentement progressive, des troubles cognitifs et/ou du comportement, ou bien un syndrome méningé d'évolution rapide mimant une méningite bactérienne.

Une classification britannique, proposée par la Medical Research Council, et datant de 1948, propose 3 catégories cliniques (331,332), dont découle un pronostic plus ou moins grave. Le stade 1 est caractérisé par des signes neurologiques non spécifiques ; le stade 2, par un syndrome méningé, un déficit moteur ou sensitif (paires crâniennes par ex) ; le stade 3, par des convulsions, un coma ou d'importants troubles de la vigilance, des déficits neurologiques sévères.

Le scanner cérébral et l'IRM cérébrale sont 2 examens d'orientation. Ils permettent de mettre en évidence un rehaussement méningé basal, une hydrocéphalie et les tuberculomes. L'IRM est plus précise, surtout pour l'étude des lésions du tronc cérébral et centrale cérébrales.

L'étude du liquide cérébro-spinal permet de poser le diagnostic positif de tuberculose neuro-méningée. Les critères diagnostiques ont été définis dans un article consensus datant de 2010³⁵³. La pression d'ouverture est généralement élevée. Le liquide est de couleur « eau de roche ». L'analyse objective une pléiocytose lymphocytaire (c'est-à-dire, supérieur à 50 cellules nucléées/mm³), une hyperprotéinorachie significative (c'est-à-dire supérieur à 1 g/L) et une hypoglycorrachie (c'est à dire inférieur à 50% du taux de glucose sanguin ou un taux absolu inférieur à 2,2 mmol/L). La culture reste le Gold Standard du diagnostic. La sensibilité de l'examen direct est estimée à 58 % et celle de la culture de 71 % dans une étude de 132 patients³⁵⁴. Les performances de l'examen direct et de la culture dépendraient également de la quantité de liquide cérébro spinal et de la multiplicité des prélèvements. La sensibilité et la spécificité de l'examen direct passerait de 37 % à 87 % et celle de la culture de 56 % à 86 % quand 2 prélèvements supplémentaires de liquide cérébro spinal sont réalisés³⁵⁵. Les performances de la PCR dans le diagnostic de tuberculose neuro-méningée sont intéressantes. Dans une méta-analyse de 13 études utilisant la PCR GenXpert MTB/RIF, par rapport à la culture, la sensibilité est de 80,5 % et la spécificité de 97,8 %. La PCR permet donc, dans ces cas difficiles de symptômes neuropsychiatriques chroniques, d'éliminer avec grande confiance une tuberculose si elle est négative. Enfin, l'Adénosine Déaminase (ADA) peut être utile afin d'éliminer une tuberculose, lorsque son taux est inférieur à 4 UI/L. Supérieur à 8 UI/L, elle est suggestive de tuberculose, mais peu spécifique, ce taux s'élevant également en

cas de méningite bactérienne ³⁵⁶. Dans un contexte compatible, on ne doit pas hésiter à commencer un traitement antituberculeux présomptif même sans preuve bactériologique.

2.4.2. Tuberculome

Le tuberculome peut se manifester par des céphalées, convulsions, déficits neurologiques ou bien un syndrome d'hypertension intracrânienne. Les signes de méningite peuvent être absents, en cas de localisation centrale. L'aspect TDM du tuberculome est une lésion nodulaire hypodense, avec un rehaussement périphérique, et un œdème péri-lésionnel. A l'IRM, la lésion est hypointense en T2, et se réhausse en périphérie. Le diagnostic de certitude se fait par biopsie aspiration à l'aiguille fine mais il est à considérer avec précaution, le risque de contamination méningé n'étant pas négligeable. La chirurgie a une place importante dans la prise en charge. Elle est indiquée en cas d'hydrocéphalie obstructive ou de compression du tronc cérébral.

2.4.3. Médullaire

Elle résulte de la rupture des localisations granulomateuses arachnoïdiennes au niveau méningé et/ou au niveau médullaire, ou bien par contiguïté à partir d'une spondylite. Les manifestations cliniques sont principalement neurologiques : symptômes sensitifs (douleur, hyperesthésie, paresthésie) ou moteurs, une incontinence urinaire ou rectale. La chirurgie et la corticothérapie sont des traitements associés à l'antibiothérapie.

2.5. Formes pariétales

Les atteintes de la paroi thoracique représenteraient 1 à 5% des atteintes tuberculeuses musculosquelettiques, et 1 à 2% de l'ensemble des tuberculoses ³⁵⁷. Les abcès tuberculeux touchent surtout les bords du sternum et le long de la courbure de la côte. Ils peuvent, néanmoins, atteindre les côtes, les articulations costo-vertébrales et, bien sûr, les vertèbres. Il a été suggéré que la prédilection pour les bords sternaux soit secondaire à une rupture de contiguïté avec le ganglion mammaire interne. Mais les auteurs, sur le sujet, évoquent plutôt une réactivation d'une mycobactériémie ancienne ³⁵⁸. Une douleur localisée, un œdème et une inflammation locale, voir une tuméfaction, sont les signes cliniques évocateurs. L'imagerie objective une destruction osseuse, associé à un abcès. Parfois, il peut être mis en évidence une sclérose osseuse. La radiographie est l'examen de première

intention, complété généralement par un scanner. L'IRM peut être utile pour préciser les lésions, mais elle n'est pas systématique. L'échographie thoracique est utile, en 1^{ère} intention.

2.6. Hépatique

Le foie, par sa riche vascularisation, est un site fréquent de granulomes tuberculeux. Les études autopsiques ont révélé que, jusqu'à 80% des tuberculoses pulmonaires ont une atteinte hépatique associée. La tuberculose hépatobiliaire touche les personnes de tout âge, avec un pic d'incidence dans la seconde décennie ³⁵⁹. Dans une étude rétrospective, 47% des patients à atteinte hépatique avaient une atteinte extra-hépatique associée ³⁶⁰. La tuberculose hépatobiliaire isolée survient fréquemment plus tard, entre 40 et 60 ans ³⁶¹. Cette atteinte est souvent silencieuse, et est diagnostiquée fréquemment de manière fortuite. Outre les signes généraux, les symptômes abdominaux comme la douleur, l'hépatomégalie, l'ictère, sont les signes cliniques évocateurs. L'ictère correspond éventuellement à une obstruction des voies biliaires par des adénopathies rétropéritonéales. Le bilan biologique peut retrouver une anomalie du bilan hépatique. Les profils radiologiques de la tuberculose hépatobiliaire peuvent être classés en miliaire, nodulaire et cholangite tuberculeuse. La preuve histologique est généralement de mise, la présentation radiologique n'étant pas spécifique. La forme miliaire est le profil le plus fréquent de tuberculose hépatobiliaire. L'échographie hépato-biliaire est l'examen de première intention. Le scanner avec injection de produit de contraste et la bili-IRM sont réalisés pour préciser les lésions visibles à l'échographie. L'aspect des lésions hépatiques dépend du profil de la tuberculose hépatobiliaire. La cholangiopancréatographie endoscopique rétrograde (CPRE) est utile en cas de suspicion de cholangite tuberculeuse. Outre le traitement médicamenteux qui est le plus souvent suffisant mais mal toléré, la chirurgie peut être envisagée en cas de lésion isolée, en cas de complication, ou en cas d'évolution très lentement favorable, en présence d'un abcès principalement ³⁶². Une biopsie-exérèse chirurgicale est souvent réalisée en cas de doute sur une pathologie maligne.

2.7. Splénique

L'atteinte aurait été décrite pour la 1^{ère} fois par le Dr Coley, en 1846 ³⁶³. Elle est plus fréquente chez les patients immunodéprimés, mais elle a été décrite chez des patients immunocompétents ^{364,365}. Elle est secondaire à une dissémination hémotogène de type miliaire et, dans ce cas-là, plusieurs organes sont touchés, ou bien elle est

isolée. Elle serait le 3^{ème} organe le plus souvent touché en cas de miliaire tuberculeuse, avec une fréquence de 75%³⁶⁶. Les tuberculoses spléniques isolées sont extrêmement rares. La présentation la plus classique est la fièvre sans point d'appel, une altération de l'état général. La douleur de l'hypochondre gauche est un signe clinique évocateur. Elle peut aussi se présenter par une splénomégalie, une rupture splénique, un hypersplénisme ± hypertension portale³⁶⁷. Elle peut prendre l'aspect d'une miliaire, une forme nodulaire, voir des abcès tuberculeux ou bien un mixte des 3. Les cas publiés de la littérature évoquent quasi-exclusivement un diagnostic réalisé par analyse histologique ± bactériologique d'une biopsie à l'aiguille d'une lésion splénique ou d'une pièce de splénectomie, en cas d'atteinte isolée. La chirurgie peut être indiquée en cas de risque de rupture³⁶⁵. Certains auteurs préconisent une splénectomie précoce dans l'évolution de la maladie³⁶⁸.

2.8. Intestinale

Elle peut survenir par ingestion de salive contenant des bacilles vivants, par voie hématogène, lymphatique, par contiguïté ou bien par ingestion de lait contaminé par *Mycobacterium bovis*²⁸⁸. Du fait d'une pasteurisation du lait et des contrôles vétérinaires, la transmission par lait contaminé n'est plus un problème de santé publique dans nombre de pays occidentaux même s'il concernait encore jusqu'à 1,5% des tuberculoses humaines en 2006 en Grande-Bretagne. L'importance du lait cru dans certaines cultures fait que ce mode de transmission reste important dans certaines régions du monde, comme en Ethiopie³⁶⁹. De ce fait, les infections à *Mycobacterium bovis*, dans les pays occidentaux, sont surtout le fait d'une réactivation du bacille à l'état quiescent, acquis dans la jeunesse. Dans le cas secondaire, la tuberculose intestinale est concomitante d'une atteinte pulmonaire active associée.

L'ensemble du tractus digestif peut être touché par la tuberculose, mais la région iléocœcale est la plus fréquemment atteinte, allant de 44 à 93% des différentes séries publiées³⁷⁰. Suivent le colon et l'intestin grêle, tandis que l'œsophage et l'estomac sont rarement impliqués. La lumière étroite et la stase iléocœcale relative, de même qu'un tissu lymphatique particulièrement développé expliquerait la prédilection de la tuberculose pour cette région. Une péritonite tuberculeuse peut être associée. En fonction du stade, la tuberculose intestinale peut être classée en ulcérante, hypertrophique, fibrosante ou mixte ulcéro-hypertrophique. La forme ulcérante est volontiers retrouvée au niveau de l'intestin grêle, tandis que la forme hypertrophique au niveau du caecum. L'infection par le VIH et l'ingestion de lait contaminé semblent être les principaux facteurs de risque de la tuberculose intestinale. Dans les pays industrialisés, les personnes issues de pays à forte incidence sont à plus

haut risque de tuberculose intestinale. La prévalence de la tuberculose intestinale varie en fonction de la région du monde. Elle était de 4,2% des formes extra-pulmonaires dans une étude menée au Canada ³⁷¹, de 1,6% dans une étude japonaise, tandis qu'elle était de 16% dans une étude saoudienne, de 14% dans une étude autopsique indienne de 49 patients ³⁷².

La présentation clinique de la tuberculose intestinale est non spécifique. La douleur abdominale, la fièvre et la perte de poids sont les principaux symptômes. L'évolution de ces symptômes est généralement longue avant le que le diagnostic soit posé. Les complications de la tuberculose intestinale sont les hémorragies digestives, la diarrhée, l'obstruction intestinale pouvant mener au syndrome occlusif, la perforation intestinale et la formation de fistules. Parfois, l'atteinte est peu symptomatique voir asymptomatique et le diagnostic réalisé au cours d'une colonoscopie effectué pour une autre raison ³⁷³. L'examen physique peut retrouver une masse abdominale, une douleur abdominale diffuse à la palpation.

Le scanner abdominopelvien met en évidence des adénopathies mésentériques et rétropéritonéales, un épaississement de la paroi intestinale. Le scanner entérocyse, permettant d'explorer l'intestin grêle, peut mettre en évidence des sténoses et des ulcères. La prise en charge chirurgicale et, de plus en plus, endoscopique, peut être envisagé en cas de complication, notamment sténosante.

2.9. ORL

Les tuberculoses ORL désignent les atteintes tuberculeuses de la cavité orale, du pharynx, du larynx, des cavités nasales, des oreilles, des glandes salivaires et des ganglions cervicaux ³⁷⁴. L'atteinte ganglionnaire cervicale est la maladie la plus fréquemment rencontrée par le médecin ORL.

L'atteinte de l'**oreille** peut résulter d'une dissémination hémotogène ou à partir d'une infection pulmonaire. Elle se manifeste par une otorrhée, des otalgies. Il peut être mis en évidence un tissu de granulation au niveau de l'oreille externe, moyenne ou au niveau de la mastoïde. Elle peut se compliquer d'une paralysie faciale, d'une nécrose osseuse, de troubles de l'audition ou de la constitution d'un abcès. Le rendement de la bactériologie dans les tuberculoses de l'oreille est faible.

L'atteinte **laryngée** peut se manifester par une dysphonie, une toux, une odynophagie, une dysphagie, une hémoptysie et une dyspnée. L'âge moyen de survenue, dans une série de 17 cas publié en 2015, était de 51 ans, avec des extrêmes allant de 30 à 84 ans ³⁷⁵. L'aspect endoscopique peut être la présence de granulomes, d'ulcérations, voir des polypes. Parfois, une inflammation non spécifique de la muqueuse laryngée peut être le

seul signe de tuberculose laryngée. Les cordes vocales sont la partie anatomique la plus touchée, suivie de l'épiglotte, des aryténoïdes. Les lésions sont généralement isolées, bien qu'elles puissent être multiples, mais plus rarement. Les complications sont essentiellement l'obstruction des voies aériennes supérieures. Dans ce cas, le stridor est la manifestation clinique classique. La tuberculose laryngée est, le plus souvent, associée à une atteinte pulmonaire concomitante mais des formes isolées sont de plus en plus fréquente. Elle est aussi souvent associée à un tabagisme actif, ce qui fait que ces lésions sont souvent prises pour des tumeurs malignes. Un bilan radiologique, avec un scanner cervical, voir un PET scanner, et l'analyse histologique, permettent d'en faire la distinction. La présence de BAAR sur un frottis d'une lésion laryngée ne doit pas faire poser hâtivement le diagnostic de tuberculose ORL, ce fait pouvant tout simplement être une contamination par une tuberculose pulmonaire sous-jacente. Les formes laryngées sont de bon pronostic. La chirurgie peut être employée en cas d'obstruction des voies aériennes.

La tuberculose de la **cavité buccale** et du pharynx est plus rare.

2.10. Péritonéale

La tuberculose péritonéale représenterait 6% des tuberculoses extrapulmonaires aux Etats-Unis ³⁷⁶. Il touche préférentiellement les adultes jeunes, avec un pic d'incidence entre 30 et 40 ans, mais elle peut survenir à n'importe quel âge. Les facteurs de risque de la tuberculose péritonéale sont globalement les mêmes que la tuberculose en elle-même. La réactivation d'une infection ancienne au niveau péritonéal, par dissémination hématogène, est le mode d'infection prédominant. Elle peut survenir aussi via une tuberculose intestinale ou ganglionnaire abdominale. Bien que *Mycobacterium tuberculosis* soit l'agent causal le plus fréquent, *Mycobacterium bovis* est aussi impliqué. La douleur abdominale et la fièvre sont les signes cliniques les plus fréquents. La perte de poids, l'altération de l'état général sont plus marqués en cas de tuberculose péritonéale que dans les autres tuberculoses intestinales. La diarrhée est inhabituelle, mais a été retrouvé dans 20% des patients d'une série ³⁷⁷. L'ascite est présente dans plus de 70% des cas. Une masse abdominale, évocatrice d'un plastron abdominal, peut aussi être mis en évidence. Le liquide d'ascite est classiquement jaune citrin. L'analyse du liquide retrouve un exsudat lymphocytaire. Le gradient séro-ascitique en albumine est inférieur à 1,1 et le taux de protéine est supérieur à 2,5 g/dL. La cellularité varie entre 500 et 1500/mm³. Il peut être chyleux en cas de compression lymphatique par une adénopathie rétropéritonéale. L'échographie retrouve une ascite, un épaississement des feuillets péritonéaux. Le scanner permet de mettre en évidence, de manière plus précise,

l'épaississement péritonéal, des adénopathies abdominales. La biopsie péritonéale par coelioscopie ou laparotomie et l'analyse mycobactériologique permettent de faire le diagnostic. Le rendement de l'examen microscopique est pauvre, l'examen direct ne permettant de détecter des bacilles que dans 3% et une culture ne permettant de faire le diagnostic que dans 30%. Les biopsies péritonéales sont bien plus rentables, permettant le diagnostic dans environ 90% des cas. Le péritoine, au cours d'une coelioscopie, a un aspect épaissi, avec des nodules blanchâtres disséminés, des adhésions sont présentes de manière plus ou moins abondantes, une ascite est présente. Mais cette procédure n'est pas sans risque. Une méta-analyse sur les performances de l'adénosine déaminase dans le liquide d'ascite montre une sensibilité de 100% et une spécificité de 97% pour un seuil de 36-40 UI/L ³⁷⁸. La tuberculose péritonéale peut se compliquer d'une obstruction intestinale, de perforation intestinale, d'hémorragie intestinale, de fistule péritonéo-intestinale.

2.11. Ophtalmique

La tuberculose peut toucher l'ensemble des structures de l'œil, mais l'uvéite est, de loin, la structure la plus fréquemment touchée ³⁷⁹. Elle représenterait 60% des uvéites infectieuses dans les pays à forte incidence et 5% des infections oculaires sans distinction. En Europe, elle est estimée être responsable de 10,7 % des uvéites de cause identifiée, dans une étude prospective publiée en 2017 ³⁸⁰.

Une réaction immune excessive à la présence, dans l'organisme, de *Mycobacterium tuberculosis*, est le mécanisme physiopathologique principal. Une dissémination hématogène via les vaisseaux choroïdiens peut aussi expliquer la survenue d'une tuberculose oculaire, mais ce mécanisme est beaucoup plus rare. Ainsi, il est très rarement mis en évidence le bacille dans les prélèvements oculaires, rendant le diagnostic de la tuberculose oculaire peu aisé.

L'uvéite tuberculeuse est généralement antérieure, contrairement à la sarcoïdose, dont l'atteinte est postérieure. Elle se caractérise par la mise en évidence de précipités rétrocornéens ou de nodules iriens. C'est une uvéite très inflammatoire, récidivante. Elle est généralement unilatérale dans un 1^{er} temps, puis peut se bilatéraliser au cours de l'histoire naturelle de la maladie. Dans les cas évolués, des synéchies étendues à larges bases d'implantation entre l'iris et le cristallin surviennent : ce signe est très évocateur d'uvéite tuberculeuse. La cataracte et le glaucome sont des complications de l'uvéite tuberculeuse.

Deux autres tableaux cliniques de tuberculose oculaire sont également décrits : la choroïdite multifocale serpiginieuse tuberculeuse et la vascularite rétinienne.

Le diagnostic de tuberculose oculaire peut être certain, en cas de mise en évidence du bacille sur des prélèvements intra-oculaires, ou bien présumé, le cas de loin le plus fréquent. Dans le cadre d'une tuberculose oculaire présumé, il convient d'éliminer les autres étiologies envisageables. La bonne réponse au traitement antituberculeux est généralement signe d'un bon diagnostic. L'existence d'une tuberculose extra-oculaire associée est aussi un bon argument. Il existe une dernière catégorie diagnostique, la tuberculose oculaire possible, dans laquelle on classe les atteintes oculaires associées soit à un immunodiagnostic positif à clinique et imagerie extra oculaire négative pour la tuberculose ou bien soit à des signes radiographiques évocateurs de tuberculose à immunodiagnostic négatif.

Ainsi, le bilan d'une uvéite suspecte d'être tuberculeuse comporte une imagerie thoracique, préférentiellement un scanner thoracique, ainsi qu'un immunodiagnostic, intradermoréaction à la tuberculine ou test de détection de l'interféron- γ et, si possible, des prélèvements microbiologiques si une atteinte pulmonaire active est suspectée. Il a été estimé à 8-15% la positivité des prélèvements mycobactériologiques, oculaires et extra-oculaires, dans le bilan diagnostic d'une tuberculose oculaire des pays à forte incidence. Ce chiffre a été estimé à moins de 4% dans les pays à faible incidence. Le rendement de l'examen microscopique est donc faible. La PCR dans les prélèvements oculaires montre des résultats intéressants, améliorant les chances de faire le diagnostic de tuberculose oculaire. La positivité de la PCR varie, en fonction des études, de 33 à 66%, en fonction de la forme de la tuberculose oculaire également ³⁸¹. Toutefois, son résultat doit être intégré dans un contexte clinique. Une étude récente, menée en Inde, a montré que 15% des patients ayant une PCR positive dans la ponction de chambre antérieure ne s'étaient pas améliorés malgré un traitement antituberculeux ³⁸². L'imagerie thoracique est à la recherche d'arguments pour une atteinte active ou ancienne tuberculeuse, ou pour éliminer une autre cause, notamment une sarcoïdose. L'apport des IGRA dans les pays de forte incidence, où bien souvent la population n'est pas vaccinée, est discutable. L'intradermoréaction présenterait des performances diagnostiques similaires dans plusieurs études. Il semble que la choroïdite tuberculeuse soit plus associée à une positivité de l'IGRA que les autres formes de tuberculose oculaire dans les pays à forte incidence. Dans les pays à faible incidence tuberculeuse, la choroïdite et la vascularite rétinienne était également plus associée à une positivité de l'IGRA. Toutefois, les études sur le sujet montrent que, dans un certain nombre d'IGRA positif, des diagnostics alternatifs étaient retenus, principalement une sarcoïdose. Il convient donc, notamment, de rechercher des antécédents de tuberculose traités, pouvant induire en erreur le clinicien.

Tableau 17 : classification diagnostique des tuberculoses oculaires selon Gupta et al³⁸³

Tuberculose oculaire	Certaine	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en évidence de MTB dans l'œil
	Probable	<ul style="list-style-type: none"> • TB pulmonaire ou extra-pulmonaire active OU anomalies radiologiques compatibles avec une TB OU immunodiagnostic positif • Bonne réponse au traitement antituberculeux
	Possible	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies radiologiques compatibles avec une TB latente ou active, sans documentation microbiologique ET avec un immunodiagnostic NEGATIF • OU immunodiagnostic positif sans anomalie radiologique et microbiologique évocatrice de TB extra-oculaire

Le traitement d'une tuberculose oculaire repose sur une quadrithérapie classique associant l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol. Il est recommandé d'utiliser l'éthambutol, malgré sa toxicité ophtalmologique, pour le traitement de la tuberculose oculaire, du moins avant obtention de l'antibiogramme si disponible, ce qui est rare, afin de prévenir la survenue d'une souche multirésistante éventuelle. La réponse aux antituberculeux est défini par la diminution des dépôts rétro cornéens après 2 mois de traitement. Si le traitement est efficace, l'infection oculaire disparaît, il n'y a plus de récurrence et l'acuité visuelle s'améliore. Il est intéressant d'avoir en tête qu'un traitement antituberculeux peut aussi induire l'amélioration d'une infection oculaire à d'autres mycobactéries, mais aussi à *Coxiella burnetii*, à *Treponema pallidum* ou à *Tropheryma whipplei*, probablement par la rifampicine, antibiotique efficace sur les agents intracellulaires. La durée du traitement n'est pas codifiée, elle suit généralement celui de la tuberculose pulmonaire. De même, la durée du suivi post thérapeutique ne l'est pas non plus, elle est variable d'un pays à l'autre. En France, la durée de suivi est calquée sur celui de la tuberculose pulmonaire, à savoir 18 mois post thérapeutique. Une réponse au traitement antituberculeux est observée généralement après 4 à 6 semaines. Tout comme d'autres localisations, les localisations oculaires peuvent faire l'objet de réactions paradoxales et peuvent être traités par une corticothérapie. Une photocoagulation au laser des zones ischémiques peut être réalisée en cas de vascularite rétinienne paradoxale.

VIII. Traitement

1. Histoire

L'histoire du traitement de la tuberculose, maladie séculaire, peut être séparée en 2 parties : avant et après l'avènement de l'antibiothérapie.

Avant l'antibiothérapie, les traitements employés pour combattre la tuberculose consistaient en la cure sanatoriale, les sels d'or et la collapsothérapie.

1.1. Sanatorium

La cure sanatoriale était la principale forme thérapeutique réalisée en Europe au début du vingtième siècle. Elle permettait le confinement de patients atteints de tuberculose en des institutions, généralement localisées en altitude. Le programme général du patient était le repos (quoique les formes rachidiennes et articulaires aient justifié le repos strict et, dans certains sanatoriums, y compris les formes pulmonaires), l'exercice en plein air, une alimentation riche. La suggestion initiale de sanatorium est au crédit du médecin George Bodington, qui ouvrit le 1^{er} sanatorium connu à Sutton Coldfield (Royaume-Uni), en 1836 et publia ses travaux en 1840, *On Treatment and Cure of Pulmonary Consumption*. L'idée fut reprise par le médecin Hermann Brehmer qui fonda à Görbersdorf en Silésie, en 1854, un sanatorium qu'il nomma Brehmersche Heilanstalt für Lungenkranke. D'abord en retard, la France développe le concept à la suite de différents travaux et aux congrès internationaux sur la Tuberculose de 1881 et 1889. Le 1^{er} sanatorium déclaré en France a été fondé en 1880 à Villepinte. La vie du sanatorium est réglée par les cures. La loi Honorat de 1919 impose la création d'un sanatorium par département. Cette loi, avec l'aide de la mission Rockefeller, furent les 2 moteurs de la lutte antituberculeuse dans la France de l'après première-guerre mondiale.

1.2. Sanasocrycine ^{384,385}

Il s'agit de l'association de thiosulfate d'or associé à du sodium (37 % d'or), utilisé pour la première fois au Danemark en 1924, après une série d'expérimentations vétérinaires par Möllgard, professeur de physiologie au Collège Royal vétérinaire et agricole de Copenhague. La sanocrycine était associée à de la tuberculine, traitement

fort populaire à l'époque, bien que non efficace, afin de contrecarrer ce qui posait déjà le problème des sels d'or et ce que Möllgard appelait « Sanocrysin shock » : néphrite aiguë, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), hépatite aiguë. Son utilisation s'est rapidement diffusée en Europe et aux USA à la suite des études danoises sur des patients atteints de tuberculose, avec intérêt et enthousiasme. Plusieurs études, dont, semble-t-il, l'une des premières études contrôlées randomisées de l'histoire de la médecine, menée par Amberson, McMahon et Pinner ont prouvé son inefficacité et même sa grande dangerosité. Son utilisation s'est malheureusement prolongée jusqu'à la fin de la 2^{ème} guerre mondiale.

1.3. Collapsothérapie ^{386,387}

Figure 101 : Appareil de Küss, servant à réaliser les pneumothorax thérapeutiques ³⁸⁸



Elle désigne la technique consistant à traiter les lésions tuberculeuses cavitaires évolutives par leur affaissement. L'anaérobiose rapide ainsi provoquée devait faciliter la guérison du patient. Qu'un pneumothorax puisse arrêter l'évolution défavorable de la tuberculose fut suggéré la première fois dans la littérature scientifique par Edmond Claude Bourru en 1770, libraire de la Faculté de Médecine de Paris. L'idée fut redécouverte en 1822 par le chirurgien et physiologue anglais James Carson, qui remarqua, dans des expériences chez le lapin, que la réalisation artificielle d'un pneumothorax était compatible avec la vie. Malheureusement pour lui, sa réalisation chez 2 patients tuberculeux fut un échec, du fait d'adhérences pleurales, et la technique tomba dans l'oubli. En France, le médecin Claude Potain et son interne, Emile Toussaint, décrivait, en 1881, l'effet bénéfique sur la tuberculose pulmonaire de la survenue spontanée de pneumothorax de 24 patients, mais sans évoquer qu'un pneumothorax iatrogène puisse être un traitement. Des travaux similaires furent par la suite publiés par Herard et Meusnier, en 1881. Enfin, Carlo Forlanini, médecin italien, en 1888, se basant sur les travaux français, proposa le pneumothorax artificiel comme thérapie antituberculeuse et conçut, avec l'aide de son frère Enrico Forlanini, grand ingénieur de son époque, l'appareil qui est maintenant exposé au musée de l'histoire de la médecine à Pavie.

Il existe plusieurs façons de réaliser une collapsothérapie. La plus répandue est le **pneumothorax artificiel**. Elle nécessitait 2 instruments, un insufflateur, qui était en règle générale un appareil de Küss, inventé par Georges Küss, un médecin alsacien, et un appareil de ponction. L'embolie gazeuse, rare, était la complication la plus redoutée. Les autres complications comprenaient l'insuffisance respiratoire, l'atélectasie complète du poumon, et les épanchements pleuraux. Ces épanchements pleuraux, présents dans 60 à 70 % des cas, pouvaient être réactionnels à la procédure, ou bien purulents par inoculation directe, voire être de véritables empyèmes tuberculeux, par rupture d'une caverne dans la plèvre. Les patients étaient ensuite suivis et le pneumothorax entretenu, en fonction de la clinique et du cliché standard. Survenaient souvent des brides pleuropulmonaires qui étaient sectionnées. Au bout de 2 à 3 ans, si le succès espéré était au rendez-vous, le médecin laissait alors le poumon revenir à la paroi. S'en suivait bien souvent une symphyse pleurale calcifiée voire des poches pleurales. Toutes les techniques de pneumothorax étaient très douloureuses.

D'autres techniques ont été développées dans l'histoire de la médecine : le **pneumopéritoine**, destiné aux lésions des lobes inférieurs, notamment celle touchant le lobe de Nelson, **l'alcoolisation du phrénique**, qui cherchait une paralysie transitoire (bien souvent définitive) diaphragmatique. Enfin, dans les cas d'échec, le médecin pouvait proposer un **pneumothorax extrapleurale**, développé par le chirurgien français Théodore Tuffier à la fin du 19^{ème} siècle, où de l'air était insufflé entre la paroi thoracique et la plèvre. Ce pneumothorax

extrapleurale était entretenu chaque semaine. Pour améliorer l'efficacité de la technique, divers liquides pouvaient être injectés dans la plèvre. Le but était double : entretenir le pneumothorax, et engendrer une réaction inflammatoire locorégionale. L'expérience était généralement malheureuse mais, devant le pronostic vital du patient étant en jeu, la fin justifiait les moyens employés.

La **thoracoplastie** était la seule technique garantissant un affaissement définitif des lésions. Elle pouvait être totale unilatérale pour les lésions étendues ou les lésions pleuropulmonaires fistulisées productives, ou partielle, pour les lésions unilatérales, en général après échec du pneumothorax médical. La thoracoplastie était irréversible, plusieurs interventions étaient souvent nécessaires et elle causait une déformation thoracique disgracieuse. Le plombage consiste à remplir la cavité créée pour affaisser les lésions tuberculeuses par divers objets solides, afin de maintenir l'affaissement. Le plus souvent, des billes d'acryliques étaient employées. Elle était indiquée pour les lésions tuberculeuses apicales de diamètre inférieur à 4 cm, situés au niveau ou au-dessus du 1^{er} espace intercostal. Le plombage était applicable pour les lésions bilatérales.

Ces techniques avaient pour but de « sauver » le patient, notamment chez les patients hémoptoïques. Jusque dans les années 1930, le pneumothorax était le traitement de base de la tuberculose. La forme extrapleurale était réservée aux échecs techniques. La thoracoplastie était indiquée en cas d'échec du pneumothorax intrapleurale et extrapleurale. La phrénectomie avait une place variable.

2. Chimiothérapie

2.1. Histoire³⁸⁹

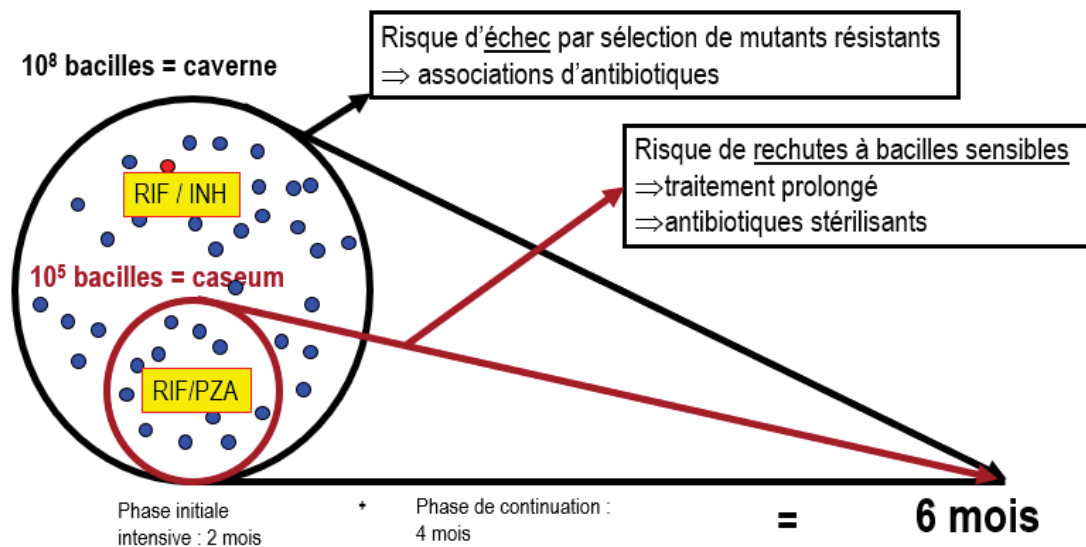
Le développement de médicaments efficaces contre le bacille de Koch date des années 1940, plus exactement de 1944 avec la découverte de la streptomycine (SM) par l'équipe de Waksman. L'efficacité de la SM a été démontré par l'équipe de Feldman sur des modèles animaux³⁹⁰. La même année, était synthétisé l'acide para amino salicylique ou PAS par le suédois Jorgen Lehman³⁹¹. Leur effet est modéré et leurs effets indésirables importants. De plus, leur utilisation en monothérapie était associée à la sélection de résistances. L'association de la SM avec le PAS montrait de meilleurs résultats avec une stérilisation des prélèvements par rapport à la SM seule³⁹². Cette étude, pionnière dans le traitement moderne de la tuberculose, fonde le principe de la multithérapie. La découverte de l'isoniazide (INH) a été l'un des tournants majeurs du traitement de la TB. Synthétisé pour la première fois en 1912 par des étudiants tchèques, son activité antituberculeuse ne fut découverte qu'en 1951, conjointement par une équipe américaine et une équipe allemande. Il était beaucoup plus

efficace que les 2 molécules précédentes et était mieux toléré. Initialement utilisé en monothérapie également, ce fut un échec. C'est ainsi que des associations ont été étudiées³⁹³, menant à l'association triple INH, PAS pour 18 à 24 mois avec de la SM en intramusculaire les 6 premiers mois³⁹⁴. L'éthambutol a été développé en 1961 et s'est révélé efficace sur les souches résistantes à la SM et à l'INH³⁹⁵. Son association avec l'INH et la SM s'est avérée efficace et bienvenue, tant le PAS posait des problèmes de tolérance³⁹⁶. La rifampicine a été découverte en 1966 en Italie, à partir d'études des métabolites antibiotiques de *Nocardia mediterranei*³⁹⁷. Combiné à l'INH et à l'EMB, il permettait de réduire la durée de traitement à 9 mois³⁹⁸. Le pyrazinamide (PZA) a été synthétisé pour la première fois en 1936, par 3 chimistes allemands, Dalmer, Walter et Firma³⁹⁹. Son activité antituberculeuse était basée sur l'observation que le nicotinamide était efficace contre *Mycobacterium tuberculosis*. La recherche d'analogues du nicotinamide a permis de découvrir le PZA. Son utilisation dans des modèles animaux fut satisfaisante. La molécule, telle qu'elle est employée actuellement, a été synthétisée par Kushner en 1952⁴⁰⁰. Sa place dans la thérapie antituberculeuse fut difficile à trouver, principalement du fait d'une intolérance hépatique à doses élevées, il était surtout utilisé pour les tuberculoses à souche résistante à l'INH ou à l'EMB. Son action, principalement stérilisatrice⁴⁰¹, a permis de réduire le traitement standard de 9 à 6 mois après une étude randomisée menée en Afrique de l'Est, avec des doses moins toxiques, de l'ordre de 1,5 à 2g par jour⁴⁰², schéma thérapeutique encore actuellement employé. D'autres molécules, moins importantes, ont été développées, principalement pour la prise en charge des souches résistantes, comme la cyclosérine⁴⁰³, l'éthionamide⁴⁰⁴, la kanamycine⁴⁰⁵ et la capréomycine⁴⁰⁶.

2.2. Rationnel de la multithérapie

Tout schéma thérapeutique antituberculeux repose sur 2 considérations bactériologiques : la nécessité d'une multithérapie afin de prévenir l'émergence des bacilles résistants, et la nécessité d'un traitement prolongé afin de prévenir le risque de rechute. Cela s'applique aussi bien aux tuberculoses à bacilles sensibles qu'à celles à bacilles résistants, peu importe la localisation. Le nombre de médicaments et la durée de traitement dépendent de l'efficacité du médicament vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis*.

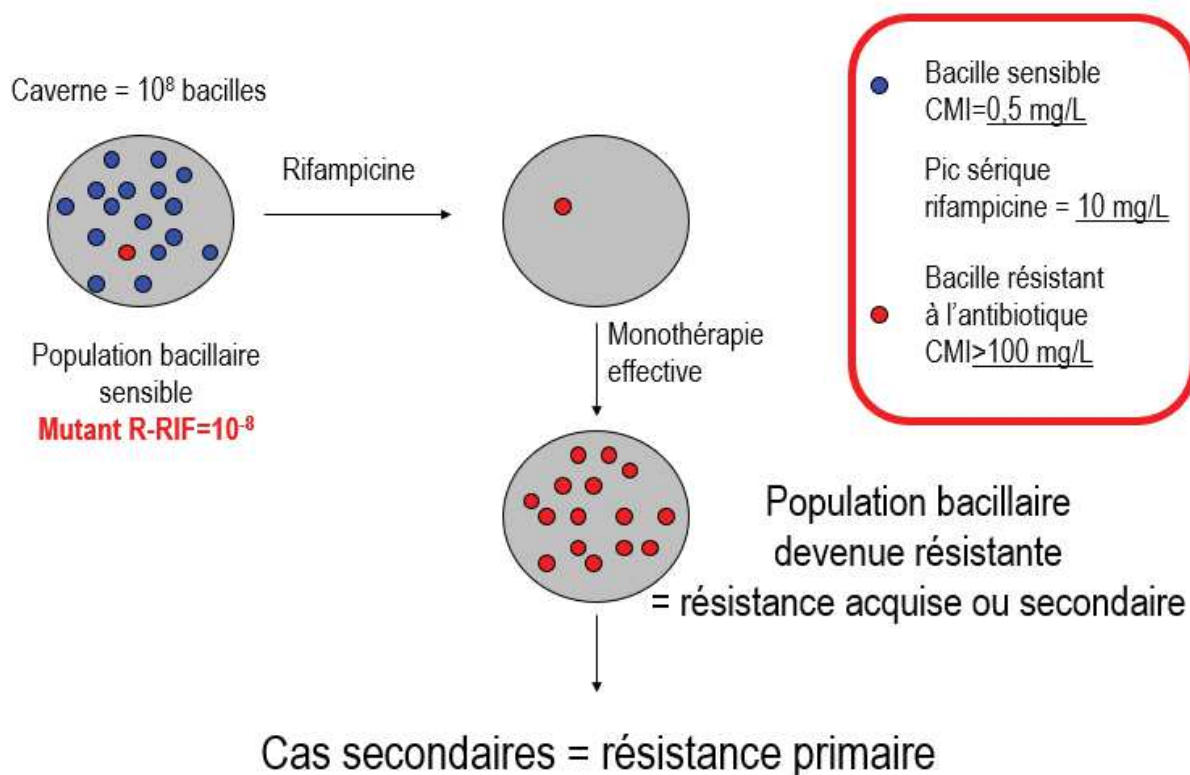
Figure 102 : bases microbiologiques du schéma antituberculeux. D'après le cours du Pr Veziris « Bases microbiologiques du traitement antituberculeux ».



2.2.1. Prévenir la résistance

La survenue de mutations spontanées survient au cours des divisions bacillaires, de manière aléatoire. La probabilité de survenue de ces mutations dépend du nombre de divisions cellulaires et ainsi indirectement de la charge bacillaire en un lieu déterminé. La pression médicamenteuse sélectionne les bacilles résistants aux antibiotiques. Chaque région de l'ADN de *Mycobacterium tuberculosis* a une probabilité de mutation différente. De ce fait, le bacille a un taux de mutation variable en fonction de l'antibiotique en question, qui cible un élément codé par un gène donné. Il est estimé que le taux de mutation pour un antituberculeux de 1^{ère} ligne varie entre 1 pour 10⁵-10⁸ division cellulaire. Ces mutations étant indépendantes entre elles, la probabilité de survenue de résistance à 2 antituberculeux est additionnée. Ainsi, il faudrait 10¹² à 10¹⁴ bacilles pour qu'apparaisse des mutations lors d'un traitement par isoniazide et rifampicine, charge bacillaire considérée comme incompatible avec la survie d'un organisme vivant. De ce fait, si *Mycobacterium tuberculosis* est sensible, la prescription de 2 antituberculeux fortement actifs peut guérir pratiquement toutes les tuberculoses à bacilles sensibles. Néanmoins, circulent un certain nombre de souches monorésistantes, à l'isoniazide principalement. Par ailleurs, certains antituberculeux ont une efficacité thérapeutique beaucoup plus faible que l'isoniazide et la rifampicine. Enfin la pénétration tissulaire des antibiotiques n'est pas uniforme et leur activité en fonction du pH du milieu. C'est pourquoi il est recommandé de prescrire un schéma comprenant au minimum 4 antituberculeux efficaces présumés ou confirmés. En cas de disponibilité de la sensibilité aux antituberculeux, un schéma comprenant l'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide est suffisant pour traiter une tuberculose.

Figure 103 : schéma expliquant comment peut survenir l'émergence d'un clone résistant à la rifampicine. D'après le cours du Pr Veziris « Bases microbiologiques du traitement antituberculeux ».



2.2.2. Prévenir la rechute

Un traitement prolongé permet de réduire le risque de rechute à son minimum. Ce concept repose sur la compréhension des différentes phases métaboliques de *Mycobacterium tuberculosis*. En effet, il existe des bacilles métaboliquement actifs, qui sont responsables des symptômes, et des bacilles métaboliquement peu actifs voir inactifs, appelés quiescents, qui sont responsables de la rechute. Les bacilles quiescents sont en faible nombre, se répliquent très lentement, et sont les bacilles immunomodulateurs. Ils ont peu, si ce n'est pas, de rôle dans la présentation clinique. Il est dit que les antituberculeux actifs sur les bacilles métaboliquement actifs sont « bactéricides » tandis que les antituberculeux actifs sur les bacilles métaboliquement peu actifs voir inactifs sont « stérilisateurs ». Ainsi, à la phase initiale du traitement, ce qui améliore le patient, c'est l'efficacité des antituberculeux bactéricides sur ces bacilles métaboliquement actifs. Les bacilles quiescents, peu sensibles aux antituberculeux bactéricides, sont touchés ensuite par les antituberculeux stérilisateurs, afin de réduire le risque de rechute. Ainsi, en l'absence d'un antituberculeux stérilisateur, il est nécessaire de maintenir un

antituberculeux bactéricide pour une durée très longue afin de les détruire pendant la phase répliative. Les antituberculeux stérilisateurs permettent également de réduire la durée du traitement.

2.2.3. Construire un schéma thérapeutique antituberculeux

La construction d'un schéma thérapeutique doit reposer sur l'association de plusieurs antituberculeux à l'activité à la fois bactéricide et stérilisateur. Plus l'antituberculeux est considéré efficace, plus il est important dans un schéma thérapeutique. On définit ainsi, en fonction de l'efficacité, des antituberculeux clés « core drugs » et des antituberculeux chaperons « companion drugs ». Dans un schéma à 4 antituberculeux, il faut 2 antituberculeux clés avec un antituberculeux à activité bactéricide et un antituberculeux à activité stérilisatrice. Pour les schémas à 5 antituberculeux des tuberculoses à bacilles multirésistants, il faut 4 antituberculeux clés dont 2 à activité bactéricide et 2 à activité stérilisatrice. Les autres antituberculeux chaperons ont pour but de couvrir une éventuelle résistance à un antituberculeux clé et ne sont généralement utiles qu'à la phase initiale du traitement. Les antituberculeux stérilisateurs doivent être administrés tout le long du traitement, sauf le pyrazinamide, dont la poursuite après 2 mois de traitement n'a montré aucun bénéfice.

Tableau 18 : antituberculeux bactéricides et stérilisateurs, par ordre décroissant⁴⁰⁷.

Antituberculeux bactéricides	Antituberculeux stérilisateurs
Isoniazide	Rifampicine
Rifampicine	Pyrazinamide
Fluoroquinolones	Fluoroquinolones
Aminosides et associés	Linézolide
Linézolide	Bédaquiline
Bédaquiline	Délamanide
Délamanide	Clofazimine
Carbapénèmes	
Ethionamide	
Pyrazinamide	

Enfin, un schéma antituberculeux comporte une phase dite d'attaque et une phase dite d'entretien. La phase d'attaque permet d'éliminer un grand nombre de bacille. C'est durant cette phase que la charge bacillaire est la plus forte et, donc, le risque de mutation de résistance le plus important. De ce fait, c'est durant cette phase que les antituberculeux chaperons sont prescrits afin de couvrir une éventuelle résistance à un des antituberculeux majeurs. L'indicateur communément admis afin de déterminer la fin de la phase d'attaque est la négativation des prélèvements microbiologiques. Il est facilement compréhensible, à la lumière de tout cela, que la phase

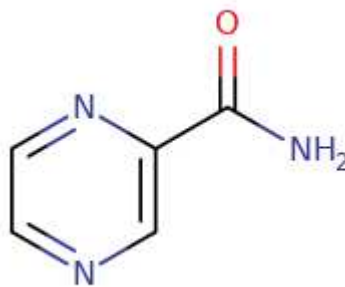
d'attaque peut être amenée à être prolongée en cas de persistance d'une culture positive des expectorations, situation survenant en cas de très forte charge bacillaire principalement. La phase d'entretien fait suite à la phase d'attaque et s'occupe des bacilles quiescents. 2 antituberculeux s'ils sont très efficaces, 3 à 4 s'ils le sont moins, sont nécessaires.

Nous détaillons dans cette thèse la conformité des traitements prescrits dans le Bas-Rhin et les écarts observés.

2.3. Les antituberculeux de première ligne

2.3.1. Pyrazinamide

Figure 104 : structure moléculaire du pyrazinamide



Il s'agit d'une prodrogue, métabolisée par la pyrazinamidase codé par le gène *pncA*, produisant l'acide pyrazinoïque. Le mode d'action n'est pas tout à fait connu et fait l'objet de plusieurs hypothèses. L'une d'entre elles est l'accumulation d'hydroxyde d'acide pyrazinoïque dans le cytoplasme par un efflux défaillant, menant à des dommages cellulaires et à la mort du bacille ³⁹⁹. L'une des autres hypothèses impliquerait l'inhibition de la protéine ribosomale S1, empêchant ainsi la trans-translation ⁴⁰⁸. Le PZA est actif uniquement contre *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium bovis* et *leprae*, par l'absence de production de pyrazinamidase, sont naturellement résistants.

L'activité antituberculeuse du PZA est significative sur les bacilles dormants, en milieu acide ³⁹⁹. Son activité bactéricide est retardée avec une bactéricidie quasi-inexistante durant les 2 premiers jours. Elle augmente ensuite progressivement dans les 2 premières semaines, sans grande vigueur toutefois ^{409,410}.

La CMI du PZA pour MTB est de 6-50 µg/L à pH 5,5 ³⁹⁹. Elle s'élève à plus de 2000 µg/ml en milieu non acide.

La valeur du pH est cruciale dans l'activité du PZA, comme le montre l'étude de Salfinger et coll avec, en effet,

une CMI de 50 µg/L à pH 5,5, une CMI de 100 µg/L à pH 5,8 et une CMI de 200 µg/L à pH 5,95⁴¹¹. D'autres facteurs joueraient sur l'activité du PZA, comme le manque d'oxygène dans le milieu⁴¹².

La mutation du gène *pncA* ou de son promoteur est à l'origine de la quasi-majorité de la résistance des souches de *Mycobacterium tuberculosis* au PZA⁴¹³⁻⁴¹⁶. Cependant, certaines souches résistantes au PZA ne présentant pas de mutation du gène-promoteur *pncA* ont été décrites⁴¹⁷, pouvant être dues, soit à des faux négatifs, soit à la mutation d'un gène régulateur du complexe *pncA*, soit à la mutation du gène *rpsA*⁴⁰⁸, plutôt associé à une résistance de bas niveau. Un autre gène, *panD*, a également été impliqué dans la genèse de mutants résistants⁴¹⁸. Le taux de mutation semble survenir à une fréquence de 1 pour 10⁻⁵⁴¹⁹. La détermination de la sensibilité de bacilles au PZA est de fiabilité incertaine (cf. chapitre antibiogramme)^{420,421}.

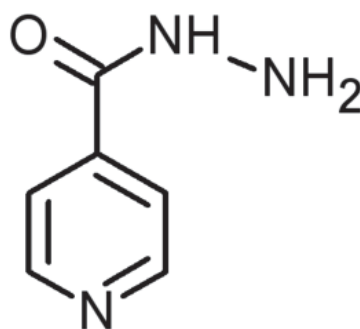
La biodisponibilité est excellente. Sa liaison aux protéines est de 10-20 %. Il est métabolisé au niveau hépatique. Sa demi-vie est de 9h en moyenne. Il est éliminé sous forme active par le rein. C'est pourquoi nous avons souligné l'adaptation du traitement nécessaire en cas d'insuffisance rénale dans la série de nos patients. Il diffuse dans l'ensemble des tissus de manière satisfaisante, notamment au niveau des méninges.

Le principal effet secondaire est l'hépatite. Elle est dose-dépendante et peut survenir n'importe quand au cours du traitement. Les autres effets secondaires sont gastro-intestinaux (nausées, vomissements, anorexie) et l'augmentation de l'acide urique sérique, par blocage rénal de son élimination. Elle est le plus souvent asymptomatique, mais des polyarthralgies peuvent survenir, d'évolution favorable à l'arrêt du traitement.

Son utilisation est associée à un taux de rechute diminué, passant de 22 % à 8 % quand associé à l'INH et à la SM³⁹⁸. Son utilisation au-delà de 2 mois n'est pas recommandée car il n'y a pas d'effet stérilisateur supplémentaire, probablement parce que l'acidité, indispensable à l'activité du PZA, décroît au fur et à mesure de la thérapie.

2.3.2. Isoniazide

Figure 105 : structure moléculaire de l'isoniazide



L'isoniazide ou INH (isonicotinic acid hydrazide) est une prodrogue activée par la catalase-peroxidase katG. Il inhibe l'enzyme inhA, impliquée dans la synthèse de l'acide mycolique.

La CMI seuil d'une souche sensible est de 0,025 µg/ml ⁴²². Son activité est essentiellement bactéricide, contre les bacilles se divisant rapidement. L'effet bactéricide est maximal durant les 2 premiers jours, avec un EBA maximal de 0,7. L'activité de l'INH devient ensuite plutôt bactériostatique. L'EBA varie de 0,1 pour une posologie de 18 mg d'isoniazide à 0,72 pour 300 mg. Une posologie de 600 mg n'était pas associée à un EBA plus élevé ⁴²³. Cet effet s'estompe ensuite rapidement au cours du temps, avec un EBA au 14^{ème} jour de 0,113-0,192 ⁴⁰⁹.

La mutation de ces 2 enzymes est responsable de la résistance de la souche à l'INH et à l'éthionamide. La mutation du gène inhA est associée à une résistance de bas niveau, tandis que la mutation du gène katG est associée à une résistance de haut niveau. D'autres gènes mutés peuvent également être à l'origine de résistance, comme les gènes *ahpC* (alkyl hydroperoxide reductase), *kasA* et *ndh* ⁴²⁴.

La biodisponibilité de l'INH est excellente. Elle est diminuée en cas de prise alimentaire concomitante ⁴²⁵, ou la prise d'antiacides ⁴²⁶, on précise donc au patient de la prendre à jeun, soit 1h avant ou 2h après une prise alimentaire. Il est métabolisé au niveau hépatique, acétylé en N-acetylisoniazid, puis transformé en acide isonicotinique et monoacétylhydrazide. L'enzyme N-acétylisoniazid est aussi présente au niveau de l'intestin grêle. La demi-vie sérique de l'INH dépend de la vitesse de son inactivation par acétylation. Le taux d'acétylation est variable selon les individus. Ce polymorphisme est récessif, déterminé par 2 allèles : les acétyleurs lents sont homozygotes pour l'allèle récessif, les acétyleurs rapides sont soit homozygote ou bien hétérozygote avec un allèle dominant ⁴²⁷. On distingue les acétyleurs lents et les acétyleurs rapides. Les patients asiatiques auraient des profils « acétyleurs rapides » dans 85 % des cas. A l'inverse, les patients caucasiens et noirs seraient acétyleurs lents dans 50 % des cas. Chez les acétyleurs rapides, la demi-vie est de 60-90 minutes. Chez les acétyleurs lents, elle est de 120-280 minutes ⁴²⁸. L'acétylation peut être ralentie en cas d'insuffisance hépatique et d'administration simultanée d'acide para-amino-salicylique. La distribution tissulaire de l'INH est excellente, notamment dans le LCR ⁴²⁹. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 15 à 20 %. La posologie recommandée pour l'adulte est de 5 mg/kg, celle chez l'enfant est de 10 mg/kg. Avec cette posologie, le pic de concentration sérique, obtenu 1 à 2 h après prise médicamenteuse, est de 2,5 à 5 mg/L. L'élimination est rénale, après conjugaison de l'acide isonicotinique à la glycine ⁴³⁰.

Les principaux effets secondaires sont hépatiques, neurologiques (neuropathie périphérique), hématologiques

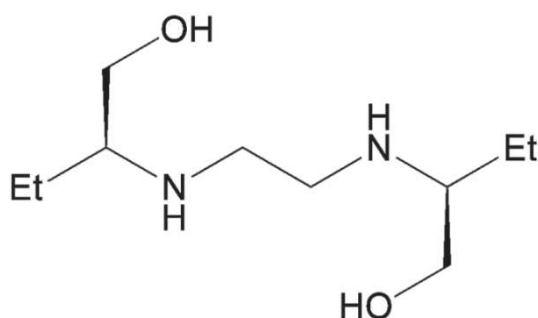
(agranulocytose, anémie, thrombopénie et éosinophilie), digestifs (nausées, vomissements, douleurs épigastriques) et endocrinologiques (carence en vitamine PP, pellagre, hyperglycémie, gynécomastie). Des manifestations d'hypersensibilité ont également été rapportées. La toxicité hépatique est provoquée par les métabolites de l'INH. Histologiquement, elle correspond à une nécrose et à une stéatose hépatocellulaire. Elle est actuellement expliquée par induction de l'apoptose par majoration du stress oxydatif.

Les interactions médicamenteuses sont rares. Elle induit une augmentation du taux sérique de certains médicaments, comme la phénytoïne et la carbamazépine, la warfarine.

En France, l'isoniazide est disponible sous forme de comprimé ou en intraveineux. En comprimé, les posologies de 50 mg et 150 mg sont disponibles. Dans la forme combinée, une gélule comprend 150 mg.

2.3.3. Ethambutol

Figure 106 : structure moléculaire de l'éthambutol

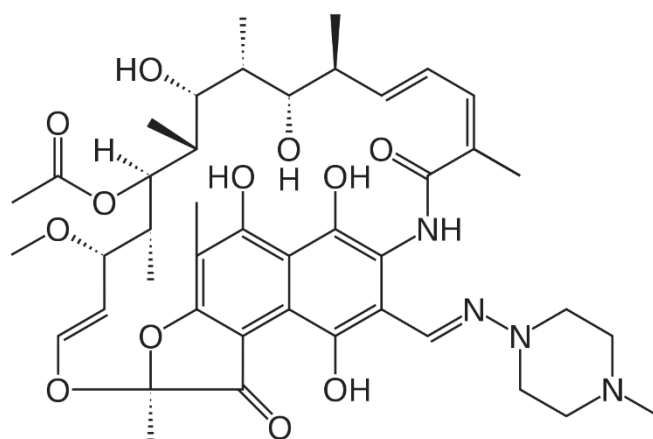


L'éthambutol (EMB) ou 2,2' ethylenediiminodi-1-butanol inhibe l'arabinosyl transferase. Cet enzyme est impliqué dans la synthèse de la paroi mycobactérienne⁴³¹. Il semble que les éléments de paroi concernés par l'EMB soit le lipoarabinomannane et l'arabinogalactane. EMB a une activité principalement bactériostatique. La CMI varie de 0,5 à 2 mg/L. La résistance des souches de *Mycobacterium tuberculosis* à EMB est associée aux mutations des gènes embA et embB. La mutation la plus fréquente est celle en Met306 du gène embB, remplacé par isoleucine, leucine ou valine⁴³². Ces mutations sont associées à une augmentation de la CMI de 10 à 50 µg/L. Une minorité des souches résistantes à l'EMB ne présentent pas de mutation du gène emb. L'éthambutol est un médicament « compagnon », employé en cas de suspicion de résistance à une des 3 molécules clés. La biodisponibilité n'est pas affecté par la prise alimentaire⁴³³. La posologie recommandée est de 20 mg/kg par jour. Il peut être administré par voie orale, intraveineuse ou par voie intra musculaire. La biodisponibilité est

bonne, de l'ordre de 75-80 %. Le pic sérique est de 3-5 mg/L après la prise orale. Elle est un peu différente en cas d'administration intraveineuse : elle est de 11,5 mg/L mais il redescend rapidement à 2 mg/L 2 heures plus tard. La demi-vie sérique est de 6-8 heures. EMB diffuse dans tout l'organisme. La concentration dans le LCR est cependant faible, tout au plus 10 à 20 % de la concentration sérique, même quand les méninges sont inflammées. L'élimination est urinaire pour 60 % de la dose administrée, d'où la nécessité de réduire la dose en cas d'insuffisance rénale. Le reste est éliminé par les selles. Le principal effet secondaire de l'éthambutol est la névrite optique rétrobulbaire (NORB). Sa prévalence, dans les différentes séries publiées, est de 1-2 % pour la posologie recommandée par l'OMS ⁴³⁴⁻⁴³⁶. Elle peut survenir rapidement, au cours du 1^{er} mois. Le principal symptôme est une perte de vision centrale, de survenue progressive et bilatérale. Une vision floue, des difficultés à lire ou à distinguer les couleurs sont également des signes suspects. Elle est suspectée devant une baisse de l'acuité visuelle bilatérale et symétrique et une dyschromatopsie d'axe classiquement rouge-vert. Le champ visuel montre un scotome central ou cecocentral. Le nerf optique est de morphologie normale initialement. Une papille du nerf optique pâle, témoignant d'une atrophie papillaire, est de mauvais pronostic. Il n'y a pas de traitement spécifique de la névrite optique rétrobulbaire, autre que l'arrêt de traitement. La prévention est donc indispensable. Elle passe par une éducation thérapeutique du patient sur les signaux d'alarme, une consultation ophtalmologique systématique à l'initiation du traitement et mensuelle, ainsi qu'une consultation devant tout symptôme évocateur. Certaines études ont montré que la névrite optique rétro bulbaire induite par l'éthambutol est associée à une carence en certains oligo-éléments, principalement zinc et cuivre ⁴³⁷. Il semblerait que les patients ayant un taux sérique bas de cuivre et de zinc avait un plus haut risque de développement de NORB ⁴³⁸. Une supplémentation en zinc et en cuivre a été proposée pour diminuer le risque de NORB, mais cette mesure est controversée, et n'est pas indiquée en pratique courante. Les autres effets secondaires rencontrés avec EMB sont une hépatite cytolitique, le prurit, les arthralgies, des douleurs abdominales, une asthénie, des céphalées, une confusion voir des hallucinations.

2.3.4. Rifampicine

Figure 107 : structure moléculaire de la rifampicine



C'est un dérivé semi-synthétique d'un antibiotique macrocyclique complexe, la rifamycine B. Il est obtenu à partir de la fermentation de *Streptomyces mediterranei*. Les molécules obtenues consistent en 5 substances, les rifamycines A-E. Leur nom, d'ailleurs, comme l'explique Sensi ³⁹⁷, vient d'un film français de 1955 réalisé par Jules Dassin, « Du rififi chez les hommes ». La rifampicine a été développée en 1965, dans le but de trouver une rifamycine pouvant être prise par voie orale ^{439,440}. Elle a été approuvée par la Food and Drug Agency en 1971, dans le traitement de la tuberculose, se fondant sur de nombreuses études thérapeutiques ⁴⁴¹.

La rifampicine inhibe l'ARN polymérase bactérienne. L'effet bactéricide de la rifampicine a été étudié dans plusieurs études ⁴⁴². Son effet bactéricide est moindre que l'INH, mais il est plus durable dans le temps. Une souche de *Mycobacterium tuberculosis* est considérée comme sensible lorsque la CMI est $\leq 0,4$ mg/L sur milieu gélosé et < 40 mg/L sur milieu de Löwenstein-Jensen.

La biodisponibilité de la rifampicine est excellente sur estomac vide avec un pic sérique atteint au bout de 2 heures. Elle est diminuée en cas de prise alimentaire associée, et le pic sérique décalée dans le temps, en moyenne 3 h après absorption ^{443,444}. Elle est métabolisée au niveau hépatique en désacétyl-rifampicine, qui est un métabolite actif. L'élimination de la rifampicine est principalement biliaire, sous forme du métabolite actif desacetyl. L'insuffisance hépatique est donc associée à un taux sérique en rifampicine augmenté. L'élimination de la rifampicine est dose-dépendant dans un premier temps, probablement par un mécanisme de saturation du métabolisme. La demi-vie est d'environ 2,5 h après 300 mg, de 3-4 h après 600 mg. La rifampicine ayant un effet inducteur sur son propre métabolisme, après une administration quotidienne répétée pendant quelques jours, la demi-vie diminue à 1-2 h pour 600 mg/jour. L'élimination urinaire varie de 5 à 20 % sous forme désacétylée, et la fraction urinaire diminue avec le temps, probablement avec l'induction enzymatique ⁴⁴⁵. Environ 85 % de la rifampicine sérique est liée aux protéines plasmatiques. En raison de sa liposolubilité, il pénètre aisément les

membranes cellulaires et induit la mort des bacilles intracellulaires. La diffusion de la rifampicine au niveau méningée est satisfaisante, indépendamment de l'inflammation méningée ^{446,447}.

La rifampicine est un inducteur puissant du cytochrome P450 présent à la fois au niveau hépatique et au niveau intestinal ^{448,449}, ce qui diminue le taux sérique des substrats du CYP3A4. Les études ont montré une diminution du taux sérique de certains analgésiques dont la morphine ^{450,451} et le paracétamol, certains antidiabétiques oraux, certains antiépileptiques, certains anti-infectieux, des médicaments à visée cardiovasculaire dont les antivitamine K ⁴⁵², la prednisolone et la contraception oestro-progestative ⁴⁵³.

La rifampicine serait associée à un taux d'effets secondaires de 22-26 % pour le traitement des infections tuberculeuses latentes⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁶, prévalence importante par rapport à la pratique quotidienne, et de 1,7-3,3 % dans le traitement de la tuberculose-maladie^{457,458}. Les effets secondaires les plus fréquents sont hépatiques, cutanés et les réactions d'hypersensibilité.

- Au niveau hépatique, une élévation de la bilirubine sérique survient dans les premiers jours de traitement et se normalise dans les 2 semaines. La perturbation du bilan hépatique survient généralement au début de la prise en charge.
- Au niveau cutané, les manifestations sont un érythème de la face et du cou (bouffée vasomotrice), parfois prurigineux, une urticaire, des lésions maculopapuleuses, un pemphigus, une porphyrie cutanée tardive et des lésions acnéiformes papulaires chroniques, une alopecie *areata* ⁴⁵⁹.
- Des atteintes conjonctivales ont également été décrites. Les réactions immuno-allergiques, comprenant une éruption cutanée, de la fièvre, des adénopathies, une hépatosplénomégalie ont été décrits.
- Parmi les effets hématologiques, la thrombopénie est l'anomalie la plus fréquente. L'anémie hémolytique peut également être rencontrée ⁴⁶⁰.
- Les autres effets indésirables possibles sont gastro-intestinaux (perte d'appétit, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), un syndrome pseudo-grippal. L'insuffisance rénale liée à la rifampicine peut être secondaire à une nécrose tubulaire aiguë, une glomérulonéphrite rapidement progressive par dépôts de complexes immuns, une néphrite interstitielle aiguë ⁴⁵⁹.

La majorité des mutations responsables de la résistance à la rifampicine a lieu dans le gène *rpoB*, qui code pour la sous-unité β de l'ARN polymérase. Une seule mutation du gène engendre la résistance, par modification du site actif de l'enzyme ⁴⁶¹. C'est d'ailleurs le mécanisme le plus fréquent avec les acides aminés 521, 526, 531 et 533 ⁴⁶². La modification de l'acide aminé 526 et 531 est généralement associée à un haut niveau de résistance, tandis que le bas niveau de résistance est associé à la mutation des acides aminés 514 ou 533. La mutation du

gène *rpoB* dans la résistance d'une souche à la rifampicine, selon les études, est de l'ordre de 71-100 %. D'autres mutations peuvent être à l'origine de la résistance, dans les gènes *rpoA* ou *rpoC* par exemple. Les mutations du gène *rpoB* surviennent quasi-exclusivement dans une région de 81 paires de bases, au niveau des acides aminés 507-533, appelée Rifampicin Resistant Determinant Region ou RRDR. Les mutations peuvent être uniques ou bien multiples ⁴⁶³. Ces mutations sont associées à une élévation de la CMI ≥ 50 $\mu\text{g/ml}$ et certaines associations de mutations seraient associées à des CMI plus importantes. D'ailleurs, la PCR automatisée GenXpert ne détecte les mutations du gène *rpoB* qu'uniquement au niveau de cette région. Des mutations de gènes autres que *rpoB*, comme *rpoC* et *rpoA*, peuvent aussi être responsable de résistance ⁴⁶⁴.

2.4. Les antibiotiques de seconde intention

Ils sont utilisés en cas de bacilles résistants ou d'intolérance aux antituberculeux de 1^{ère} ligne.

2.4.1. Fluoroquinolones

2.4.1.1.1. Généralités

Les fluoroquinolones (FQ) sont une classe d'antibiotiques qui dérivent de l'acide nalidixique. Ils agissent en inhibant la topo-isomérase de type II et de type IV, empêchant l'enroulement de l'ADN, et l'ADN gyrase. La conséquence est une inhibition de la réplication de l'ADN, à la phase S. Son activité est bactéricide.

2.4.1.1.2. Quinolones et tuberculose

Les mycobactéries ne disposent pas de topo-isomérase de type IV. Ainsi, l'ADN gyrase est la seule cible des FQ chez *Mycobacterium tuberculosis*. La structure de l'ADN gyrase comprend 2 sous-unités GyrA catalytiques et GyrB ATPasiques. La pénétration des FQ à l'intérieur du bacille se fait par diffusion passive. L'étude in vitro des fluoroquinolones sur les souches de *Mycobacterium tuberculosis* montre que la lévofloxacine et la moxifloxacine ont une activité supérieure à la ciprofloxacine et à l'ofloxacine ⁴⁶⁵.

Les FQ ont une bonne activité bactéricide. L'EBA de la moxifloxacine est proche de celui de l'INH ^{466,467}.

L'activité stérilisatrice est, cependant, faible. Les différents essais thérapeutiques réalisées avec des FQ montrent un taux de conversion des expectorations nettement plus intéressant qu'avec l'INH, mais un taux de rechute,

d'échec et de mortalité équivalent ⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁰. La pénétration de la moxifloxacine et de la lévofloxacine dans les cavités pulmonaires est excellente ^{471,472}, mais moins au niveau du caséum nécrotique. Les données sont contradictoires quant à l'avantage d'une FQ sur l'autre avec, d'un côté, une supériorité in vitro supposée de la moxifloxacine sur la lévofloxacine ⁴⁷³ et, de l'autre, une efficacité similaire de la lévofloxacine à 750 mg/jour sur le taux de conversion des prélèvements à 3 mois ⁴⁶⁵. Actuellement, l'OMS préfère la lévofloxacine à la moxifloxacine, en raison de son meilleur profil de tolérance ⁹⁶.

2.4.1.1.2.1. Résistance

Une souche de *Mycobacterium tuberculosis* est considérée comme résistante lorsque la CMI de la fluoroquinolone est supérieure à 2 mg/L. En réalité, il existe différents niveaux de résistance. La moxifloxacine est bactéricide contre les souches à faible niveau de résistance (CMI = 0,5 mg/L), bactériostatique contre les souches de résistance intermédiaire (CMI = 2 mg/L), mais non active contre les souches à haut niveau de résistance (CMI = 4 mg/L) dans un modèle murin ⁴⁷⁴. La fréquence de mutation in vitro est de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-8} /division. Le mécanisme de résistance le plus fréquent est la mutation du gène *gyrA*, dans une région appelée QRDR (quinolone resistance determining region). Les acides aminés 90 et 94 sont les positions les plus souvent mutées. Les mutations les plus fréquentes sont : 90 (A90V), 91 (S91P), 94 (D94G, D94A, D94Y, D94N and D94H). Le niveau de résistance est variable selon l'acide aminé muté, ainsi que du nombre de mutation. Bien que la majorité des mutations surviennent sur ces positions, 45 % des souches résistantes aux FQ d'une série ne possédaient pas d'altération de ces acides aminés ⁴⁷⁵. Par ailleurs, la corrélation entre la présence d'une mutation et la CMI n'est pas linéaire si l'on en croit les études, avec, en présence de mutation en position 90 et 94, des CMI de 2 mg/L dans des études sud-africaines à jusque 16 mg/L dans des études asiatiques. La plupart des fluoroquinolones (FQ) nécessitent uniquement la mutation du gène *gyrA*. Les FQ hautement actives nécessitent à la fois la mutation des gènes *gyrA* et *gyrB*. D'autres mécanismes de résistance existent : efflux majoré, diminution de l'accumulation intracellulaire. En général, les souches hautement résistantes aux FQ sont associées à la présence de ≥ 2 mutations dans le gène *gyrA* ou une mutation dans le gène *gyrA* et *gyrB* ⁴⁷⁶. Les mutations acquises surviennent principalement au cours de traitement mal réalisés. La survenue d'une résistance aux fluoroquinolones au cours du traitement d'une tuberculose MDR a été estimée à 11,2 % ⁴⁷⁷. Généralement, la résistance à une FQ engendre la résistance aux autres FQ. La prise de FQ dans le mois précédant le diagnostic de TB a été identifiée comme pouvant être un facteur de risque ^{478,479}. L'emploi empirique

de FQ en empirique pour les infections pulmonaires engendrerait également un retard au diagnostic de l'ordre de 15 jours par rapport à ceux qui n'ont pas été traités par FQ ⁴⁸⁰. C'est pourquoi devant des prélèvements bactériologiques étonnamment négatifs en présence de lésions pulmonaires excavées, on doit s'interroger sur une prescription de fluoroquinolone récente par inadvertance.

2.4.1.1.2.2. Tolérance

Les FQ employés dans la TB prolongent l'intervalle Qtc, la moxifloxacine en étant plus pourvoyeuse ⁴⁸¹. L'effet est dose-dépendant et réversible à l'arrêt du traitement. Il est d'autant plus important que le patient est traité par antiarythmiques ou par un médicament allongeant également le Qtc ⁴⁸². Les autres effets secondaires sont gastro-intestinaux (nausées, diarrhées) et neurologiques (céphalées, vertiges, convulsions), des arthralgies, une rupture tendineuse, une toxidermie et la colite à *Clostridium difficile* ⁴⁸³.

2.4.1.1.3. Pharmacocinétique

La posologie recommandée jusqu'à peu de la moxifloxacine est de 200 mg 2 fois par jour, elle est actuellement de 400 mg 1 fois par jour. Cependant, la dose optimale n'est pas clairement définie. Il a été montré qu'une posologie de 400 mg de MXF 2 fois par jour était associée à des taux sériques cibles non atteints de l'ordre d'environ 40 %, in vitro ⁴⁸⁴, et in vivo ^{477,485,486}. C'est tout l'intérêt du monitoring sérique, car il faut également souligner la variation interindividuelle de taux sérique de MXF ^{487,488}. La MXF est métabolisé au niveau hépatique par 2 enzymes, la glucuronyltransférase et la sulfotransférase. Le taux sérique de MXF est diminué par la prise associée de rifamycines ⁴⁸⁹ et par la prise de certains antirétroviraux ⁴⁹⁰. L'absorption concomitante de nourriture modifie peu le taux sérique, de sorte qu'il n'y a pas de consigne de jeun pour la prise de la moxifloxacine ⁴⁹⁰.

En ce qui concerne la lévofloxacine, la posologie recommandée est de 1000 mg/jour en cas de poids > 45 kg, et de 750 mg/jour en cas de poids < 45 kg, des doses inférieures étant associés à un risque majoré d'échec thérapeutique et de développement de résistance aux FQ ⁴⁹¹. Chez l'enfant, la posologie recommandée est de 7,5 à 10 mg/kg/jour. Des études plus récentes tendraient même à des doses plus élevées, la concentration sérique souhaitable n'étant souvent pas atteinte, aussi bien chez le patient adulte que chez le patient pédiatrique ⁴⁹²⁻⁴⁹⁴. La posologie dépendrait aussi de la CMI de la souche. 80 % des patients recevant 1000 mg/jour de LVF avec des taux sériques trop bas quand la CMI était de 1 mg/L, alors que, lorsque la CMI était de 0,5 mg/L, 100 % des

patients avaient des taux sériques satisfaisants. Ce qui indiquerait qu'en cas de CMI > 0,5 mg/L, un dosage de la LVF est conseillé ⁴⁹⁵. Heureusement, il semblerait que la plupart des souches de MTB aient des CMI < 1 ⁴⁹⁶.

2.4.2. Aminosides

2.4.2.1. Généralités

Les aminosides sont des antibiotiques soit naturels, soit hémi-synthétiques, issus de la synthèse de composés antibactériens de 3 espèces d'actinomycètes, *Streptomyces*, *Micromonospora* ou *Bacillus*. Ils comprennent l'amikacine, la gentamicine, la kanamycine, la néomycine, la nétilmicine, la streptomycine, la tobramycine, entre autres. Ils agissent en se liant à la partie 16s de la sous-unité 30s des ribosomes des bactéries, au niveau du site de décodage, appelé site A, interférant avec la traduction des ARN messagers en protéines. Leur spectre est large, mais comprend principalement les bactéries Gram négatifs aérobies, les staphylocoques et les bactéries Gram positifs. Les bactéries anaérobies, *Burkholderia*, *Achromobacter*, les streptocoques et les bactéries intracellulaires sont naturellement résistants aux aminosides. La bactéricidie des aminosides est très intense (l'inoculum étant de 0,01 % de l'inoculum initial après l'injection), très rapide, sans effet inoculum et concentration dépendant.

2.4.2.2. Tuberculose et aminosides

Les aminosides sont des agents employés dans la tuberculose à bacilles multirésistants. Les aminosides employés sont l'amikacine (AMK) et la kanamycine (KAN), la gentamicine ayant une activité bactériostatique, tandis que la tobramycine n'est pas active sur MTB⁴⁹⁷. AMK et KAN se lient à l'ARN 16s de la sous-unité 30s du ribosome, alors que le mécanisme d'action de CAP n'est pas tout fait compris, mais il impliquerait une inhibition de la synthèse de la phénylalanine⁴⁹⁸. L'ARN 16s du ribosome est codée par le gène *rrs*⁴⁹⁹. L'activité de l'amikacine a été prouvée à partir de modèles animaux et in vitro⁵⁰⁰. Son intérêt a ensuite diminué, notamment suite à l'article de Allen et coll⁵⁰¹, qui ne montrait aucune efficacité de l'amikacine sur des souches résistantes à la kanamycine et/ou à la capréomycine. La CMI seuil de l'amikacine est de 1 mg/L, celle de la kanamycine et de la capréomycine de 2,5 mg/L⁵⁰². Alors qu'elle est élevée in vitro^{503,504}, la bactéricidie de l'amikacine, reflété par l'EBA, est faible in vivo, comparée à celle de l'isoniazide notamment, pour des posologies allant jusqu'à 15 mg/kg⁵⁰⁵, celle de la streptomycine également^{409,506}. L'activité stérilisatrice des aminosides est considéré comme faible, voire très faible^{505,507} mais des études plus récentes ont montré le contraire in vitro pour l'amikacine⁵⁰⁸ également pour la streptomycine⁵⁰⁹ et la capréomycine⁵¹⁰. Parmi les aminosides, il semble que l'amikacine soit la plus efficace, si on se base sur les études in vitro, avec une CMI moyenne de 1 mg/L. Elle est de 4 mg/L pour

la kanamycine et la capréomycine ^{502,511}.

2.4.2.3. Résistance

Dans la tuberculose, la modification de la cible est le principal mécanisme de résistance ⁵¹². Les positions 1401, 1402 et 1484 sont les plus fréquemment atteintes, particulièrement la position 1401, avec la substitution de A en G. A1401G induit une résistance de haut niveau à AMK, KAN et une résistance variable à CAP. La mutation C1402T induit une résistance de haut niveau à la capréomycine, sans impacter l'amikacine et la kanamycine. G1484T est à l'origine d'une résistance de haut niveau aux 3 aminosides. La mutation du promoteur du gène *eis*, qui code pour l'aminoglycoside acétyltransférase, est responsable d'une résistance à KAN et une résistance de faible niveau à AMK. Les principales mutations sont G10A, C14T, G37T et C12T. En effet, cet enzyme a une affinité plus forte pour la kanamycine que pour l'amikacine ^{498,513}. La mutation du gène *tlyA* qui code pour une méthyltransférase pourrait également provoquer une résistance à CAP.

Le diagnostic de résistance par biologie moléculaire montre des résultats variables, avec de bons résultats pour l'amikacine, la capréomycine avec, respectivement, une sensibilité de 0,826, 0,820 et une spécificité de, respectivement, 0,995 et 0,973, dans une population chinoise ⁵¹⁴. Les résultats n'étaient pas satisfaisants pour la kanamycine avec une Se de 0,44 et une Sp de 0,993. Tandis que la Se était de 0,2 pour la kanamycine et de 0,25 pour l'amikacine dans une étude pakistanaise ⁵¹⁵.

2.4.2.4. PK/PD

L'absorption entérale est nulle. Seule l'administration parentérale, intra-musculaire ou intra-veineuse, est possible. Il s'agit de molécules hydrosolubles. La liaison aux protéines est faible, de l'ordre de 10 à 20 %. Le volume de distribution est faible, ils diffusent mal dans de nombreux tissus, notamment le tissu osseux, les muscles striés, le tissu graisseux, et dans les sécrétions bronchiques. La diffusion des aminosides dans le liquide cérébro-spinal est mauvaise, un peu amélioré en cas de méningite, que ce soit chez l'enfant et l'adulte ⁵¹⁶⁻⁵¹⁸.

L'administration d'une perfusion de 7,5 mg/kg chez un sujet sain entraîne un pic de 38 µg/ml à la fin de la perfusion, une perfusion de 15 mg/kg un pic de 77 µg/ml à la fin de la perfusion. La demi-vie est d'environ 2 h. L'élimination est rénale, sous forme inchangée.

L'utilisation de l'amikacine dans les méningites tuberculeuses fait l'objet de quelques cas cliniques, et concerne

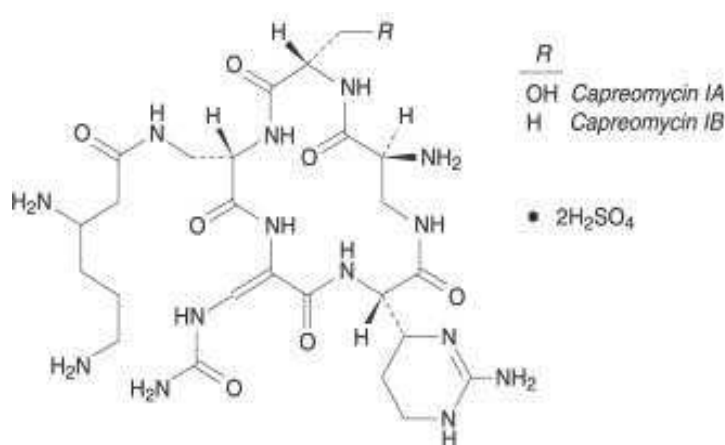
exclusivement les méningites tuberculeuses à bacilles multi-résistants ⁵¹⁹. Un des cas cliniques utilise notamment l'injection avec succès intrathécale d'amikacine et de lévofloxacine chez un adulte de 25 ans HIV négatif ⁵²⁰.

2.4.2.5. Tolérance

L'ototoxicité et la néphrotoxicité sont les principaux effets secondaires des aminosides. La destruction des cellules cochléaires, d'abord celles de haute fréquence, puis celle de basse fréquence par la suite, est à l'origine de l'ototoxicité. C'est un dommage irréversible. L'utilisation de la SM dans le traitement de la tuberculose est à l'origine des premiers cas d'ototoxicité ⁵²¹. La prévalence de l'ototoxicité dans le traitement de la tuberculose multi-résistante, dans une revue systématique, a été estimée entre 2,6 % et 61,5 %, les études étaient diverses en termes de dépistage et de diagnostic d'altération de l'audition ⁵²².

2.4.2.6. Particularité de la capréomycine

Figure 108 : structure moléculaire de la capréomycine



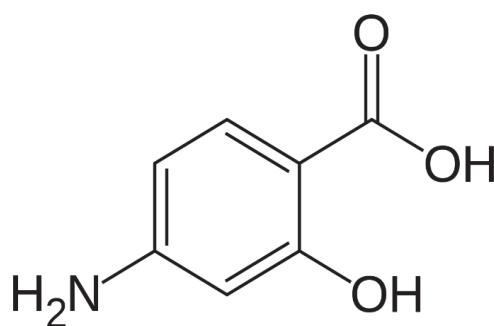
Il s'agit d'un antibiotique polypeptidique, isolé de *Streptomyces capreolus*. C'est un complexe de 4 composés microbiologiquement actifs, IA, IIA, IB et IIB. Tout comme les aminosides, leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse protéique par liaison à la sous-unité 30s du ribosome.

L'administration de 1g de capréomycine en intra-musculaire induisait, 1 à 2 h après, un pic sérique moyen de 28 à 33 µg/ml, identique à la streptomycine en IM. L'administration intra-veineuse semble être associée à des pics sériques plus importants. L'élimination est rénale sous forme inchangée. La posologie recommandée est de 15 à 20 mg/kg/jour, sans dépasser 1g par jour. Le taux sérique souhaité à l'état résiduel est de 10 µg/ml. En cas

d'insuffisance rénale, les taux sériques sont majorés, la posologie doit être diminuée, classiquement de 12-15 mg/kg 2 à 3 fois par jour. En cas de dialyse, elle doit être donnée après la séance. Les effets secondaires sont également néphrologiques et otologiques. Au plan rénal, cela peut être une insuffisance rénale, une tubulopathie proximale caractérisée par une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une alcalose métabolique ^{523,524}, une protéinurie ⁵²⁵.

2.4.3. Para-amino-salicylic acid (PAS) ⁵²⁶

Figure 109 : structure moléculaire de l'acide para-amino-salicylique (PAS)



Le PAS est un antibiotique dont l'activité est bactériostatique ⁵²⁷. Son mécanisme d'action rappelle celui des sulfonamides. Il agit en inhibant de manière compétitive la conversion de l'acide para-amino-benzoïque en acide folique. La cible exacte du PAS est actuellement inconnue, des études récentes in vitro ayant invalidé les certitudes antérieures concernant l'enzyme dihydroptéroate synthetase (DHP). L'effet bactériostatique est obtenu pour des concentrations sériques de 1 à 10 µg/ml. Il y a un effet inoculum négatif important. Le PAS n'a pas d'effet post-antibiotique.

La posologie recommandée était de 8 à 12 g/jour, en 2 à 3 prises, per os. On débutait avec une posologie basse, et les doses étaient progressivement majorées sur quelques jours, en raison de la tolérance digestive quasiment mauvaise. Depuis la mise sur le marché du PAS sous forme de granule en 1995, la posologie est de 4 g 3 fois par jour. Ces granules protègent de la formation d'un métabolite, le méta aminophénol, hépatotoxique. Elles permettent également d'atténuer les effets gastriques du PAS et permet de maintenir un taux sérique au-dessus de la CMI critique de *Mycobacterium tuberculosis* de manière prolongée, et d'éviter un apport ionique associée aux formulations anciennes. Une fois dans l'environnement basique de l'intestin grêle, l'enveloppe se dissout rapidement. Il semble qu'une administration de 4g toutes les 12 h de granules de PAS soit suffisante pour

assurer des taux sériques suffisants ⁵²⁸.

La forme à libération immédiate est peu liposoluble et commence son absorption au niveau gastrique. A faible dose, le PAS est acétylé par les cellules pariétales intestinales et au niveau hépatique. L'acétylation est un mécanisme saturable et, à fortes doses, la concentration en PAS augmente significativement, tout comme le glycine-PAS. Avec une posologie de 5g, la Cmax moyenne est de 100 µg/ml (\pm 50 µg/ml) atteint au bout de 2h, bien au-dessus de la CMI moyenne des souches. Le taux sérique souhaité à 2h de l'administration du PAS (forme à libération immédiate) est de 40 à 70 µg/ml ⁵²⁹. Les sels de PAS, après absorption, induisent une Cmax de 70-80 µg/ml à 2h. Avec les granules, la Cmax est obtenue en général 6h après administration ⁵³⁰. La liaison protéique est de l'ordre de 50-60 %. Elle est métabolisée par le foie en un métabolite inactif, la N-acétyl-para-aminosalicylic acid, dans 75 % des cas, et par conjugaison de glycine, dans 25 % des cas. L'acétylation du PAS n'est pas déterminée génétiquement. A l'inverse du N-acetyl-PAS, le glycine- PAS a une activité anti-mycobactérienne persistante, de l'ordre de 50 à 75 % de celle du PAS non métabolisé ⁵³¹. L'élimination est rénale, par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. La demi-vie du PAS est de l'ordre de 1h. L'absorption est significativement modifiée par l'alimentation, avec un pic sérique plus important, alors que le jus d'orange et le jeûne le diminue ⁵³².

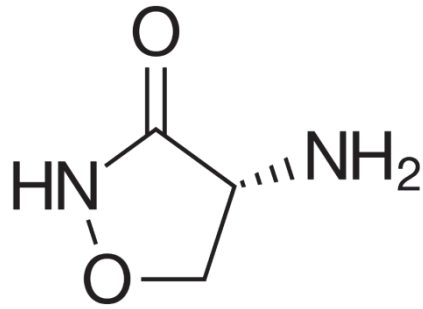
La CMI critique de *Mycobacterium tuberculosis* pour le PAS est de 2 µg/ml.

Les effets secondaires du PAS sont principalement gastro-intestinaux, nausées vomissements, diarrhées et douleurs abdominales. La prévalence dans les essais thérapeutiques des années 1950 est de l'ordre de 50 à 60 %. La tolérance est dose-dépendante, avec une proportion de 52 % des patients ayant des troubles digestifs à 20g/jour contre 12 % à 5 g/jour. Le nombre de prise joue sur la tolérance. La formulation la plus récente serait mieux toléré sur le plan digestif ^{528,530}. La prise de PAS est également associée à la malabsorption de nombreuses vitamines.

Les essais thérapeutiques sur le PAS ont tous été réalisées avant 1960.

2.4.4. Cyclosérine

Figure 110 : structure moléculaire de la cyclosérine



La cyclosérine (ou d-4-amino-3-isoxazolidinone) est un antibiotique de la famille des oxazolidinones, issu de la culture de *Streptomyces orchidaceus*. Elle a été développée simultanément dans les années 1950, par 2 équipes de recherche, celle du laboratoire Lilly et celle du laboratoire Werck ⁵³³. La cyclosérine est un analogue structural d'un acide aminé, la D-alanine. Il agit en inhibant de manière compétitive la synthèse du peptidoglycine, composant essentiel de la paroi de la mycobactérie. Les enzymes cibles sont l'alanine racémase et la D-alanine:D-alanine ligase. L'alanine racémase est une enzyme permettant la conversion de la L-alanine en D-alanine. Il s'agit d'une enzyme présente de manière ubiquitaire dans le monde vivant, chez les procaryotes, et sa présence diminue et/ou d'autres voies de conversion de la L-alanine apparaissent, au fur et à mesure que l'être vivant devient complexe. Il semble que la D-alanine:D-alanine ligase soit l'enzyme cible privilégiée de la cyclosérine ⁵³⁴. La cyclosérine est aussi un acide aminé excitateur, agissant comme un agoniste partiel au site de liaison de la glycine du récepteur NDMA.

La CMI des souches sensibles à la cyclosérine est difficile à déterminer. Elle semble généralement comprise entre 10 et 20 mg/L, bien qu'elle puisse varier de 2 à 64 µg/ml, avec une ECOFF (= valeur de CMI qui identifie la limite supérieure des microorganismes sauvages) de 32 µg/ml. La fréquence de mutation de *Mycobacterium tuberculosis* à la cyclosérine est de l'ordre de 10⁻⁸ à 10⁻¹⁰ par génération ⁵³⁵. Tout comme les beta-lactamines, qui agissent sur la paroi bactérienne, le paramètre reflétant l'efficacité de la cyclosérine est T > CMI. La diffusion de la cyclosérine est excellente dans l'ensemble des tissus, ainsi que dans les méninges ⁵³⁶. Il s'agit d'un antibiotique bactériostatique. La CS est un antagoniste de la pyridoxine et augmente son excrétion rénale. Un traitement par CS nécessite donc une supplémentation par vit B6. La demi-vie est longue, variant de 8 à 15 h. On considère qu'environ 30 à 35 % de la CS sont métabolisés, le reste est éliminé comme tel par le rein.

La présentation actuelle est des gélules de 250 mg. La posologie recommandée est de 500 mg à 1g par jour, en 2 prises. Chez l'enfant, elle est de 10 mg/kg/jour. Le pic sérique souhaité est de 20 à 35 µg/ml ⁵³⁷. La posologie de 500 mg ne semble en tout cas pas assez suffisante pour avoir des taux sériques satisfaisants avec une prévalence variant de 44 % à 55 % ^{538,539}.

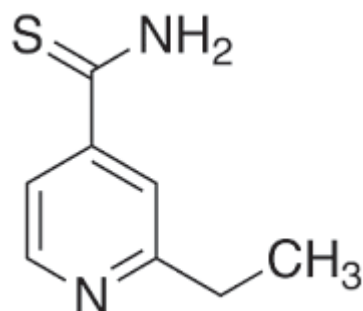
Après absorption de 500 mg à jeun, la Cmax atteint 12 à 30 µg/ml. Un repas riche en graisses diminue la Cmax et décale le moment du pic sérique. La prise médicamenteuse avec du jus d'orange ou avec des antiacides ne modifient pas l'absorption.

La toxicité de la cyclosérine est essentiellement neurologique et psychiatrique. La prévalence des effets indésirables liés à la cyclosérine est estimée à 9 %. La prévalence des effets secondaires psychiatriques est de 5,7 % et ceux neurologiques de 1,1 %⁵⁴⁰. Le patient sous cyclosérine décrit souvent des difficultés à se concentrer ou une léthargie. Rarement, des effets secondaires sévères, comme convulsions, syndrome dépressif majeur, psychoses, idées suicidaires et suicides surviennent. Le risque de complications liées au traitement semble d'autant plus important que la dose est supérieure à 500 mg/jour.

La résistance à la cyclosérine aurait été décrite pour la première fois en 1956 par Cummings⁵⁴¹. La mutation du gène codant pour l'alanine racémase, *alr*, est le principal mécanisme de résistance de MTB à la cyclosérine, mais de nombreuses mutations dans différents autres gènes ont été décrites⁵⁴². La mutation du gène codant pour le transporteur de la D-alanine, *cycA*, est également associée à la résistance de MTB à la cyclosérine, de même que le gène codant pour la L-alanine déshydrogénase, *ald*⁵⁴³. A noter que *Mycobacterium bovis* est naturellement résistant à la cyclosérine, par mutation du gène *cycA*. Les mutations de ces 2 gènes sont associées à des résistances de bas niveau. Une étude récente a mis en évidence 18 mutations associées à des souches résistantes⁵⁴², ce qui limite la sensibilité de la biologie moléculaire dans la détection de la résistance

2.4.5. Ethionamide/Prothionamide⁵⁴⁴

Figure 111 : structure moléculaire de l'éthionamide



L'éthionamide, ou 2-éthylthioisonicotinamide, est un antibiotique de 2ème ligne dans le traitement de la tuberculose, de la famille des thioamides. Son nom commercial est le Trecator®. Il a été découvert en 1956 par

une équipe de recherche française qui cherchait à améliorer l'activité antituberculeuse du thioisonicotinamide ⁵⁴⁵. Son activité a été décrite 3 ans plus tard ⁵⁴⁶. C'est une prodrogue, activée par l'enzyme ethA, qui est une monooxygénase, formant le thioamide Sulphooxide. Une fois métabolisée, elle se lie à NAD⁺, dont le complexe inhibe l'enzyme inhA, comme l'isoniazide ⁵⁴⁷. Le gène ethA est régulé par le gène ethR.

La biodisponibilité est excellente, avoisinant les 100 %. L'alimentation, le jus d'orange et les antiacides ne modifient pas l'absorption. La Cmax est en moyenne de 2,16 µg/ml, atteint au bout de 1h en général. Dans l'étude de Grumbach et coll, l'éthionamide a prouvé une efficacité in vitro sur *Mycobacterium tuberculosis* plus importante que la SM, mais moins importante que l'INH.

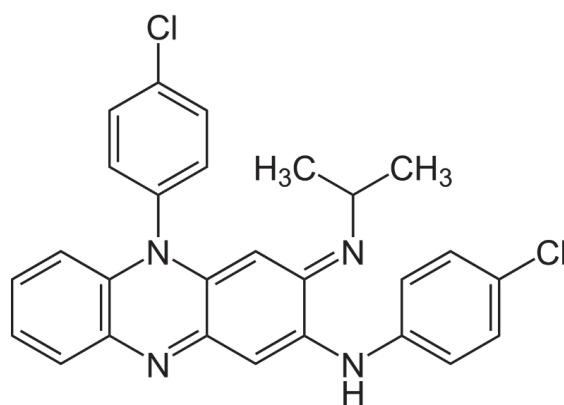
La posologie recommandée de l'éthionamide est de 15-20 mg/kg par jour, sans dépasser 1 g/jour, en 2 prises par jour. Les posologies sont identiques chez l'enfant. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 30 %. La métabolisation de l'éthionamide se fait au niveau hépatique. La demi-vie varie de 2 à 3 heures. L'élimination est rénale, sous forme métabolisé dans 99 %. La mutation des gènes ethA et ethR est associée à une résistance de la souche à l'éthionamide. La CMI critique de *Mycobacterium tuberculosis* pour l'éthionamide est de 1 mg/L. A l'heure actuelle, 6 métabolites ont été décrits, dont le sulphoxide-ethionamide, métabolite actif. L'éthionamide a une activité bactériostatique envers les bacilles intra et extracellulaires.

Le principal mécanisme de résistance à l'éthionamide est la mutation du promoteur du gène inhA, conférant soit une altération de la cible, soit une surexpression de l'enzyme. La mutation des gènes ethA et ethR constituent la 2ème modalité de résistance. D'autres mécanismes de résistance ont été décrits.

L'éthionamide est disponible en comprimés de 250 mg.

2.4.6. Clofazimine ⁵⁴⁸

Figure 112 : structure moléculaire de la clofazimine



La clofazimine (CLF) est un antibiotique de la famille des rimiophenazines, découvert en 1957 par une équipe irlandaise ⁵⁴⁹. Son nom commercial est le Lamprène®. A la base un traitement antilépreux, son utilisation a petit à petit disparu, du fait d'une toxicité importante, et du développement d'autres molécules plus efficaces. Le mécanisme d'action n'est pas tout à fait compris, mais il semble qu'il existe plusieurs cibles. L'une des principales explications a été décrit par Yano et coll dans les années 1970 ⁵⁵⁰. La CLF entre en compétition avec la ménaquinone pour l'acceptation des électrons, au niveau de 2 réductases, à l'origine de la production de composés réactifs oxygénés, tel le superoxyde ou bien le peroxide d'hydrogène. D'autres mécanismes d'action, moins bien compris, ont été décrits, expliquant notamment le maintien de l'efficacité de la CLF en condition pauvre en oxygène et en présence d'agents anti-oxydants ^{551,552}. La perturbation de la membrane bactérienne semble être l'autre mécanisme, de par ses propriétés cationiques et amphiphiles ^{553,554}.

Le spectre de la CLF est large, actif aussi bien sur les bactéries Gram positif, les parasites tels que *Plasmodium falciparum*, *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi*, *Babesia*, ainsi que *Candida albicans* ⁵⁵⁵. Les bactéries Gram négatifs sont naturellement résistantes à la clofazimine.

Bien que son activité in vitro soit excellente ⁵⁵⁶, la CLF n'est pas considérée comme un antituberculeux majeur, eu égard à une activité in vivo médiocre. La biodisponibilité est variable, variant de 45 à 62 %. La prise à jeun est associée à une Cmax plus faible et un Tmax décalé. A cause de sa lipophilicité, sa distribution suit les tissus riches en tissu graisseux, et des taux sériques relativement faibles, de l'ordre de 0,7 à 1 mg/L. Malgré cela, la clofazimine diffuse très mal dans le caséum des granulomes, alors qu'elle diffuse très bien dans la périphérie des granulomes, ce qui n'en fait pas un antituberculeux stérilisateur ⁵⁵⁷. La demi-vie de la CLF est très longue, de l'ordre de 70h, et la concentration se stabilise après 1 mois de traitement. La CMI de *Mycobacterium tuberculosis* à la clofazimine est entre 0,12 et 0,25 µg/L en moyenne, et la CMI critique est de 1 µg/L. Aucune souche spontanément résistante à la clofazimine n'a été décrite dans la littérature. Il semble que le taux de mutation de MTB à l'exposition à la CLF soit très faible, de l'ordre de 10⁻²⁶ CFU/ml ⁵⁵⁸. L'étude in vitro de

souches résistantes à la CLF a montré que la mutation du gène *rv0678* était retrouvée dans 97 %. Ce gène régule l'expression du gène *mmpS5-MmpL5*, qui code pour une pompe à efflux. La mutation du gène est à l'origine d'une surproduction de la pompe efflux ⁵⁵⁹. D'autres mutations associées à la résistance de MTB à la CLF ont été mises en évidence (*rv1979c*, *rv2535c*), sans mutation du gène *rv0678* ⁵⁶⁰.

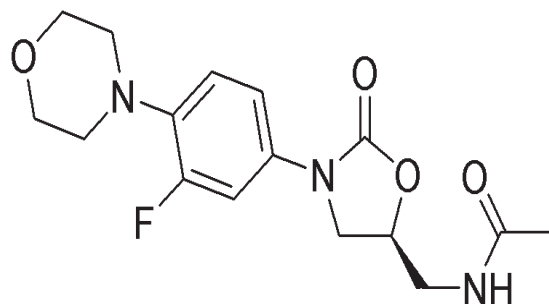
Les principaux effets secondaires sont une coloration brune de la peau et des téguments, gastro-intestinaux (douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhées). Un infarctus splénique, une occlusion intestinale, des saignements ont également été décrits. Il ne semble pas diffuser de manière optimale dans le liquide cérébro-rachidien ⁵⁶¹.

La clofazimine est associée aux régimes thérapeutiques des tuberculoses à bacilles multirésistants. Le schéma le plus efficace employant la clofazimine est le schéma court, dit schéma de Bangladesh ⁵⁶², comprenant la gatifloxacine, la clofazimine, l'éthambutol, le pyrazinamide, le prothionamide, la kanamycine et de fortes doses d'isoniazide durant les 4 premiers mois, puis une phase d'entretien de 5 mois comprenant gatifloxacine, clofazimine, éthambutol et pyrazinamide. Ce schéma est associé à des taux de stérilisation des expectorations et, surtout, à des taux de rechute très faibles. Il semble que la clofazimine ait un rôle clé dans le maintien de la réponse thérapeutique au long terme, par une demi-vie très longue. D'autres schémas comprenant la clofazimine ont été décrits dans la littérature ⁵⁶³, avec des taux de réussite plus faibles.

Le Lamprène® est disponible en comprimés de 100 mg.

2.4.7. Linézolide

Figure 113 : structure moléculaire du linézolide



Le linézolide est un antibiotique de la classe des oxazolidinones, dont l'activité est bactériostatique. Son nom commercial est le ZYVOXID. Développé à la base en tant qu'inhibiteurs de la monoamine oxydase pour le traitement de la dépression, son activité antibactérienne a été découverte secondairement par des scientifiques de l'entreprise Dupont de Nemours à la fin des années 1970, puis modifiée. Il est actif *in vitro* sur les bacilles Gram positif et certaines bactéries anaérobies Gram positif comme *Clostridium perfringens* et *Peptostreptococcus*. Les bactéries Gram négatifs sont naturellement résistants, par efflux du LNZ. Bien qu'*in vitro*, le linézolide montre une efficacité contre certaines bactéries intra-cellulaires (*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*), leur efficacité *in vivo* n'est pas démontrée.

Le mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse protéique par liaison à l'ARN 23s de la sous-unité 50s du ribosome, empêchant la formation du complexe d'initiation 70s et, ainsi, la traduction des ARN messagers.

La biodisponibilité du LNZ est excellente, avoisinant les 100 %. L'alimentation ne modifie pas la biodisponibilité. La forme en comprimés et la forme buvable ont les mêmes propriétés pharmacocinétiques. Le pic plasmatique est atteint 2h après administration, de 15 à 21 mg/L. L'état d'équilibre est atteint après 2 jours de traitement. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %. Le LNZ est transformé en 2 métabolites par oxydation du noyau morpholine, l'acide amino-éthoxyacétique et l'hydroxyéthyle de glycine. Le LNZ est éliminé au niveau rénal, sous forme inchangé dans 50 %, le reste sont les métabolites. La demi-vie du linézolide est de 5 à 7 h environ. L'insuffisance hépatique ne modifierait pas les taux sériques de LNZ. L'insuffisance rénale majore la concentration sérique des métabolites, mais pas celui du LNZ. Le paramètre reflétant l'efficacité du LNZ est T > CMI. L'effet post-antibiotique du LNZ est de l'ordre de 5 h.

Le LNZ est recommandé depuis 2006 par l'OMS dans le traitement de la tuberculose multi-résistante. En effet, il a montré une efficacité contre MTB sensibles et résistantes aux antituberculeux *in vitro* et *in vivo* ⁵⁶⁴.

2.4.8. Sutézolide

Le sutézolide est un analogue du linézolide, développé depuis 1996. Il a une activité anti-mycobactérienne meilleure *in vitro*, *in vivo* chez des volontaires sains ⁵⁶⁵, ainsi qu'un meilleur profil de tolérance. En effet, des études chez la souris ont montré une réduction beaucoup plus rapide de l'inoculum par rapport au linézolide, même à des posologies plus faibles. L'association du sutézolide à un régime comprenant les antituberculeux de 1^{ère} intention, ou bien associé à de la moxifloxacine et du pyrazinamide, est associé à une réduction plus rapide de l'inoculum par rapport au même schéma thérapeutique, sans sutézolide ⁵⁶⁶. Il semble que la CMI de MTB

pour le sutézolide soit beaucoup plus basse, de l'ordre de 3.2 fois plus basse ⁵⁶⁷ que le linézolide. De même, une étude menée en 2013, montrait qu'une dose de 600 mg 2/jour chez des volontaires sains n'engendrait pas d'anomalies hématologiques ni neurologiques après 28 jours de traitement. Sa bactéricidie serait même amplifiée en combinaison avec la bédaquiline. La posologie du sutézolide recommandée est de 600 mg 2 fois par jour. Des mutations du gène *rrl* et du gène *rplC* sont associées à une résistance de *Mycobacterium tuberculosis* au sutézolide. Une résistance croisée linézolide-sutézolide a été décrite. Dans un modèle animal d'infection tuberculeuse latente, l'association du sutézolide avec le prétomanide et la bédaquiline montrait d'excellents résultats en termes de réduction de la charge bacillaire ⁵⁶⁸. Son activité stérilisatrice semble être, cependant, beaucoup plus modeste ^{568,569}.

2.4.9. Delpazolide

Le delpazolide (ou LCB01-0371) est un antituberculeux de la classe des oxazolidinones, comme le linézolide et le sutézolide. Il se lie au domaine V de l'ARN23s du ribosome. Il a été synthétisé par les chercheurs d'une société coréenne, LegoChem BioSciences Inc. Il est actif sur les souches multirésistantes, avec une CMI de 0,5 mg/L, et permettait de rattraper un certain nombre de souches résistantes au linézolide ⁵⁷⁰. Par ailleurs, la tolérance semble meilleure que le linézolide, du moins sur 21 jours à posologie de 1200 mg/jour chez des adultes sains ⁵⁷¹. Une étude de phase 2 est en cours d'inclusion (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02836483>).

2.4.10. β -lactamines avec acide clavulanique

Les carbapénèmes sont des antibiotiques de la classe des beta-lactamines, à très large spectre. Ils comprennent actuellement, en France, le méropénème, l'imipénème-cilastine et l'ertapénème. Leur mécanisme d'action, comme toute beta-lactamine, résulte de l'inactivation de la penicillin binding protein (PBP), une transpeptidase impliquée dans la synthèse du peptidoglycane, composant essentiel de la paroi bactérienne. En effet, l'association des peptidoglycanes entre eux, par polymérisation, implique des liaisons covalentes induites par la D,D-transpeptidases, inhibé par la beta-lactamine.

Chez *Mycobacterium tuberculosis*, la majorité des liaisons covalentes entre peptidoglycanes est réalisée par la L,D-transpeptidase, également inhibé par les carbapénèmes.

L'utilisation des carbapénèmes, globalement celle des β -lactamines, dans la tuberculose a longtemps été

négligée, de par l'hydrolyse rapide du noyau beta-lactame par la β -lactamase de classe A, BlaC, notion décrite depuis la fin des années 1940⁵⁷². Cependant, l'addition d'acide clavulanique, inhibant la β -lactamase, permet de restaurer l'activité au carbapénème.

La CMI de l'imipénème vis à vis de MTB varie de 2 mg/L à 32 mg/L sans acide clavulanique, l'addition de celui-ci permet de diminuer la CMI de 0,16 à 32 mg/L. En ce qui concerne le méropénème, la CMI vis à vis de MTB varie de 1 à 32 mg/L, et descend jusqu'à 0.063 mg/L en présence d'acide clavulanique. L'activité du méropénème est bactéricide comme le montre cette étude chez la souris⁵⁷³. Des études in vitro ont montré leur efficacité sur les bacilles non répliquants de la souche de référence H37Rv. Concernant l'ertapénème, les études in vivo, chez la souris, ont montré une CMI vis à vis de MTB de l'ordre de 16 mg/L, 4 mg/L en présence d'acide clavulanique⁵⁷⁴. Dans une étude plus récente, in vitro, une CMI de 0.6 mg/L était retrouvé. Il semble que la CMI critique pour une posologie de 2g en intraveineux, selon un modèle mathématique, soit de 2 mg/L.

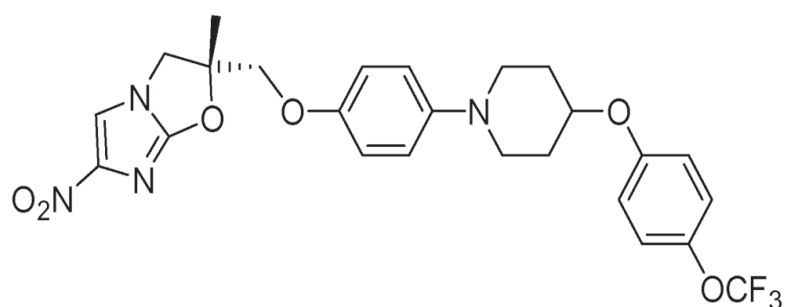
Il n'existe, actuellement, aucun essai thérapeutique dans la tuberculose concernant les carbapénèmes. Deux larges séries rétrospectives, l'une de 84 patients utilisant l'imipénème, et l'autre de 96 patients utilisant le méropénème, montrait une bonne efficacité en terme de négativation de l'examen direct, des cultures et du taux de succès avec, de meilleurs résultats pour le méropénème, chez des patients ayant une tuberculose MDR/XDR⁵⁷⁵, avec des taux d'effets secondaires acceptables (5 à 6%) pour des durées de traitement pour l'imipénème de 187 jours en moyenne (60-428 jours) et de 85 jours pour le méropénème (49-156 jours). Cependant, aucun carbapénème ne semble préféré dans la constitution d'un schéma thérapeutique, chacun ayant des avantages et des inconvénients.

Il existe, actuellement, aucune association commercialisée de carbapénème avec l'acide clavulanique. Les schémas thérapeutiques utilisent donc l'amoxicilline-acide clavulanique en association, ce qui peut engendrer des troubles gastro-intestinaux. Les posologies de méropénème utilisées dans les études publiées étaient en général de 1 à 2g 3/jour, avec une majorité de 2 g 3/jour ; celle d'imipénème était de 500 mg 4/jour^{575,576} à 1g 2/jour⁵⁷⁷ ; celle de l'ertapénème était de 1g 1/jour^{575,578}.

La question à résoudre est la possibilité de sélection microbienne intestinale due à des traitements prolongés.

2.4.11. Délamanide⁵⁷⁹

Figure 114 : structure moléculaire du délamanide



Le délamanide est un antituberculeux développé par les scientifiques de la firme Otsuka. Son nom commercial est le DELTYBA®. Sa dénomination initiale fut OPC-67683. Il fait partie de la famille des nitroimidazole.

Son spectre d'activité est étroit. Il est actif sur les souches de *Mycobacterium tuberculosis* ainsi que sur certaines souches de mycobactéries non tuberculeuses, principalement celles à croissance lente comme *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium marinum*. Il agit en inhibant la synthèse de l'acide mycolique, plus spécifiquement l'acide méthoxy-mycolique et l'acide kéto-mycolique, dans une moindre mesure l'acide α -mycolique. L'inhibition de ces acides mycoliques désorganise la paroi mycobactérienne, ce qui induit la mort de la bactérie. Etant une prodrogue, elle est activée par une nitro-réductase dépendante de la déazaflavine (F-420). La résistance de *Mycobacterium tuberculosis* au délamanide résulterait de la mutation des gènes suivants : *ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB* et *fbiC*. Les gènes *fbiA*, *fbiB* et *fbiC* codent pour la protéine F-420, alors que le gène *Fgd1* code pour la glucose-6-phosphate dehydrogenase, nécessaire au mécanisme redox de la nitroréductase. Enfin, le gène *ddn* code pour la nitroréductase elle-même.

En ce qui concerne la pharmacocinétique, le délamanide est très fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99.5%). La biodisponibilité est médiocre chez l'humain, de l'ordre de 25 à 47%. Elle est améliorée par la prise alimentaire, avec des taux sériques 2,7 fois supérieurs par rapport à une prise à jeun. Le délamanide, in vitro, a un métabolisme non hépatique prédominant, par l'albumine, et, dans une moindre mesure, par le cytochrome P 450. Ce n'est pas un inducteur ni un inhibiteur enzymatique. Les données de distribution sont uniquement animales ; elles montrent une diffusion excellente dans de nombreux tissus, dont le SNC. L'élimination se fait essentiellement via les selles.

La CMI in vitro du délamanide vis à vis de MTB a été déterminée pour la première fois en 2006. Elle était de 0.006 à 0.024 $\mu\text{g/ml}$ dans un mélange de 67 souches sensibles ou résistantes. Les études les plus récentes retrouvent généralement des CMI de 0.001 à 0.006 $\mu\text{g/ml}$. La concentration critique actuellement reconnue est de 0,2 $\mu\text{g/L}$.

Le délamanide, in vitro, a une activité bactéricide ainsi que stérilisatrice, active sur les bacilles quiescents⁵⁸⁰. Il est également actif, in vitro, sur les bacilles intracellulaires. Les propriétés bactéricides du délamanide ont été étudiées par Diacon⁵⁸¹. L'EBA est très modéré, de l'ordre de 0,04 dans les 14 premiers jours (versus 0.147 pour le schéma RHZE). Il n'y avait pas d'effet dose-dépendant, cependant l'EBA était plus significatif pour les posologies de 200 mg, 300 mg et 400 mg que pour 100 mg/jour. Par la suite, la posologie de 100 mg 2/jour a été utilisé dans les études ultérieures.

Les études de phase 2 retrouvaient des résultats favorables à l'utilisation du délamanide en termes de conversion de la culture des expectorations, de taux de guérison et de mortalité. Il existe actuellement une seule étude de phase III sur le délamanide⁵⁸², contre placebo, multicentrique internationale, chez 511 patients ayant une tuberculose MDR, traités par un schéma optimisé, avec une stérilisation des cultures d'expectorations pas meilleure que le placebo.

Les principaux effets secondaires sont digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), des céphalées et un allongement de l'intervalle QTc. L'élévation moyenne du QTc était de 12 ms pour une posologie de 100 mg 2/jour, et atteignait un maximum à 8 semaines, et était réversible à l'arrêt du traitement⁵⁸³.

Les études pédiatriques ont montré qu'une posologie identique à celle des adultes pour les enfants > 12 ans, qu'une posologie de 50 mg 2/jour pour les enfants de 6 à 11 ans, retrouvaient des caractéristiques pharmacocinétiques comparables, avec une bonne tolérance à 6 mois de traitement⁵⁸⁴.

Le Delyba est disponible sous forme de comprimés de 50 mg.

2.4.12. Prétomanide

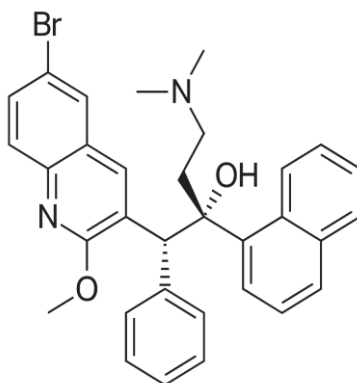
Le prétomanide est un autre médicament de la classe des nitro-imidazoles, comme le délamanide. Son nom de synthèse est le PA-824. Il a été développé par l'organisme TB Alliance, une association à but non lucratif ayant pour objectif le développement plus rapide d'antituberculeux efficaces et abordables. C'est une prodrogue, activé par la nitroréductase dépendante de la déazaflavine (Ddn), formant la des-nitroimidazole, ce qui inhibe la synthèse de la paroi mycobactérienne. Il est efficace à la fois sur les bacilles répliquants et sur les bacilles non répliquants^{585,586}. Il semblerait moins efficace in vitro que le délamanide sur les souches multi et ultra résistantes de *Mycobacterium tuberculosis*⁵⁸⁷. Tout comme le délamanide, il a pour effet indésirable une élévation de l'intervalle QTc⁵⁸⁸. Il a été récemment approuvé par la Food and Drug Administration, suite aux résultats impressionnants d'une étude où, intégré dans une thérapie de 6 mois incluant la bédaquiline et le linézolide, un

taux de guérison de 89% de tuberculoses à bacilles ultra-résistants où de tuberculoses à bacilles multi résistantes en échec thérapeutique ⁵⁸⁹.

2.4.13. Bédaquiline ⁵⁹⁰

La bédaquiline est un antibiotique de la famille des diarylquinolines. Son nom commercial est le SIRTURO®. Elle agit en inhibant spécifiquement la pompe à protons de l'adénosine 5'-triphosphate synthase (ATP synthase) mycobactérienne. Elle est spécifique de l'ATP synthase mycobactérienne avec une affinité > 20 000 fois par rapport à l'ATP synthase cellulaire. Elle est active aussi bien sur les bacilles en répliation ainsi que sur les bacilles quiescents. La CMI des souches de *Mycobacterium tuberculosis* sont comprises entre < 0,008 et 0,12 mg/L. Le seuil épidémiologique est de 0,25 mg/L.

Figure 115 : structure moléculaire de la bédaquiline



La posologie recommandée est de 400 mg par jour les 2 premières semaines, puis ensuite 200 mg 3 fois par semaine (2 fois 100 mg par jour) jusqu'à la fin du 6^{ème} mois. La bédaquiline a été approuvée par la FDA en 12/2012 et par la HAS en 07/2015, à la suite de 2 études de phase 2b, dont une contrôlée, retrouvant un délai plus court de la négativation de la culture des expectorations chez les cas MDR et/ou pré-XDR et/ou XDR, traités par bédaquiline ^{591,592}.

Le pic plasmatique est atteint entre 5 à 7 h après la prise médicamenteuse. Pour 400 mg de bédaquiline, le pic plasmatique est de 5.5 µg/ml. La prise alimentaire augmente la biodisponibilité de 2 fois par rapport à la prise à jeun. La liaison aux protéines est de > 99.9%. Il diffuse bien dans l'ensemble des tissus, sauf au niveau cérébro-

méningé. Il est métabolisé au niveau hépatique par la CYP3A4, en un métabolite, la N-monodesmethyl ou M2. Ce métabolite est 4 à 6 fois moins actif que la bédaquiline en elle-même envers *Mycobacterium tuberculosis*. Ce métabolite est lui-même métabolisé en N-didesmethyl ou M3, par méthylation. Ces métabolites sont responsables d'un effet cytotoxique par induction de la phospholipidogenèse, processus à l'origine d'une accumulation de phospholipides dans le lysosome et d'une toxicité tissulaire, notamment hépatique. La bédaquiline n'a aucune influence sur le métabolisme du CYP 3A4. La rifampicine et ses dérivés induisent une diminution du taux plasmatique de bédaquiline. Il ne semblerait pas y avoir d'interactions significatives entre la bédaquiline et les autres antituberculeux de 1^{ère} intention, ainsi qu'avec les fluoroquinolones ⁵⁹³. Elle est éliminée principalement par les selles. L'élimination rénale est insignifiante. Cependant, il semble que l'insuffisance rénale sévère (< 30 ml/min/m²) ou terminale soit associée à une augmentation des concentrations de la bédaquiline. L'insuffisance hépatique légère à modéré (Child Pugh B) ne semble pas avoir d'impact trop important sur la concentration en bédaquiline. La demi-vie de la bédaquiline est de l'ordre de 5,5 mois, probablement par un long relargage tissulaire sur la durée. Cela a posé des questions éthiques lors de son autorisation vue la persistance probable des effets indésirables malgré l'arrêt du médicament. Les principaux effets secondaires étaient les nausées, les arthralgies, les céphalées, les vomissements, les vertiges. L'allongement de l'espace QTc et l'augmentation des transaminases étaient les effets les plus graves. Il existe un effet additif médicamenteux à l'allongement de l'intervalle QTc, notamment quand en association avec la clofazimine. De ce fait, il est recommandé d'arrêter le traitement en cas d'arythmie ventriculaire ou bien d'un intervalle QTc > 500 ms. Il n'y a pas d'interaction entre la bédaquiline et les autres antituberculeux (isoniazide, pyrazinamide, éthambutol, fluoroquinolones).

2.4.14. Autres nouveaux anti-tuberculeux

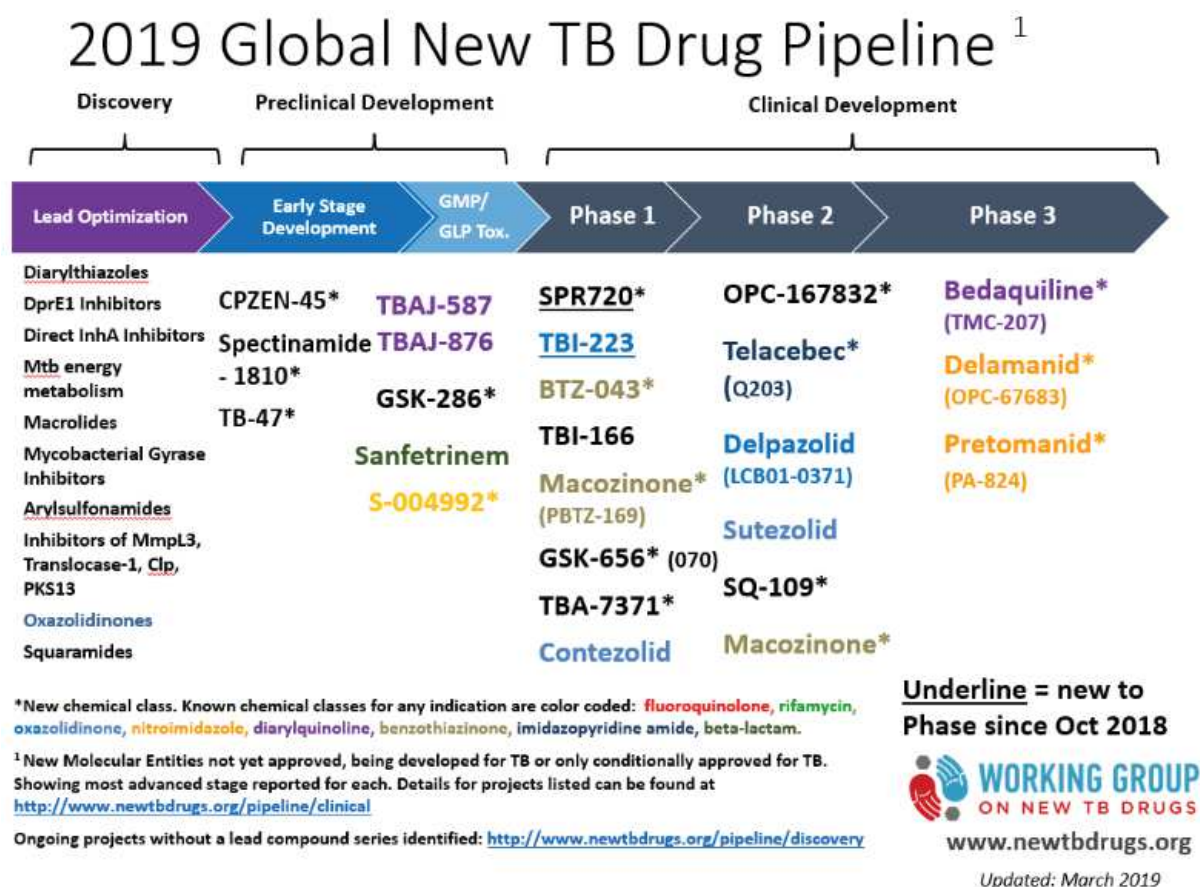
Le **macozinone** (PBTZ169) est un médicament antituberculeux de la classe des piperazinobenzothiazinone (PBTZ). Sa cible est l'enzyme DrpE1, impliqué dans la synthèse du decaprenyl phosphoryl β D arabinose (DPA), qu'il inhibe de manière covalente. Le DPA est le précurseur de l'arabinose pour la production de l'arabinogalactane et du lipoarabinomannane, composants de la membrane cellulaire. Cette enzyme se situe au niveau de l'espace périplasmique et son absence ne permet pas la survie du bacille. La découverte du macozinone date de la fin des années 2000 ⁵⁹⁴. Ses propriétés anti-mycobactériennes in vitro sont exceptionnelles, avec une CMI inférieure à 0,0005 µg/ml, sans activité sur les autres bactéries ⁵⁹⁵. Il ne présente

pas, in vitro, d'interaction médicamenteuse avec les autres antituberculeux et il présente une synergie avec la clofazimine, la bédaquiline, le délamanide et le sutézolide ⁵⁹⁶. Il présente, in vitro également, un effet additif avec l'isoniazide, la moxifloxacine et la rifampicine ⁵⁹⁷. Le macozinone est en cours d'essai de phase 2 actuellement.

Le **SQ109** est le 1,2-ethylenediamine. Il cible, entre autres, la MmpL3, enzyme impliqué dans la synthèse des acides mycoliques. C'est un antituberculeux qui fut conçu et choisi au début des années 2000, par les chercheurs de la société Sequella Incorporation, à partir de la structure de l'éthambutol. Le but était de développer une molécule plus efficace et moins toxique que l'éthambutol. Sa bactéricidie in vitro est excellente, avec des CMI allant de < 0,2 µg/ml à 0,8 µg/ml, aussi bien sur les souches sensibles que multirésistantes. Il agit aussi bien au niveau intracellulaire qu'extracellulaire. Son taux de mutagenèse est très faible, de l'ordre de $2 \cdot 10^{-11}$. Il est actif sur les souches EMB résistantes et est actif sur les bacilles quiescents ^{598,599}. Son intérêt est principalement en combinaison avec le schéma thérapeutique standard. Une étude de phase 2 ne mettait en évidence aucune activité seule mais, associé à la rifampicine, une franche diminution de la charge bacillaire ⁶⁰⁰. Le SQ109 est aussi actif sur d'autres pathogènes qui n'ont rien à voir avec les mycobactéries, comme *Helicobacter pylori*, *Trypanosoma cruzi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans* et *Plasmodium falciparum*, indiquant que cet antituberculeux a d'autre cible que le MmpL3, non présente chez ces pathogènes. L'une des cibles identifiée est la synthèse de la ménaquinone, cette enzyme de la chaîne respiratoire ⁶⁰¹. Deux études de phase 2 ont été menées avec succès, concernant des tuberculoses sensibles en Afrique ⁶⁰² et des tuberculoses multirésistantes en Russie ⁶⁰³.

Le **Q203**, appelé Télacebec, est un antituberculeux de la classe des imidazopyridines et dont la cible est le cytochrome bc1 complex, composant de la chaîne respiratoire. Il a été découvert au début des années 2010 par les chercheurs d'une société coréenne, Qurient Therapeutics. Il est actif in vitro sur les souches sensibles et multirésistantes, aussi bien en intracellulaire qu'en extracellulaire, sur les bacilles actifs et quiescents, sans impact sur les cellules humaines, avec des CMI respectivement de 2,7 nM en extracellulaire et de 0,28 nM en intracellulaire ⁶⁰⁴. Le Q203 est une molécule hautement lipophile, avec une forte liaison aux protéines sériques. Les études in vitro montrent également un probable faible risque d'interaction médicamenteuse ⁶⁰⁵. Il est sensible à l'efflux actif du bacille, constituant un mécanisme de résistance ⁶⁰⁶. L'antituberculeux est en cours d'essai de phase 2 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03563599>).

Figure 116 : nouveaux antituberculeux en cours d'étude, mise à jour en mars 2019.



3. Tuberculose et chirurgie ⁶⁰⁷

Le développement de la chirurgie thoracique est intimement lié à celui de la connaissance de la tuberculose. Depuis que l'on sait que le bacille de Koch a un métabolisme aérobie privilégié, diverses techniques ont été développées pour traiter cette maladie, à une époque la chimiothérapie antituberculeuse n'était pas encore disponible (cf. chapitre sur l'histoire des traitements). Ainsi, jusqu'à l'après 2^{ème} guerre mondiale, la thoracoplastie, le pneumothorax thérapeutique, les plombages pleuraux, les pneumopéritoines et la neurolyse vague ont contribué, en partie, au déclin de l'incidence de la tuberculose dans la 1^{ère} moitié du 20^{ème} siècle. La plupart des techniques chirurgicales thoraciques actuelles étaient, à la base, développées pour la prise en charge de la tuberculose, notamment les résections pulmonaires, la thoracoscopie ⁶⁰⁸. Depuis la quadrithérapie antituberculeuse et les succès qu'on lui connaît, la chirurgie n'a plus qu'une place limitée dans la prise en charge thérapeutique.

3.1. La chirurgie pour le diagnostic de tuberculose

La chirurgie est envisagée en cas de manifestations cliniques et radiologiques compatibles avec une tuberculose, mais dont les explorations non ou peu invasives n'ont pas permis de faire un diagnostic positif.

3.1.1. Les lésions pulmonaires

Deux situations se présente : ou bien la lésion (tuberculome) est considérée comme un cancer est opérée sans preuve initiale, c'est l'anatomopathologie qui pose alors le diagnostic. Ou bien le tuberculome voire des lésions tuberculeuses excavées étendues posent un problème de stérilisation des lésions à bacilles multirésistants et justifient la résection pulmonaire correspondante.

Le principe général est de réaliser une intervention la plus économique possible, après plusieurs mois de traitement antituberculeux s'il s'agit d'une forme multirésistants.

3.1.2. Les lésions pleurales

Il arrive fréquemment qu'une pleurésie suspecte d'être tuberculeuse ne soit pas documentée. Dans cette situation, plusieurs solutions s'offrent au clinicien. Les biopsies percutanées de la plèvre, « à l'aveugle », à l'aiguille d'Abrams, sont réalisables par le médecin et peu invasive, mais leur rendement est médiocre, de l'ordre de 50 à 75% dans le meilleur des cas ⁶⁰⁹. La vidéothoroscopie permet de porter le diagnostic de tuberculose ou d'une autre cause.

3.1.3. Les lésions ganglionnaires

La chirurgie ou l'échoendoscopie sont ici réalisées dans un but diagnostique.

Les adénopathies hilaires sont accessibles uniquement par thoracotomie ou par vidéo-thoroscopie.

L'inflammation de ces ganglions entraîne fréquemment des adhésions avec le parenchyme pulmonaire et les vaisseaux hilaires. Les ganglions médiastinaux peuvent être approchés par voie chirurgicale cervicale ou par voie transthoracique, la technique permettant l'exploration des adénopathies médiastinales est alors appelée

médiastinoscopie. Par voie endoscopique transbronchique ou bien par écho-endoscopie bronchique, les ganglions les plus facilement accessibles sont les ganglions 1, 2 et 4 de part et d'autre de la trachée, ainsi que le ganglion 7 souscarénaire.

3.2. La chirurgie pour le traitement de la tuberculose

La chirurgie à but thérapeutique est indiquée pour la tuberculose à bacilles multirésistants, ou pour traiter les complications d'une tuberculose destructrice.

Dans la tuberculose multi résistante, du fait d'un taux de guérison bien inférieur à la tuberculose sensible, la chirurgie peut permettre d'avoir de meilleurs résultats. Cela nécessite une atteinte localisée prédominante et une capacité cardiopulmonaire suffisante pour subir une intervention chirurgicale et compatible avec une qualité de vie suffisante en post opératoire. Les résultats thérapeutiques de la chirurgie en association avec l'antibiothérapie anti tuberculeuse dans la tuberculose résistante sont encourageants, bien qu'il n'existe, à l'heure actuelle, aucun essai thérapeutique contrôlé randomisé sur le sujet ^{610,611}. Le but est de réduire la charge bacillaire et ainsi de réduire la contagiosité, accélérer la guérison et prévenir une auto-contamination, notamment d'autres lobes pulmonaires, enfin d'éviter la survenue de résistances supplémentaires. Les patients aux réserves pulmonaires fonctionnelles faibles, dénutris, les souches résistantes aux fluoroquinolones, une résistance primaire de la souche, la survenue d'une hémoptysie en préopératoire sont des facteurs de risque de complications post opératoires ⁶¹². Des lésions tuberculeuses étendues, sans prédominance particulière, sont aussi associées à un moins bon pronostic post opératoire. La chirurgie ne saurait être efficace sans un traitement anti tuberculeux considéré comme efficace. La cicatrisation des bords réséqués et des sutures ne peut se faire dans de bonnes conditions si la maladie est active et extensive. Ainsi, la décision d'opérer un patient pour une tuberculose résistante doit être prise au cours d'une réunion multidisciplinaire, impliquant le chirurgien, l'anesthésiste, le médecin en charge du patient, le radiologue, le microbiologiste. La résection pulmonaire peut être une lobectomie, une double lobectomie, voir une pneumonectomie. L'inflammation causée par la tuberculose engendre souvent des adhérences aux structures environnantes, notamment aux vaisseaux hilaires, rendant la chirurgie complexe. Une thoracotomie postéro-latérale est généralement choisie mais, de plus en plus, la vidéo-thoracoscopie est privilégiée. La vidéo-thoracoscopie, technique endoscopique chirurgicale, est moins traumatique que la thoracotomie, entraîne moins de complications post-opératoires. Le taux de mortalité de la chirurgie de la tuberculose est de moins de 5% et le taux de complication post opératoire varie de 9 à 26%, en

fonction des séries. La complication la plus fréquente est le pneumothorax post opératoire, issu de l'adhésiolyse pleurale, le poumon tuberculeux ayant bien souvent une baisse de compliance. La fistule bronchopleurale est la complication la plus redoutée. Elle signifie le plus souvent la rupture post opératoire du moignon bronchique.

3.3. La chirurgie pour les bronchectasies séquellaires

Les bronchectasies séquellaires de tuberculose peuvent être à l'origine de mycétomes et d'hémoptysies. La chirurgie peut être proposée en cas de complication grave ou de récurrences fréquentes, ou quand le traitement médical ne suffit plus. En ce qui concerne l'hémoptysie, la chirurgie doit être réglée afin de limiter les complications post opératoires, mais elle peut être réalisée en urgence. Le lieu précis de saignement doit être identifié par scanner ± par endoscopie bronchique ± angiographie afin de pouvoir réséquer uniquement la partie pulmonaire responsable. L'artériembolisation bronchique doit être privilégiée lorsqu'elle est disponible. La chirurgie ne doit être envisagée qu'en dernier recours, qu'en cas d'inefficacité de la radiologie interventionnelle vasculaire, ou lorsque celle-ci n'est pas disponible, car celle-ci est grevée d'un pronostic moins bon à la suite de l'intervention. En ce qui concerne les complications infectieuses, la chirurgie doit être envisagée en cas d'une bronchorrhée non jugulée par le traitement médical seul, en cas d'infection fongique non ou mal contrôlée par le traitement médical ou lorsque celui-ci est mal tolérée : les lésions bronchectasiques doivent être circonscrites à une région anatomique précise.

Généralement, une lobectomie est réalisée. Cette chirurgie est à haut risque de morbidité, du fait d'adhésions pleurales en raison de l'inflammation chronique causée par les bronchectasies. Malgré cela, cette chirurgie est une intervention sûre et efficace.

3.4. La chirurgie en cas d'hémoptysie massive

L'hémoptysie massive peut survenir au cours d'une tuberculose pulmonaire active, mais elle est plus souvent le fait des bronchectasies post tuberculeuses. La chirurgie d'urgence dans l'hémoptysie massive doit être considérée comme la dernière option thérapeutique. Elle est associée à une morbidité et une mortalité post opératoire importante⁶¹³.

3.5. La chirurgie des complications tuberculeuses pleurales

L'infection tuberculeuse pleurale évolue selon différents stades, allant de la pleurésie exsudative, de l'empyème fibrinopurulent au fibrothorax, stade évolué de l'inflammation.

La pleurésie exsudative ne nécessite pas d'intervention chirurgicale. Un traitement médical bien conduit, ± associé à un drainage thoracique, permet d'obtenir la guérison du patient au prix de séquelles minimales.

L'empyème fibrinopurulent est caractérisé par un liquide purulent épais, associé à des adhérences fibreuses pleurales. Le traitement antibiotique est généralement insuffisant car il pénètre mal dans la région infectée. Le drainage thoracique est indispensable. En cas d'adhérences trop importantes, ne permettant pas un drainage complet, une adhésiolyse chirurgicale est recommandée, afin de prévenir l'évolution vers le fibrothorax.

Le fibrothorax ne contient presque plus de pus. A la place, on retrouve une couche fibreuse très épaisse et dense entourant le poumon. Cette couche peut entraîner une restriction pulmonaire à l'origine d'une insuffisance respiratoire. Une décortication pleurale chirurgicale est le traitement, mais c'est une intervention complexe, à haut risque de complications. La vidéo-thoracoscopie est limitée en cas de nombreuses adhérences pour réaliser ces interventions. L'un des risques de ce genre d'intervention est la survenue de fistule pariéto-pleurale.

4. Les schémas thérapeutiques

La conformité au régime thérapeutique standard est systématiquement évaluée par le CLAT.

4.1. But du traitement

Le but du traitement anti tuberculeux est de guérir le patient et de limiter sa contagiosité. Ainsi, le bénéfice est à la fois individuel et collectif. La diminution de la contagiosité passe par une réduction rapide du nombre de bacilles à métabolisme rapide. La guérison et l'absence de rechute est conditionnée par l'élimination des bacilles persistants à croissance lente. Enfin, un traitement bien conduit doit mener à un risque de multi résistance secondaire infime. Cela repose sur une multi thérapie, cela afin de minimiser le risque de résistance, et de pouvoir éviter le risque de rechute.

La décision de commencer un traitement anti tuberculeux repose sur un faisceau d'argument : présomption clinique, radiographique, anatomopathologique ou preuve microbiologique. La forte suspicion clinique, même

sans preuve microbiologique, peut justifier en soi le début d'un traitement antituberculeux. Cette situation se rencontre souvent chez les enfants par exemple, où les formes sont généralement pauci bacillaires.

La plupart des pays à haut revenus, et à faible incidence bien souvent, du fait des conséquences sanitaires de cette maladie, disposent d'agences de lutte contre la tuberculose.

4.2. Schéma recommandé

Les schémas recommandés pour traiter une tuberculose à bacille sensible ou suspecté de l'être sont issus des recommandations françaises, datant de 2004 ⁶¹⁴, et des recommandations américaines, datant de 2016 ⁶¹⁵. Il comprend une phase intensive de 2 mois d'une quadrithérapie associant l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide, suivi d'une phase de consolidation de 4 mois d'une bithérapie constitué de l'isoniazide et de la rifampicine. L'éthambutol fait partie de la quadrithérapie initiale en raison d'un nombre non négligeable de souche résistante à l'isoniazide et de la forte charge bacillaire initiale, ce qui prévient le risque d'une résistance ajoutée, notamment à la rifampicine. L'éthambutol peut être arrêté dès lors que l'antibiogramme phénotypique ne retrouve pas de résistance à l'isoniazide et la rifampicine. Le traitement doit être pris une fois par jour pendant toute la durée du traitement. La supervision du traitement, 5 fois par semaine, voir 3 fois par semaine, bien que décrit, n'est pas systématiquement recommandée. Mais elle est préconisée dans certaines situations, notamment dans les pays dont le système sanitaire n'est pas bien développé (schéma DOTS). La vitamine B6 ou pyridoxine est adjointe au traitement en cas de risque de neuropathie : les femmes enceintes, les femmes qui allaitent, les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine, les patients diabétiques, les patients alcooliques chroniques, les patients dénutris, les patients ayant une insuffisance rénale chronique, et les patients très âgés ^{616,617}.

Afin de réduire le risque de rechute, le traitement d'entretien peut être allongé de 3 mois pour les patients ayant une forme caverneuse initiale ou lors du suivi, ou lorsque la culture des prélèvements reste positive à la fin de la phase intensive.

4.3. Autres schémas

Le schéma de prise 3 fois par semaine a montré un taux d'échec thérapeutique, de rechute et de résistance acquise plus élevé que le schéma standard journalier ^{618,619}. Le risque de mauvais pronostic était associé à une

coinfection par le VIH, les maladies cavitaires, et les maladies à bacilles multirésistants. Il est strictement indiqué en cas d'absence de coinfection VIH, de maladie non cavitaire, et à bacille sensible, et pas en première intention, uniquement quand le schéma journalier n'est pas faisable ou mal toléré, mais n'est pas utilisé en France.

Le schéma de prise 2 fois par semaine pendant la phase de consolidation a été étudié dans plusieurs essais ⁶¹⁸. Il fait partie des recommandations américaines de prise en charge de la tuberculose. Il est clair que le schéma journalier est le plus susceptible de remplir les objectifs du traitement mais, en cas de choix de schéma intermittent, le schéma 2 fois par semaine, est privilégié, car il permet la possibilité d'un oubli.

Le schéma de prise 1 fois par semaine pendant la phase de consolidation comprenant de l'isoniazide 900 mg et de la rifapentine 600 mg a été étudié, et a montré son infériorité par rapport au schéma 2 fois par semaine comprenant de l'isoniazide et de la rifampicine ^{620,621} en termes de guérison, de rechute. Ce risque était d'autant plus important que la culture était positive à la fin de la phase intensive, qu'il y avait une cavité à la radiographie, que le patient était dénutri, que l'atteinte tuberculeuse était bilatérale. Par ailleurs, survenait bien plus souvent des résistances aux rifamycines dans le schéma isoniazide + rifapentine, chez les patients infectés par le VIH. Ainsi, ce schéma ne peut être envisagé que chez les patients non infectés par le VIH, à la maladie non cavitaire, chez des patients dont le schéma plus de 1 fois par semaine paraît compliqué à observer, mais il n'est pas utilisé en France.

En cas d'impossibilité de prescription du pyrazinamide, il est recommandé de prescrire une trithérapie comprenant l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol pour 3 mois, suivi d'une bithérapie isoniazide et rifampicine pendant 6 mois.

4.4. Bilan initial et suivi

Le bilan initial d'une tuberculose est réglementé, en France, par le parcours de soins défini par l'Affection Longue Durée numéro 29 ⁶²². Il doit comprendre systématiquement un bilan hépatique, une numération formule sanguine, un dosage de la créatinine plasmatique ; une sérologie VIH est préconisée. Une sérologie hépatite B et C est recommandée en cas de facteur de risque, à savoir une toxicomanie intraveineuse, le fait d'être né en Asie ou en Afrique, et être infecté par le VIH. Les recommandations de l'HAS sont de la proposer systématiquement, compte tenu de leur fréquente coexistence.

Une consultation clinique est recommandée au minimum 10 à 15 jours après début du traitement (si la personne

n'est plus hospitalisée), puis à 1 mois, 2 mois, 4 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois et, enfin, 18 mois. Au cours du traitement, il est recommandé de réaliser un prélèvement respiratoire de contrôle au minimum à la fin de la phase intensive, mais cet examen est rarement pratiqué en France. En cas d'examen direct positif, il est recommandé de réaliser un examen des prélèvements plus rapproché, toutes les 2 semaines par exemple. Les prélèvements dont l'examen microscopique direct est positif et la culture négative surviennent fréquemment en cas de maladie très évoluée cavitaire, après quelques semaines d'un traitement efficace. Cela correspond à des bacilles non cultivables, et n'indique donc pas un échec du traitement. Ces organismes non viables peuvent également induire une PCR *Mycobacterium tuberculosis* positive, sans que cela soit un signe d'échec. L'ALD 29 préconise d'en réaliser une à 6 mois.

Une radiographie thoracique standard à la fin de la phase intensive est généralement recommandée, et à la fin du traitement. L'ALD 29 préconise un dernier cliché 18 mois après début du traitement. En cas de prélèvement microbiologique négatif, la radiologie permet de vérifier la bonne évolution thérapeutique, et donc le bon diagnostic.

En cas de traitement par éthambutol, une consultation ophtalmologique à 1 mois et à 2 mois est recommandée. Il sera réalisé tous les 2 mois en cas de poursuite du traitement, dans des cas bien particuliers.

4.5. Patients à risque de rechute et leur prise en charge

La positivité de la culture à la fin de la phase intensive a été associée à un risque élevé de rechute après la fin du traitement anti tuberculeux ⁶²³. La présence d'une cavité à l'imagerie thoracique initiale est aussi associée à un risque majoré de rechute ⁶²⁴. L'association de ces 2 facteurs de risque engendre un risque sur 5 de rechute par rapport aux patients n'ayant pas ces facteurs de risque, dont le risque de rechute est de 2 %, à 1 an ⁶²⁵. Prolonger le traitement d'entretien de 3 mois permet de réduire le risque de rechute ⁶²⁴. Il est ainsi recommandé d'allonger le traitement de consolidation de 3 mois, en la présence de ces 2 facteurs. La présence d'un des 2 facteurs implique de prolonger le traitement uniquement en cas de faible réponse clinique au cours du suivi, qui doit être rapproché. D'autres facteurs, associés à un risque de rechute plus important, comme une atteinte bilatérale évoluée, le tabagisme, le diabète, l'infection par le VIH ou d'autres facteurs d'immunodépression, nécessitent un suivi plus rapproché et peuvent faire l'objet d'une prolongation de la phase d'entretien.

4.6. Comment prendre en charge une interruption de traitement

Quand l'interruption du traitement est transitoire, lorsque le patient reprend le traitement, il est recommandé de refaire des prélèvements pour culture et, éventuellement, réalisation d'un antibiogramme. Si les cultures sont positives, alors le traitement est recommencé depuis le début. Si les cultures sont négatives, alors le patient reprend le traitement pour une durée maximale de 4 mois.

La définition du traitement complet diffère selon les recommandations. Ainsi, en France, et selon l'OMS d'ailleurs, un traitement est considéré comme complet dès lors que le patient a reçu au minimum 80% des doses prévues. La définition de traitement achevé dans l'issue de traitement repose sur cette définition. Dans les recommandations américaines, il est considéré qu'un traitement a été complètement pris si la phase intensive a été terminée en 3 mois maximum, et si la phase d'entretien s'est achevée en 6 mois maximum. Au total, un traitement de 6 mois peut être terminé en 9 mois au total. Si, au-delà des 9 mois, le patient n'a pas pris son traitement, il est considéré que le traitement a été interrompu et il faut refaire des prélèvements.

4.7. Les formes combinées

En général, les antituberculeux sont administrés tous en même temps, une fois par jour, afin de faciliter la prise supervisée. La biodisponibilité de l'ensemble des anti tuberculeux est optimale lorsqu'ils sont pris à jeun, excepté la rifampicine dont la biodisponibilité est accrue de 86 % en présence d'un repas riche en lipides. Il est à noter que l'isoniazide en sirop contient du sorbitol, pouvant causer des diarrhées. Les formes combinées disponibles en France, Rifater (Isoniazide, Rifampicine et Pyrazinamide) et Rifinah (Isoniazide, Rifampicine) ne sont pas inférieurs en termes de taux de guérison, de taux de rechute, de taux d'échec, d'effets secondaires et ils favorisent l'observance thérapeutique ⁶²⁶. De ce fait, ils sont recommandés dans le traitement de la tuberculose à bacille sensible. L'administration intraveineuse est réservée aux patients dont la voie orale n'est pas possible, du fait de nausées ou de vomissements incoercibles ou chez les patients très altérés sur le plan général ou en cas de malabsorption suspecté ou avérée.

En France, l'isoniazide, l'éthambutol et la rifampicine sont disponibles par voie parentérale.

4.8. Gestion des effets secondaires les plus courants

Le traitement anti tuberculeux de 1ère intention est généralement bien toléré. Selon les séries, on retrouve une

prévalence allant de 25 à 60 % de survenue d'effets indésirables. Les effets indésirables (EI) légers à modérés ne nécessitent pas d'arrêter le traitement, le plus souvent. Ils exigent, en revanche, un traitement symptomatique adapté, afin de limiter le risque d'inobservance. Les effets secondaires sévères peuvent mener à une prise irrégulière, voir à un arrêt de l'anti tuberculeux en question. La gestion des EI peut nécessiter l'avis d'un expert.

4.8.1. Hépatique

L'hépatotoxicité est l'effet indésirable le plus fréquemment grave des antituberculeux. Il survient dans 7 % des cas rapportés d'EI. L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide sont les 3 molécules hépatotoxiques du schéma thérapeutique de 1ère intention.

Elle est significative lorsque :

- ALAT supérieures à 3 fois la valeur normale et associées à des signes cliniques d'hépatite
- Ou à une hyperbilirubinémie > 1,5 fois la normale
- Ou lorsque les ALAT sont supérieures à 5 fois la normale.

Lorsque les valeurs sont inférieures à ces seuils, une surveillance rapprochée est indiquée. Au-delà de ce seuil, les antituberculeux sont arrêtés jusqu'à ce que les ALAT soit inférieurs à 2 fois la valeur normale, puis une réintroduction séquentielle est réalisée.

Les schémas de réintroduction recommandés sont issus d'une étude de Sharma ⁶²⁷, où 89 % des réintroductions se passaient sans difficulté, même en présence d'un antécédent d'hépatite sévère. Dans cette étude, une hypoalbuminémie était associée à un risque accru de toxicité hépatique. L'étude de Tahaoglu ⁶²⁸ a, cependant, montré que la réintroduction avec le PZA était associée à plus d'hépatotoxicité que sans. L'attitude actuelle est de contre-indiquer le pyrazinamide en présence d'une hépatotoxicité significative que sans elle.

Généralement, l'éthambutol est introduit en 1^{er}, puis la rifampicine 1 semaine plus tard en l'absence de modification du bilan hépatique, puis l'isoniazide. La rifampicine est introduite à 100 mg/jour le 1^{er} jour, puis augmenté à 200 mg/jour le 2ème jour puis à 300 mg/jour le 3ème jour. Si le bilan hépatique ne se modifie pas, la majoration de 100 mg/jour peut être poursuivie jusqu'à la posologie souhaitée. En l'absence de modification du bilan hépatique, l'isoniazide peut être réintroduit si et seulement si l'hépatite n'était pas sévère. Sinon, l'isoniazide doit être proscrit. En cas contraire, l'isoniazide est réintroduit à la posologie de 50 mg/jour les 3 premiers jours. Si le bilan hépatique ne se modifie pas, la posologie est augmentée progressivement jusqu'à la dose souhaitée. En l'absence de réaction, le PZA est le responsable et il doit être interrompu définitivement et la

phase d'entretien prolongée de 3 mois.

Lorsque l'hépatotoxicité survient au cours de la phase d'attaque, ou quand le patient est très atteint et, de surcroît, lorsque le patient bacillifère, il est difficile de réaliser le traitement séquentiel. Dans ce cas, l'OMS préconise des schémas thérapeutiques non hépatotoxiques, comprenant de l'éthambutol, un anti tuberculeux injectable, une fluoroquinolone, ± la cyclosérine.

Le délai de survenue de la perturbation du bilan hépatique peut indiquer l'anti tuberculeux en cause :

- L'isoniazide provoque généralement une hépatotoxicité tardive, quelques semaines à mois après le début du traitement. La normalisation du bilan hépatique nécessite l'arrêt du traitement, et ce délai peut être long. La toxicité hépatique de l'isoniazide est potentialisée par la consommation d'alcool et l'âge.
- L'hépatotoxicité précoce est la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité : la rifampicine et, surtout, le pyrazinamide sont les 2 molécules responsables.

Parmi les antituberculeux de 2ème ligne, l'éthionamide/prothionamide, le PAS, le linézolide et la bédaquiline peuvent occasionner une hépatite. Les fluoroquinolones également, mais beaucoup plus rarement. Si une hépatite survient, il convient de réintroduire les molécules clés, à savoir le linézolide, la bédaquiline et les fluoroquinolones, puis ensuite, éventuellement, les molécules chaperonnes, tel le PAS et l'éthionamide/prothionamide, qui peuvent être remplacés voire supprimés tout simplement, si l'antibiogramme le permet.

4.8.2. Digestifs

Les troubles digestifs, nausées, vomissements et douleurs abdominales, doivent toujours faire craindre une hépatotoxicité qui, de ce fait, doit être recherchée. Sinon, ils peuvent être traités par des anti spasmodiques, un antiémétique, par des antalgiques usuels ou par des inhibiteurs de pompe à protons. Il peut être conseillé au patient de prendre les antituberculeux au moment de se coucher, limitant l'impact des EI.

L'éruption cutanée de faible extension, sans atteinte muqueuse associée, peut être traitée de manière symptomatique par anti histaminiques. Si l'éruption cutanée est étendue, en présence d'une fièvre ou d'une atteinte muqueuse, ou d'une hyperéosinophilie, les antituberculeux doivent être arrêtés jusqu'à amélioration. Ensuite, une réintroduction progressive, molécule par molécule tous les 3 jours, est réalisée afin d'identifier l'anti tuberculeux responsable et, ainsi, l'arrêter définitivement. Généralement, on débute par la rifampicine, puis l'isoniazide, l'éthambutol et, enfin, le pyrazinamide. En cas de pétéchies, il faut rechercher une thrombopénie,

qui peut être causé par la rifampicine et ses dérivés.

4.8.3. Ophtalmologique

La fréquence de survenue de troubles ophtalmologiques lié à l'éthambutol a été estimée à 22,5 pour 1000 patients traités. Bien que le délai soit variable, ils surviennent généralement après le 1^{er} mois de traitement. En cas d'apparition de troubles visuels, objectifs ou non par l'ophtalmologue, l'éthambutol est interrompu. Si malgré cela, les troubles persistent, il faut penser à l'isoniazide, qui peut donner aussi une névrite optique. Parmi les antituberculeux de 2^{ème} ligne, la clofazimine et le linézolide peuvent être incriminés.

4.8.4. Prolongation de l'intervalle QT

Les antituberculeux capables d'induire un allongement du QT sont les fluoroquinolones, la clofazimine, la bédaquiline, le délamanide.

Le risque d'allongement de l'intervalle QT est augmenté en cas d'anomalie hydroélectrolytique et/ou de médicament allongeant aussi le QT. Le risque est également augmenté en cas de pathologie cardiaque favorisante comme les cardiopathies ischémiques, l'insuffisance cardiaque, l'hypertrophie ventriculaire. Il ne faut pas oublier les allongements congénitaux du QT.

La plupart du temps, l'allongement du QT ne produit pas de symptômes, il est mis en évidence sur un ECG de contrôle. Lorsqu'il est symptomatique, il peut provoquer malaise, syncope, vertiges. Le risque est la survenue d'une torsade de pointe, pouvant mener à un arrêt cardiaque brutal.

L'arrêt des traitements induisant un allongement du QTc doit être envisagé en cas de symptôme ou en cas de QTc > 500 ms à plusieurs reprises. En cas d'arrêt de la bédaquiline, une surveillance ECG doit être poursuivie pour une durée indéterminée, cet anti tuberculeux ayant une demi-vie très longue de 5,5 mois. Pour le délamanide, l'allongement du QTc est associé à une hypoalbuminémie < 28 g/L, constituant une contre-indication.

4.8.5. Cutanés

Un érythème ou bien un prurit isolé, généralement de la face et du cuir chevelu, ± sans éruption, peut survenir

dans les 2 à 3 h après la prise du traitement, surtout avec la rifampicine ou le pyrazinamide. Il s'agit d'une réaction bénigne, dont la résolution est généralement spontanée. Il peut arriver, parfois, que la dermatose soit plus grave, par son extension, l'apparition de vésicules ou de bulles, par une atteinte muqueuse érosive, ou par des décollements cutanés majeurs. La survenue d'un DRESS (Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms), à la suite de la prise d'antituberculeux, a été décrit⁶²⁹. Les réactions cutanées allergiques, tel que l'urticaire, sont des situations relativement fréquentes, et cédant sous traitement symptomatique seul. Les réactions sévères peuvent survenir toutefois, pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie.

En cas de réaction modéré ou sévère, les antituberculeux doivent être arrêtés, jusqu'à résolution de la dermatose. Une réintroduction séquentielle peut être entreprise, tous les 3 jours, sous surveillance rapprochée, ceci afin de limiter le risque de résistance. Seul les antituberculeux clés doivent être réintroduits.

Si une éruption survient au cours de la réintroduction, et que la molécule ne peut pas être remplacée ou interrompue, une désensibilisation peut être réalisée, sauf en cas de réaction sévère. Plusieurs articles ont montré l'efficacité des protocoles de désensibilisation⁶³⁰.

4.8.6. Néphrotoxicité

L'atteinte rénale est une complication connue des anti tuberculeux injectables. La rifampicine peut provoquer, au début du traitement, une insuffisance rénale, associée à de l'hypersensibilité. En cas d'insuffisance rénale ou d'hémodialyse, l'isoniazide et la rifampicine peuvent être prescrits à la même posologie (adapter à l'isoniazidémie), car ils sont métabolisés par le foie. Cependant, l'éthambutol et le PZA doivent être adaptés. Il faut éviter au maximum les aminosides en cas d'insuffisance rénale. Les facteurs de risque de la néphrotoxicité sont l'âge élevé, une insuffisance rénale pré existante, un surdosage en aminosides, une utilisation prolongée, la prescription d'autres médicaments néphrotoxiques, une déshydratation, une hypotension, une maladie hépatique chronique. En présence de ces facteurs de risque, la fonction rénale doit être surveillée de manière étroite.

4.8.7. Neurotoxicité

La neuropathie périphérique est associée à l'isoniazide, l'éthionamide, la cyclosérine, le linézolide et, parfois, l'éthambutol et les fluoroquinolones. Excepté le linézolide, elle peut être prévenue par l'adjonction de vitamine

B6, surtout dans certaines populations : diabète, alcoolisme, VIH, hypothyroïdie, les femmes enceintes, la malnutrition. Les paresthésies, la sensation de brûlure au niveau des extrémités, une hypoesthésie sont les signes évocateurs.

4.8.8. Ototoxicité

Elle est associée aux aminosides. La streptomycine provoque surtout une toxicité vestibulaire. La capréomycine est surtout toxique pour la cochlée. Il faut évoquer une toxicité auditive en cas de vertiges, de troubles de l'équilibre, de nausée, d'incoordination, d'hypoacousie voir de surdité. La cyclosérine, les fluoroquinolones, l'éthionamide, l'isoniazide, le linézolide peuvent aussi avoir une toxicité. La toxicité vestibulaire est grave, car les cellules ne se régénérant pas, elle est généralement irréversible. La toxicité auditive touche les fréquences hautes à la phase initiale. Quand le patient dit moins bien entendre, il y a déjà une destruction cochléaire avancée. Ainsi, en cas de traitement toxique, des audiogrammes réguliers doivent être réalisés.

4.8.9. Système nerveux central

La cyclosérine, l'isoniazide, les thioamides et les fluoroquinolones peuvent être responsable d'encéphalopathie ou de convulsions. Ces EI surviennent généralement au début du traitement. En cas de dépression associé à l'isoniazide, le retrait de l'anti tuberculeux aboutit rapidement à une résolution de la symptomatologie. Dans les formes sévères, des anti dépresseurs peuvent être prescrits. Les troubles neuropsychiatriques lié à la cyclosérine sont dose-dépendants, favorisés par la prise d'alcool. Des antécédents psychiatriques ou de convulsions doivent faire reconsidérer le traitement par cyclosérine. Un traitement psychotique et de la psychothérapie peuvent être proposés.

4.8.10. Hématotoxicité

Hormis la thioacétazone, la toxicité hématologique est de survenue rare. La rifampicine peut être responsable d'une thrombopénie auto-immune et d'une anémie auto-immune. Un traitement intermittent, à fortes doses, est à haut risque d'hématotoxicité. En cas de cytopénie sévère, la rifampicine doit être interrompue définitivement. Parmi les antituberculeux de seconde ligne, le linézolide est la molécule communément responsable. C'est une

toxicité dose-dépendante. En cas de cytopénie modérée, la diminution de la posologie du linézolide à 600 mg/jour peut être réalisée. Il est également à noter les anémies sidéroblastiques en lien avec une carence à la vitamine B6, d'évolution favorable sous supplémentation. L'éosinophilie peut être secondaire à une réaction d'hypersensibilité ou bien médicamenteuse simplement.

4.8.11. Autres effets indésirables

Un **syndrome pseudo-grippal** peut être associé à la rifampicine, surtout en cas de traitement intermittent, et de fortes doses. C'est un EI relativement tardif, 3 à 6 mois après. Elle survient 1 à 2 h après prise du traitement. Elle se résout dans les 12 heures. Elle se manifeste par de la fièvre, des céphalées, et des douleurs musculosquelettiques. Le passage du traitement intermittent à un traitement quotidien peut réduire la survenue de cet EI, et sa sévérité.

Les **arthralgies** peuvent être imputées au PZA, aux fluoroquinolones, à l'éthambutol et à l'isoniazide. L'arthrite microcristalline goutteuse peut être favorisée par le PZA et l'EMB. Une hyperuricémie peut être observée sous traitement. Un traitement hypouricémiant n'est pas recommandé en l'absence de symptomatologie ou d'antécédent de goutte.

L'hypothyroïdie peut survenir sous PAS ou éthionamide. En cas de prescription de ces antituberculeux, une TSH pré thérapeutique et une surveillance de la TSH doit être entreprise. Un antécédent d'hypothyroïdie doit faire reconsidérer la prescription de ces molécules. Si la TSH dépasse 2,6 fois la valeur normale haute, un traitement substitutif doit être entrepris. L'arrêt du traitement permet généralement la normalisation de la TSH, et un arrêt de la substitution.

4.9. La durée de traitement en fonction de la localisation

Les **adénopathies tuberculeuses** guérissent après un traitement de 6 mois. Au cours du traitement, peut survenir une majoration des adénopathies initiales ou l'apparition de nouvelles adénopathies, sans que ce soit un échec thérapeutique (réaction paradoxale). L'excision de l'adénopathie n'est pas recommandée sauf dans des cas bien précis. En cas d'adénopathie menaçant de rompre, des aspirations ganglionnaires peuvent être pratiqués. Cette pratique est associée à un risque accru de cicatrisation tardive et de fistule cutanéoganglionnaire persistante.

Les **atteintes ostéoarticulaires** nécessitent 9 mois de traitement, voire 12 mois en cas de matériel chirurgical

associé. La chirurgie doit être envisagée en cas de réponse lente à la chimiothérapie, en cas de complication compressive ou en cas d'instabilité du rachis. En dehors de ces situations, un traitement médical seul fait aussi bien qu'une prise en charge médico-chirurgicale pour les formes vertébrales.

La **péricardite tuberculeuse** guérit après un traitement de 6 mois. Les recommandations, et les habitudes, sont de prescrire des corticoïdes, afin de prévenir la péricardite constrictive et, globalement, la mortalité. Une revue Cochrane de 2017 va dans ce sens, même si le niveau de preuve est faible ⁶³¹. Plusieurs études, néanmoins, vont à l'encontre de l'intérêt de la corticothérapie. Ainsi, l'IDSA ne recommande pas de manière systématique la prescription de corticoïdes, qui doit être réservée à certaines situations : en cas d'épanchement de forte abondance, en cas de liquide hautement cellulaire, ou en cas de signe précoce de constriction ⁶¹⁵.

La **tuberculose pleurale** nécessite un traitement de 6 mois pour induire la guérison. Bien que de pratique courante dans le passé, afin de prévenir l'épaississement pleural ou autres séquelles, la corticothérapie n'est plus indiquée. En cas d'empyème, la durée du traitement n'est pas codifiée, mais est probablement plus longue que la durée standard.

La **tuberculose méningée** nécessite une chimiothérapie de 12 mois, avec une phase intensive de 2 mois par une quadrithérapie, et une phase d'entretien de 10 mois par une bithérapie INH + RIF. Des ponctions lombaires de suivi sont préconisées afin d'évaluer la réponse thérapeutique. L'intervalle de réalisation de ces ponctions lombaires, ainsi que leur nombre n'est pas codifié, et laissée à l'appréciation du clinicien. La mortalité étant très importante, malgré le traitement anti tuberculeux, des pistes d'amélioration thérapeutique sont en cours.

Plusieurs études se sont intéressées à l'apport des fluoroquinolones ⁶³², d'autres à une posologie beaucoup plus élevée de rifampicine (jusqu'à 35 mg/kg) ⁶³³, et dont les résultats sont encourageants, mais nécessitant encore des explorations supplémentaires. La chirurgie peut être indiquée en cas de complication de la tuberculose neuroméningée, comme l'hydrocéphalie, ou en cas d'abcès tuberculeux volumineux. Il est communément admis que la corticothérapie soit prescrite dans la méningite tuberculeuse. Les données de la littérature sont en faveur d'un bénéfice de la corticothérapie, en termes de baisse de la mortalité. La dexaméthasone ou la méthylprednisolone sont les 2 molécules employables ⁶³⁴.

En cas de **tuberculose disséminée**, sauf en cas de localisation neuroméningée ou ostéoarticulaire associée, la durée du traitement est de 6 mois. Cette forme de la tuberculose est la 3ème indication de la corticothérapie systémique, notamment en cas de SDRA ou d'insuffisance surrénalienne.

Les formes **génito-urinaires** et **abdominales** ne diffèrent pas de l'approche classique.

4.10. Traitement antituberculeux et insuffisance rénale

Le clinicien peut s'aider des propositions de la lettre d'ICAR pour adapter le traitement antituberculeux chez l'insuffisant rénal⁶³⁵. L'INH et la RIF sont métabolisés et éliminés par le foie. Aucune adaptation thérapeutique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale pour la rifampicine. Pour l'isoniazide, les insuffisants rénaux ont souvent une diminution de la capacité d'acétylation hépatique. Il est donc recommandé de réaliser un test d'acétylation avant de définir la posologie. Bien que le PZA soit métabolisé par le foie, ses métabolites s'accumulent en cas d'insuffisance rénale. L'éthambutol est éliminé par le rein. PZA et EMB doivent donc être ajustés en cas d'insuffisance rénale < 30 ml/min/m². Il est préconisé de les prescrire 3 fois par semaine, à posologie adaptée au poids. Les recommandations françaises sont plus drastiques, et préconisent d'espacer la prise pour une clairance < 60 ml/min/m². Concernant les fluoroquinolones, seule la lévofloxacine est concernée en cas d'insuffisance rénale. Elle-aussi doit être administrée 3 fois par semaine. Le schéma posologique de la moxifloxacine n'est pas modifié.

En cas d'hémodialyse, le PZA, l'INH et l'EMB sont éliminés. Seule la RIF n'est pas influencée par la dialyse. Parmi les fluoroquinolones, la lévofloxacine est beaucoup plus éliminée que la moxifloxacine. Il est recommandé de prescrire les antituberculeux après l'hémodialyse.

Il existe très peu de données sur la cinétique des anti tuberculeux au cours de la dialyse péritonéale. Il est recommandé de réaliser des dosages sériques réguliers, afin d'adapter le traitement.

Tableau 19 : antituberculeux de première ligne, et insuffisance rénale

Molécule	Modification ?	Dose recommandée
Isoniazide	Non	300 mg/jour*
Rifampicine	Non	600 mg/jour
Pyrazinamide	Oui	25-35 mg/kg 3 fois par semaine
Ethambutol	Oui	20-25 mg/kg 3 fois par semaine
Lévofloxacine	Oui	750-1000 mg/jour 3 fois par semaine
Moxifloxacine	Non	400 mg/jour

* Selon isoniazidémie

4.11. Traitement antituberculeux et maladie hépatique chronique

Le risque d'hépatite médicamenteuse est augmenté en cas de maladie hépatique chronique pré existante. Il est

majoré en cas de coinfection par le VIH, VHB ou VHC. Une hépatite peut aussi survenir en cas d'atteinte hépatique tuberculeuse : généralement, cette hépatite, plutôt cholestatique, s'améliore avec le traitement. En cas d'hépatite pré existante, le clinicien peut être amené à choisir un traitement à risque hépatotoxique limité. Ils sont recommandés en cas de maladie hépatique chronique avancée ou quand les ALAT sont > 3 N au début du traitement. Il est important de rappeler, néanmoins, l'intérêt majeur de l'INH et de la RIF dans le traitement de la tuberculose. L'éviction de ces 2 molécules du schéma doit être mûrement réfléchi. Les recommandations IDSA de 2016 proposent 4 schémas possibles. Un schéma sans PZA, anti tuberculeux de 1ère ligne le plus hépatotoxique, avec de l'INH, de la RIF et de l'EMB pendant 2 mois, puis une bithérapie INH et RIF pendant 7 mois. Un schéma sans INH et sans PZA, avec de la RIF, de l'EMB, une FQ, un aminoside et de la cyclosérine pendant 12 à 18 mois. Un traitement sans INH, avec de la RIF, du PZA et de l'EMB et une FQ pour une durée totale de 6 mois. Un traitement sans INH, sans RIF et sans PZA, avec de l'EMB, une FQ, de la cyclosérine, un aminoside pendant 18 à 24 mois de traitement. Bien entendu, une surveillance rapprochée du bilan hépatique complet ± de l'INR doit être entreprise. Il est admis, bien qu'en l'absence de preuve, que le seuil d'alerte des ALAT, en présence d'une hépatopathie chronique avancée, soit de 3 N, que le patient soit symptomatique ou non.

4.12. Le traitement de la tuberculose chez les patients atteints du VIH ⁶³⁶

Tout d'abord, il convient de rappeler que tout diagnostic de tuberculose nécessite de proposer une sérologie VIH. Le traitement de la tuberculose chez le patient séropositif a plusieurs différences par rapport au patient séronégatif. Elle implique la coprescription d'un traitement anti rétro viral, avec le risque d'interactions, d'effets indésirables, de même que les phénomènes de reconstitution immunitaire.

4.12.1. Durée de traitement

La durée du traitement ne varie pas en fonction du statut sérologique du patient. La survenue d'une nouvelle tuberculose peut être en lien avec une réinfection dans des régions de forte incidence. Dans ces situations, il est préconisé de poursuivre le traitement, après la durée recommandée, par un traitement de prévention secondaire comprenant de l'INH. Cette recommandation repose sur une étude menée en Haïti retrouvant une diminution de l'incidence de récurrence de 7,8 à 1,4/100 personnes/an chez les patients HIV + ayant une tuberculose

pulmonaire.

4.12.2. Délai d'instauration du traitement

L'autre différence est le moment d'instauration du traitement antituberculeux. Historiquement, le traitement anti tuberculeux était privilégié et était poursuivi jusqu'à son terme avant d'envisager de débiter le traitement anti rétro viral ⁶³⁷, afin d'éviter une réaction de restauration immunitaire. Nous savons maintenant que cette attitude est délétère pour la survie du patient ⁶³⁸. La 1ère étude contrôlée randomisée sur un début précoce versus retardé des ARV a montré une diminution de 56 % de mortalité dans le bras début précoce. Il y a également une réduction de la mortalité chez les patients VIH + à CD4 < 50/mm³ commençant le traitement dans les 2 premières semaines suivant le diagnostic versus après 8 à 12 semaines ^{639,640}. Ces résultats sont à tempérer, toutefois avec les formes avancées méningées, où un traitement précoce est associé à un pronostic défavorable ⁶⁴¹.

4.12.3. Antirétroviraux et interactions médicamenteuses

La principale difficulté du schéma thérapeutique en cas de coinfection VIH est la prescription de la rifampicine. La rifampicine est une molécule clé du traitement de la tuberculose. C'est elle qui garantit l'absence de rechute, en étant active sur les formes semi-quiescentes et quiescentes. Il est difficile de se passer de cette molécule donc, sans utiliser des molécules beaucoup moins efficaces, nécessitant des durées prolongées. La rifampicine est un inducteur puissant du CYP3A4, effet à l'origine de sous-dosage des médicaments substrats de cette enzyme. Un nombre important de médicaments en sont le substrat, dont certains ARV. La rifabutine est une autre molécule de la famille des rifamycines. Son effet inducteur enzymatique est moins prononcé que la rifampicine. L'attitude dans la prise en charge thérapeutique peut être : soit d'utiliser la rifampicine et de choisir un ARV compatible ; soit d'utiliser la rifabutine. La rifabutine (dont le nom commercial est l'Ansapine) est aussi un inducteur enzymatique, mais moindre, du CYP3A. Elle est indiquée quand le clinicien n'a pas d'autre choix que d'utiliser un inhibiteur de la protéase ou si l'augmentation de la posologie des antirétroviraux n'est pas bien tolérée. La neutropénie et l'uvéite sont les 2 principaux effets indésirables de la rifabutine.

En cas de maintien de la rifampicine, les ARV à privilégier, en sus des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, sont l'efavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse), le raltégravir ou

le dolutégravir (tous les deux, inhibiteurs de l'intégrase).

L'efavirenz induit son propre métabolisme par le CYP2B6, et est métabolisé par le CYP2A6 chez les métaboliseurs lents CYP2B6. Le taux sérique est impacté par la rifampicine, avec une diminution de 20 à 30 % de la concentration sérique, mais cette diminution n'est pas jugée délétère sur le contrôle de l'infection virale. Chez les métaboliseurs lents CYP2B6, l'isoniazide inhibe la CYP2A6, ce qui majore le taux sérique de 50% de l'efavirenz, dans une étude pédiatrique. Néanmoins, son impact clinique n'est pas connu ⁶⁴². En ce qui concerne le raltégravir, la baisse de concentration est de 60 % chez des volontaires sains et de 40 % des chez des patients coinfecteds ^{643,644}, mais l'impact d'une telle baisse sur le contrôle virémique n'est pas clair car une étude a montré qu'une double dose de raltégravir ne faisait pas mieux que la posologie standard ⁶⁴⁵. Cependant, les recommandations sont de prescrire le raltégravir à double dose (800 mg 2 fois par jour). Concernant le dolutégravir, la baisse de concentration est de 72 % à une posologie de 50 mg/jour. L'augmentation de la posologie à 50 mg 2 fois par jour atténue le sous dosage sérique ⁶⁴⁶. Il est recommandé de doubler la dose de dolutégravir en cas de prise associée de rifampicine. Une étude contrôlée randomisée, récemment publiée, confirme la bonne efficacité virologique d'une telle association ⁶⁴⁷. Les autres inhibiteurs de l'intégrase actuellement sur le marché, bictégravir (inducteur enzymatique du CYP3A) et elvitégravir + cobicistat, ne sont pas recommandés en association avec les rifamycines. Les IP/r ne peuvent pas être utilisés avec la rifampicine. Leur association diminue fortement le taux sérique du darunavir/ritonavir et est à haut risque d'hépatotoxicité ^{648,649}. Il est recommandé de prescrire de la rifabutine si le clinicien doit prescrire un IP/r. Le clinicien est invité à consulter le site internet <https://www.hiv-druginteractions.org/> en cas de doute sur une interaction médicamenteuse. Enfin, les patients VIH sous traitement anti tuberculeux sont à plus haut risque d'effets indésirables, par le traitement anti tuberculeux et/ou par le traitement ARV. Il peut être difficile de distinguer le coupable dans ces situations.

Tableau 20 : interactions thérapeutiques et recommandations d'adaptation thérapeutique, en cas de co-infection VIH-tuberculose. IP/r : inhibiteurs de la protéase boosté au ritonavir.

Classe thérapeutique	Molécule	Recommandation
Inhibiteurs de l'intégrase	Bictégravir	Non recommandé
	Dolutégravir	Doubler la dose à 50 mg 2/jour
	Elvitégravir + cobicistat	Non recommandé
	Raltégravir	Dose standard

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Efavirenz	Dose standard
IP/r		Non recommandé ou passer à la rifabutine

4.13. Cas particulier de *Mycobacterium bovis* ²⁸⁸

Mycobacterium bovis est un pathogène important du bétail, mais il peut aussi toucher l'être humain. La transmission survient généralement à la suite d'un contact rapproché avec le bétail, via les *droplets nuclei*, ou bien par consommation de lait non pasteurisé. La symptomatologie de la tuberculose à M Bovis est similaire à celle de M Tuberculosis, bien qu'elle soit plus pourvoyeuse d'atteinte extrapulmonaires. La tuberculose à M Bovis est devenue excessivement rare dans les pays industrialisés. En France, d'après le centre national de référence des mycobactéries, via le réseau de surveillance ASAY-Mycobactéries des laboratoires du CHU, en 2016, 26 cas de tuberculose à M Bovis ont été diagnostiqués ⁶¹. En Europe, selon les données de l'ECDC, 185 cas de tuberculose à M Bovis ont été diagnostiqués en 2017, soit 0,4% de l'ensemble des tuberculoses humaines. Des mesures comme la pasteurisation du lait, datant de 1955, et l'abattage systématique des bovidés présentant une intradermoréaction à la tuberculine positive, datant de 1963 sont à l'origine de cette décroissance en France. A l'inverse de la tuberculose à M Tuberculosis, la tuberculose à M Bovis touche principalement des personnes nées dans l'Union Européenne. L'Espagne, les Pays-Bas et la Grande-Bretagne sont les pays ayant le plus représentés ⁶⁰. Elle représenterait environ 3% de l'ensemble des tuberculoses en Afrique. Il est probable que ce chiffre soit sous-estimé en raison d'une difficulté d'identification de M Bovis dans les pays à faibles revenus, de l'utilisation de glycérol dans les milieux de culture rendant difficile l'isolement de M Bovis ⁶¹. En revanche, elle reste encore très prévalente dans les pays à faibles revenus, eu égard à un contrôle vétérinaire moins développé et à la consommation de lait non pasteurisé. Le traitement de la tuberculose à *Mycobacterium bovis* repose sur une trithérapie comprenant l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol. Le pyrazinamide n'est pas inclus dans le schéma thérapeutique en raison d'une résistance intrinsèque de M Bovis, de sorte que la durée de traitement est, au minimum, de 9 mois. Une revue systématique des cohortes rétrospectives, incluant 439 patients, a été publiée en 2016. Elle ne retrouvait pas tant de différence entre un schéma isoniazide-rifampicine pendant 6-9 mois versus isoniazide-rifampicine-éthambutol pendant 6-12 mois, avec des taux de succès supérieurs à 95%.

5. Prise en charge de la tuberculose résistante

5.1. Définition

La tuberculose résistante désigne l'infection par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistante à au moins 1 antituberculeux de 1^{ère} ligne. On définit la tuberculose multirésistante par la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, et la tuberculose ultrarésistante par la résistance à l'isoniazide, la rifampicine et à au moins une fluoroquinolone et un antibiotique injectable (en pratique, un aminoside). De même, définit-on la résistance primaire, à savoir l'acquisition de bacilles résistants à partir d'un patient bacillifère ayant une tuberculose résistante, de la résistance secondaire, consécutive à une prise en charge thérapeutique inadaptée.

5.2. But de la prise en charge

Prendre en charge une tuberculose résistante, ce n'est pas seulement traiter le patient, c'est également **prévenir la survenue de résistance**, et prévenir la propagation de bacilles résistants. Cela passe par une prise en charge optimale de la tuberculose à bacille sensible et par un diagnostic rapide des tuberculoses résistantes et un isolement des patients à haut risque de tuberculose résistante.

5.3. Principes

Le traitement anti tuberculeux repose sur les antituberculeux de deuxième ligne. Les schémas thérapeutiques font l'objet de recommandations par l'OMS, dont les dernières datent d'Août 2018 et réactualisé récemment ⁹⁶. Généralement, la prise en charge de ces patients est individualisée et dépend de l'antibiogramme de la souche bien que des schémas type MDR sont en cours d'étude. Tout schéma thérapeutique de tuberculose MDR doit faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire avec la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) du CNR-MyrMA en France. Le traitement doit comprendre 5 à 6 molécules actives sur la souche résistante. Toutes les molécules ne se valent pas, et certaines sont priorisées, elles sont appelées « core drugs » et d'autres à utiliser en dernière intention. L'OMS a classé les molécules en différentes catégories (cf. tableau).

Table 3. The WHO 2018 grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens

Group A: include all three medicines (unless they cannot be used)	Group B: add both medicines (unless they cannot be used)	Group C: add to complete the regimen and when medicines from groups A and B cannot be used
Levofloxacin or moxifloxacin Bedaquiline ^{#,¶} Linezolid [*]	Clofazimine Cycloserine or terizidone	Ethambutol Delamanid ^{§,¶} Pyrazinamide ^f Imipenem-cilastatin or meropenem ^{##} Amikacin (or streptomycin) ^{¶¶} Ethionamide or prothionamide PAS

Alors qu'auparavant, le schéma thérapeutique comprenait systématiquement les antituberculeux de 1^{ère} ligne restants, ainsi qu'un aminoside ou apparenté, cet algorithme n'est plus recommandé systématiquement. Les aminosides, aux effets secondaires malheureusement fréquent sur le long terme (jusqu'à 62% dans l'étude de Modongo ⁶⁵²), a été relégué en antibiotiques d'appoint. Il est privilégié de faire un schéma comprenant une fluoroquinolone, du linézolide, de la bédaquiline, de la clofazimine et de la cyclosérine. En présence d'une contre-indication ou d'une résistance à l'une de ces molécules, il faut employer les antibiotiques de la classe C : éthambutol, délamanide, pyrazinamide, imipénème-cilastine ou méropénème (+acide clavulanique), amikacine, éthionamide/prothionamide et, enfin, le PAS. La capréomycine et la kanamycine ont disparu de l'arsenal thérapeutique. La durée totale de traitement est de 20 à 24 mois, avec une phase d'attaque de 6 mois en général, du moins jusqu'à négativation des prélèvements respiratoires.

Des schémas plus courts sont en cours d'étude et, parmi eux, un de ces schémas est validé par l'OMS. Il comprend une phase d'attaque de 4 mois avec de l'amikacine, de la moxifloxacin à fortes doses, de la clofazimine, de l'éthionamide/prothionamide, du pyrazinamide, de l'éthambutol et de l'isoniazide à fortes doses, suivi d'une phase d'entretien avec de la moxifloxacin à fortes doses, de la clofazimine, de l'éthambutol et du pyrazinamide, pour un total de 9 mois. La phase d'attaque ne doit pas dépasser 6 mois. Ce schéma, séduisant, semble efficace ^{653,654}, mais n'a montré son intérêt dans une population particulière : ceux dont le profil de résistance ne contient pas les molécules inclus dans le schéma, ceux qui ont été exposés pendant plus de 1 mois à 1 ou plusieurs de ces antibiotiques (sauf si la sensibilité est confirmée), ceux qui sont amenés à supporter ce

traitement. Les femmes enceintes, les formes disséminées neuroméningées ou les formes extrapulmonaires chez des patients HIV positif ne peuvent pas bénéficier de ce schéma-là. Il peut, cependant, être prescrit dans la population pédiatrique et aux patients HIV+ dont la forme est uniquement pulmonaire. Il semble que le succès de ce schéma, qui dérive du schéma de Van Deun ^{562,655}, repose sur l'utilisation des fluoroquinolones et de la clofazimine : ces molécules semblent donc primordiales dans le taux de réussite du traitement.

5.4. Le cas particulier de la résistance isolée à l'isoniazide

En cas de tuberculose à bacille résistant à l'isoniazide, mais sensible à la rifampicine, il est recommandé de prescrire une fluoroquinolone pour 6 mois ⁶⁵⁶. L'OMS préconise plutôt la lévofloxacine (Lfx) que la moxifloxacine, en raison d'une meilleure tolérance, de moins d'interactions médicamenteuses, notamment avec certains antirétroviraux et avec la rifampicine. La Lfx a été, de surcroît, la fluoroquinolone la plus utilisée dans les essais thérapeutiques.

2 schémas sont expliqués dans les recommandations. Lorsque la résistance est connue avant de débiter le traitement, il est préconisé une quadrithérapie pendant 2 mois, puis une bithérapie pendant 4 mois avec la Lfx et la rifampicine. Si la résistance est connue après avoir débuté le traitement, il est recommandé de rechercher de nouveau une résistance moléculaire à la rifampicine, et d'ajouter la Lfx au schéma, pendant 6 mois au total. Dans tous les cas, il est nécessaire de rechercher la résistance génotypique et phénotypique aux fluoroquinolones. L'emploi de ce schéma n'est pas recommandé en cas d'absence de possibilité de déterminer la résistance à la rifampicine, en cas de résistance prouvée ou suspectée aux fluoroquinolones, en cas d'intolérance aux fluoroquinolones, en cas de risque d'allongement de l'intervalle QTc ou si la personne est enceinte. Si la Lfx ne peut être prescrite, l'OMS recommande un schéma comprenant une trithérapie RZE pendant 2 mois, et une bithérapie pendant 4 mois, en se basant sur différentes études, de faibles effectifs néanmoins, ne retrouvant pas plus d'échec thérapeutique, pas plus de rechute et pas plus d'acquisition de résistances. Cependant, une méta-analyse, publiée en 2017, objectivait des résultats inquiétants, avec un taux d'échec de 11%, de rechute dans 10% et résistance secondaire dans 8% ⁶⁵⁷. En cas de mutation de résistance de bas niveau (inhA), il peut être proposé de majorer la posologie de l'isoniazide à 10-15 mg/kg/jour. Tout comme l'isoniazide, la Lfx peut être prolongée en cas de maladie fortement bacillaire, c'est-à-dire en cas de maladie cavitaires ou étendue, en cas de positivité de la culture des expectorations à 2 mois.

5.5. La place de la chirurgie

L'objectif est de réduire la charge bacillaire et, ainsi, améliorer le taux de guérison. Elle est toujours associée à un traitement médical.

Les données disponibles sur l'efficacité de la chirurgie reposent uniquement sur des études de cohortes, rétrospective ou prospective, le niveau de preuve est faible. Elles montrent un bénéfice de la chirurgie pour les formes résistantes en terme de survie ^{658,659}, d'autant plus qu'il s'agissait d'une résection pulmonaire partielle (lobectomie, segmentectomie) avec un OR à 3,3, que les prélèvements pré-chirurgicaux étaient négatifs à la culture avec un OR de 2,6 et une durée de traitement plus longue si la chirurgie était réalisée alors que le patient a toujours des prélèvements positifs.

5.6. Surveillance du traitement

Il est recommandé, au cours du traitement d'une tuberculose multirésistante, de réaliser des cultures des prélèvements respiratoires mensuels, afin de détecter rapidement un échec du traitement. Cette recommandation repose sur une méta-analyse individuelle, publiée en 2016 ⁶⁶⁰, incluant 5410 patients issus de 12 études observationnelles, et étudiant le délai de mise en évidence de la rechute à la phase d'entretien (dans les 12 derniers mois de traitement) entre la réalisation de cultures mensuelles, tous les 2 mois ou tous les 4 mois, ou uniquement d'un examen direct immédiat. Les résultats étaient sans appel : en moyenne, le délai était de 3 mois pour les cultures mensuelles, de 5 mois pour les cultures tous les 2 mois, et de 6 mois pour les cultures tous les 4 mois. En ce qui concerne l'examen direct seul, le délai était de 10 mois. Le délai moyen de négativation des prélèvements respiratoires est de l'ordre de 3 mois, par ailleurs.

5.7. Pronostic

5.7.1. Taux de réussite

Le taux de réussite au traitement, le taux de mortalité et/ou de rechute a été récemment étudié dans une méta-analyse de grande ampleur, multicentrique et internationale, incluant 12030 patients de 50 études publiées entre 2009 et 2016 ⁶⁵³. Le taux de guérison était de 61%, le taux d'échec et/ou de rechute de 8%. La mortalité était de 14%. Le taux de réussite était significativement associé à la prescription de linézolide (RR=0,15 ; 95% CI 0,11-0,18), de la lévofloxacine et de la moxifloxacine (respectivement RR=0,15 et 0,11), de la bédaquiline (RR=0,1),

de la clofazimine (RR=0,06) et les carbapénèmes (RR=0,14). Il est également noté une association entre mortalité diminuée et utilisation du linézolide, des FQ et la bédaquiline. Dans cette étude, il n'y aurait aucun impact sur la mortalité de la clofazimine et des carbapénèmes. L'utilisation des antituberculeux injectables, capréomycine et kanamycine, ne présentait pas de bénéfice en termes de taux de succès thérapeutique, de taux de mortalité, et induisait plus de morbidité. Des résultats similaires étaient retrouvés dans la méta-analyse de Bastos en 2017, où elle retrouvait un taux de 60% ⁶⁶¹. Le pronostic est moins bon pour les tuberculoses ultrarésistantes, avec des taux de succès allant de 26% ⁶⁶¹ à 43,7% ⁶⁶² dans les 2 dernières méta-analyses publiées sur le sujet. Là encore, l'emploi de fluoroquinolones semble associé à un meilleur pronostic.

5.7.2. Effets indésirables

L'un des soucis majeurs de la thérapie antituberculeuse résistante est la survenue **d'effets indésirables** (EI), très fréquente. Une méta-analyse publiée en 2017 ⁶⁶³, chez 2776 patients ayant une MDR-TB, et dont 70% étaient coinfectés par le VIH, retrouvait une prévalence de 83% avec 24% des patients, dont les données sur la sévérité des EI étaient disponibles (soit 664 patients), qui subissaient un effet indésirable grave. Il ne semblait pas y avoir de relation entre l'infection par le VIH et la survenue d'EI. Les effets secondaires les plus fréquentes étaient digestifs, auditifs et psychiatriques. En termes d'effets secondaires graves, étaient retrouvés les troubles digestifs, auditifs et endocriniens (hypothyroïdie). La méta-analyse de Wu ⁶⁶⁴, publiée en 2016, retrouvait une prévalence de 57,3%, mais la proportion de patients coinfectés par le VIH était plus faible.

5.7.3. Facteurs prédictifs

Une étude prospective menée par Lu et publiée en 2017 ⁶⁶⁵, évaluant le pronostic de l'examen de la culture des expectorations à 2 mois, 3 mois et 6 mois de traitement d'une tuberculose résistante, retrouvait une meilleure sensibilité mais une moins bonne spécificité à 6 mois qu'à 2 et 3 mois (à 6 mois, sensibilité de 90,5% et une spécificité de 56,4% à 6 mois versus Se 52,4% et Sp 70,9% à 3 mois et Se 33,3% et Sp 80% à 2 mois). La VPP à 6 mois est de 76% et la VPN de 79,5%. Près de la moitié des patients ayant un test négatif à 6 mois vont être considérés comme bien traités, alors qu'au final ce ne sera pas le cas. De manière équivalente, Kurbatova et al retrouvait les mêmes résultats ⁶⁶⁶.

Les facteurs associés à la persistance de la positivité des prélèvements respiratoires ont été étudiés dans quelques études. Dans l'étude rétrospective de Liu, publiée en 2018, incluant 139 MDR-TB, le tabagisme, l'alcoolisme, la

résistance aux FQ et une charge bacillaire élevée étaient les facteurs associés à une conversion plus tardive des expectorations ⁶⁶⁷. Le diabète et le tabagisme était retrouvé dans l'étude de Magee ⁶⁶⁸. La résistance aux quinolones est un facteur de risque retrouvé dans l'étude rétrospective de Basit ⁶⁶⁹. Dans l'étude de Velayutham, publiée en 2016, et incluant 787 patients, un IMC inférieur à 16 était associé à la positivité des cultures des prélèvements respiratoires à 6 mois ⁶⁷⁰, facteur également retrouvé dans l'étude de Putri ⁶⁷¹. La présence bilatérale de cavernes, une forte charge bacillaire au prélèvement respiratoire, semblent également des facteurs associés à une persistance de la positivité de la culture ⁶⁷².

5.7.4. Amélioration de l'expertise

Le pronostic de la tuberculose résistante s'est amélioré ces dernières années, grâce à l'amélioration de l'expertise, la création de protocoles thérapeutiques et l'avènement de nouveaux antibiotiques actifs sur *Mycobacterium tuberculosis* tel que le linézolide, la bédaquilline, le délamanide. En France, depuis la publication, en 1999, des résultats de l'analyse rétrospective sur la prise en charge de la MDR TB, avec un taux de succès thérapeutique à 2 ans de 41,5% ⁶⁷³, la prise en charge de la MDR TB s'est grandement amélioré, avec la mise en place, notamment, d'une RCP bimensuelle et permettant, en 1998 et 1999, un taux de succès de 70% ⁶⁷⁴.

5.8. Situations particulières

5.8.1. Localisations extrapulmonaires

Les recommandations actuelles ne font pas de différence dans la prise en charge thérapeutique entre les formes pulmonaires et extrapulmonaires. La localisation neuroméningée est plus problématique.

La résistance à l'INH est la plus fréquente des résistances dans les formes neuroméningées, mais les souches multirésistantes méningées ne semblent pas rares dans les pays à faibles revenus. L'étude de Heemskerk et al retrouve une prévalence de la monorésistance à l'isoniazide était de 26,7%, de la rifampicine uniquement de 0,3% et 5% de souches MDR ⁶⁷⁵. L'étude de Vinnard et al, incluant 3114 patients, retrouvait une prévalence de monorésistance à l'isoniazide est de 10%, de monorésistance à la rifampicine de 2% et de souche MDR de 19% ⁶⁷⁶. L'étude de Kaviyil et al, publiée en 2017, incluant 790 patients, retrouvait une proportion de méningites à souche multirésistante de 3,14% ⁶⁷⁷.

La mortalité de la méningite tuberculeuse à bacilles résistants est très élevée, souvent proche de 100% ⁶⁷⁸⁻⁶⁸⁰. Il est important de considérer, dans le schéma thérapeutique, des molécules qui diffusent bien dans le liquide cérébro-spinal tel que les FQ, le PZA, l'INH, la RIF, la cyclosérine et l'éthionamide. Les aminosides diffusent uniquement en cas d'inflammation méningée et, de ce fait, n'apporteraient de bénéfice qu'uniquement à la phase d'attaque. Le PAS et l'EMB ont une très faible diffusion au niveau cérébro-spinal. La durée de traitement recommandé est de 20 mois, avec 8 mois de phase d'attaque, et 12 mois de phase d'entretien.

5.8.2. Population pédiatrique ⁶⁸¹

Les données concernant la prise en charge thérapeutique sont pauvres. Généralement, le traitement se calque sur celui réalisé par les adultes. Cependant, les avis d'experts ont tendance à éviter les aminosides en cas de forme non sévère, afin d'éviter des effets secondaires potentiellement invalidants pour la suite de leur vie. Bien que n'ayant peu de preuves, certains experts vont dans le sens d'un traitement de plus courte durée.

La revue de la littérature de Seddon et al, publiée en 2012, propose des durée de traitement, fonction de la localisation et de la sévérité de l'atteinte ⁶⁸². Dans les formes ganglionnaires médiastinales ou pulmonaires limitées, un traitement de 12 à 15 mois pourrait être proposé. Cependant, en présence d'une forme pulmonaire évoluée, volontiers cavitaires, ou extrapulmonaire sévère, il faut proposer un traitement prolongé après négativation des cultures, au moins 18 mois. En cas d'utilisation des aminosides, il faudrait limiter sa durée à 4-6 mois maximum.

Les données concernant le taux de succès thérapeutique ont été synthétisées dans une méta-analyse (Ettehad, Lancet Infect Dis, 2012). Sur 315 enfants, le taux de guérison et/ou de traitement complété était de 82%, avec une mortalité de 6% et un échec thérapeutique de 6%. La prévalence des EI était de 39%, principalement des nausées/vomissements, perte d'audition, troubles psychiatriques et l'hypothyroïdie. Nous disposons actuellement de données fondées sur l'utilisation du délamanide chez l'enfant (de 6 à 17 ans) ⁶⁸³, avec une bonne tolérance. L'expérience avec la bédaquiline, chez l'enfant, est plus pauvre.

5.8.3. Patient coinfecté par le VIH

L'existence d'un lien entre l'infection par le VIH et la tuberculose à bacilles résistants n'est pas clairement prouvée, une méta-analyse en mettant une en évidence (OR=1,24 ; 95% CI, 1,04-1,43) ¹²⁵, une autre n'en

trouvant pas ¹²⁶. Toutes deux vont dans le sens d'un plus grand risque de MDR-TB primaire en cas d'infection par le VIH. Dans cette population, une méta-analyse publiée en 2015, incluant 2578 adultes et 147 enfants coinfectés, retrouvait un taux de réussite thérapeutique de 56,9% chez les adultes, et de 83,4% chez l'enfant. La mortalité était de 38% chez les adultes, de 11,4% chez les enfants ⁶⁸⁴. La prise en charge de la tuberculose résistante ne diffère pas en fonction du statut sérologique VIH. Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses significatives avec les antituberculeux de 2^{ème} ligne, excepté la bédaquiline, substrat du CYP3A, et dont la concentration sérique est augmenté en présence d'un inhibiteur de la protéase boosté ⁶⁸⁵ et diminué en présence d'efavirenz ⁶⁸⁶, et les thiamides (éthionamide, prothionamide), métabolisés par le CYP450. En l'absence d'alternative thérapeutique, une surveillance ECG étroite est nécessaire en cas de coprescription de bédaquiline et d'IP boosté. Les données pharmacologiques actuelles ne mettent pas en évidence d'interaction entre les inhibiteurs de l'intégrase (dolutégravir, raltégravir) et la bédaquiline. Dans les cohortes de patient coinfectés, et uniquement traité pour la tuberculose, la mortalité est extrêmement élevée, dépassant souvent 90% ⁶⁸⁷. Enfin, le traitement antirétroviral améliore la survie des patients coinfectés par une souche MDR ⁶⁸⁸ ou par une souche XDR ⁶⁵³.

IX. Vaccination et tuberculose

1. L'histoire du vaccin BCG ⁶⁸⁹

Le Bacille Calmette et Guérin (BCG) est le seul vaccin actuellement disponible contre le bacille de la tuberculose. Il est dérivé du bacille *Mycobacterium bovis* atténué 230 fois par de la bile de bœuf, à un rythme d'une dilution toutes les 3 semaines, sur des tranches de pomme de terre imbibées par du glycérol. Il a été développé à partir de 1908 par le médecin français Albert Calmette et le vétérinaire français Camille Guérin. La 1^{ère} vaccination a eu lieu le 18 juillet 1921 à la crèche de la maternité de l'hôpital de la Charité à Paris, par 2 pédiatres, le Dr Weill-Hallé et le Dr Turpin, d'un nouveau-né dont la mère venait de mourir de la tuberculose quelques heures après l'accouchement et dont la grand-mère, qui allait s'en occuper, était, elle-même, tuberculeuse, à la posologie de 2 mg à 48h d'intervalle, 3 fois. La vaccination s'est, par la suite, développée à plus grande échelle, avec l'aide de l'Institut Pasteur. Après un démarrage lent, la vaccination par le BCG prenait son essor après la 2^{ème} guerre mondiale, puis par l'obligation vaccinale, datant de l'ordonnance du 5 Janvier 1960, essor cependant tardif et partiel avec, un taux de couverture vaccinale de plus de 80% atteint à la fin des années 1970, et plus encore, dans certaines régions seulement, notamment dans le Bas-Rhin et en région parisienne.

La vaccination par le BCG, à ses débuts, ne posait pas de problème de tolérance mais la catastrophe de Lübeck du printemps 1930 viendra mettre en doute l'innocuité du vaccin ⁶⁹⁰. Outre cet événement, d'autres facteurs ont expliqué un manque de généralisation du BCG : un scepticisme médical vis-à-vis de l'efficacité du vaccin et de son innocuité, un manque de volonté gouvernementale vis-à-vis du suivi de la vaccination, un antivaccinationisme d'une partie de la population générale et médicale. Hors France, la vaccination par le BCG s'est principalement, avant-guerre, développée dans les pays scandinaves. Ce n'est qu'après-guerre qu'il se généralise dans d'autres pays. Le BCG ne s'implante en Grande-Bretagne qu'à partir de 1949, après des études favorables du Medical Research Council mené sur son efficacité.

2. Comment agit le vaccin BCG

Le mécanisme d'atténuation de la virulence du BCG est incomplètement compris à l'heure actuelle. La comparaison du génome du BCG avec celui de *Mycobacterium bovis* a mis en évidence de nombreuses

différences. Parmi elles, l'absence de la RD1, ensemble de gènes codants, entre autres, pour le système de sécrétion ESX-1, est celle qui est la plus consensuelle. Elle a été mise en évidence pour la première fois en 1996⁶⁹¹.

Figure 117 : schéma décrivant l'évolution moléculaire des souches de BCG⁶⁹²

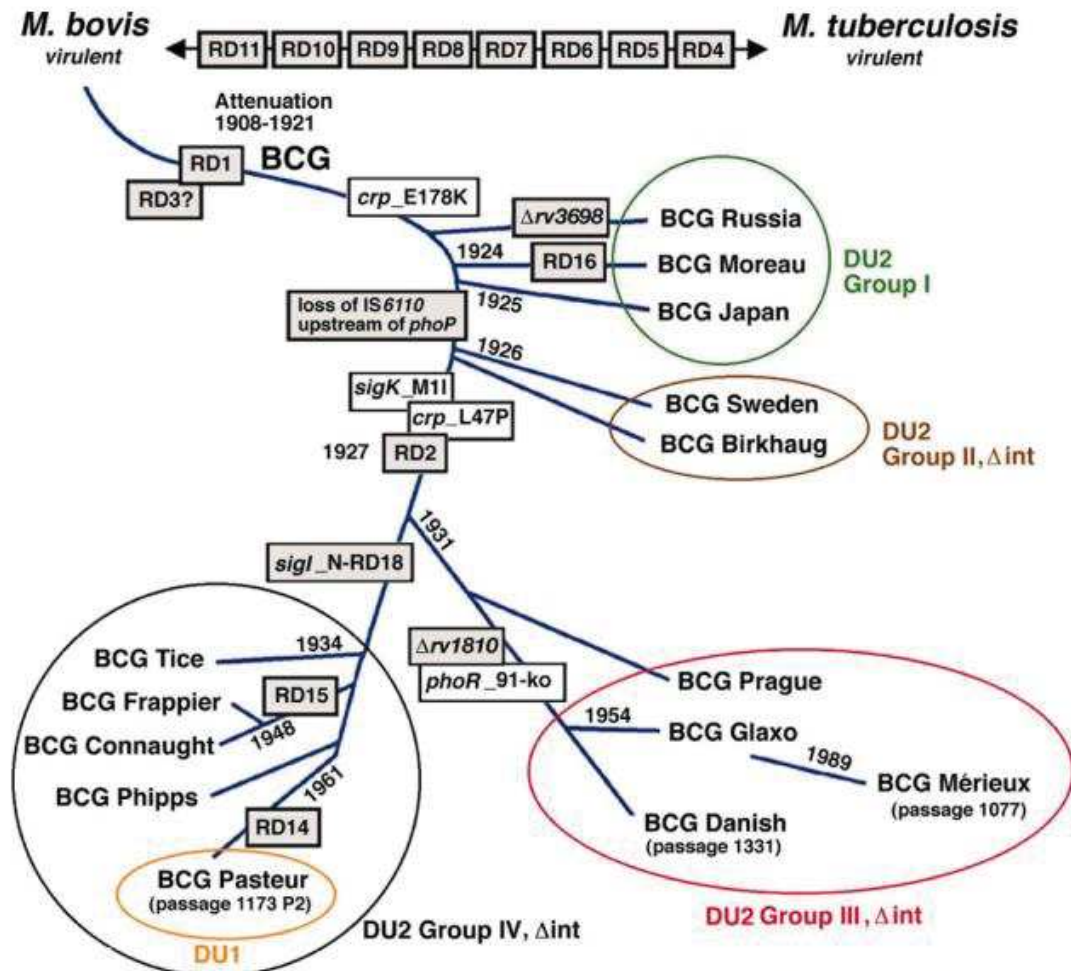


FIGURE 2 Evolutionary scheme of BCG after its genome sequencing (from reference 58), indicating that *M. bovis* BCG has undergone deletions, duplications, and SNPs since its divergence from *M. bovis*. doi:10.1128/microbiolspec.MGM2-0028-2013.f2

Il a été montré que des souches de BCG recombinantes avec la région RD1 ne recouvrent que partiellement leur virulence⁶⁹³, indiquant que d'autres mécanismes d'atténuation sont impliqués⁶⁹⁴⁻⁶⁹⁷. Il existe de nombreuses souches de BCG, différentes d'un point de vue génétique. Depuis 1924, et la première diffusion du BCG en Russie, le BCG a été distribué dans le monde entier à partir de l'Institut Pasteur, et les différents laboratoires ont cultivés et dilués leurs propres souches de manière différente⁶⁹².

Ainsi, on distingue schématiquement les souches BCG anciennes des années 1920 comprenant le BCG Russie, BCG Tokyo, BCG Moreau, BCG Sweden et BCG Birkhaug, des souches modernes à partir de 1927, en fonction de la présence ou non de la région RD2 bien qu'en réalité, les différences génomiques soient plus importantes que le statut de RD2. Les souches BCG actuellement en cours d'utilisation sont le BCG Pasteur 1173P2, le BCG danois 1331, le BCG Glaxo 1077 issu du BCG danois et le BCG Moreau RDJ strains brésilien dont est issu le BCG Lublin polonais proposé en France jusqu'à récemment. Il est estimé que le BCG a un pouvoir de virulence 4 à 5 log de fois moins important qu'une souche de MTB.

3. Efficacité du vaccin BCG

Une méta-analyse, publiée en 2014 ⁶⁹⁸, a compilé la plupart des études d'efficacité du BCG réduisant le risque de tuberculose. Concernant la tuberculose pulmonaire, cette efficacité est variable, s'étendant d'une diminution significative du risque de tuberculose dans l'étude britannique menée par le MRC (RR 0,22, 95% CI 0,16-0,31) à l'absence d'efficacité, dans l'étude de Chingleput (RR 1,05, 95% CI 0,88-1,25) ou bien l'étude de Bettag (RR 1,40, 95%CI 0,57-3,42). Cette efficacité semble meilleure chez les nouveau-nés (RR poolé 0,41) et les enfants d'âge scolaire avec un test tuberculitique initial (RR 0,26) ou sans test tuberculitique initial (RR 0,59), moins bonne chez les personnes plus âgées (RR 0,81 à 0,88). Concernant la tuberculose méningée et la miliaire tuberculeuse, il est également noté une meilleure efficacité du BCG avec un RR de 0,15. L'effet semble être plus prononcé chez les nouveau-nés, comme le montrent les résultats des études de Ferguson (RR 0,08, 95% CI 0,00-1,51) et de Rosenthal (RR 0,12, 95%CI 0,01-2,14), les enfants d'âge scolaire avec test tuberculitique préalable (RR 0,04 dans l'étude MRC, RR 0,1 dans l'étude de Aronson), par rapport aux enfants d'âge scolaire sans test tuberculitique préalable (RR 0,54 dans l'étude de Palmer).

4. Les autres vaccins non-BCG

L'efficacité du BCG est partielle et restreint à une sous population. Développer un nouveau vaccin, plus efficace, apparaît comme une nécessité. On distingue 2 types de vaccins préventifs contre la tuberculose : les vaccins vivants atténués (dont fait partie le BCG) qui en sont pour l'instant à la phase 1 d'étude, et les vaccins sous-unité ne contenant que des antigènes mycobactériens, associé à des adjuvants ou à un vecteur viral (poxvirus ou adénovirus), qui en sont pour la plupart à la phase 2. Les vaccins thérapeutiques sont utilisés au cours d'une

tuberculose active, et permet de soutenir la réponse immunitaire ; les vaccins ID93/GLA-SE et *Mycobacterium vaccae* en sont les 2 représentants, et montrent des résultats encourageants (à voir).

5. Couverture vaccinale par le BCG

Le principal moyen de déterminer la couverture vaccinale en France est le certificat de santé du 9^{ème} mois et du 24^{ème} mois. D'autres méthodes existent comme les enquêtes de sondage, les ventes de vaccins BCG en officine de pharmacie (plus en cours actuellement avec le rationnement). Les dernières données nationales, avant la levée de l'obligation vaccinale, datant de 2006 sur le sujet montrent une couverture vaccinale, chez l'enfant de moins de 24 mois, de 83%. Depuis la modification de politique de vaccination de 2007, nous disposons que des données dans les régions où elle est recommandée, à savoir Ile de France, Guyane et Mayotte. En Ile de France, une enquête menée en 2008 et 2009 montrait des taux de vaccination de, respectivement, 51% et 59%. L'enquête Elfe (pour Etude longitudinale française depuis l'enfance) chez des enfants nés en 2011, le taux de vaccination était de 60% en 2 mois. Plus rassurant, chez les enfants nés en 2014, le taux de vaccination était de 91% au 9^{ème} mois. En Guyane, il était de 80% à 9 mois d'âge, et de 88,5% à 24 mois d'âge. A Mayotte, il était, en 2010 et chez des enfants de 24 à 59 mois, de 93% (Enquête de couverture vaccinale à Mayotte en 2010 – Institut de veille sanitaire). Hors Ile de France, où la vaccination n'est plus recommandée universellement, les enquêtes menées montrent des taux de vaccination insuffisants dans les populations cibles avec 32% en 2008 et 40% en 2009 chez des médecins libéraux, et 62% en 2009 en PMI.

6. Changement de politique vaccinale concernant le BCG

Faisant suite aux conclusions de 2 expertises menées en 2004⁶⁹⁹ et en 2006⁷⁰⁰, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique proposait de limiter la vaccination aux populations à risque. Cette proposition intervenait en contexte d'abandon de la vaccination par multipuncture en 2006, de l'expérience d'autres pays, Suède en premier lieu, ainsi que du fait d'une réticence croissante des médecins à vacciner des enfants dont le risque de tuberculose était peu élevé. L'obligation de la vaccination universelle a été suspendue par décret ministériel en Juillet 2007⁷⁰¹. La circulaire DGS/RI1/2007/318 précise les modalités de vaccination. Elle est fortement recommandée chez les enfants les plus exposés au risque de tuberculose, à savoir :

- Enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse
- Enfant dont au moins un des parents est originaire de l'un de ces pays
- Enfant devant séjourner au moins 1 mois d'affilée dans un de ces pays
- Enfants ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs)
- Enfant résidant en Ile de France, en Guyane ou à Mayotte
- Enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux : conditions de logement défavorables, conditions socio-économiques défavorables ou précaires, en contact régulier avec des adultes originaires de pays à forte endémie tuberculeuse

Le problème du changement de politique vaccinale est d'assurer une très bonne couverture vaccinale dans ces populations à risque. Evaluer cette couverture est difficile en raison d'outils, certificat de santé essentiellement, utilisés avant la modification, devenue caduques par la suite car ne précisant pas si le patient relève d'une population à risque. Ils ont été modifiés depuis.

7. Modalités de vaccination ⁷⁰²

Elle se fait par voie intradermique au niveau de la région deltoïdienne par des aiguilles courtes ultrafines, 0,05 ml pour les enfants de moins de 12 mois ou 0,1 ml pour les enfants à partir de 1 an et au-delà. Elle était préconisée dès la naissance si possible ou au cours du 1^{er} mois de vie, sans nécessité d'IDR préalable. Cette recommandation a été modifiée après publication de l'avis du HCSP du 18 avril 2016, préconisant plutôt une vaccination de l'enfant à partir de l'âge de 1 mois, afin de ne pas méconnaître un déficit immunitaire sévère pouvant prédisposer à la complication redoutée, la BCG ite disséminée. Cela allait également avec les pratiques de terrain, la vaccination étant marginale à la naissance. La vaccination chez le nouveau-né reste recommandée en Guyane, à Mayotte et si l'entourage de l'enfant compte une tuberculose récente (de moins de 5 ans). Il peut être proposé jusqu'à 15 ans, chez les enfants à risque élevé qui n'ont pas encore été vaccinés. La pratique d'une IDR pré vaccinale n'est actuellement recommandée que pour les enfants ≥ 6 ans, sauf si l'enfant a résidé ou effectué un séjour de plus de 1 mois dans un pays de forte endémie tuberculeuse. L'IDR à la tuberculine n'est plus pratiquée à titre systématique après vaccination par le BCG.

Les contre-indications de la vaccination sont une sensibilité importante à l'un des composants du vaccin, un traitement par immunosuppresseurs, une immunodépression ou séropositivité VIH, une dermatose étendue en

évolution. En cas d'enfant né de mère infectée par le VIH, la vaccination doit être reportée jusqu'à preuve de l'absence d'infection de l'enfant par le VIH.

Le BCG SSI était l'unique souche BCG utilisé depuis 2006, après abandon de production de la forme BCG par multipuncture. Il est produit par une firme publique danoise et distribué, en France, par la société Sanofi Pasteur MSD. En rupture d'approvisionnement depuis 11/2014, il a été remplacé par le BCG Biomed Lublin, vaccin polonais, dont la souche est le BCG Moreau brésilien. Devant de nouvelles tensions d'approvisionnement, un avis du Haut Conseil de Santé Publique préconise une priorisation de la vaccination en niveaux : ceux à vacciner en priorité sont les enfants vivant à Mayotte, en Guyane ainsi que les enfants < 5 ans présentant un facteur de risque de tuberculose (hors résidence en Ile de France), puis les enfants sans autre facteur de risque que de résider en Ile de France, et enfin les enfants de 5 à 15 ans, sans antécédent de vaccination, hors Ile de France, ayant un facteur de risque de tuberculose et après intradermoréaction négative. Le vaccin BCG Biomed Lublin n'est plus disponible depuis mars 2019 et est remplacé par le BCG SSI danois, dont la production a été reprise par un laboratoire privé, AJVaccines, et distribué en France par le laboratoire CSP (Centre Spécialités Pharmaceutiques).

L'effet indésirable le plus grave est la BCG ite disséminée, dont le principal facteur de risque est l'immunodépression. C'est une affection extrêmement rare (prévalence estimée de 2 sur 1 000 000 de vaccinés). Les autres effets indésirables graves sont les ulcérations étendues au point d'injection, les abcès ou les cicatrices chéloïdes. L'apparition d'un ganglion hypertrophié régional, jusqu'à 15 mm et non douloureux, est considéré comme normal de même qu'une papule ou une pustule guérissant spontanément en moins de 3 mois.

X. Filières de soins et tuberculose

Les filières de soins ont pour objectif la lutte contre un problème de santé publique. La filière de soins tuberculose est considérée la 1^{ère} expérience française en termes de réseau de soins. Elle est à l'origine des autres réseaux de soins créés par la suite, notamment pour le VIH, l'alcoolisme et le cancer. Le réseau de soins lié à la tuberculose se développe à partir de la 1^{ère} guerre mondiale. Le dispensaire était le pivot de cette filière de soins, qui s'est modernisé et diversifié aujourd'hui sous forme des CLAT.

1. La lutte anti tuberculeuse

1.1. En France

La lutte contre la tuberculose (et la lèpre) relève de l'Etat (Article L3112-2 du CSP). Les collectivités territoriales peuvent exercer des activités en ces domaines, dans le cadre d'une convention conclue par l'Etat. Les lois de décentralisation de 1983 ont confié la mise en œuvre de la politique de lutte antituberculeuse aux conseils généraux. Depuis le 1^{er} janvier 2006, les compétences en matière de lutte antituberculeuse sont recentralisées et relèvent de la responsabilité des préfets de départements, fait découlant du constat des inégalités territoriales en termes de lutte antituberculeuse. Les Conseils généraux qui souhaitent garder la compétence passent convention avec les préfets, tandis que les autres départements habilitent des établissements de santé (Article D3112-6 du CSP). Le programme oriente la lutte antituberculeuse en 6 axes : assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté, améliorer le dépistage de la tuberculose, optimiser la stratégie vaccinale par le BCG, maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau, améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose, améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse.

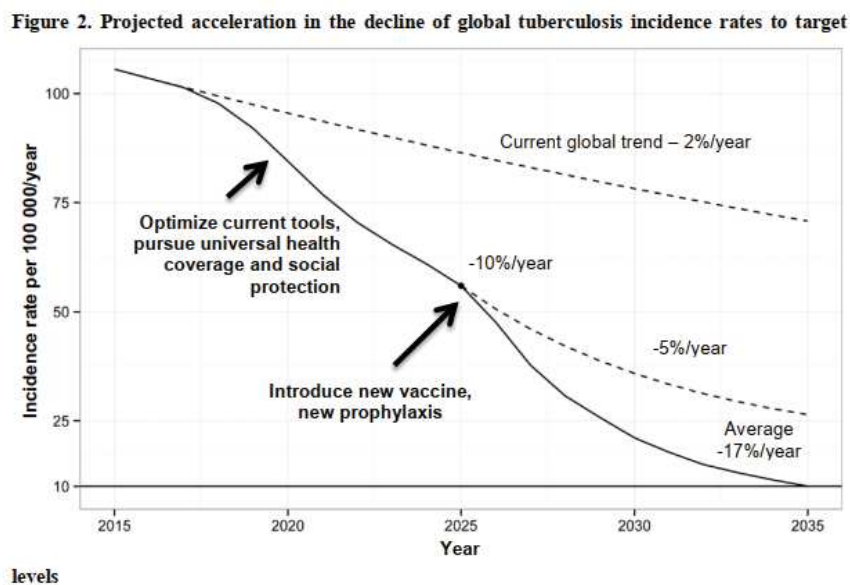
La loi de santé publique définit la politique de santé publique tous les 5 ans. La tuberculose fait partie des objectifs de santé publique. Le but est de stabiliser l'incidence globale de la tuberculose et de renforcer la stratégie de lutte sur les groupes et zones à risques. La filière de soins actuelle repose sur le Centre de Lutte Anti Tuberculeuse (CLAT).

Les autorités sanitaires françaises, afin de pouvoir éliminer la tuberculose en termes de problème de santé publique, et donc de remplir les objectifs du plan de l'OMS, ont rédigé une feuille de route de 5 ans (2019-2023). Les objectifs principaux sont de passer sous une incidence de 5 cas pour 100 000 habitants au niveau national et

inférieure à 10 cas pour 100 000 habitants au niveau régional, d'obtenir un taux de succès thérapeutique d'au moins 85%, et d'assurer un suivi documenté des cas multirésistants. Elle comprend 14 mesures à mettre en œuvre, sous le pilotage du ministère de la Santé, et relayé par les ARS.

1.2. Dans le monde

Figure 118 : projection souhaitée de l'évolution de la tuberculose dans le monde entier, à l'horizon 2035 ⁷⁰³



La déclaration de problème de santé publique mondiale de l'OMS de 1993 a inauguré une période de prise de conscience sur la menace que constituait la tuberculose, alors qu'elle était de plus en plus négligée. Le contrôle de l'épidémie de tuberculose, au niveau mondial, dont nous bénéficions maintenant, doit beaucoup aux différentes stratégies développées : la stratégie DOTS (Directly Observed Treatment Short Course), l'inclusion de la tuberculose dans les objectifs du millénaire pour le développement, la stratégie Stop TB de 2006 à 2015. Actuellement, les objectifs de santé publique pour la tuberculose sont regroupés dans la stratégie End TB. Elle a été approuvée en Mai 2014 lors de la session annuelle de l'OMS. L'objectif est la fin de l'épidémie mondiale de tuberculose, par une réduction de la mortalité liée à la TB de 95%, de diminuer l'incidence de 90% entre 2015 et 2035, et de s'assurer qu'aucune famille ne soit gravement affecté par le coût du traitement. Il faut dire que les résultats obtenus lors du plan précédent donnaient de l'espoir. En effet, l'incidence de la tuberculose diminue dans le monde entier, la mortalité de la tuberculose a diminué de 45% depuis 1990, et le taux de succès thérapeutique de la tuberculose sensible s'est maintenu à plus de 85% depuis 2007. Cela, entre autres, par l'accès

à un diagnostic et des médicaments de bonne qualité, par un renforcement du réseau des laboratoires capables de faire le diagnostic de tuberculose. L'accès des pays en développement, notamment, à la technique GeneXpert MTB/RIF®, est significatif de l'effort mené pour un diagnostic rapide de la maladie et de la résistance. L'OMS a identifié plusieurs problèmes persistants : 1) la tuberculose, bien qu'en diminution en termes d'incidence, reste encore un fléau dans nombre de pays. 2) la multirésistance ; 3) la coinfection TB-VIH.

1.3. Déclaration obligatoire

La connaissance des cas de tuberculose par l'ARS et le CLAT, donc la possibilité de réaliser les mesures de prévention chez les sujets contact, est fondée sur la déclaration obligatoire (DO). La DO est définie par les articles L3113-1 et D3113-6 du CSP. Conformément aux dispositions de l'article R.3113-2 du code de la santé publique, la DO comporte deux volets : une notification anonyme à l'ARS, et un signalement nominatif auprès des médecins des agences régionales de santé (ARS) et du CLAT (le déclarant est tenu de lui fournir toute information nécessaire à la mise en œuvre des mesures d'investigation et d'intervention, notamment l'identité et l'adresse du patient ; ces informations peuvent être transmises à d'autres professionnels lorsque leur intervention est indispensable pour la mise en œuvre des mesures de prévention individuelle et collective). Relèvent d'une DO les cas de tuberculose prouvés par la bactériologie ou bénéficiant d'un traitement antituberculeux curatif présomptif (sans attendre la culture). Sont aussi à DO les infections latentes des moins de 15 ans (bientôt moins de 18 ans). Actuellement, le processus de notification, bien que modifié à de nombreuses reprises, reste imparfait. C'est un élément statique, non modifiable après rédaction. Le clinicien et/ou le biologiste ne dispose pas, initialement, de tous les éléments nécessaires à rapporter dans la fiche de déclaration. Par ailleurs, la communication entre les différents acteurs de la prise en charge de la tuberculose n'est pas optimale avec l'outil actuel.

Santé Publique France s'est engagée dans un processus de dématérialisation de la déclaration obligatoire, cela afin de renforcer la qualité de surveillance épidémiologique et des capacités d'alerte. L'application en ligne e-DO a été développée. Elle ne concerne pas que la tuberculose (pour le VIH également, dont le système est effectif sur l'ensemble du territoire depuis le 18/04/2016). Elle sera disponible pour la DO tuberculose à partir de 2020. L'authentification des professionnels de santé se fera via la carte de professionnel de santé CPx (CPS pour les professionnels titulaires, CPE pour les personnes autorisées à saisir pour le compte d'un déclarant titulaire tel interne, attaché de recherche clinique, etc...).

Figure 119 : le portail de la future e-DO



2. Les différentes couvertures sociales en France, en dehors du régime général

Chaque personne a droit à une prise en charge de ses frais de santé, tout au long de sa vie, grâce au numéro de sécurité sociale.

2.1. La PUMa

La protection universelle maladie (PUMa) existe depuis 2016, elle remplace la couverture maladie universelle (CMU) et inclut la protection par les CPAM. Le cadre légal est régi par l'article L160-1 à L160-7 du code de la sécurité sociale. Elle garantit, à toute personne, peu importe sa nationalité, travaillant ou résidant en France de manière stable et régulière, un droit à la prise en charge de ses frais de santé à titre personnel et de manière continue tout au long de la vie. Les personnes travaillant en France et affiliées au régime obligatoire français de Sécurité sociale, sont celles qui exercent une activité professionnelle salariée ou non. Une personne est considérée comme résidente en France lorsqu'elle possède, en France métropolitaine, Guadeloupe, Guyane, Martinique, la Réunion, Saint-Barthélemy ou Saint-Martin, son lieu de résidence habituelle. Le caractère de stabilité est reconnu lorsque la personne réside en France depuis au moins 3 mois à l'ouverture des droits à la PUMa, puis au moins 6 mois par an. Elle permet, en cas de perte d'emploi ou de changement de situation personnelle, de garder une couverture sociale.

2.2. CMUc

La couverture maladie universelle complémentaire est l'équivalent de l'ALD tuberculose. Elle donne droit à l'exonération du ticket modérateur et au tiers payant. Les dépenses de santé sont, ainsi, prises en charge à 100% des tarifs de la sécurité sociale. Le forfait journalier hospitalier est pris en charge intégralement, ainsi que le reste à charge pour les médicaments et les analyses médicales.

Pour bénéficier de la CMUc, il est nécessaire de remplir 3 conditions. Il faut prouver une résidence régulière en France, c'est-à-dire avoir la nationalité française ou être titulaire d'un titre de séjour valable ou bien avoir entamé des démarches pour obtenir un titre de séjour. Il est parlé de résidence régulière après 3 mois ininterrompus sur le sol français. Enfin, il faut pouvoir prouver avoir des ressources financières inférieures à un plafond, sur la base des 12 derniers mois. La CMUc est accordée pour un an, et doit être renouvelée chaque année. Pour les bénéficiaires du RSA, le renouvellement est automatique chaque année.

2.3. L'Aide médicale de l'Etat

L'aide médicale d'Etat (AME) est un dispositif d'accès aux soins gratuit pour les étrangers en situation irrégulière. C'est la caisse primaire d'Assurance maladie qui se charge d'instruire la demande d'AME et de décider de son attribution. Trois conditions sont requises pour bénéficier de l'Aide médicale de l'État : une justification de son identité, une résidence stable en France métropolitaines et/ou DOM (sauf Mayotte, où l'AME n'est pas appliquée), c'est-à-dire ininterrompue depuis plus de 3 mois et des conditions de ressources, celles des 12 mois précédant la demande, avec un plafond déterminé en fonction du nombre de personnes composant le foyer. Si le demandeur de l'Aide médicale d'État n'est pas en mesure de fournir les pièces justificatives demandées, il peut effectuer une déclaration sur l'honneur, à joindre à son formulaire de demande d'AME. L'AME est accordée pour une durée d'un an à compter du dépôt de la demande. L'ouverture des droits à l'Aide médicale d'État est rétroactive à la date de dépôt du dossier. L'aide médicale de l'État (AME) ouvre droit à la prise en charge à 100 % des soins avec dispense d'avance de frais. Ses bénéficiaires ne sont pas soumis aux dispositifs du médecin traitant et du parcours de soins coordonnés.

2.4. Procédure des soins urgents

La prise en charge des soins urgents concerne les soins dont l'absence mettrait en jeu le pronostic vital ou pourrait conduire à l'altération grave et durable de votre état de santé ou de celui d'un enfant à naître ou des soins

destinés à éviter la propagation d'une maladie à l'entourage ou à la collectivité (par ex., la tuberculose) ou tous les soins d'une femme enceinte et d'un nouveau-né et les interruptions de grossesse. Elle concerne les personnes résidant en France de façon irrégulière sans visa touristique, sans visa de court séjour, depuis moins de trois mois, ou depuis plus de trois mois mais sans Aide Médicale d'Etat parce-que non demandé, ou que la demande est en instance, ou que les ressources sont supérieures au plafond. L'assurance maladie prend alors en charge l'intégralité des soins urgents pratiqués dans un établissement de santé, y compris les médicaments prescrits par le médecin de l'établissement, dans la limite des tarifs de la sécurité sociale. L'avance des frais pour ces soins est prise en charge en totalité. Elle est régie par l'article L254-1 du code de l'action sociale et des familles. Le dispositif des soins urgents ne s'applique pas à Mayotte.

3. ALD 29

3.1. Définition

Les affections de longue durée (ALD) sont des affections nécessitant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse pour lesquelles la participation des assurés peut être limitée ou supprimée pour les actes et prestations nécessités par le traitement (article L. 322-3 3° du code de la sécurité sociale).

3.2. Prestations

Relèvent d'une exonération du ticket modérateur les cas confirmés et les cas probables. La durée de la thérapeutique antituberculeuse est le plus souvent de six mois (jusqu'à douze mois dans certaines formes de la maladie) et la guérison est confirmée à dix-huit mois après le début du traitement par un examen clinique et radiographique, de sorte que l'ALD 29 est valable pendant 2 ans. Elle inclut la prise en charge des :

- Consultations recommandées, à savoir 10 à 15 jours après l'initiation du traitement puis à 1, 2, 4, 6, 9, 12 et 18 mois.
- Radiographies thoraciques recommandées : au deuxième mois du traitement, en fin de traitement et 18 mois après le début du traitement d'une tuberculose maladie.
- Bactériologie recommandée : entre le dixième et le quinzième jour de traitement indiqué chez les malades à examen microscopique positif, puis à 2 mois et 6 mois.
- Consultations ophtalmologiques recommandées : mensuelle jusqu'au deuxième mois de traitement, puis tous les deux mois dans le cas exceptionnel de prolongation du traitement par éthambutol.

4. Issue de traitement

La surveillance des issues de traitement des patients atteints de tuberculose maladie, introduite dans la déclaration obligatoire (DO) en France en juillet 2007, est un élément essentiel de la lutte antituberculeuse. C'est un indicateur d'évaluation des efforts nationaux vis-à-vis de la lutte contre la tuberculose. Elle s'exprime en % de cas guéris. L'OMS a déterminé dès 1995 dans le programme DOTS les objectifs de guérison pour les programmes nationaux de lutte antituberculeuse, de 85% des cas traités. L'issue de traitement concerne les tuberculoses maladies, un an après début du traitement. Il détermine si le traitement a été achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement et, si ce n'est pas le cas, la raison :

- Le patient est décédé, en lien ou non avec le diagnostic de tuberculose
- Le traitement a été arrêté et non repris, en raison d'une erreur diagnostique ou d'une autre raison
- La durée de traitement initiale était prévue supérieure à 12 mois
- Traitement interrompu plus de 2 mois
- Traitement modifié
- Résistance de la souche initiale ou secondaire
- Intolérance du traitement
- Echec du traitement initial

Enfin, la fiche d'issue de traitement permet aussi de savoir pourquoi l'issue de traitement n'est pas connue : soit parce que le patient a été transféré, soit le patient a été perdu de vue, soit une autre raison inconnue.

En 2011, dans une étude française, seul 67% des issues de traitement étaient déclarées aux autorités sanitaires ⁷⁰⁴.

Aucune caractéristique ressortait dans une analyse descriptive des patients n'ayant pas eu d'issue de traitement.

Parmi ceux qui avaient une issue de traitement, 74% avaient un traitement achevé, 7% étaient décédés, 4%

étaient toujours en traitement, 2% avaient arrêté le traitement, 5,5% étaient transférés dans une autre

localisation et 8% étaient perdus de vue. Ces valeurs ne différaient pas en fonction de la localisation pulmonaire

ou extrapulmonaire de la tuberculose. Parmi les tuberculoses à bacilles résistants, la principale issue de

traitement était la poursuite du traitement à 12 mois (61%), ce qui est somme toute logique. Il était tout de même

retrouvé 22% de traitements achevés à 12 mois, ce qui peut paraître curieux, lorsque l'on sait que les

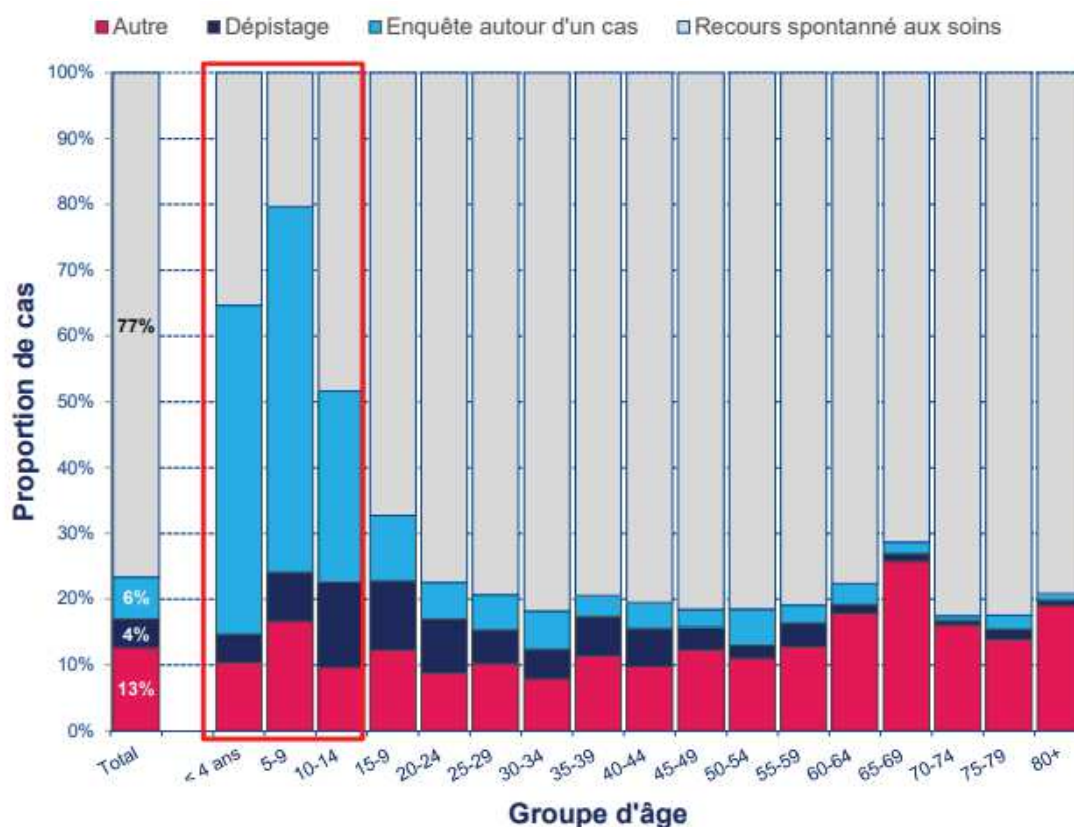
recommandations étaient de traiter les patients pendant 18-20 mois. Le nombre de perdus de vue était moins

important dans le groupe MDR vs non MDR. Les facteurs d'issue de traitement défavorables de traitement, en

analyse multivariée, étaient d'être un homme (OR=1,6), d'être né à l'étranger et d'être dans le pays hôte depuis moins de 10 ans avant le début de traitement, avec un OR=1,6 si la personne vit en France depuis moins de 5 ans et un OR=1,8 si la personne vit en France depuis 5 à 9 ans, vivre en collectivité avec un OR=2,5 et avoir un antécédent de traitement antituberculeux avec un OR=2,0⁷⁰⁴. La France, en 2014, est dans la moyenne haute des pays à issue de traitement favorable, moins performante toutefois que la Belgique, que le Royaume-Uni, le Portugal et les Pays-Bas.

5. Circonstances diagnostiques

Figure 120 : cas déclarés de tuberculose-maladie selon le contexte du diagnostic en 2015. Issu des données de déclaration obligatoire exploitées par Santé Publique France.



Les données issues de la déclaration obligatoire renseignent sur les circonstances diagnostiques. Il peut s'agir d'un recours spontané au système de soins, d'un dépistage ou d'une enquête autour d'un cas. Les dernières données, datant de 2017, montrent que 76% des patients déclarés comme étant atteints de tuberculose ont été diagnostiqués à la suite d'un recours spontané, 7% dans le cadre d'une enquête autour d'un cas, 5% à l'issue

d'un dépistage. La proportion de cas diagnostiqués à l'occasion d'une enquête d'entourage est maximale chez les enfants, jusqu'à l'âge de 9 ans, puis décroît ensuite.

6. Le dépistage

On en distingue deux circonstances. Le dépistage proprement dit, à savoir la détection d'une maladie avant les symptômes, celui-ci fait appel à un examen paraclinique, la radiographie thoracique ; en effet 40% à 70% des patients dépistés par la radiographie ne signalent à ce stade aucun symptôme de la maladie⁷⁰⁵. Cet outil est le plus sensible pour déceler une tuberculose dans toutes les populations à forte incidence et coût-efficace. Lors de l'entrée en Europe occidentale, la prévalence des tuberculoses dépistées était de 1190/105 chez les réfugiés, 280 chez les demandeurs d'asile, 270 chez les migrants réguliers²⁴⁶. D'autre part la détection précoce, chez un patient symptomatique n'ayant pas eu recours à la filière de soins ; cette éventualité peut être favorisée par l'information des populations bénéficiaires et leur accès à la filière de soins.

La plupart des pays industrialisés faisant face à l'immigration ont des programmes de dépistage de la tuberculose par la radiographie. Les tuberculoses dépistées sont moins graves (hospitalisation), moins contagieuses (examen direct moins souvent positif) et plus récentes que les diagnostics passifs⁷⁰⁶. La plupart des pays de l'Union Européenne font le dépistage de l'immigrant, légal, à l'arrivée ou juste après. En France, le dépistage de la tuberculose dans cette population est codifié par l'arrêté du 6 Juillet 1999 relatif au contrôle médical des étrangers autorisés à séjourner en France, comprenant un examen clinique général et une radiographie thoracique. Néanmoins, de telles dispositions ne tiennent pas compte de l'infection latente et des étrangers en situation irrégulière. De plus le dépistage à l'entrée ne suffit pas (8% seulement des tuberculoses constatées les années suivantes), et les maladies extra-respiratoires ne sont pas détectées⁷⁰⁷.

D'autres pays, comme la Grande-Bretagne, les Etats-Unis, le Canada, l'Australie et la Nouvelle-Zélande, dépistent les personnes avant qu'ils arrivent sur le territoire. La méta-analyse d'Aldridge retrouvait une proportion de 0,22% de cultures positives chez des migrants testés et que cette proportion était d'autant plus grande que le pays d'origine du migrant avait une incidence élevée⁷⁰⁸. La méta-analyse de Klinkenberg retrouvait une proportion de 1,21% de personnes ayant une tuberculose maladie dans le dépistage pré-arrivée²⁴⁵.

Le dépistage avant la migration (légale) permet de traiter $\approx 70\%$ des cas dépistés. Cette politique a montré son efficacité dans la réduction de l'incidence de la tuberculose dans la population migrante au cours de leur 1^{ère} année de séjour^{709,710} et d'autant plus chez les migrants issus de pays de forte endémie (> 350 cas/100 000 habitants)⁷¹¹. Actuellement, il est difficile de déterminer quelle stratégie est la meilleure.

Le dépistage/diagnostic précoce de la tuberculose dans ces populations nécessite l'utilisation d'un algorithme qui doit être de faible coût et performant. Il peut faire appel à l'utilisation de scores cliniques, à la radiographie thoracique ou à l'examen des prélèvements respiratoires. Le dépistage des symptômes évocateurs de tuberculose n'est pas de grande spécificité, car ils sont souvent en lien avec des comorbidités tel le tabagisme. Il doit être utilisé en combinaison avec d'autres modalités. La radiographie est l'élément majeur du dépistage de nombreux programmes et a prouvé son efficacité et son efficacité^{712, 713, 714}. L'apport de la culture des prélèvements respiratoires chez des personnes à risque (sans abri, toxicomanes, alcooliques chroniques) a prouvé son efficacité par rapport à l'examen direct seul, mais le délai de positivation n'est pas approprié³²⁷. Ce gain de diagnostic, par rapport à l'examen direct, peut être approché par la PCR GeneXpert, ainsi que le montre une étude menée, dans un pays de forte incidence, l'Afrique du Sud⁷¹⁵ et dans un pays de faible incidence, l'Italie, mais couplé à un pré-dépistage symptomatique⁷¹⁶. L'emploi combiné d'un questionnaire clinique et d'une intradermoréaction à la tuberculine n'a d'intérêt que pour éliminer une tuberculose.

La couverture des populations à risque par le dépistage oscillerait entre 14 et 87%⁷¹⁷. La couverture serait probablement meilleure avec des moyens mobiles de dépistage, mais aucune étude n'en a étudié l'impact. L'incitation financière semble avoir un impact, ainsi que le montre une étude américaine^{718,719}. Il est à rappeler, qu'en France, existait jusqu'à la fin des années 1980 une allocation pour les tuberculeux qui allaient récupérer leur traitement au dispensaire. Un autre problème dans le dépistage est le suivi du patient. Plusieurs études ont montré qu'une minorité des patients dépistés poursuivaient leur suivi ensuite⁷¹⁷ et qu'un suivi rapproché thérapeutique et social était associé à un taux d'observance plus élevé⁷¹³.

7. Enquête autour d'un cas⁷²⁰

Elle est un des piliers de la lutte antituberculeuse en France. Toutes les formes pulmonaires, pleuropulmonaires, ORL et bronchiques sont à considérer comme contagieuses et justifient ainsi la réalisation d'une enquête autour du cas. Le protocole d'enquête est détaillé dans un document publié en 2013 par le Haut Conseil de Santé Publique⁷²⁰.

7.1. Généralités

L'enquête est déclenchée ou non, au moment de la réception de la notification et/ou signalement, menée par le centre de lutte antituberculeuse (CLAT) du lieu de résidence du patient, en collaboration avec les autres CLAT concernés si des sujets contacts résident dans un autre département. En cas de tuberculose contagieuse en collectivité, une collaboration est nécessaire avec le médecin de la collectivité : médecine du travail, médecin scolaire, médecin de la protection maternelle et infantile (PMI), médecin de l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH).

Elle débute par l'entretien avec le patient index afin d'identifier, dans les meilleurs délais, les sujets contacts. Cet entretien consiste en : 1) l'information du patient sur la maladie et sa contagiosité ; 2) l'identification de l'entourage à l'aide d'une fiche de recueil standardisée. En cas de barrière de la langue, il est préconisé de s'aider d'un interprète. Le risque de transmission chez les sujets contacts identifiés est, ensuite, évalué. Il repose sur les éléments prédictifs d'une forte contagiosité (examen direct positif, d'autant plus si > 100 BAAR/champ au grossissement x 200 ; présence de cavernes ; toux fréquente depuis plus de 3 semaines), sur la durée d'exposition et sur l'intensité de l'exposition, ainsi que sur les facteurs de vulnérabilité à la tuberculose. L'intensité de l'exposition dépend de la proximité des contacts. Un milieu confiné favorise la transmission bactérienne. Une durée cumulée supérieure à 8h en cas d'examen direct positif et supérieure à 40h en cas d'examen direct négatif est pris comme repère. Enfin, les personnes immunodéprimées, dont le risque d'infection et d'évolution vers une tuberculose maladie est plus importante, font l'objet de recommandations particulières, ainsi que les enfants : la notion de durée ou d'intensité n'est plus appliquée dans ce cas-là.

Les sujets contacts sont classés en fonction du risque.

On définit le **premier cercle** de sujets contacts, comprenant les personnes vivant sous le même toit et les personnes proches qui ont passé un temps prolongé auprès du cas index (même bureau, chambre dans un foyer ou à l'hôpital, cellule de prison, etc...), et le **deuxième cercle**, comprenant les personnes ayant fréquenté le cas index mais moins longtemps et de manière moins rapproché (amis, famille ne vivant pas sous le même toit, collègues).

Les **contacts à risque élevé** désignent tous les contacts du 1^{er} cercle et les contacts du 2^{ème} cercle ayant un facteur de vulnérabilité à la tuberculose, ainsi que les contacts ayant des signes ou symptômes évocateurs de

tuberculose. Les **contacts à risque intermédiaire** correspondent au 2^{ème} niveau de priorité. Leur dépistage est envisagé en fonction du dépistage du 1^{er} cercle. Un courrier est adressé aux sujets contacts après validation du processus par le médecin du CLAT. Outre cela, une réunion d'information sur place est généralement proposée en cas de cas survenu en collectivité.

Un dépistage n'est pas justifié lorsque le risque de transmission récente est inférieur au taux d'infection latente dans la population générale, soit en la présence de tous ces critères : 1) contact avec une cas à examen direct négatif et durée de contact inférieure à 40h ; 2) cas index sans caverne ; 3) contact ne partageant pas le même domicile que le cas index ; 4) contact ayant eu moins de 8h de contact cumulé avec le cas index sur la période de contagiosité théorique (3 mois précédent la mise sous traitement). Enfin, il convient d'arrêter le dépistage lorsque la proportion d'infection latente dans le 1^{er} cercle n'est pas supérieure à la proportion d'infections latentes attendue dans ce cercle.

7.2. Modalités de l'enquête autour du cas

Elle comprend une radiographie thoracique, une consultation médicale et un test immunologique, IDR ou IGRA. Le test immunologique doit avoir lieu au moins 8 semaines après le dernier contact (délai minimum estimé de positivité après contact), toutefois il est pratiqué dès la première étape de suivi chez les enfants et les immunodéprimés. En cas de recherche de cas-source dans le cadre d'une ITL de moins de 15 ans, le test immunologique n'est pas réalisé. En l'absence d'immunodépression, le suivi radiologique ou immunologique n'est pas nécessaire si le test immunologique est négatif à 8 semaines après le dernier contact.

Chez l'enfant de 0 à 5 ans, le dépistage doit être mis en route rapidement, dans les 2 semaines suivant le diagnostic. Il comprend une consultation médicale, une radiographie thoracique et une IDR. En cas de radiographie anormale, le bilan doit être complété par un scanner thoracique injecté et le service de pédiatrie de référence doit être contacté. En cas d'ITL, un traitement doit être proposé. Sans argument pour une ITL, une 2^{ème} évaluation est réalisée à 3 mois après la 1^{ère} évaluation. Chez les enfants de moins de 2 ans, le traitement de l'infection latente est systématique et présomptif, peu importe le statut vaccinal et le résultat de l'IDR.

Figure 121 : algorithme de dépistage des sujets contact d'un cas index ⁷²⁰

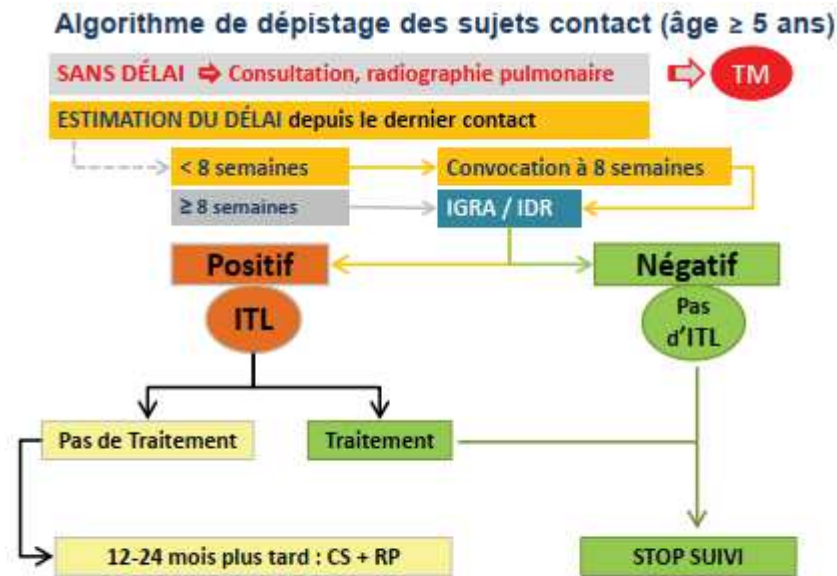


Fig. 1 - Algorithme de dépistage des sujets contact (âge ≥ 5 ans)

Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans, le test immunologique proposé peut être une IDR ou un IGRA, 8 à 12 semaines après le dernier contact. Tout comme les enfants plus jeunes, la consultation doit également avoir lieu dans les 2 premières semaines suivant le diagnostic. Les enfants à haut risque de tuberculose maladie, globalement les immunodéprimés, imposent de réaliser, dès la 1^{ère} consultation, un test immunologique. Si le test est positif ou ininterprétable, un traitement de l'infection latente est proposé.

Les résultats de l'enquête autour d'un cas sont ensuite interprétés en fonction d'indicateurs et d'objectifs.

Tableau 22 : indicateurs pour les enquêtes autour des cas de tuberculose à examen direct positif ⁷²⁰

Tableau 3 - Indicateurs pour les enquêtes autour des cas tuberculose M+

Indicateur	Objectif
Proportion d'enquêtes réalisées autour des cas de tuberculose EM+	100 %
Proportion de sujets dépistés initialement (RP + test immunologique) parmi les sujets contacts identifiés	> 80 %
Proportion d'ITL traitées parmi les ITL diagnostiquées chez les adultes/ chez les enfants (traitement complété)	> 60 % / 100 %
Proportion d'infections tuberculeuses latentes dépistées parmi les sujets contact adultes suivis (1 ^{er} cercle)	10 % à 30 % en moyenne (extrêmes de 5 % à 50 %)
Proportions de tuberculoses maladie dépistées parmi les sujets contact suivis et non traités pour ITL	1 %
Nombre de cas source retrouvés lors des enquêtes à la recherche d'un contaminateur (en particulier autour d'un cas de TM chez un enfant)	1 à 10 cas pour 100 enquêtes

7.3. Enquête autour d'un cas et génotypage moléculaire

Les recommandations du Haut Conseil de Santé Publique proposent 2 indications au génotypage dans l'enquête : quand l'enquête fait suspecter qu'elles sont épidémiologiquement reliées, ou en cas de nouvel épisode de tuberculose chez un patient, en distinguant la rechute d'une réinfection.

7.4. Enquête autour d'un cas et tuberculose résistante

En cas d'infection latente, il n'existe, actuellement, aucune recommandation thérapeutique. Il est préconisé de surveiller le sujet contact de manière très rapprochée, afin de détecter la maladie tuberculeuse le plus tôt possible. En effet, le rapport bénéfice/risque est jugé, actuellement, défavorable pour le traitement par les antituberculeux de seconde ligne. Cependant, de plus en plus d'études retrouvent un bénéfice, notamment au niveau socioéconomique, d'un tel traitement. Dans tous les cas, l'avis auprès du centre national de référence des mycobactéries est nécessaire pour l'attitude à adopter.

8. Tuberculose et maladie professionnelle ⁷²¹⁻⁷²³

La tuberculose et l'infection tuberculeuse latente est reconnue maladie professionnelle depuis le décret du 26 Décembre 1957, pour les personnels de soins et de laboratoires, dans le tableau n°40. Il a été modifié en 1998 pour la prise en charge des primo infections tuberculeuses. Pour la fonction publique hospitalière, le mode de prise en charge est différent : on parle de maladie imputable au service. L'imputabilité est reconnue après expertise, par les commissions de réforme départementales. Le tableau de maladie professionnelle reconnaît aussi bien le risque professionnel lié à la tuberculose liée à *Mycobacterium tuberculosis* qu'à *Mycobacterium bovis*, concernant les personnels des abattoirs, des boucheries ou des vétérinaires, ou aux mycobactéries atypiques, pouvant concerner ceux en contact avec des eaux contaminés par exemple pour *Mycobacterium marinum* ou *fortuitum*.

8.1. Réglementation

Le décret du 16 Août 1985, dans les établissements de soins publics, prévoit une épreuve cutanée à la tuberculine et une radiographie thoracique obligatoire à l'embauche, en complément de la visite médicale. Théoriquement,

un examen clinique annuel est prévu pour tous les agents, à répéter plus fréquemment en cas de risque particulier. La prise en charge des médecins hospitalo-universitaires et des étudiants en médecine est sous la responsabilité de la médecine préventive universitaire. Pour le secteur privé, la radiographie thoracique n'est plus obligatoire, seul un examen clinique est imposé et aucune surveillance spéciale n'est prévue (arrêté du 11 Juillet 1977).

La vaccination par le BCG n'est plus obligatoire pour les personnels socio-sanitaires depuis le 1^{er} Mars 2019 (articles R.3112-1C et R.3112-2 du code de la santé publique).

8.2. Dépistage de la tuberculose chez le personnel soignant

Les personnels concernés par le risque de tuberculose professionnelle sont ceux des unités de soins ou des services médico-techniques (radiologie, laboratoire), ceux travaillant en maisons de retraite, en foyers ou en établissement pénitentiaire.

L'examen d'embauche de référence comprend un examen clinique, un cliché radiologique thoracique initial ainsi qu'une intradermoréaction à la tuberculine. Le résultat de l'IDR et le cliché standard sont conservés dans le dossier médical de la personne et servent de base à la surveillance ultérieure.

Le médecin du travail doit **évaluer le risque** de survenue d'une tuberculose pour chaque personnel soignant. Le risque est déterminé en fonction de certains paramètres : le nombre de cas accueillis dans le service, l'état de santé immunologique de la personne, les caractéristiques du poste qu'occupe le soignant. Les services à risque faible sont ceux qui admettent rarement des tuberculoses contagieuses (au plus 1 tuberculeux contagieux par an), qui ont peu de patients immunodéprimés et qui n'utilisent pas ou peu des techniques génératrices d'aérosols. Les services à haut risque sont ceux admettant beaucoup de tuberculoses contagieuses (à savoir au moins 5 tuberculeux bacillifères par an), ceux ayant des patients à risque de multirésistance, ceux ayant des malades immunodéprimés en particulier lié au VIH, ainsi que les services ayant recours à des techniques à risque tel l'endoscopie bronchique et les laboratoires de microbiologie. Le risque intermédiaire est caractérisé par les services recevant entre 2 et 4 tuberculeux contagieux par an. En fonction de ces paramètres, le médecin du travail détermine 3 niveaux de risque.

En cas de **faible risque**, en l'absence de patient contagieux admis dans le service, aucun dépistage systématique de la tuberculose n'est mené après l'embauche. La surveillance consiste uniquement en les visites systématiques habituelles. En cas de **haut risque**, le dépistage radiographique est de mise. Un cliché est réalisé tous les 1 à 2 ans, et l'IDR tous les 2 ans si elle était inférieure à 10 mm et tous les 5 ans si elle était entre 10 et 14 mm. Si une positivité de l'IDR ou un virage est constaté par rapport à l'IDR de l'embauche, après avoir éliminé une tuberculose maladie, un traitement d'infection latente peut être proposé si l'exposition date de moins de 2 ans. En cas contraire, une surveillance est préconisée. En cas de **risque intermédiaire**, il est laissé à la discrétion du médecin du travail de déterminer la surveillance en fonction du personnel concerné et de l'évaluation locale.

L'information du personnel de santé et la formation de celui-ci est primordiale pour une maîtrise optimale du risque. Il arrive souvent que le risque soit banalisé dans des services recevant régulièrement des patients tuberculeux, alors qu'il peut être exagéré dans des services en recevant exceptionnellement. Il est du rôle de l'EOH et du médecin du travail d'exposer de manière rationnelle l'évaluation du risque et la méthode de détection.

8.3. Place des IGRAs dans la surveillance du personnel soignant

Les IGRAs sont recommandés par le Haut Conseil de la Santé Publique depuis son rapport du 1^{er} Juillet 2011 chez le personnel de santé lors d'une visite d'embauche, si l'IDR est supérieure à 5 mm, dans une population généralement vaccinée. Il n'est pas recommandé en 1^{ère} intention d'utiliser les IGRA pour la surveillance du personnel soignant et dans l'enquête autour d'un cas.

8.4. Bénéfices de la reconnaissance en maladie professionnelle

Si la tuberculose est reconnue comme maladie professionnelle, le salarié est pris en charge à 100% pour les frais médicaux et il peut bénéficier d'une rémunération en compensation de la perte de revenus consécutive, si arrêt de travail il y a.

Figure 122 : tableau n°40 des maladies professionnelles pour la tuberculose et les mycobactéries atypiques

DESIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
-A-		-A-
Affections dues à <i>Mycobacterium bovis</i> :		Travaux exposant au contact d'animaux susceptibles d'être porteurs de bacilles bovins ou exécutés dans des installations où ont séjourné de tels animaux. Travaux exécutés dans les abattoirs, les boucheries, les charcuteries, les triperies ou boyauderies, les entreprises d'équarissage. Manipulation ou traitement du sang, des glandes, des os, des cornes, des cuirs verts. Soins vétérinaires. Travaux de laboratoire de biologie.
- tuberculose cutanée ou sous-cutanée ;	6 mois	
- tuberculose ganglionnaire ;	6 mois	
- synovite, ostéo-arthrite ;	1 an	
- autres localisations. A défaut de preuves bactériologiques, le diagnostic devra s'appuyer sur des examens anatomo-pathologiques ou d'imagerie, ou à défaut, par traitement d'épreuve spécifique.	6 mois	
-B-		-B-
Affections dues à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium bovis</i> , <i>Mycobacterium africanum</i> :		Travaux de laboratoire de bactériologie. Travaux effectués par le personnel de soins et assimilé, de laboratoire, d'entretien, de service ou des services sociaux, mettant le personnel au contact de produits contaminés ou de malades dont les examens bactériologiques ont été positifs.
- infection tuberculeuse latente ; - tuberculose pulmonaire ou pleurale ; - tuberculose extra thoracique. L'infection tuberculeuse latente sera attestée par l'évolution des tests tuberculinqes (IDR et/ou IGRA). L'étiologie des autres pathologies devra s'appuyer, à défaut de preuves bactériologiques, sur des examens anatomo-pathologiques ou d'imagerie, ou à défaut, par traitement d'épreuve spécifique.	6 mois	
-C-		-C-
Infections dues à <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> , <i>Mycobacterium kansasii</i> , <i>Mycobacterium xenopi</i> :		Travaux de laboratoire de bactériologie. Travaux effectués par le personnel de soins et assimilé, de laboratoire, d'entretien, de service ou des services sociaux, mettant le personnel au contact de produits contaminés ou de malades dont les examens bactériologiques ont été positifs
- pneumopathies chroniques dont l'étiologie doit être confirmée par des examens bactériologiques.	6 mois	
-D-		-D-
Affections cutanées dues à <i>Mycobacterium marinum</i> et <i>fortuitum</i> :		Travaux en milieu aquatique mettant en contact avec des eaux contaminées. Travaux d'entretien des piscines et aquarium
- infection cutanée granulomateuse ulcéreuse prolongée dont l'étiologie doit être confirmée par des examens bactériologiques.	30 jours	

9. Coût de l'hospitalisation pour une tuberculose

Le coût du séjour hospitalier (appelée GHS, pour Groupe Homogène de Séjours) pour une tuberculose est déterminé par un GHM (Groupement Homogène de Malades) au niveau national, barème mis à jour chaque année. Il définit un tarif de base pour un nombre de jours minimum et maximum d'un séjour hospitalier, en fonction de la sévérité de la tuberculose (au nombre de 4). Lorsque la durée du séjour dépasse le seuil maximal défini par le GHM, un supplément journalier est ajouté en fonction du niveau de sévérité, appelée EXH (Extrême

Haut). De même, lorsque la durée du séjour est inférieure au seuil minimal défini par le GHM, une somme est soustraite au montant de base du GHM, appelée EXB (Extrême Bas).

Tableau 23 : tarifs des séjours hospitaliers pour une tuberculose, en 2019

GHS	GHM	LIBELLE	Bornes basses	Bornes hautes	TARIF (en euros)	TARIF EXB (en euros)	TARIF EXH (en euros)
1209	04M191	Tuberculoses, niveau 1	-	15	2 825,73	-	123,05
1210	04M192	Tuberculoses, niveau 2	-	34	6 417,44	-	88,23
1211	04M193	Tuberculoses, niveau 3	12	70	9 593,66	264,69	279,34
1212	04M194	Tuberculoses, niveau 4	13	75	16 978,90	615,44	323,03

XI. La tuberculose dans la population pédiatrique

Elle est très différente de la forme de l'adulte. Elle est hétérogène parmi la population pédiatrique. Les enfants de grand âge et les adolescents ont des formes proches de celle de l'adulte, tandis que les enfants de bas âge ont des formes plus spécifiques. La tuberculose chez le jeune enfant est forcément la conséquence d'une infection récente. Chez l'enfant plus âgé et l'adolescent, elle est fréquemment le fait d'une réactivation d'une infection passée inaperçue. Le lieu d'infection de l'enfant par le bacille de la tuberculose est généralement le lieu d'habitation, mais elle peut survenir aussi sur le lieu d'éducation, en centre de loisirs ou autres endroits de rassemblement humain. L'enfant tuberculeux est généralement infecté par un adulte tuberculeux. Le lieu d'infection est le plus souvent le lieu d'habitation. La source de l'infection peut être autre néanmoins. Une étude menée au Texas retrouvait une proportion de 15% des baby-sitters ayant une tuberculose pulmonaire contagieuse dans l'enquête autour d'un enfant tuberculeux ⁷²⁴.

1. Epidémiologie

D'après les dernières estimations de l'OMS ¹¹², la tuberculose toucherait 1 million d'enfants chaque année, et serait responsable d'environ 200 000 décès par an. En nombre absolu, l'Asie du Sud-Est et le sous-continent indien ont le plus grand nombre d'enfants tuberculeux, suivi par l'Afrique subsaharienne. En nombre relatif, le continent africain a la plus forte incidence tuberculeuse. En France, comme dans les pays industrialisés, l'incidence de la tuberculose chez l'enfant est à la baisse. Elle touche principalement les enfants nés à l'étranger ou les enfants nés sur le sol français dont les parents sont nés à l'étranger^{725,726}.

2. Transmission

Il est communément admis que l'enfant tuberculeux est faiblement contagieux, si ce n'est pas du tout. Les cas où une transmission par un enfant a été documentés se caractérisaient par des signes de tuberculose semblable à celui des adultes, à savoir des cavernes ⁷²⁷. La plupart du temps, ce que l'on croit être une transmission de

l'infection par un enfant tuberculeux, n'est en réalité que la transmission à partir d'un cas source adulte tuberculeux contagieux non mis initialement en évidence^{728,729}. La contagiosité d'une tuberculose chez l'enfant a été, cependant, déjà décrite⁷²⁷. Les autorités sanitaires américaines ne recommandent pas d'isoler un enfant tuberculeux si la personne présente, à l'imagerie, une tuberculose primaire typique sans autre argument pouvant faire suspecter sa contagiosité (une toux importante et productive, une lésion intrapulmonaire cavitaire, des prélèvements positifs à l'examen direct)⁷³⁰, mais la décision d'isolement reste à l'initiative du clinicien. En ce qui concerne l'enfant plus grand et l'adolescent, le discours est tout autre. Il doit être considéré comme un adulte et doit faire l'objet de mesures d'isolement similaires.

3. Pathogénie chez l'enfant⁷²⁸

L'infection par *Mycobacterium tuberculosis* est caractérisée, chez l'enfant, par l'existence du complexe primaire car il s'agit d'une primo-infection. Sa localisation est quasi-exclusivement pulmonaire. D'autres lieux d'infection ont été classiquement décrits, comme le tube digestif, surtout en cas d'infection par *Mycobacterium bovis*, ou en cas d'infection par voie cutanée. La particularité de la tuberculose chez l'enfant est le délai entre l'infection et le développement de la maladie, très court, généralement, de l'ordre de 4 à 8 semaines post-infection. Cela se manifeste par une opacité pulmonaire péri-hilaire associée à une adénopathie de voisinage, augmentant de taille progressivement au décours de l'infection. L'élargissement de l'opacité peut mener à une pneumonie lobaire et une réaction pleurale de contact. L'augmentation de taille de l'adénopathie peut causer une obstruction de la bronche de voisinage ou une fistulisation dans celle-ci, générant une atelectasie pouvant se compliquer d'une infection pulmonaire d'aval, et une dissémination bronchogène de l'infection. Elle peut aussi comprimer et fistuliser à d'autres structures environnantes comme l'œsophage ou les vaisseaux médiastinaux. En cas de non-contrôle de la maladie, le bacille se disperse par voie lymphatique ou hémotogène, colonisant d'autres organes, le foie, la rate, les méninges et le système nerveux central, les os et le péritoine principalement, et/ou mener à une miliaire pulmonaire. Il est admis que les formes profuses, à laquelle appartient la méningite, la miliaire et les formes disséminées, sont le fait d'une dispersion massive hémotogène, et survient dans les 6 mois suivant l'infection. Les lésions ganglionnaires ne seraient parlantes que plus tard, 3 à 9 mois post-infection, de même que les lésions osseuses, qui mettraient 1 an au minimum avant d'être bruyante. Le contrôle de la maladie mène à la calcification des lésions ou à la constitution d'une cicatrice fibreuse. A l'intérieur de ces lésions

néanmoins, peut persister des bacilles quiescents qui ne demandent qu'à se réactiver plusieurs années à décennies plus tard.

Chez l'enfant plus grand, la tuberculose est généralement le fait d'une réactivation d'une infection ancienne non ou mal traitée. La présentation s'approche de celle de l'adulte, caractérisée par des infiltrats et des cavernes de localisation apicopostérieures. A l'inverse de l'enfant plus jeune, la dissémination est plus rare, d'autant plus chez l'enfant immunocompétent.

L'âge de l'enfant a un impact sur la probabilité de survenue d'une maladie tuberculeuse à la suite d'une infection. Dans environ 50% des enfants de moins de 1 an, dans 25% des enfants de 1 à 10 ans et dans 15% des enfants de 11 à 15 ans, survient la maladie tuberculeuse ⁷³¹.

4. Les manifestations cliniques ⁷²⁸

4.1. Les circonstances diagnostiques

Dans les pays de forte incidence tuberculeuse, la tuberculose est, le plus souvent, diagnostiquée chez un enfant ayant des symptômes similaires à ceux de l'adulte, ainsi que le montre une étude péruvienne sur le sujet, chez des enfants dont l'âge moyen est de 6,8 ans ⁷³². Cette situation est bien souvent tardive dans l'évolution de la maladie et, généralement, les symptômes sont souvent aspécifiques : altération de l'état général, fièvre, perte de poids ou absence de prise de poids. Dans ce cas, la recherche d'un adulte tuberculeux dans l'entourage est un élément primordial dans la suspicion de tuberculose. La tuberculose congénitale existe par ailleurs.

Dans les pays industrialisés, la mise en évidence d'une tuberculose chez l'enfant a principalement lieu dans 3 circonstances : devant un enfant ayant des symptômes évocateurs de tuberculose pulmonaire ou disséminée, au décours de l'enquête autour d'un cas adulte tuberculeux (circonstance majoritaire en France) ou dans le cadre du dépistage.

4.2. La tuberculose pulmonaire

L'enfant, d'autant plus qu'il est jeune, est généralement paucisymptomatique alors que l'imagerie thoracique est clairement modifiée. Outre les symptômes classiques, moins fréquents, des symptômes systémiques tel que la fièvre, une anorexie, une baisse de l'activité, un gain de poids insuffisant pour son âge doivent faire suspecter une tuberculose maladie. En cas d'obstruction bronchique par une adénopathie, il peut être observé un wheezing localisé, une diminution du murmure vésiculaire. En cas d'infection bactérienne associée, la clinique peut être inquiétante avec une fièvre élevée, une toux productive importante, des sueurs nocturnes et, parfois, cela peut aller jusqu'à la détresse respiratoire. Chez l'enfant plus grand, la symptomatologie se rapproche de celle de l'adulte.

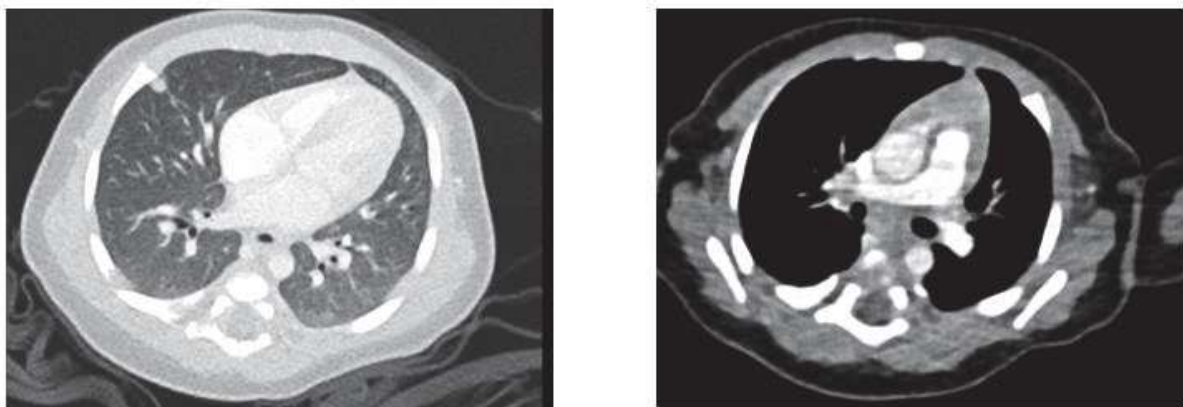
L'imagerie thoracique de la tuberculose chez l'enfant a été détaillé dans le chapitre « clinique de la tuberculose ». Il convient toutefois de dire que, chez l'enfant, le scanner thoracique est toujours réalisé avec injection de produit de contraste, afin d'apprécier les aires ganglionnaires. Quand l'enfant est très jeune, l'anesthésie générale est bien souvent nécessaire, afin d'avoir un examen de bonne qualité, sans artéfact. Les formes destructrices et fortement nécrosantes peuvent générer une caverne, mais cela est rare chez l'enfant.

4.3. La tuberculose pleurale

Elle résulte de la rupture intrapleurale de localisations sous pleurales tuberculeuses ou, rarement, d'adénopathies juxta-pleurales. Les épanchements pleuraux sont rares avant l'âge de 6 ans, encore plus rare avant l'âge de 2 ans

733.

Figure 123 : complexe primaire d'inoculation au niveau du lobe moyen, associé à des adénopathies médiastinales, chez un enfant de 4 mois.



4.4. La tuberculose extra-thoracique

Jusqu'à 35% des tuberculoses chez l'enfant sont extra-thoraciques. La localisation la plus fréquente est l'atteinte ganglionnaire cervicale. Les localisations les plus graves sont les formes disséminées et la méningite tuberculeuse. Elles surviennent précocement après l'infection et est d'autant plus probable que l'enfant est jeune. Prouver l'origine tuberculeuse n'est pas aisé car ces formes sont pauci bacillaires, de sorte que, comme décrit précédemment, la mise en évidence d'un adulte tuberculeux contagieux est un élément important du diagnostic. La méningite tuberculeuse est l'atteinte tuberculeuse la plus grave. La mortalité est élevée, de l'ordre de 50% dans les pays à forte incidence tuberculeuse. Lorsqu'ils survivent, près de 2 enfants sur 3 ont des séquelles ⁷³⁴. Le pic d'incidence survient entre 2 et 4 ans. L'atteinte de paires crâniennes, la présence d'une hydrocéphalie, d'infarctus cérébraux doit faire orienter le diagnostic étiologique de la méningite vers une origine tuberculeuse. Elle peut se compliquer d'une épilepsie, de troubles visuels et auditifs, de troubles moteurs et sensitifs, qui peuvent persister à long terme.

4.5. La tuberculose congénitale

La tuberculose congénitale est un des risques de la tuberculose chez la femme enceinte. Les critères diagnostiques ont été définis par Beitzke en 1935 ⁷³⁵ : preuve mycobactériologique ; complexe primaire au niveau hépatique ; apparition de la maladie dans les jours suivant la naissance ; il faut avoir éliminer une infection extratérine. Le mécanisme est multiple : au cours de la grossesse, de manière hémotogène, au cours de l'accouchement par aspiration de liquide amniotique ou lors du passage de la filière, ou bien par inhalation de gouttelettes au cours de ses premiers jours de vie. En général, la tuberculose est miliaire, avec une atteinte pulmonaire, hépatique, splénique, ganglionnaire et méningée.

5. Le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant

La tuberculose de l'enfant est pauci bacillaire. La mise en évidence du bacille n'est pas la norme. Les tuberculoses pulmonaires ont une documentation microbiologique qui ne dépasse, souvent, pas 40-50% des cas

⁷³⁶. Poser le diagnostic de tuberculose repose donc, encore plus que chez l'adulte, sur un faisceau d'argument épidémiologique, clinique et radiographique.

5.1. IDR et IGRAs chez l'enfant

L'intradermoréaction à la tuberculine s'interprète comme chez l'adulte. Le seuil retenu de diamètre de l'induration est de 10 mm. Les IGRAs peuvent être réalisés dès la naissance⁷³⁷.

5.2. Prélèvements respiratoires chez l'enfant

Les prélèvements respiratoires réalisés chez l'enfant sont principalement les tubages gastriques, les aspirations nasopharyngées, les expectorations induites et les aspirations bronchiques.

Les expectorations sont rares chez l'enfant et sont, généralement, pas exploitables.

Le rendement des aspirations nasopharyngées est faible, avec une culture positive n'excédant pas 30% le plus souvent ⁷³⁸.

La technique du tubage gastrique de l'enfant ne diffère pas de celle de l'adulte. Les performances de l'examen direct et de la culture sont médiocres, n'excédant pas 40% chez l'enfant et 70% chez le nourrisson ⁷³⁹.

Les expectorations induites nécessitent forcément la coopération de l'enfant, ce qui est d'autant plus difficile que l'enfant est jeune. De plus, ses effets indésirables (une toux incoercible, une désaturation, des vomissements) rendent cet examen discutable, bien que certains cliniciens le préconisent ; en effet, plusieurs études montrent le meilleur rendement de l'expectoration induite chez l'enfant ^{740,741}, voire aussi bien ^{738,742} mais, le plus souvent, avec de faibles effectifs.

Les aspirations bronchiques sont réalisées au cours d'une bronchoscopie souple. Outre les prélèvements, la bronchoscopie permet un examen macroscopique de l'arbre bronchique, parfois utile au diagnostic, notamment en cas de compression bronchique ou de lésion granulomateuse intrabronchique. Il semble que le lavage bronchique ait un rendement diagnostique similaire aux tubages gastriques ⁷⁴³.

Il est également possible de faire le diagnostic de tuberculose chez l'enfant par les selles, même pulmonaire, avec des performances diagnostiques globalement équivalentes aux autres modalités, allant jusqu'à 50% ^{744,745}, toutefois cette technique se heurte à la forte contamination bactérienne du milieu.

5.3. La PCR chez l'enfant

La PCR a des performances diagnostiques bien meilleures que l'examen microscopique direct, sur l'ensemble des prélèvements possibles. Sur les prélèvements respiratoires, Xpert MTB/RIF permet de récupérer 47% des tuberculoses à examen direct négatif. Il y a un gain de 25% de sensibilité si un test est réalisé sur un prélèvement supplémentaire ⁷⁴⁶. Par rapport à la culture, la sensibilité de la PCR sur les expectorations et sur le tubage gastrique est de 96% pour les EM+, et de 55% pour les EM-, avec une spécificité de plus de 98%. Pour les formes extrapulmonaires, une étude retrouvait une sensibilité de 81% et une spécificité de 99,8% versus 48% pour l'examen direct ⁷⁴⁷. La version Ultra du GeneXpert MTB/RIF, qui inclut 2 autres séquences, IS6110 et IS1081, a de meilleures performances que sa grande sœur, le GenXpert MTB/RIF classique.

Pour les prélèvements respiratoires, la sensibilité est de 74% et la spécificité de 97% sur expectorations induites vs 63% de sensibilité pour Xpert par rapport à la culture ⁷⁴⁸, de 64% de sensibilité vs 54% pour Xpert sur expectorations induites avec 50% de prévalence du VIH ⁷⁴⁹, de 79% de sensibilité vs 66% pour Xpert sur une analyse en sous-groupe, par rapport à la culture, à BAAR - ⁷⁵⁰, de 63% de sensibilité et 96% de spécificité vs 46% Se et 98% Sp pour Xpert ⁹⁰. Pour les formes méningées, la sensibilité est de 95% vs 45% pour Xpert par rapport à la culture ⁷⁵¹.

6. Le traitement de la tuberculose chez l'enfant

Les recommandations actuelles concernant le traitement de la tuberculose chez l'enfant datent de 2014 ⁷⁵². Le traitement recommandé pour une tuberculose pulmonaire est une trithérapie pendant 2 mois comprenant de l'INH, de la RIF et du PZA, suivi d'une bithérapie pendant 4 mois par INH et RIF. L'éthambutol n'est généralement pas prescrit chez l'enfant en raison de la difficulté de suivi de la toxicité ophtalmologique.

Néanmoins, en région de forte incidence du VIH ou de résistance à l'isoniazide (> 4%), l'OMS préconise de prescrire une quadrithérapie pendant 2 mois, suivi d'une bithérapie pendant 4 mois. Il est de bonne pratique d'arrêter l'éthambutol lorsque l'antibiogramme ne montre pas de résistance de la souche à l'isoniazide mais de tels renseignements ne sont pas toujours disponibles.

Les formes extrapulmonaires ont une évolution favorable après 6 mois de traitement, hormis les formes ostéoarticulaires qui, comme chez l'adulte, nécessitent une durée de traitement plus longue, de 9 à 12 mois.

En ce qui concerne la méningite tuberculeuse ⁶⁸¹, la quadrithérapie est de mise durant la phase intensive (2 mois) et comprend l'INH, la RIF, le PZA et une 4^{ème} molécule. La phase d'entretien dure 12 mois. La 4^{ème} molécule est généralement l'éthambutol. C'est d'ailleurs la molécule recommandée, mais cela est discutée car l'éthambutol a une faible diffusion méningée et, là encore, la surveillance de la tolérance est difficile, d'autant plus chez l'enfant comateux. Les fluoroquinolones sont particulièrement utilisées. D'autres alternatives sont possibles mais non prescrites en France : la streptomycine a été historiquement utilisée, mais elle produit trop d'effets secondaires. L'éthionamide, beaucoup utilisée en Afrique du Sud, a l'avantage de diffuser correctement au niveau méningé, peu importe l'inflammation, mais provoque des nausées. Le prothionamide est mieux toléré sur le plan digestif. Enfin, les fluoroquinolones sont également intéressantes.

Tableau 24 : posologie pédiatrique recommandé des antituberculeux de 1ère ligne ⁷⁵²

Médicament	Posologie
Isoniazide	10 à 20 mg/kg/jour, max 300 mg/jour*
Rifampicine	10-20 mg/kg/jour, max 600 mg/jour
Pyrazinamide	30-35 mg/kg/jour, max 2g/jour
Ethambutol	15-20 mg/kg/jour, max 1g/jour

* selon isoniazidémie

Tout comme chez l'adulte, une corticothérapie systémique à 0.4 mg/kg de dexaméthasone est préconisée, sur 6 à 8 semaines, pour les enfants de plus de 14 ans, ou de prednisolone 4 mg/kg/jour pendant 4 semaines pour les enfants plus jeunes ⁶⁸¹.

Au cours de la phase d'entretien, un traitement 3 fois par semaine sous supervision fait aussi bien que le traitement journalier, et peut être proposé dans des pays à faibles ressources chez les enfants non infectés par le VIH, dont l'atteinte tuberculeuse n'est pas étendue et sévère et en région d'incidence faible pour le VIH.

XII. Discussion

Le but de cette étude était de connaître l'épidémiologie de la tuberculose dans le département du Bas-Rhin, de la comparer à l'épidémiologie nationale ± internationale, de collecter les données cliniques du diagnostic, d'observer la prise en charge actuelle de la tuberculose et de la comparer à ce que les recommandations nationales et internationales préconisent, enfin de voir si des pistes d'amélioration sont possibles en analysant certains déterminants.

La cohorte étudiée est à notre connaissance la plus nombreuse publiée en France, en-dehors des statistiques de la déclaration obligatoire fournies par l'agence Santé Publique France. Elle est la plus abondante étude rendant compte de l'ensemble des cas de tuberculose dans un centre, et des délais de mise sous traitement en France. Le Bas-Rhin est le département déclarant le plus de cas au sein de la région.

Conformément à nos objectifs, nous aborderons successivement : les caractéristiques socio-démographiques des cas de tuberculose ; puis les localisations de la maladie avec leurs aspects cliniques ; le diagnostic bactériologique ; les circonstances de diagnostic et le délai de mise sous traitement ; les traitements et enfin la prise en charge des cas de tuberculose et les issues de cette prise en charge.

1. Caractéristiques socio-épidémiologiques

1.1. Démographie et ses conséquences

Bien que les hommes restent majoritaires, notre cohorte comprenait plus de femmes (43,8%) qu'au niveau national (36%).

La majorité des cas de tuberculoses avait entre 15 et 44 ans d'âge (52,2%), comme au niveau national, où la proportion des 15-44 ans, en 2017, était de 53,6%. L'âge moyen, chez les cas nés en France, était plus élevé (51,8 ans, médiane 54 ans) que chez les cas nés à l'étranger (40,8 ans, médiane 37 ans), comme à l'échelon national. L'âge moyen était plus élevé chez les cas nés en France n'ayant jamais voyagé dans un pays de forte endémie tuberculeuse (56,5 ans, médiane à 62 ans), cette donnée est originale car la notion de voyages chez les patients de nationalité française n'est pas collectée dans la DO. Ces résultats ont tendance à confirmer les données nationales et européennes, que les cas de tuberculose chez les autochtones relèvent davantage de la réactivation d'une infection anciennement contractée lorsque la tuberculose était plus fréquente en France, alors

que les cas de tuberculoses chez les allochtones résultent d'une infection plus récente. Ainsi le degré de présomption d'une tuberculose doit-il être plus élevé chez les personnes âgées même autochtones afin de ne pas retarder un diagnostic de maladie curable, grave et contagieuse notamment en collectivité.

Les cas pédiatriques (de 0 à 18 ans) représentent, au niveau national, 13,4%. Notre cohorte comporte moins de cas pédiatriques en proportion (7,5%). L'épidémiologie de la tuberculose pédiatrique correspond aux données nationales et européennes. 86% des cas pédiatriques étaient nés à l'étranger ou nés en France de parents originaire de pays de forte endémie tuberculeuse, ce qui conforte la nécessité d'un dépistage de la tuberculose chez les adultes primo-arrivants et de plus de l'ITL chez les enfants nés à l'étranger, enfin de la vaccination par le BCG des enfants non vaccinés et non infectés migrants ou nés de parents étrangers, enfin de la vaccination par le BCG des enfants non vaccinés et non infectés migrants ou nés de parents étrangers. Parmi les données originales non collectées dans la DO, nous retrouvions significativement plus de cas ayant un contact avec un patient tuberculeux que chez les cas adultes (54,4% si inférieur à 18 ans, 31,4% si supérieur à 18 ans, $p = 0,006$) et encore plus chez ceux nés en France par rapport aux cas adultes (65,2% si inférieur à 18 ans, 32,5% si supérieur à 18 ans, $p = 0,008$). Nous ne retrouvions pas significativement pas plus de notion de contact chez les cas pédiatriques en fonction du lieu de leur naissance (65,2% si né à l'étranger, 48,1% si né en France, $p = 0,226$), ce qui conforte l'impératif de rechercher un cas source de tuberculose contagieuse dans l'enquête d'entourage d'un enfant.

1.2. Tuberculose à bacilles multirésistants

La proportion de cas à bacilles multirésistants dans notre étude, de 3,7% de l'ensemble des cas de tuberculose, et de 5,4% des cas à antibiogramme disponible, est supérieure à la moyenne nationale (1,7% en 2016). La région Grand-Est représente, en nombre absolu, la 5ème région en termes d'incidence. Rapporté au nombre de cas, le Grand-Est et, a fortiori, le Bas-Rhin, est la 2ème région en termes de tuberculose à bacilles multirésistants (3,3% en 2016).

1.3. Tuberculose et migrations

Nous retrouvons la même proportion de **personnes nées à l'étranger** (62,9%) qu'au niveau national. En effet, les dernières données nationales, datant de 2017, font état de 63% de personnes nés à l'étranger contre 37% né en France. Nous constatons également que la proportion de cas de tuberculose né en France a globalement tendance à diminuer, fait vraiment marquant depuis 2014. Ainsi, dans le Bas-Rhin, la population des personnes migrantes reste prioritaire dans les mesures préventives et de dépistage. Au niveau européen, la proportion de

personnes étrangères parmi les tuberculeux est variable en fonction du pays. Les pays adhérant à l'Union européenne ont une proportion moyenne de 33,1%, contre 1,9% pour les pays non adhérents à l'Union européenne. Parmi les pays d'Europe de l'ouest dont la proportion d'étrangers est supérieure à 62%, nous trouvons l'Autriche (65,4%), le Danemark (67%), l'Allemagne (70%), l'Italie (66%), les Pays-Bas (74,5%), la Norvège (88,5%), la Suède (90%) et la Grande-Bretagne (68%).

La particularité de notre cohorte réside en la proportion plus élevée de personnes issues de l'Europe de l'Est, deuxième population parmi les cas nés à l'étranger, représentant 22,2% des cas de tuberculoses. Au niveau national, les personnes d'origine européenne non française représente 8%, personnes issues d'Europe de l'Est incluses. Cette population a une incidence élevée de tuberculose⁷²⁶, et une proportion bien supérieure à la nôtre de tuberculose multirésistante. Bien que cette donnée n'ait pas été recueillie, le motif principal d'arrivée sur le sol français est d'ordre médical. Les conditions favorables d'accès à la santé incitent ces personnes à poursuivre leur voyage jusqu'en France. En Allemagne, les hôpitaux publics sont soumis à des règles d'équilibre comptables et il n'y a pas de ligne budgétaire pour les personnes sans couverture sociale, ainsi les patients tuberculeux ne peuvent-ils pas être hospitalisés (communication personnelle, source CLAT de Kehl). D'ailleurs, les données épidémiologiques de la tuberculose, dans toute l'Allemagne, concernant la tuberculose chez les personnes issues de pays d'Europe de l'Est montrent qu'ils représentent 8,1% des cas (336 cas), ce qui est comparable aux données nationales françaises⁷⁵³, suggérant que ces populations semblent avoir plutôt tendance à poursuivre leur route jusqu'en France. L'Alsace, et en particulier, le Bas Rhin, enfin, dispose d'une forte communauté géorgienne, tchéchène et roumaine. En comparaison avec les données nationales, la proportion de tuberculeux d'origine asiatique est de 8,3%, autant que ceux issu du Moyen-Orient.

Le rôle des voyages des autochtones est à souligner, car 44% des cas nés en France d'origine française ont voyagé vers des pays de forte incidence ; cependant nous ne connaissons pas la prévalence de tels voyages en population générale.

De nombreuses études ont démontré l'incidence plus élevée de la tuberculose chez les **demandeurs** d'asile²⁴⁶, que cette incidence s'approche, voire est équivalente à l'incidence du pays d'origine. Les politiques de dépistage en place dans les pays industrialisés sont justifiées par ce constat¹. En France, les demandeurs d'asile doivent bénéficier d'un logement géré par une plateforme unique, la PADA. Cette affiliation nous a permis d'estimer la proportion de demandeurs d'asile diagnostiqués avec une tuberculose, une donnée originale de notre étude. Dans notre cohorte, 9,9% des personnes ont pour adresse de domiciliation la PADA, et de 15,7% chez les personnes

non nées en France. Première conséquence de cette donnée originale : chez 10% environ des cas de tuberculose, on ne connaît pas immédiatement le lieu effectif de résidence, mais seulement l'adresse administrative (celle de la PADA) notée dans le dossier hospitalier ; c'est le rôle du CLAT d'assurer la continuité des soins en se procurant l'adresse physique des patients qui peut évoluer dans le temps et ne pas être un CADA.

Outre le fait d'être né à l'étranger, être né en France de parents immigrés augmente le risque de contracter une tuberculose maladie. Cette donnée n'est pas collectée pour les cas d'âge > 15 dans la notification obligatoire, non plus que les voyages des personnes nées en France de parents nés à l'étranger ; il s'agit donc d'une donnée originale. Dans notre cohorte, 18% des personnes nées en France avaient des origines étrangères. Parmi ces 17%, 69,2% de ces personnes ont voyagé dans des pays de forte incidence. Ce sur risque a été étudié en Allemagne, à Berlin, ville multiculturelle. L'incidence de la tuberculose était moins élevée chez les immigrés de seconde génération que ceux de première génération, mais il était tout de même deux fois plus élevé que chez les personnes autochtones²⁵². Plusieurs raisons peuvent expliquer cela. Ces personnes ont plus de risque d'être en contact avec des personnes issues de pays de forte incidence tuberculeuse. Il s'agit, le plus souvent, de personnes dont les parents sont originaires de pays à forte incidence. Ils ont plus de risque de voyager dans ces pays de forte incidence. Le système de surveillance de la tuberculose ne recueille pas la donnée d'immigré de génération suivante, chez des personnes nées en France. Si on compte les personnes nées en France d'origine étrangère et les personnes nées à l'étranger, la proportion des tuberculoses est de 69%, soit plus des 2/3 des patients. Cela justifie la recommandation de vacciner par le BCG les enfants issus de parents nés à l'étranger et de surveiller les enfants nés de migrants se rendant régulièrement en vacances dans le pays d'origine. Il conviendrait donc de s'enquérir de l'origine des parents d'une personne tuberculeuse, quand celle-ci est de nationalité française.

1.4. Autres populations

La population de **sans domicile fixe** est à risque accru de tuberculose. Ce risque, dans la littérature⁷⁵⁴ est multifactoriel : en lien avec des conditions de vie précaire, en lien avec des comorbidités qui peuvent favoriser le passage d'une infection à la maladie. Les personnes sans domicile fixe consultent plus tard, ils ont plus de formes caverneuses et étendues, ils ont plus de symptômes pulmonaires, leur inobservance est plus élevée, ils sont plus souvent perdus de vue et le pronostic global moins bon. C'est une des populations ciblées de la lutte antituberculeuse. Dans notre cohorte, 7,3% des personnes étaient sans domicile fixe. Au niveau national, en 2017, la proportion est de 7,3%, identique à notre cohorte. Il s'agit donc, également dans le Bas-Rhin, d'une population prioritaire de la lutte antituberculeuse.

Notre cohorte comporte une proportion plus importante de personnes vivant en **collectivité**, parmi celles-là 22% de SDF, 7,2% de demandeurs d'asile non-SDF, 3,9% de personnes vivant en EHPAD et 0,6% de prisonniers. Cette proportion est probablement plus élevée en raison de l'inclusion des personnes travaillant en collectivité et à ce titre, il nous semble plus pertinent d'inclure ces situations professionnelles dans la définition pour la DO. Le périmètre et les objectifs de l'enquête d'entourage s'adaptent à cette éventualité ; de plus l'hôpital devra fournir un certificat de non-contagiosité aux patients sortants vers leur lieu de vie collectif.

La prévalence des **personnels de santé** parmi les séries de cas de tuberculoses est globalement comparable à notre série, allant de 3-4% dans les 3 grosses études en pays de faible incidence, aux Etats-Unis⁷⁵⁵⁻⁷⁵⁷. Les caractéristiques des cas survenant chez les personnels de santé montrent, dans notre étude, bien que la plupart des résultats soient non significatifs, qu'ils n'ont pas plus de facteurs de vulnérabilité que les autres, invitant à considérer que le simple fait de travailler dans un établissement de soins serait un facteur de risque de tuberculose. Cela ne va pas dans le sens d'études réalisés en pays de faible incidence retrouvant une majorité de cas allochtones⁷⁵⁵⁻⁷⁵⁸. Il est intéressant de constater qu'une moindre proportion des tuberculoses chez le personnel de santé avait une bactériologie positive que ceux qui ne sont pas personnel de santé, qu'une moindre proportion des tuberculoses pulmonaires étaient bacillifères, et qu'une moindre proportion avait une forme pulmonaire caverneuse, invitant à penser que ces tuberculoses soient peut-être plus paucibacillaires que les autres. En revanche, il est également à remarquer qu'étaient relatées, avant le diagnostic, significativement plus d'ITL chez les personnels de santé. Cela pose la question des mesures de protection des soignants.

2. Facteurs de vulnérabilité, de protection et comorbidités

2.1. Tabagisme

Le **tabagisme** a des effets néfastes sur l'histoire naturelle de la tuberculose. Le recueil des données sur le tabagisme dans une cohorte homogène de patients tuberculeux en France est une donnée originale : 39,8% des personnes avaient une notion de tabagisme et 25% des cas avaient un tabagisme actif au moment du diagnostic de tuberculose. Le tabagisme est de loin le premier facteur de vulnérabilité de notre cohorte. Bien que ne ressortant pas en analyse multivariée, les fumeurs étaient plus bacillifères (28,1% contre 16,8%, $p = 0,002$), avaient plus de cavernes (43,5% contre 28,6%, $p = 0,001$), avaient plus d'hémoptysie (17,2% contre 8,8%, $p = 0,004$) ; de même, consultaient-ils plus tardivement. Nous avons constaté aussi que ceux qui poursuivaient leur tabagisme avaient significativement plus d'examen direct positif et consultait plus tard, par rapport aux personnes tabagiques sevrés. La revue de la littérature publiée en 2012 par Underner retrouve les mêmes

résultats défavorables du tabagisme ⁷⁵⁹. Les aides au sevrage ont prouvé leur intérêt dans l'amélioration du pronostic ¹⁶⁹. Il semble donc important d'accompagner le patient tuberculeux dans le sevrage tabagique. Cela passe, initialement, par bien notifier la notion de tabagisme et, si oui, si celui-ci est poursuivi. Ainsi, au vu des méfaits du tabagisme, il faut bien identifier les cas tabagiques car dans 9% des cas, la notion de tabagisme n'était pas disponible dans le dossier, et les inciter au sevrage tabagique.

2.2. Les immunodépressions

On doit rappeler l'intérêt de proposer systématiquement une sérologie VIH, car une telle donnée ne figurait ni dans le rapport du CLAT ni dans le dossier hospitalier dans 36% des cas de tuberculose.

2.3. La coinfection VHB et VHC

La prévalence de la coinfection par le VHB dans notre cohorte était de presque 12%, celle de la coinfection par le VHC de 10%. Les résultats de notre étude confirment la nécessité de réaliser une sérologie des virus B et C de l'hépatite, d'autant plus que, pour le VHB, elle soit née à l'étranger et notamment en Afrique noire et, pour le VHC, qu'elle soit coinfecté VHB connue et que le cas soit toxicomane intraveineux, ce qui est en accord avec les recommandations américaines de 2016, hormis les cas originaires d'Asie du Sud-Est. Nous avons surtout eu à déplorer la non-réalisation (ou la non-mention dans le dossier) de ces sérologies. L'application de ces recommandations semble donc insuffisante. Une récente méta-analyse sur la prévalence de l'hépatite C chez les patients tuberculeux, incluant des études de pays à faible incidence, moyenne incidence et forte incidence, retrouvait une prévalence poolée de 7% (95% CI 6-9), avec une prévalence maximale retrouvée en Géorgie (de 12% à 22%, n = 3 études) ⁷⁶⁰. Là encore, la forte proportion d'individus issu d'Europe de l'Est, notamment de Géorgie, dans notre population peut expliquer notre forte proportion de coinfectés par le VHC. Les études de prévalence de la coinfection par le VHB sont plus rares, la quasi-totalité dans des pays de forte incidence tuberculeuse, allant de 9% dans une étude géorgienne à 25,6% dans une étude brésilienne. Une étude réalisée au Royaume-Uni retrouvait une prévalence 14,2% de coinfection avec le VHB ⁷⁶¹, ce qui s'approche des chiffres de notre cohorte. Les résultats de notre étude confirment la nécessité de réaliser une sérologie des virus B et C de l'hépatite, d'autant plus que, pour le VHB, elle soit née à l'étranger et notamment en Afrique noire et, pour le VHC, qu'elle soit coinfecté VHB connue, qu'elle soit demandeuse d'asile et que le cas soit toxicomane intraveineux, ce qui est en accord avec les recommandations américaines de 2016, hormis les cas originaires d'Asie du sud-est.

2.4. La vaccination par le BCG

La **vaccination par le BCG** a prouvé son efficacité dans la prévention de la tuberculose miliaire et neuroméningé de l'enfant et, dans une moindre mesure, dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte. En France, l'obligation vaccinale universelle a été suspendue au profit d'une vaccination ciblant certaines populations à risque à partir de Juillet 2007. La couverture vaccinale globale des enfants était de 99,8% en classe de troisième jusqu'en 2004⁷⁶². Les données de couverture vaccinale les plus récentes datent de 2010 et ont été publiées par Santé Publique France. Chez les enfants avant 24 mois, elle était de 85,2% chez l'enfant de moins de 3 ans (95% CI 75,9-91,3) et de 98,4% chez les enfants originaires d'un pays de forte endémie (95% CI 94,4-99,6%)⁷⁶³. Dans notre cohorte, 53,1% des personnes étaient vaccinées par le BCG. Si on s'intéresse à la couverture vaccinale des personnes pour lesquels une obligation vaccinale existe, parmi les cas pédiatriques, nés en France, mais d'origine étrangère (c'est-à-dire les enfants de 11 ans d'âge maximum), sur 15 cas recensés, 9 n'étaient vaccinés par le BCG, soit 60% de couverture vaccinale. **La couverture vaccinale de cette population semble donc insuffisante.** Nous n'avons pas compté, dans notre cohorte, heureusement, de tuberculoses pédiatriques neuro-méningées et miliaires. En réalité, la majorité des personnes vaccinées, nés en France, ont entre 18 et 50 ans et reflète probablement l'obligation vaccinale ancienne.

3. Données cliniques, diagnostic.

3.1. Localisation de la maladie et symptômes

Nous retrouvons la même proportion de tuberculoses pulmonaires qu'au niveau national (72% au niveau national, 78,6% dans notre cohorte). Les adénopathies notamment cervicales venaient en deuxième position, elles posent la difficulté du diagnostic différentiel avec des mycobactérioses non tuberculeuses, ce qui encourage une demande d'analyse bactériologique en plus de l'anatomopathologie.

Les **tuberculoses endobronchiques** représentaient 3,7% des formes pulmonaires de tuberculoses, soit 8 cas. Une revue de la littérature montre que la prévalence est variable selon les séries, allant de 6% à 54%⁷⁶⁴. La prévalence, dans notre série, est, d'ailleurs, probablement sous-estimée, le diagnostic se faisant le plus souvent au cours d'une fibroscopie bronchique et, dans la mesure où 60% des tuberculoses pulmonaires avaient une fibroscopie bronchique, on ne peut affirmer que les 40% restants n'ait pas de localisation bronchique. D'ailleurs, dans une étude sud-coréenne recherchant systématiquement une localisation endobronchique aux tuberculoses pulmonaires, 54,3% des cas avaient une localisation bronchique, preuve du probable sous-diagnostic⁷⁶⁵. Il est généralement admis que leur diagnostic repose sur la réalisation de biopsies bronchiques. En effet, il est difficile de prendre en compte la bactériologie, une atteinte parenchymateuse étant souvent associée. Dans cette même

étude sud-coréenne, 46,4% présentaient une sténose bronchique, alors qu'on ne déplorait qu'un seul cas de sténose dans nos cas. Les tuberculoses endobronchiques posent surtout, à notre sens, le problème de tuberculoses contagieuses à imagerie thoracique normale ou subnormale, ce qui peut être source de nombreux cas secondaires ou d'infection latente. Il s'agit donc d'être vigilant face à ces tuberculoses à bactériologie positive faussement rassurantes.

Il est intéressant de constater que dans 22% des cas, la **douleur thoracique** était mentionnée dans les symptômes ayant amené au diagnostic de tuberculose, d'autant plus qu'un certain nombre n'avait pas d'atteinte pleurale tuberculeuse ni pariétale ni péricardique pouvant expliquer la douleur. L'OMS ne recommande pas ce symptôme dans la stratégie de dépistage de la tuberculose, dans les pays à forte incidence ⁷⁶⁶. La tuberculose semble toutefois être un diagnostic associé à la douleur thoracique, ainsi que le montre cette étude de grand effectif (près de 5500 patients), où la douleur thoracique était rapportée dans 37% des cas ³¹¹, ou dans une étude tanzanienne où, dans 12,6% des cas, il était fait un diagnostic de tuberculose sur une douleur thoracique, soit la 2^{ème} cause de douleur thoracique, identique aux infarctus du myocarde ⁷⁶⁷. Réaliser une radiographie thoracique en cas de douleur thoracique persistante à la recherche d'une anomalie parenchymateuse pouvant évoquer une tuberculose ne semble donc pas apparaître superflu.

3.2. Diagnostic bactériologique

Il était obtenu dans 72% des cas, ce qui est comparable aux données nationales (76% des tuberculoses pulmonaires prouvées au moins en culture).

Nous trouvons beaucoup moins d'examens microscopiques directs positifs (48,5% au niveau national, 30,1% dans notre cohorte), beaucoup plus d'examens directs négatifs avec culture positive (27,1% au niveau national, 65% dans notre cohorte).

Pour les localisations pulmonaires, dans la majorité des cas, 3 expectorations étaient réalisées. Si des tubages gastriques étaient réalisés, dans 65,5% des cas, le nombre de tubage gastrique était de 3. Le nombre optimal de prélèvements respiratoires à réaliser est de 2, quand ils sont de bonne qualité ⁷⁶⁸. Ainsi, bien que les recommandations soient respectées le plus souvent, on pourrait diminuer le nombre de prélèvements à 2, le prix d'une expectoration étant, au minimum, d'environ 24 € (B30 + B60), +/- 40€ si culture positive et PCR réalisée.

La **PCR *Mycobacterium tuberculosis*** était réalisé dans 33% des prélèvements respiratoires. Plusieurs études ont montré l'impact de la PCR sur le diagnostic de la tuberculose, mais également sur le délai de mise sous

traitement dans des pays de forte incidence tuberculeuse ⁷⁶⁹. Dans notre cohorte, le délai de mise sous traitement était plus court en cas de PCR+ qu'en cas de PCR-, mais sans significativité (88,4 jours si PCR+, 129 jours si PCR-, $p > 0.05$). De même, en considérant la culture comme le Gold Standard, la sensibilité du test dans notre cohorte, pour tout prélèvement respiratoire, est de 86%, alors qu'elle n'est que de 39,2% pour l'examen microscopique direct. Par ailleurs, la performance de la PCR, par rapport à la culture) pour les adénopathies tuberculeuses (84%) était intéressante. Enfin, la PCR était réalisé principalement aux HUS. Le développement de l'utilisation de la PCR hors HUS est à discuter. Ainsi, au vu de ses résultats, il semble nécessaire d'implémenter la réalisation de la PCR pour le diagnostic, chaque fois qu'une tuberculose est suspectée, afin de traiter plus rapidement.

La PCR GeneXpert® MTB/RIF, de la firme Cepheid, est recommandée depuis Décembre 2010 par l'OMS pour le diagnostic de la tuberculose. Elle permet une détection rapide d'ADN de *Mycobacterium tuberculosis* (en théorie, 2h) et détermine en même temps la résistance à la rifampicine. La technique est aisément maîtrisée. L'inconvénient principal est le prix de la machine et des cartouches, ainsi que la détection isolée de la mutation du gène *rpoB* de résistance à la rifampicine. Dans notre cohorte, l'utilisation du GeneXpert a décollé depuis 2014. Au total, 62,5% des PCR réalisés sur les 8 ans du recueil était du GeneXpert. Là encore, les HUS sont ceux qui la réalisent le plus. Toute PCR réalisée est du GeneXpert depuis 2016. Ainsi, l'effort de généralisation de l'utilisation du GeneXpert semble devoir se porter aux autres centres hospitaliers.

Dans 4,5% des cas, le diagnostic de tuberculose était fondé sur un immunodiagnostic positif ; on doit dissuader d'utiliser un tel argument chez l'adulte⁷³⁷.

3.3. Circonstances du diagnostic – délai de mise sous traitement

3.3.1. Modalités du diagnostic

3.3.1.1. Le dépistage

Les données nationales font état, en 2015, d'une proportion de diagnostic par **dépistage** de 4%. A ce titre, dans notre cohorte, cette proportion est plus élevée, à 8,8%. Cette proportion s'est même élevée à 13,5% des tuberculoses diagnostiquées en 2016. Chez les soignants, le dépistage soit ciblé soit sur suivi d'entourage est la circonstance de 19,5% des diagnostics, ce qui souligne le rôle de la médecine du travail et du CLAT. En revanche, parmi les migrants, en France depuis moins d'un an, diagnostiqués pour une tuberculose, seul 25% l'étaient par dépistage. Le dépistage, sur le territoire du Bas Rhin, est réalisé par le CLAT et par l'OFII. Quelques cas dépistés venaient également de la médecine générale, notamment à l'issue d'une éventuelle

embauche dans les métiers sanitaires ou en collectivité. Le dépistage de la tuberculose par l'OFII n'est plus réalisé systématiquement en raison de problèmes budgétaires et parce que les étudiants étrangers relèvent de la médecine universitaire, la charge incombant maintenant au CLAT. Il est bien établi que le dépistage, qui détecte la tuberculose avant qu'elle ne soit symptomatique donc à contagion élevée, participe au contrôle de la maladie tuberculeuse. L'amélioration du dépistage est d'ailleurs un des leviers d'action de la feuille de route tuberculose, dévoilée en 2019. Notre cohorte se différenciant vraiment de la cohorte nationale que par la proportion importante de personnes issues d'Europe de l'Est, il est logique de devoir cibler cette population qui présente non seulement un risque accru de tuberculose et à bacilles résistants.

3.3.2. Délai pour le diagnostic et le traitement

Le **délai de mise sous traitement** est un des indicateurs de l'efficacité de la lutte antituberculeuse. Il dépend, à la fois, du patient et du système de santé, de sorte qu'on définit un délai entre le premier symptôme et la première consultation, qui est inhérent au patient, et un délai entre la première consultation et la mise sous traitement, qui dépend du système de santé. Un délai court de mise sous traitement réduit le risque de transmission des bacilles et, donc, de cas secondaires. Il permet également de réduire le risque de séquelles pulmonaires. Une méta-analyse publiée en 2009 et incluant 52 études, observant le délai moyen (ou médian) de mise sous traitement dans des pays à faibles/modérés revenus, retrouvait un délai médian total de 25-185 jours, un délai lié au patient de 4,9-162 jours et un délai lié au système de santé de 2-87 jours ⁷⁷⁰. Plus récemment, une méta-analyse, publiée en 2017, dans des pays de mêmes revenus, retrouvait un délai total allant de 30-366 jours, un délai lié au patient de 4-199 jours et un délai lié au système de santé de 2-128 jours ⁷⁷¹. Dans notre cohorte, le délai médian total, lié au patient et lié au système de santé est respectivement de 92 jours (3,1 mois), de 22 jours et de 36 jours, soit globalement comparable aux données de la littérature. La dernière étude française sur le sujet, de Tattevin et al, qui avait inclus moins de patients, retrouvait des délais moyens plus court mais des délais médians plus important ⁷⁷². Cela est probablement expliqué par des valeurs extrêmes plus fréquentes parmi les cas inclus. Le délai imputable au patient serait améliorable par une information des personnes tabagiques et de leurs médecins traitants, et par une attention particulière de dépistage à certaines personnes sans couverture sociale (action déjà en cours).

Le délai de mise sous traitement parmi les cas pédiatriques était, en revanche, beaucoup plus long que chez l'adulte (délai total médian de 88 jours, délai médian lié au patient de 15 jours, délai médian lié au système de santé de 50 jours), délai surtout imputable au système de santé, ce qui est également retrouvé dans la littérature.

Ainsi dont-on garde à l'esprit le diagnostic de tuberculose chez l'enfant, d'autant plus s'il s'agit d'un enfant migrant et dépister systématiquement les enfants sujets contact de cas adultes conformément aux recommandations en vigueur. Il y avait peu de non-conformités de traitement, 92% des cas de tuberculoses avaient une issue de traitement favorable, la quasi-majorité était perdue de vue (75%) et le reste avait vu leur traitement arrêté prématurément. Cette donnée originale sur les issues de traitement spécifiquement pédiatriques est rassurante en termes de succès de traitement mais impose de progresser pour assurer le parcours de soins ininterrompu des tuberculoses de l'enfant. La prise en charge de la tuberculose pédiatrique est globalement satisfaisante, bien qu'une réduction des délais de mise sous traitement soit nécessaire.

Le délai médian entre le premier contact avec le CLAT et la tuberculose chez des sujets contact était de 9 mois, ce qui concorde avec la chronologie des cas secondaires de tuberculose dans la littérature.

Le délai moyen de survenue de notification de la tuberculose après arrivée en France est un indicateur intéressant du mécanisme de la tuberculose maladie. Quatre situations, et donc 4 populations, sont distinguées : la personne vient avec la tuberculose, c'est le moment de la dépister ; la personne a une infection latente (acquise au pays ou lors du parcours migratoire) évoluant secondairement vers une tuberculose maladie, c'est le moment de traiter les ITL et un suivi radiographique après l'arrivée sera nécessaire comme préconisé par le Haut Conseil de la Santé Publique⁷⁷³ ; la personne s'infecte dans le pays d'arrivée ou elle s'infecte lors du retour au pays, d'où l'importance d'éviter autant que possible les conditions de confinement (résorption des bidonvilles) et de prévenir les migrants du risque de tuberculose afférents aux voyages²⁶². Le délai est volontiers plus court quand le patient vient avec la tuberculose. Dans notre cohorte, 30,7% des patients (109 cas) sont nés à l'étranger et ont développé une tuberculose dans les 2 ans, et presque 35% 10 ans après leur arrivée en France, ce qui est globalement comparable aux données nationales les plus récentes. La notion de voyage en zone d'endémie n'est pas recueillie par la déclaration obligatoire, alors qu'elle pourrait indiquer sur le mécanisme d'acquisition des bacilles. Nos données originales montrent que, chez les cas de tuberculose nés à l'étranger, et ayant voyagé en pays d'endémie tuberculeuse depuis leur arrivée en France, le délai diagnostique moyen est de 2,45 ans, le délai médian de 1 an, ce qui est significativement plus court que les cas nés à l'étranger n'ayant pas voyagé. Il est intéressant de rappeler que l'enquête d'entourage, outre sa fonction première de dépister des cas secondaires, permet également de rechercher une source potentielle de contagion et, à ce titre, la notion de voyage nous semble devoir faire partie de toute enquête d'entourage. Par ailleurs, à la vue de ces résultats, il pourrait sembler intéressant de surveiller ces personnes sur un terme qui pourrait bien dépasser 10 ans mais il est évident que le coût-bénéfice de telles mesures est discutable et doit s'intégrer dans un faisceau de prédispositions.

Les personnes réfugiées ont un délai entre leur arrivée en France et le diagnostic beaucoup plus court que les autres personnes (1,6 ans de moyenne, médiane à 1 an, 95% CI 0,877-2,338 contre 12,93 ans de moyenne, médiane à 6 ans, 95% CI 11,191-14,67). A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée aux circonstances diagnostiques de la tuberculose dans cette population. La grande majorité des personnes en demande d'asile étant diagnostiqués au cours d'un recours spontané aux soins (79,3%), ce qui peut éventuellement montrer qu'un certain nombre de ces personnes viennent en France pour raisons médicales. En France, le Haut Conseil en Santé Publique préconise une visite médicale dans les 4 mois suivant l'arrivée sur le sol français. Le dépistage a montré son intérêt dans la réduction de l'incidence de la tuberculose dans les premières années suivant l'arrivée. En France, le Haut Conseil de la Santé Publique et le parcours de santé migrants préconise une visite médicale dans les 4 mois suivant l'arrivée sur le sol français, ce délai devrait être nettement plus bref, dès le recours à la PADA.

Il va de soi que les personnes ne parlant pas la **langue nationale** ont plus de difficultés d'accès au système de santé, une prise en charge retardée et moins optimale que ceux qui la parle. Dans notre cohorte, 20,2% des patients ne parlaient pas le français. Ces personnes avaient, en proportion, statistiquement moins de couverture sociale, était plus volontiers au chômage, avait plus de logement précaire. Il venait, pour la moitié, d'Europe de l'Est. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'impact de la non-maitrise de la langue nationale sur différents paramètres de bonne prise en charge de la tuberculose. Cette étude montre que ceux qui ne parlent pas Français ont moins d'issue de traitement favorable, sont plus perdus de vue, sont plus inobservants, par rapport à ceux parlant la langue nationale : cela implique d'anticiper les besoins en interprétariat, en médiation en santé et en organisation de l'apprentissage de la langue française. Les enquêtes d'entourage, menées par les IDE du CLAT 67, font systématiquement appel à des interprètes, téléphoniques ou présentsiels. Bien que donnée non recueillie dans l'étude, les consignes d'isolement ont tendance à être moins respectées par ces personnes, et donc à exposer les personnes environnantes à un risque d'infection voir de maladie. Ces paramètres ayant un impact sur le contrôle de la tuberculose, se faire comprendre du patient pourrait diminuer le risque d'inobservance, de perte de vue. Les enquêtes d'entourage, menées par les IDE du CLAT 67, font systématiquement appel à des interprètes, téléphoniques ou présentsiels. C'est bien souvent l'un des seuls moments où l'éducation thérapeutique du patient est réalisée. Le CLAT du département du Val de Marne, en région parisienne, ont également développé des outils d'aide à la communication, mettant en jeu notamment des interfaces par tablette. La place des organismes d'interprétariat, privés, est donc indispensable, en particulier ceux parlant le Géorgien et le Roumain, dans notre département.

4. Traitements

4.1. Modalités du traitement

4.1.1. La conformité du traitement

La **conformité du traitement** est un préalable majeur à la bonne prise en charge de la tuberculose. Un traitement non-conforme expose au risque d'intolérance médicamenteuse, d'inobservance, d'échec thérapeutique et de multirésistance. Dans notre cohorte, 13,5% des traitements n'étaient pas conformes (c'est-à-dire non standard ou non adaptés à une comorbidité). Hormis l'insuffisance rénale chronique qui exposait significativement au risque de non-conformité (38,5% versus 12,5%, $p < 0.005$), aucun autre facteur de risque n'était significativement mis en évidence. Sans que l'on puisse conclure, nous retrouvions la co-infection par le VIH (20% versus 12,5%, $p = 0,64$), la prise en charge hors HUS (12,7% versus 16,9%, $p = 0,239$) et le statut de pneumologue ou non (11,9% versus 15,6%, $p = 0,306$) comme déterminant de la non-conformité. La non-conformité exposait au risque d'intolérance et d'inobservance. Enfin, il s'agissait principalement d'un problème de posologie, et particulièrement de sous-dosage. Une méta-analyse, publiée en 2012, et incluant des études de pays à faibles revenus et à haut revenus, retrouvait une non-conformité thérapeutique allant de 0,4% à 45%. Le problème vient du fait que ces études sont hétérogènes et que le critère de conformité ou pas du traitement, dans certaines études, était la décision personnelle de l'auteur. Dans les études réalisées dans les pays de faible incidence tuberculeuse, le taux de non-conformité variait de 14% à 29% ⁷⁷⁴. L'amélioration de la conformité passerait donc par une meilleure connaissance des situations particulières (l'insuffisance rénale, VIH) et par une meilleure formation des non-pneumologues et non infectiologues aux traitements recommandés.

4.1.2. La place du traitement triple

La place du **traitement triple** (sans éthambutol) dans la tuberculose est intéressante. Le traitement triple est recommandé chez l'enfant, dans la mesure où la toxicité ophtalmologique de l'éthambutol est de détection plus difficile. Chez l'adulte, il est toléré en cas de forme pauci-bacillaire, en 1^{ère} intention, soit une tuberculose non étendue chez une personne non originaire d'un pays de forte prévalence de résistance à l'isoniazide. En cas de tuberculose à bacilles multisensibles, l'éthambutol peut être arrêté. Il est particulièrement recommandé en cas de forme étendue et en cas de tuberculose chez une personne originaire d'un pays issu de pays à forte prévalence de résistance à l'isoniazide (Royaume-Uni, Portugal, Europe de l'Est en Europe, Amérique du Sud et Centrale, Asie, Amérique du Nord) ⁶¹⁴. En cas de résistance à l'isoniazide, il a été montré qu'un traitement avec de l'éthambutol réduit le risque d'échec et de rechute ⁷⁷⁵. Dans notre cohorte, 17,9% des traitements triples

n'étaient pas conformes. Sur l'ensemble des patients traités, la proportion de traitement triple non conforme était de 2%. Il s'agissait principalement de traitement triple malgré des formes caverneuses ou étendues, ou de forme triple pour des adolescents, parfois presque adulte, qui pourrait bénéficier d'un traitement quadruple, enfin pour des personnes issues de pays étranger avec risque de monorésistance. Le traitement était principalement prescrit par des non-pneumologues, non-infectiologues, libéraux. Il s'agit, dans notre cohorte, d'un problème mineur, mais afin de réduire ces prescriptions non conformes, il conviendrait de rappeler les indications du traitement triple, plus simple, mais au risque de conséquences néfastes.

4.2. Selon la forme clinique

La prise en charge des **tuberculomes** n'est pas consensuelle. L'indication du traitement, à fortiori lorsqu'il est réséqué chirurgicalement, varie en fonction du clinicien. Dans notre étude, tous les patients ont débuté un traitement antituberculeux, 37,5% avaient eu une chirurgie et leur issue de traitement fut toute favorable. On notait, cependant 50% des cas ayant présenté un effet secondaire au traitement. Il semble que les tuberculomes répondent mal au traitement antituberculeux, ainsi que le montre une étude rétrospective de 2004 où seul 40% des tuberculomes ont réduit de taille après une durée moyenne de traitement de 11,5 mois ⁷⁷⁶. Le risque d'évolution vers une tuberculose active, en l'absence de traitement, semble très faible (2% des patients, 67 patients) ⁷⁷⁷. Une réflexion protocolaire concernant la prise en charge des tuberculomes paraît nécessaire.

4.3. Selon les résistances

La proportion de **cas à bacilles multirésistants** dans notre étude, de 3,7% de l'ensemble des cas de tuberculose, et de 5,4% des cas à antibiogramme disponible, est supérieure à la moyenne nationale (1,7% en 2016). La région Grand-Est représente, en nombre absolu, la 5^{ème} région en termes d'incidence. Rapporté au nombre de cas, le Grand-Est et, à fortiori, le Bas-Rhin, est la 2^{ème} région en termes de tuberculose à bacilles multirésistants (3,3% en 2016). Globalement, ces cas avaient les mêmes caractéristiques que ceux décrits dans la littérature, en termes d'épidémiologie et de prise en charge thérapeutique. Aucun des cas n'a bénéficié du schéma court préconisé par l'OMS, dans la mesure où aucun si ce n'est une personne, n'avait les critères pour en bénéficier. Les recommandations thérapeutiques étaient bien suivies dans la totalité des cas. L'issue de traitement était favorable dans la quasi-totalité des cas et cela est extrêmement encourageant. A ce titre, sur ce point, nous sommes proches de l'objectif de la feuille de route de la tuberculose.

4.4. La survenue d'effets indésirables

C'est une situation fréquente, aux conséquences potentiellement graves. Elle peut avoir pour conséquence l'arrêt du traitement, l'inobservance, un échec du traitement, voir la sélection de bacilles multirésistants. Elle peut également mener à une altération d'organe, parfois irréversible et à l'arrêt de molécules à l'efficacité certaine, difficile à remplacer entièrement. Il est donc important de connaître les effets secondaires des molécules, de détecter précocement leur survenue et de savoir les prendre en charge. Dans notre cohorte, la survenue d'effets indésirables survenait chez 36,2% des personnes tuberculeuses et, dans 32,4% des cas, l'effet secondaire était suffisamment grave pour inciter le prescripteur à arrêter une ou plusieurs molécules. Ces résultats sont bien plus importants que plusieurs études : celle de Yee et coll, une étude canadienne, où ils retrouvaient 10,7% d'effets indésirables et 8,6% d'effets secondaires graves nécessitant un arrêt du traitement ⁴⁵⁷, celle de Schaberg et coll, une étude allemande, où 23% des patients ont vu leur schéma thérapeutique modifié du fait d'une intolérance ⁷⁷⁸ ; mais moins qu'une étude hospitalière française où des effets indésirables survenaient chez 65% des cas, et 27% de ceux ayant eu des effets indésirables⁷⁷⁹.

Si l'on s'intéresse aux tuberculoses multirésistantes, ce chiffre est encore plus important. 82% des patients ayant une tuberculose MDR, pré-XDR et XDR avaient au moins un effet indésirable. Parmi ces patients, chez 67% (12 cas), le schéma thérapeutique avait été modifié. Le linézolide était la molécule la plus souvent arrêtée dans l'étude (5 cas sur 10). On retrouve des proportions similaires dans l'étude rétrospective de Bloss et al (79% ont eu un effet indésirable, 82% ont eu une modification du schéma thérapeutique) ⁷⁸⁰ et de Lefevre et al⁷⁷⁹ (100% des tuberculoses à bacilles multirésistants ont eu des effets indésirables) mais beaucoup moins que les études de Goble (30% avaient eu un effet indésirable) ⁷⁸¹ et de Yang (37,1% d'effets indésirables, 57% de modification de traitement) ⁷⁸². La survenue d'une hépatite et la toxicité cutanée étaient les principales raisons d'arrêt de traitement. Nous avons eu à déplorer une hépatite fulminante médicamenteuse, favorisée par une coinfection virale hépatique B, ayant nécessité une transplantation hépatique en urgence, preuve que la recherche d'une hépatite virale est importante.

5. Prise en charge et filières de soins

La prise en charge financière des coûts imputables à la tuberculose par la collectivité ou un organisme quelconque est un des objectifs du programme End TB 2015-2035 : faire en sorte que la tuberculose ne soit plus une catastrophe financière pour les familles concernées. Les coûts inhérents au traitement de la tuberculose peuvent être liés aux soins médicaux, aux soins non médicaux et à la perte de revenus. Une revue systématique a estimé que le coût total de la tuberculose pour une personne et sa famille, dans des pays à revenus faibles-

modérés, correspondait à plus de la moitié d'un revenu annuel, et que ce coût était majoritairement le fait d'une perte de revenus ⁷⁸³. L'impact financier peut être délétère sur le contrôle de l'infection. En effet, la pauvreté est associée à une inobservance accrue et à un pronostic péjoratif ⁷⁸⁴.

5.1. Couverture sociale

La réduction des coûts passe par l'accès à une couverture santé et, plus globalement, à une sécurité sociale. Le rôle de l'assistant social est donc primordial. La tuberculose relève de l'affection de longue durée (ALD) chez les assurés sociaux. L'ALD était demandée dans quasiment 80% des cas par le CLAT. Il s'agit, à notre connaissance, d'une donnée originale, non mentionnée dans la littérature. Pour les personnes précaires, la CMU (désormais PUMa) et l'AME sont les 2 principales modalités de couverture sociale. Dans notre cohorte, 12,4% des personnes n'avaient pas de couverture sociale à la prise en charge. Tous les patients ne disposant pas d'une couverture sociale à la prise en charge initiale faisaient l'objet d'une demande. Dans notre cohorte, les personnes sans couverture sociale consultaient plus tardivement. Ils avaient tendance à être plus perdus de vue et à être plus inobservants. Nous remarquons aussi que seul 36% des patients à couverture sociale avaient une complémentaire santé, alors que d'après les dernières données nationales françaises, plus de 95% de la population française dispose d'une complémentaire santé, pouvant suggérer la précarité de la population touchée par la tuberculose, dans notre cohorte.

5.1.1. L'affection longue durée tuberculose (ALD n°29)

Cette compensation financière, en France, est permise par la prise en charge à 100% des frais médicaux et d'investigations (exonération du ticket modérateur et tiers payant), possible grâce à l'affection longue durée. Le fait que, dans près de 8 cas sur 10, la demande d'affection longue durée soit à l'initiative du CLAT, montre qu'il est en première ligne de l'application de la feuille de route tuberculose. Les articles s'intéressant au coût de la tuberculose mentionnent toutefois que la perte de revenus, en lien avec l'incapacité de la personne à travailler, est la principale cause de la catastrophe financière liée à la tuberculose, ce qui n'est pas couvert par l'Affection Longue Durée. En France, l'arrêt maladie est un droit en cette circonstance, avec toutefois une perte partielle de revenu selon sa durée. En cas de maladie professionnelle, le congé pour maladie est intégralement à plein salaire.

5.1.2. La Protection maladie universelle (PUMa)

La CMU désormais PUMa elle-même (obtenue sous condition de droit de séjour et de revenus) laisse un reste à charge pour le patient, qui peut être comblé par la CMU complémentaire équivalente de l'ALD, dans le cadre de la tuberculose.

5.1.3. La délivrance des antituberculeux

En attendant la mise en place d'une couverture sociale, la totalité des patients recevaient leur traitement par le CLAT (44 cas, soit 7,5% des sujets traités). Les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) délivrent également les traitements aux patients ambulatoires.

5.2. Les filières de soins

L'analyse de la **prise en charge hospitalière** de la tuberculose révèle que la très grande majorité des tuberculoses (89%) étaient hospitalisées et que quasiment toutes les tuberculoses pulmonaires l'étaient (93%). Ce résultat montre que l'hôpital est en première ligne dans la prise en charge de la tuberculose, et dans l'instauration du traitement. Elle montre qu'un certain nombre de tuberculoses considérées comme contagieuse ne sont pas isolées de manière complète. Un isolement incomplet induit le risque d'une transmission aux autres patients hospitalisés, aux personnels de santé, voire à la communauté quand la personne tuberculeuse sort hors de l'établissement. Réduire ce risque passe donc par une présomption plus précoce, et par l'isolement air « facile ». Elle montre également que la durée d'hospitalisation approche le mois en moyenne. C'est un peu moins bien que l'expérience canadienne publiée en 2016 où la durée médiane d'hospitalisation était de 17,5 jours⁷⁸⁵. Le coût de la journée d'hospitalisation étant élevée (cf. tableau 23), des pistes d'amélioration sont donc à trouver. Elle pourrait être réduite en transférant rapidement les patients en SSR, sachant que la durée des précautions air minimum recommandée est de 2 semaines sous traitement de bacilles sensibles.

5.3. Les précautions complémentaires air

Les données de la littérature sont pauvres concernant la prévalence de **l'isolement correct**. D'après le Haut Conseil de Santé Publique, un isolement air correct est un isolement dans une chambre porte fermée, si possible en pression négative, avec un renouvellement d'air de 6 volumes/heures, avec une signalisation sur la porte, et le port d'un appareil de protection respiratoire type FFP2 avant d'entrer dans la chambre⁷²⁰. Les recommandations américaines, émises par les CDC, sont équivalentes. Dans notre étude, 92% des tuberculoses pulmonaires étaient entièrement isolées, ce qui est beaucoup mieux que ce que l'on peut retrouver parmi les données publiées. Sutton retrouvait, dans une étude multicentrique américaine, 70% d'isolement respectant les critères de la CDC⁷⁸⁶. Lin-

Greenberg retrouvait également un taux d'isolement complet de 70% parmi les formes pulmonaires ⁷⁸⁷. White et coll retrouvait 76,6% d'isolement convenable dans son étude ⁷⁸⁸. Il est à remarquer que le service de pneumologie ne dispose pas de chambre à SAS avec pression négative et ventilation adéquate, nuancant les résultats de l'étude. Par ailleurs, presque 40% des tuberculoses sans indication d'isolement l'était. A notre connaissance, nous ne disposons pas d'élément de comparaison dans la littérature. L'isolement à tort pose de nombreux problèmes, une contrainte pour l'équipe soignante et l'équipe médicale, l'utilisation d'appareils de protection respiratoire de type FFP2, ce qui a un coût.

Toute suspicion de tuberculose contagieuse implique un **isolement** présomptif maintenu jusqu'à une durée de traitement antituberculeux d'au moins 15 jours. La levée de l'isolement sera considérée lorsque le traitement sera jugé efficace, après au minimum 2 semaines de traitement, et en fonction des résultats cliniques et microbiologiques, à savoir la négativité des examens microscopiques directs ⁷²⁰. En pratique, cette durée est communément augmentée à 21 jours car il est nécessaire d'attendre le résultat de l'examen microscopique direct. Dans notre étude, la majorité des patients ayant une tuberculose pulmonaire avaient une durée d'hospitalisation supérieure à 21 jours. Une étude, de petit effectif, réalisée dans un centre hospitalier parisien montrait que 70% des patients sorti à J15 avaient une culture positive des expectorations⁷⁸⁹. Effectivement, dans notre étude, les patients ayant une caverne, ayant un EM direct positif avaient significativement plus de chance d'avoir une durée d'hospitalisation supérieure à 21 jours. Mais, un certain nombre de personnes à caverne et à EM direct positif avaient une durée inférieure à 21 jours, ce qui pose problème, même si nous n'avons pas recueilli le résultat des prélèvements respiratoires de contrôle. Ainsi, il est difficile de conclure dans la mesure où la conséquence d'une levée de l'isolement de nos patients à risque de contagiosité longue nous est inconnue.

5.4. Les issues de traitement

C'est un des indicateurs les plus appréciés de l'OMS pour estimer l'efficacité du contrôle de la tuberculose dans un pays donné. En France, depuis 2007, chaque mise sous traitement doit faire l'objet d'une ITT 12 mois après début de celui-ci. Cela fait suite à un avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, datant de 2006. Les dernières données nationales, datant de 2014, montrent que 67% des tuberculoses déclarées ont fait l'objet d'une déclaration d'issue de traitement. Parmi ces 67% des cas, 77% avaient achevé leur traitement dans les 12 mois, 5% étaient décédés en cours de traitement, 9% étaient perdu de vue, 3% étaient toujours en cours de traitement, 2% avaient arrêté leur traitement, 4% avaient été transférés. Les dernières données régionales, datant également de 2014, montrent que 65% de déclaration d'issues de traitement étaient rapportées. Dans le Bas-

Rhin, ce chiffre s'élevait à 90%, avec 77% de traitements achevés, 11% de perdus de vue et 6,9% de mortalité en cours de traitement. Dans notre cohorte, 98% des cas de tuberculose avaient une issue de traitement documentée. La très grande majorité des ITT étaient réalisés par le CLAT et, quand ce n'était pas le cas, elles étaient réalisées sous son impulsion. 82% des cas avaient une issue de traitement favorable. Nous avons un taux de déclaration d'issue de traitement nettement supérieur à celui rapporté globalement en France, et cela est le fait du CLAT. Améliorer les issues de traitement favorables passe donc par une meilleure détection et prévention des perdus de vue, une détection plus précoce et une meilleure prise en charge des personnes âgées tuberculeuses, des insuffisants rénaux chroniques et des immunodéprimés chez qui la mortalité est la plus importante.

Les **cas perdus de vue** posent un véritable problème pour le contrôle de la transmission de la tuberculose dans la collectivité. Réduire leur nombre est un des moyens d'aboutir à la réduction de l'incidence de la tuberculose dans le monde entier. Nous retrouvons, dans notre série, 11,4% de cas perdus de vue. Aucun facteur de risque significatif n'expliquait le fait d'être perdu de vue, mais on décelait une tendance chez les cas nés à l'étranger, ceux sans couverture sociale à la prise en charge initiale, les sans domicile fixe, les cas au chômage et les cas domiciliés à la PADA. C'est plus que les statistiques nationales (9%), mais moins que l'étude de Valin réalisée dans la région est-parisienne⁷⁹⁰ et que l'étude de Tetart réalisée dans le Nord de la France⁷⁹¹, où la proportion s'élevait à 15%. Dans cette étude, les cas séronégatifs pour le VIH étaient significativement plus perdus de vue que les autres. Les autres facteurs, comme le fait d'être au chômage, les alcooliques chroniques, étaient retrouvés en analyse univarié, mais pas en analyse multivarié. Ainsi, nous avons une proportion trop importante de perdu de vue, et la tendance observée n'est pas à l'amélioration. Ces cas à risque doivent être détectés dès leur prise en charge initiale et une approche particulière doit être appliquée en cours de traitement.

6. Forces et limites

Les principales forces de cette étude sont son effectif de grande importance sur une durée d'inclusion longue, le plus fourni pour une étude réalisée en France à notre connaissance concernant le nombre de données. Cela n'aurait pas été possible sans l'exhaustivité du recueil de données qu'effectuent le personnel du CLAT 67. Malgré cela, certaines analyses statistiques ne sont probablement pas significatives en raison d'effectifs insuffisants pour certaines variables, malgré des différences importantes, n'excluant pas la possibilité d'une erreur de type 2. Comme toute étude rétrospective, certaines données sont manquantes, d'autres difficiles à classer du fait d'une retranscription parfois peu compréhensible. De nombreux dossiers ont été archivés et donc difficiles d'accès. De nombreux hôpitaux périphériques n'ont pas de laboratoires de microbiologie adaptée à la

recherche et à la culture de mycobactéries, les prélèvements sont donc envoyés dans d'autres structures, parfois dans le privé, avec les difficultés de récupération des résultats que cela implique. Il s'agit d'une étude monocentrique et, à ce titre, tirer des conclusions pour d'autres régions de France peut ne pas être envisageable même si une grande partie des résultats concordent avec les chiffres nationaux.

XIII. Conclusion

La tuberculose est l'une des maladies infectieuses les plus anciennement connues de l'humanité. Maladie autrefois grevée d'une forte mortalité, notamment au dix-neuvième et vingtième siècle, elle n'est plus une fatalité depuis la généralisation de la chimiothérapie antituberculeuse et les mesures de prévention. Ainsi la France est-elle devenue un pays de faible incidence ; ce résultat reste précaire et dépend des actions de la lutte antituberculeuse et des flux migratoires. En effet, la tuberculose est un problème de santé publique mondiale, elle reste la première cause de mortalité par maladie infectieuse, et la cinquième cause de mortalité toute cause. L'OMS pilote et coordonne la lutte contre la tuberculose au niveau mondial, par l'intermédiaire de programmes. Le programme « End TB » a été ratifié lors de la conférence de Genève de 2014 par les autorités françaises. L'objectif de l'OMS est de réduire de 85% de l'incidence de la tuberculose et de 95% de la mortalité liée à la tuberculose à l'horizon 2035. En France, la feuille de route tuberculose 2019-2023 constitue le cadre politique défini par les autorités sanitaires afin de maîtriser la tuberculose. Elle fait suite à la réaffirmation des objectifs de lutte contre la tuberculose lors de l'Assemblée Générale des Nations Unies de 2018. Au niveau français, cette feuille de route s'est fixée pour objectif de réduire l'incidence nationale à moins de 5 cas pour 100 000 habitants et une incidence régionale à moins de 10 cas pour 100 000 habitants dans toutes les régions de France, d'obtenir un suivi documenté et favorable pour 85% des cas traités, et un suivi documenté de 100% des cas de tuberculoses multi-résistantes. Cinq axes ont été définis afin de satisfaire ces objectifs :

- Renouveler le pilotage et renforcer les missions des CLAT pour assurer une réponse homogène sur tout le territoire
- Renforcer les stratégies de prévention et de dépistage de la tuberculose

- Garantir la qualité et la continuité de la prise en charge de la tuberculose en plaçant chaque patient au centre de son parcours de soins
- Contrôler la diffusion des tuberculoses pharmaco-résistantes
- Maintenir une solidarité internationale effective en participant activement au contrôle global de la tuberculose

Cela nécessite une coordination entre les médecins hospitaliers ou libéraux ou de collectivités confrontés à la tuberculose, le Centre de lutte antituberculeuse et l'ensemble des organismes sociaux ou de pilotage impliqué dans la lutte contre la tuberculose. Une connaissance précise de la situation locale est primordiale, afin d'adapter les axes de la feuille de route à notre territoire. Cette thèse se propose de fournir les données nécessaires à ce sujet.

Pour cela, nous avons réalisé une étude monocentrique départementale rétrospective, observationnelle et analytique. Les personnes chez qui était diagnostiquée une tuberculose maladie déclarée aux autorités sanitaires et donc au CLAT, et disposant d'une visite d'entourage, étaient incluses dans l'étude. Les personnes dont une visite d'entourage n'avait pas pu être réalisée, dont le diagnostic de tuberculose avait été finalement écarté, ceux dont le suivi était exclusivement réalisé par un autre CLAT étaient exclues de l'étude. Le registre du centre de lutte anti tuberculeuse du département du Bas-Rhin (CLAT 67) a servi de base de données. La méthodologie de l'étude a reçu l'avis favorable du Comité d'éthique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Le recueil des données a porté sur 8 ans, entre 2011 et 2018. Les données de 588 patients ont été exploitées après analyse du dossier.

Nous avons analysé les données des patients concernant les caractéristiques socio-démographiques, les facteurs de vulnérabilité, la présentation clinique de la tuberculose, les modalités diagnostiques, les caractéristiques bactériologiques, les délais de prise en charge, le praticien traitant la tuberculose, la structure de prise en charge, les caractéristiques thérapeutiques et l'évolution des patients.

Nous avons, ainsi, pu nous établir que :

Sur le plan socio-démographique, notre cohorte comprend une proportion plus importante qu'au niveau national de personnes issues des pays d'Europe de l'Est ; 21% des cas de notre cohorte ne parlaient pas français, dont la moitié était issue des pays d'Europe de l'Est. Une personne sur 10 avait un antécédent de tuberculose et 40% des cas seulement relataient avoir un contact antérieur avec une personne tuberculeuse. Quant à la couverture

sociale, une personne sur dix ne disposait pas d'une couverture sociale à la prise en charge initiale et plus de deux tiers des patients ont bénéficié d'une affection longue durée sous l'impulsion du CLAT. Une proportion non négligeable de notre cohorte avaient des signes de précarité, notamment un logement exigu (20%), une faible proportion des cas ayant une assurance complémentaire (35%).

Quant aux facteurs de vulnérabilité, 12,2% étaient immunodéprimés, mais la sérologie VIH n'était pas réalisée ou renseignée dans un tiers des cas, 4% de notre cohorte étaient coinfectés par le VIH. Le tabagisme était, de loin, le premier facteur de vulnérabilité rencontré parmi les cas. En termes de protection, la couverture vaccinale par le BCG était généralement de 52%, et de 56% chez les cas pédiatriques. Parmi les enfants relevant d'une recommandation de BCG, la couverture vaccinale était de 60%.

En termes de circonstance de diagnostic, dans 3 cas sur 4 le diagnostic faisait suite à un recours spontané au système de soins, 8,8% des cas étaient diagnostiqués par dépistage et 5,8% étaient diagnostiqués au décours de l'enquête autour d'un cas. La localisation pulmonaire était prédominante (69%) ; 61% des cas de la cohorte avaient une toux, une preuve bactériologique était disponible dans 72% des cas, la PCR avait été réalisée dans un tiers des cas dont le GeneXpert dans 2 cas sur 3, avec une tendance à la hausse avec les années. Un cas sur 3 avait une excavation radiographique donc présumé plus contagieux.

Concernant les délais de prise en charge, le délai moyen/médian lié au patient était de 82,5 jours/22 jours, le délai moyen/médian lié au système de santé est de 83 jours/36 jours, le délai moyen/médian total de mise sous traitement était de 181 jours/92 jours, ce qui est mieux que la dernière étude française sur le sujet. L'examen microscopique direct positif et l'altération de l'état général étaient des déterminants significatifs d'un délai plus court de mise sous traitement lié au système de santé. L'absence de couverture sociale et le tabagisme allongeaient significativement le délai de mise sous traitement lié au patient.

Pour la prise en charge thérapeutique, dans la majorité des cas, le pneumologue était le prescripteur initial et le médecin traitant du patient tuberculeux (56%), suivi par l'infectiologue (23,5%). Plus de 3 cas sur 4 étaient pris en charge aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg. Quatre-vingt-dix-sept pour cent des patients diagnostiqués ont commencé un traitement antituberculeux, dont 8% étaient délivrés par le CLAT. Le traitement n'était pas conforme dans 13% des cas : il s'agissait d'un problème de posologie principalement (60%) et en particulier de sous-dosage (53%) ; l'insuffisance rénale chronique était un facteur de risque significatif de non-conformité. Les sérologies virales hépatiques n'étaient réalisées que dans environ 50% des cas. La durée moyenne de traitement pour les formes pulmonaires était de 6,9 mois. Un cas sur 3 avait des effets indésirables liés au traitement. ;

l'intolérance était principalement digestive, hépatique et cutanée, mais dans 70% des cas il n'y avait pas de modification du traitement lié aux effets secondaires. L'issue de traitement était dans la majorité des cas favorable, remarquablement pour les formes multirésistantes (95%).

A la lumière de ces résultats, nous nous sommes rendus compte que la majorité des personnes ne parlant pas français sont originaires des pays d'Europe de l'Est ; que la couverture vaccinale par le BCG est insuffisante ; que les sérologies virales, en particulier VIH, étaient encore trop peu réalisées, notamment parmi les sujets à risque ; que l'utilisation de la PCR pour le diagnostic de la tuberculose et la recherche de la résistance à la rifampicine, bien que trop faible encore, se généralise au fil des années ; que le pneumologue et l'infectiologue, *a fortiori* ceux des HUS, s'occupent de la grande majorité des tuberculoses dans le Bas-Rhin ; que le délai de mise sous traitement est encore trop long ; que la posologie des antituberculeux posait relativement souvent problème ; que la très grande majorité des cas avaient une issue de traitement favorable même pour les formes multirésistantes.

Nous avons donc des motifs de satisfaction, notamment pour les formes multirésistantes, mais des efforts sont à fournir en termes de diagnostic et de prise en charge.

Ces résultats, pour certains originaux ou portant sur le plus grand nombre de patients étudiés jusqu'à présent en France, se veulent un outil au service des autorités de santé, du CLAT 67, des médecins hospitaliers, des enseignants de pneumologie et de maladies infectieuses et des organismes sociaux, afin de cibler les actions nécessitant amélioration ou continuation en vue d'atteindre les objectifs de la Feuille de route tuberculose 2019-2023 et du programme End-TB de l'OMS.

VU

Strasbourg, le 29 Août 2019

Le président du Jury de Thèse

Professeur DE BLAY Frédéric



VU et approuvé

Strasbourg, le

02 SEP. 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



XIV. Bibliographie

1. HCSP. *Avis du HCSP du 18/05/2018 relatif à la détermination d'un seuil pratique pour définir un pays de haute endémicité tuberculeuse*. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2018. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=668>.
2. WHO | Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. WHO. <https://www.who.int/tb/tbscreening/en/>. Accessed September 13, 2019.
3. Brunet P, Fauvel J-P, Karie S. Maniement des médicaments antituberculeux chez le patient insuffisant rénal. *La lettre d'ICAR*. 2005:1.
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee, Milburn H, Ashman N, et al. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax*. 2010;65(6):557-570. doi:10.1136/thx.2009.133173
5. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature*. 1998;393(6685):537-544. doi:10.1038/31159
6. Smith I. Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):463-496. doi:10.1128/CMR.16.3.463-496.2003
7. Crellin PK, Luo C-Y, Morita YS. Metabolism of Plasma Membrane Lipids in Mycobacteria and Corynebacteria. *Lipid Metabolism*. January 2013. doi:10.5772/52781
8. Chiaradia L, Lefebvre C, Parra J, et al. Dissecting the mycobacterial cell envelope and defining the composition of the native mycomembrane. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-12. doi:10.1038/s41598-017-12718-4
9. Jankute M, Cox JAG, Harrison J, Besra GS. Assembly of the Mycobacterial Cell Wall. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:405-423. doi:10.1146/annurev-micro-091014-104121
10. Alderwick LJ, Harrison J, Lloyd GS, Birch HL. The Mycobacterial Cell Wall--Peptidoglycan and Arabinogalactan. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(8):a021113. doi:10.1101/cshperspect.a021113
11. Hoffmann C, Leis A, Niederweis M, Plitzko JM, Engelhardt H. Disclosure of the mycobacterial outer membrane: Cryo-electron tomography and vitreous sections reveal the lipid bilayer structure. *PNAS*. 2008;105(10):3963-3967. doi:10.1073/pnas.0709530105
12. Zuber B, Chami M, Houssin C, Dubochet J, Griffiths G, Daffé M. Direct Visualization of the Outer Membrane of Mycobacteria and Corynebacteria in Their Native State. *Journal of Bacteriology*. 2008;190(16):5672-5680. doi:10.1128/JB.01919-07
13. Jarlier V, Nikaido H. Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics. *FEMS Microbiol Lett*. 1994;123(1-2):11-18. doi:10.1111/j.1574-6968.1994.tb07194.x
14. Daffé M, Draper P. The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity. *Adv Microb Physiol*. 1998;39:131-203.

15. Kaur D, Guerin ME, Skovierová H, Brennan PJ, Jackson M. Chapter 2: Biogenesis of the cell wall and other glycoconjugates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Adv Appl Microbiol*. 2009;69:23-78. doi:10.1016/S0065-2164(09)69002-X
16. Cywes C, Hoppe HC, Daffé M, Ehlers MR. Nonopsonic binding of *Mycobacterium tuberculosis* to complement receptor type 3 is mediated by capsular polysaccharides and is strain dependent. *Infect Immun*. 1997;65(10):4258-4266.
17. Gagliardi MC, Lemassu A, Teloni R, et al. Cell wall-associated alpha-glucan is instrumental for *Mycobacterium tuberculosis* to block CD1 molecule expression and disable the function of dendritic cell derived from infected monocyte. *Cell Microbiol*. 2007;9(8):2081-2092. doi:10.1111/j.1462-5822.2007.00940.x
18. Rich PR. The molecular machinery of Keilin's respiratory chain. *Biochem Soc Trans*. 2003;31(Pt 6):1095-1105. doi:10.1042/bst0311095
19. Black PA, Warren RM, Louw GE, Helden PD van, Victor TC, Kana BD. Energy Metabolism and Drug Efflux in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(5):2491-2503. doi:10.1128/AAC.02293-13
20. Cunningham-Bussel A, Zhang T, Nathan CF. Nitrite produced by *Mycobacterium tuberculosis* in human macrophages in physiologic oxygen impacts bacterial ATP consumption and gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(45):E4256-E4265. doi:10.1073/pnas.1316894110
21. Watanabe S, Zimmermann M, Goodwin MB, Sauer U, Barry CE, Boshoff HI. Fumarate reductase activity maintains an energized membrane in anaerobic *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2011;7(10):e1002287. doi:10.1371/journal.ppat.1002287
22. Loring WE, Vandiviere HM. The treated pulmonary lesion and its tubercle bacillus. I. Pathology and pathogenesis. *Am J Med Sci*. 1956;232(1):20-29. doi:10.1097/00000441-195607000-00005
23. Boshoff HIM, Barry CE. Tuberculosis - metabolism and respiration in the absence of growth. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(1):70-80. doi:10.1038/nrmicro1065
24. Wayne LG, Hayes LG. An in vitro model for sequential study of shutdown of *Mycobacterium tuberculosis* through two stages of nonreplicating persistence. *Infect Immun*. 1996;64(6):2062-2069.
25. Deb C, Lee C-M, Dubey VS, et al. A Novel In Vitro Multiple-Stress Dormancy Model for *Mycobacterium tuberculosis* Generates a Lipid-Loaded, Drug-Tolerant, Dormant Pathogen. *PLOS ONE*. 2009;4(6):e6077. doi:10.1371/journal.pone.0006077
26. Loebel RO, Shorr E, Richardson HB. The Influence of Adverse Conditions upon the Respiratory Metabolism and Growth of Human Tubercle Bacilli. *J Bacteriol*. 1933;26(2):167-200.
27. Betts JC, Lukey PT, Robb LC, McAdam RA, Duncan K. Evaluation of a nutrient starvation model of *Mycobacterium tuberculosis* persistence by gene and protein expression profiling. *Mol Microbiol*. 2002;43(3):717-731. doi:10.1046/j.1365-2958.2002.02779.x
28. Sugawara I, Yamada H, Mizuno S. Pathological and immunological profiles of rat tuberculosis. *Int J Exp Pathol*. 2004;85(3):125-134. doi:10.1111/j.0959-9673.2004.00379.x

29. Kumar A, Toledo JC, Patel RP, Lancaster JR, Steyn AJC. Mycobacterium tuberculosis DosS is a redox sensor and DosT is a hypoxia sensor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(28):11568-11573. doi:10.1073/pnas.0705054104
30. Park H-D, Guinn KM, Harrell MI, et al. Rv3133c/dosR is a transcription factor that mediates the hypoxic response of Mycobacterium tuberculosis. *Mol Microbiol*. 2003;48(3):833-843.
31. Galagan JE, Minch K, Peterson M, et al. The Mycobacterium tuberculosis regulatory network and hypoxia. *Nature*. 2013;499(7457):178-183. doi:10.1038/nature12337
32. Rustad TR, Sherrid AM, Minch KJ, Sherman DR. Hypoxia: a window into Mycobacterium tuberculosis latency. *Cell Microbiol*. 2009;11(8):1151-1159. doi:10.1111/j.1462-5822.2009.01325.x
33. Belton M, Brilha S, Manavaki R, et al. Hypoxia and tissue destruction in pulmonary TB. *Thorax*. 2016;71(12):1145-1153. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207402
34. Gygli SM, Borrell S, Trauner A, Gagneux S. Antimicrobial resistance in Mycobacterium tuberculosis: mechanistic and evolutionary perspectives. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(3):354-373. doi:10.1093/femsre/fux011
35. Buriánková K, Doucet-Populaire F, Dorson O, et al. Molecular Basis of Intrinsic Macrolide Resistance in the Mycobacterium tuberculosis Complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):143-150. doi:10.1128/AAC.48.1.143-150.2004
36. Adams KN, Takaki K, Connolly LE, et al. Drug tolerance in replicating mycobacteria mediated by a macrophage-induced efflux mechanism. *Cell*. 2011;145(1):39-53. doi:10.1016/j.cell.2011.02.022
37. Malinga L, Brand J, Olorunju S, Stoltz A, van der Walt M. Molecular analysis of genetic mutations among cross-resistant second-line injectable drugs reveals a new resistant mutation in Mycobacterium tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;85(4):433-437. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.010
38. KARLSON AG, LESSEL EF. Mycobacterium bovis nom. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1970;20(3):273-282. doi:10.1099/00207713-20-3-273
39. Castets M, Boisvert H, Grumbach F, Brunel M, Rist N. [Tuberculosis bacilli of the African type: preliminary note]. *Rev Tuberc Pneumol (Paris)*. 1968;32(2):179-184.
40. Emmanuel FX, Seagar A-L, Doig C, Rayner A, Claxton P, Laurenson I. Human and Animal Infections with Mycobacterium microti, Scotland - Volume 13, Number 12—December 2007 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. doi:10.3201/eid1312.061536
41. Yeboah-Manu D, de Jong BC, Gehre F. The Biology and Epidemiology of Mycobacterium africanum. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1019:117-133. doi:10.1007/978-3-319-64371-7_6
42. Koro Koro F, Kamdem Simo Y, Piam FF, et al. Population dynamics of tuberculous Bacilli in Cameroon as assessed by spoligotyping. *J Clin Microbiol*. 2013;51(1):299-302. doi:10.1128/JCM.01196-12
43. Koeck J-L, Fabre M, Simon F, et al. Clinical characteristics of the smooth tubercle bacilli “Mycobacterium canettii” infection suggest the existence of an environmental reservoir. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(7):1013-1019. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03347.x

44. Jagielski T, van Ingen J, Rastogi N, Dziadek J, Mazur PK, Bielecki J. Current Methods in the Molecular Typing of Mycobacterium tuberculosis and Other Mycobacteria. *BioMed Research International*. doi:10.1155/2014/645802
45. Thierry D, Brisson-Noël A, Vincent-Lévy-Frébault V, Nguyen S, Guesdon JL, Gicquel B. Characterization of a Mycobacterium tuberculosis insertion sequence, IS6110, and its application in diagnosis. *J Clin Microbiol*. 1990;28(12):2668-2673.
46. Merker M, Kohl TA, Niemann S, Supply P. The Evolution of Strain Typing in the Mycobacterium tuberculosis Complex. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1019:43-78. doi:10.1007/978-3-319-64371-7_3
47. Andrés M, van der Werf MJ, Ködmön C, Albrecht S, Haas W, Fiebig L. Molecular and genomic typing for tuberculosis surveillance: A survey study in 26 European countries. *PLoS One*. 2019;14(3). doi:10.1371/journal.pone.0210080
48. Ríos-Barrera VA, Campos-Peña V, Aguilar-León D, et al. Macrophage and T lymphocyte apoptosis during experimental pulmonary tuberculosis: their relationship to mycobacterial virulence. *Eur J Immunol*. 2006;36(2):345-353. doi:10.1002/eji.200535202
49. Zhang L, Pang Y, Yu X, et al. Risk factors for pulmonary cavitation in tuberculosis patients from China. *Emerging Microbes & Infections*. 2016;5(1):1-11. doi:10.1038/emi.2016.111
50. Kong Y, Cave MD, Zhang L, et al. Association between Mycobacterium tuberculosis Beijing/W Lineage Strain Infection and Extrathoracic Tuberculosis: Insights from Epidemiologic and Clinical Characterization of the Three Principal Genetic Groups of M. tuberculosis Clinical Isolates. *J Clin Microbiol*. 2007;45(2):409-414. doi:10.1128/JCM.01459-06
51. Mathuria JP, Srivastava GN, Sharma P, et al. Prevalence of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype and its association with drug resistance in North India. *J Infect Public Health*. 2017;10(4):409-414. doi:10.1016/j.jiph.2016.06.007
52. Tarashi S, Fateh A, Jamnani FR, Siadat SD, Vaziri F. Prevalence of Beijing and Haarlem genotypes among multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Iran: Systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis*. 2017;107:31-37. doi:10.1016/j.tube.2017.03.005
53. Liu H, Zhang Y, Liu Z, et al. Associations between Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype and drug resistance to four first-line drugs: a survey in China. *Front Med*. 2018;12(1):92-97. doi:10.1007/s11684-017-0610-z
54. de Jong BC, Hill PC, Aiken A, et al. Progression to active tuberculosis, but not transmission, varies by Mycobacterium tuberculosis lineage in The Gambia. *J Infect Dis*. 2008;198(7):1037-1043. doi:10.1086/591504
55. Lan NTN, Lien HTK, Tung LB, Borgdorff MW, Kremer K, van Soolingen D. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam. *Emerging Infect Dis*. 2003;9(12):1633-1635. doi:10.3201/eid0912.030169
56. Parwati I, Alisjahbana B, Apriani L, et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype is an independent risk factor for tuberculosis treatment failure in Indonesia. *J Infect Dis*. 2010;201(4):553-557. doi:10.1086/650311
57. Dormans J, Burger M, Aguilar D, et al. Correlation of virulence, lung pathology, bacterial load and delayed type hypersensitivity responses after infection with different Mycobacterium

- tuberculosis genotypes in a BALB/c mouse model. *Clin Exp Immunol*. 2004;137(3):460-468. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02551.x
58. Theus S, Eisenach K, Fomukong N, Silver RF, Cave MD. Beijing family Mycobacterium tuberculosis strains differ in their intracellular growth in THP-1 macrophages. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(10):1087-1093.
 59. Hu Y, Mathema B, Zhao Q, et al. Comparison of the socio-demographic and clinical features of pulmonary TB patients infected with sub-lineages within the W-Beijing and non-Beijing Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis*. 2016;97:18-25. doi:10.1016/j.tube.2015.11.007
 60. Hanekom M, Gey van Pittius NC, McEvoy C, Victor TC, Van Helden PD, Warren RM. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype: a template for success. *Tuberculosis (Edinb)*. 2011;91(6):510-523. doi:10.1016/j.tube.2011.07.005
 61. Les rapports du CNR - CNR des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux. <http://cnrmyctb.free.fr/spip.php?rubrique6>. Accessed August 18, 2019.
 62. Mase SR, Ramsay A, Ng V, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(5):485-495.
 63. Ho J, Marks GB, Fox GJ. The impact of sputum quality on tuberculosis diagnosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(5):537-544. doi:10.5588/ijtld.14.0798
 64. Rahman SMM, Maliha UT, Ahmed S, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF assay for detection of Mycobacterium tuberculosis in stool samples of adults with pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2018;13(9). doi:10.1371/journal.pone.0203063
 65. 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(5):1570-1574. doi:10.1164/ajrccm.152.5.7582296
 66. Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Clin Infect Dis*. 2007;44(11):1415-1420. doi:10.1086/516782
 67. Gonzalez-Angulo Y, Wiysonge CS, Geldenhuys H, et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(7):1619-1630. doi:10.1007/s10096-011-1485-6
 68. Hepple P, Ford N, McNerney R. Microscopy compared to culture for the diagnosis of tuberculosis in induced sputum samples: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(5):579-588. doi:10.5588/ijtld.11.0617
 69. Schoch OD, Rieder P, Tueller C, et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(1):80-86. doi:10.1164/rccm.200608-1092OC
 70. Olsen S-R, Long R, Tyrrell G, Kunimoto D. Induced sputum for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: Is it useful in clinical practice? *Can Respir J*. 2010;17(4):e81-84. doi:10.1155/2010/426185

71. Pomputius WF, Rost J, Dennehy PH, Carter EJ. Standardization of gastric aspirate technique improves yield in the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(2):222-226.
72. Drancourt M. Please, No More Gastric Aspirate to Diagnose Pulmonary Tuberculosis in Children. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2158. doi:10.1093/cid/cix712
73. Bonnaville P-E, Raoult D, Drancourt M. Gastric aspiration is not necessary for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(4):569-571. doi:10.1007/s10096-012-1776-6
74. Procop GW. Laboratory Diagnosis and Susceptibility Testing for Mycobacterium tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016;4(6). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0022-2016
75. Mondoni M, Reponi A, Carlucci P, Centanni S, Sotgiu G. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2017;64:27-37. doi:10.1016/j.ijid.2017.08.008
76. Tian P, Shen Y, Wang Y, et al. Diagnostic value of nucleic acid amplification tests on bronchoalveolar lavage fluid for smear-negative pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2015;35(4). doi:10.1042/BSR20140186
77. To KW, Kam KM, Chan DPC, et al. Utility of GeneXpert in analysis of bronchoalveolar lavage samples from patients with suspected tuberculosis in an intermediate-burden setting. *J Infect*. 2018;77(4):296-301. doi:10.1016/j.jinf.2018.06.011
78. Lu Y, Zhu Y, Shen N, Tian L, Sun Z. Evaluating the diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay on bronchoalveolar lavage fluid: A retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2018;71:14-19. doi:10.1016/j.ijid.2018.01.030
79. Barnard DA, Irusen EM, Bruwer JW, et al. The utility of Xpert MTB/RIF performed on bronchial washings obtained in patients with suspected pulmonary tuberculosis in a high prevalence setting. *BMC Pulm Med*. 2015;15:103. doi:10.1186/s12890-015-0086-z
80. Ahmad M, Ibrahim WH, Sarafandi SA, et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in the subset of patients with negative sputum/smear and mycobacterial culture and a suspicion of pulmonary tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;82:96-101. doi:10.1016/j.ijid.2019.03.021
81. WHO. *Manuel de Sécurité Biologique Pour Les Laboratoires de La Tuberculose*.
82. Gray E. Acid Fast Stain. In: *Wikipedia*. ; 2016. https://en.wikipedia.org/wiki/File:Acid_Fast_Stain.pdf. Accessed September 11, 2019.
83. Crampin A. C, Floyd S, Mwaungulu F, et al. Comparison of two versus three smears in identifying culture-positive tuberculosis patients in a rural African setting with high HIV prevalence. <https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtdl/2001/00000005/00000011/art00003>. Published November 1, 2001. Accessed August 15, 2019.
84. *Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition*. American Society of Microbiology; 2015. doi:10.1128/9781555817381
85. *Manuel De Mise En Oeuvre Du Test Xpert Mtb/Rif Guide Technique Et Opérationnel: Considérations Pratiques*. World Health Organization; 2014.

86. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD009593. doi:10.1002/14651858.CD009593.pub3
87. Helb D, Jones M, Story E, et al. Rapid Detection of Mycobacterium tuberculosis and Rifampin Resistance by Use of On-Demand, Near-Patient Technology. *Journal of Clinical Microbiology.* 2010;48(1):229-237. doi:10.1128/JCM.01463-09
88. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(11):1005-1015. doi:10.1056/NEJMoa0907847
89. Chang KC, Yew WW, Zhang Y. Pyrazinamide susceptibility testing in Mycobacterium tuberculosis: a systematic review with meta-analyses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(10):4499-4505. doi:10.1128/AAC.00630-11
90. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):76-84. doi:10.1016/S1473-3099(17)30691-6
91. Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1965;92(5):687-703. doi:10.1164/arrd.1965.92.5.687
92. Lawson L, Emenyonu N, Abdurrahman ST, et al. Comparison of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility using solid and liquid culture in Nigeria. *BMC Research Notes.* 2013;6(1):215. doi:10.1186/1756-0500-6-215
93. Miotto P, Zhang Y, Cirillo DM, Yam WC. Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis. *Respirology.* 2018;23(12):1098-1113. doi:10.1111/resp.13393
94. Schön T, Miotto P, Köser CU, Viveiros M, Böttger E, Cambau E. Mycobacterium tuberculosis drug-resistance testing: challenges, recent developments and perspectives. *Clinical Microbiology and Infection.* 2017;23(3):154-160. doi:10.1016/j.cmi.2016.10.022
95. Nguyen TNA, Anton-Le Berre V, Bañuls A-L, Nguyen TVA. Molecular Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis; A Literature Review. *Front Microbiol.* 2019;10. doi:10.3389/fmicb.2019.00794
96. WHO | WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO. <http://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>. Accessed September 1, 2019.
97. GenoType MTBDRplus | Detection of resistance to rifampicin and isoniazid. <https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/tuberculosis/genotype-mtbdplus.html>. Accessed August 16, 2019.
98. Wile BM, Ban K, Yoon Y-S, Bao G. Molecular beacon-enabled purification of living cells by targeting cell type-specific mRNAs. *Nature Protocols.* 2014;9(10):2411-2424. doi:10.1038/nprot.2014.154
99. El-Hajj HH, Marras SAE, Tyagi S, Kramer FR, Alland D. Detection of Rifampin Resistance in Mycobacterium tuberculosis in a Single Tube with Molecular Beacons. *Journal of Clinical Microbiology.* 2001;39(11):4131-4137. doi:10.1128/JCM.39.11.4131-4137.2001

100. Horne DJ, Kohli M, Zifodya JS, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;(6). doi:10.1002/14651858.CD009593.pub4
101. Sanchez-Padilla E, Merker M, Beckert P, et al. Detection of Drug-Resistant Tuberculosis by Xpert MTB/RIF in Swaziland. March 2015. doi:10.1056/NEJMc1413930
102. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LAB, Netea MG, Van Crevel R. Innate immune recognition of Mycobacterium tuberculosis. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:405310. doi:10.1155/2011/405310
103. Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Chakraborty P, et al. Lack of acidification in Mycobacterium phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science*. 1994;263(5147):678-681. doi:10.1126/science.8303277
104. BoseDasgupta S, Pieters J. Macrophage-microbe interaction: lessons learned from the pathogen Mycobacterium tuberculosis. *Semin Immunopathol*. 2018;40(6):577-591. doi:10.1007/s00281-018-0710-0
105. Peddireddy V, Doddam SN, Ahmed N. Mycobacterial Dormancy Systems and Host Responses in Tuberculosis. *Front Immunol*. 2017;8:84. doi:10.3389/fimmu.2017.00084
106. Carranza C, Chavez-Galan L. Several Routes to the Same Destination: Inhibition of Phagosome-Lysosome Fusion by Mycobacterium tuberculosis. *Am J Med Sci*. 2019;357(3):184-194. doi:10.1016/j.amjms.2018.12.003
107. Li W, Xie J. Role of mycobacteria effectors in phagosome maturation blockage and new drug targets discovery. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2011;112(10):2688-2693. doi:10.1002/jcb.23218
108. Pagán AJ, Ramakrishnan L. Immunity and Immunopathology in the Tuberculous Granuloma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(9). doi:10.1101/cshperspect.a018499
109. Marakalala MJ, Martinez FO, Plüddemann A, Gordon S. Macrophage Heterogeneity in the Immunopathogenesis of Tuberculosis. *Front Microbiol*. 2018;9:1028. doi:10.3389/fmicb.2018.01028
110. Collège des enseignants d'Anatomie Pathologique. La réaction inflammatoire. Les inflammations. http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/5.html. Published 2011. Accessed September 14, 2019.
111. Brighenti S, Ordway DJ. Regulation of Immunity to Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016;4(6). doi:10.1128/microbiolspec.TBTB2-0006-2016
112. WHO | Global tuberculosis report 2018. WHO. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Accessed August 19, 2019.
113. Guthmann J-P. Épidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension de l'obligation vaccinale BCG sur la tuberculose de l'enfant, 2007-2015. 2017:11.
114. Bernard C, Brossier F, Sougakoff W, et al. A surge of MDR and XDR tuberculosis in France among patients born in the Former Soviet Union. *Euro Surveill*. 2013;18(33):20555. doi:10.2807/1560-7917.es2013.18.33.20555

115. Teweldemedhin M, Asres N, Gebreyesus H, Asgedom SW. Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus (HIV) co-infection in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1):676. doi:10.1186/s12879-018-3604-9
116. Gao J, Zheng P, Fu H. Prevalence of TB/HIV Co-Infection in Countries Except China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013;8(5):e64915. doi:10.1371/journal.pone.0064915
117. Ellis PK, Martin WJ, Dodd PJ. CD4 count and tuberculosis risk in HIV-positive adults not on ART: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2017;5:e4165. doi:10.7717/peerj.4165
118. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, DeCock KM, Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Group. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Group. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(11):1026-1031.
119. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*. 2002;359(9323):2059-2064. doi:10.1016/S0140-6736(02)08904-3
120. Albalak R, O'Brien RJ, Steve Kammerer J, et al. Trends in Tuberculosis/Human Immunodeficiency Virus Comorbidity, United States, 1993–2004. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2443-2452. doi:10.1001/archinte.167.22.2443
121. Seyler C, Toure S, Messou E, Bonard D, Gabillard D, Anglaret X. Risk Factors for Active Tuberculosis after Antiretroviral Treatment Initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(1):123-127. doi:10.1164/rccm.200410-1342OC
122. Shivakoti R, Sharma D, Mamoon G, Pham K. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review. *Infection*. 2017;45(1):11-21. doi:10.1007/s15010-016-0960-5
123. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*. 2007;369(9578):2042-2049. doi:10.1016/S0140-6736(07)60284-0
124. Aderaye G, Bruchfeld J, Assefa G, et al. The relationship between disease pattern and disease burden by chest radiography, M. tuberculosis Load, and HIV status in patients with pulmonary tuberculosis in Addis Ababa. *Infection*. 2004;32(6):333-338. doi:10.1007/s15010-004-3089-x
125. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgilign S, Biadgilign S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e82235. doi:10.1371/journal.pone.0082235
126. Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS ONE*. 2009;4(5):e5561. doi:10.1371/journal.pone.0005561
127. Dean AS, Zignol M, Falzon D, Getahun H, Floyd K. HIV and multidrug-resistant tuberculosis: overlapping epidemics. *European Respiratory Journal*. 2014;44(1):251-254. doi:10.1183/09031936.00205413
128. van den Hof S, Tursynbayeva A, Abildaev T, Adenov M, Pak S, Ismailov S. HIV and multidrug-resistant tuberculosis: overlapping risk factors. *Eur Respir J*. 2015;45(2):567-569. doi:10.1183/09031936.00131014

129. Murdaca G, Negrini S, Pellecchio M, et al. Update upon the infection risk in patients receiving TNF alpha inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(3):219-229. doi:10.1080/14740338.2019.1577817
130. Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Risk of infection associated with anti-TNF- α therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(12):939-956. doi:10.1080/14787210.2018.1544490
131. 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(7):1884-1894. doi:10.1002/art.24632
132. Kim J-H, Park J-S, Kim K-H, Jeong H-C, Kim E-K, Lee J-H. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest.* 2013;143(4):1018-1024. doi:10.1378/chest.12-1225
133. Lee C-H, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim J-J. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax.* 2013;68(12):1105-1113. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-203175
134. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled Corticosteroids and Risk of Tuberculosis in Patients with Respiratory Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(5):675-678. doi:10.1164/rccm.201007-1099OC
135. Lai C-C, Lee M-TG, Lee S-H, Lee S-H, Chang S-S, Lee C-C. Risk of incident active tuberculosis and use of corticosteroids. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(8):936-942. doi:10.5588/ijtld.15.0031
136. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2006;43(6):717-722. doi:10.1086/506935
137. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(1):19-26. doi:10.1002/art.21705
138. Ganzel C, Silverman B, Chemtob D, Shoham AB, Wiener-Well Y. The Risk of Developing Tuberculosis in Cancer Patients Is Greatest in Lymphoma: A Large Population-Based Study. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):3583-3583.
139. Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, Martin A. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal.* 2017;50(2):1700157. doi:10.1183/13993003.00157-2017
140. Anibarro L, Pena A. Tuberculosis in patients with haematological malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014026. doi:10.4084/MJHID.2014.026
141. TOBACCO SMOKE AND TUBERCULOSIS. *JAMA.* 1918;71(6):465-466. doi:10.1001/jama.1918.02600320049013
142. Lowe CR. An association between smoking and respiratory tuberculosis. *Br Med J.* 1956;2(5001):1081-1086.
143. Feng Y, Kong Y, Barnes PF, et al. Exposure to Cigarette Smoke Inhibits the Pulmonary T-Cell Response to Influenza Virus and Mycobacterium tuberculosis. *Infection and Immunity.* 2011;79(1):229-237. doi:10.1128/IAI.00709-10

144. Shang S, Ordway D, Henao-Tamayo M, et al. Cigarette Smoke Increases Susceptibility to Tuberculosis—Evidence From In Vivo and In Vitro Models. *J Infect Dis*. 2011;203(9):1240-1248. doi:10.1093/infdis/jir009
145. Slama K, Chiang C-Y, Enarson DA, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(10):1049-1061.
146. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):335-342. doi:10.1001/archinte.167.4.335
147. Altet-Gómez MN, Alcaide J, Godoy P, Romero MA, Hernández del Rey I. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13,038 cases. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(4):430-436.
148. Wang M-G, Huang W-W, Wang Y, et al. Association between tobacco smoking and drug-resistant tuberculosis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:873-887. doi:10.2147/IDR.S164596
149. Maciel EL, Brioschi AP, Peres RL, et al. Smoking and 2-month culture conversion during anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(2):225-228. doi:10.5588/ijtld.12.0426
150. Reimann M, Schaub D, Kalsdorf B, et al. Cigarette smoking and culture conversion in patients with susceptible and M/XDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(1):93-98. doi:10.5588/ijtld.18.0354
151. Cailleaux-Cezar M, Loredó C, Silva JRL e, Conde MB. Impact of smoking on sputum culture conversion and pulmonary tuberculosis treatment outcomes in Brazil: a retrospective cohort study. *J Bras Pneumol*. 2018;44(2):99-105. doi:10.1590/S1806-37562017000000161
152. Leung CC, Yew WW, Chan CK, et al. Smoking adversely affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis. *Eur Respir J*. 2015;45(3):738-745. doi:10.1183/09031936.00114214
153. Thomas A, Gopi PG, Santha T, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(5):556-561.
154. d’Arc Lyra Batista J, de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque M, de Alencar Ximenes RA, Rodrigues LC. Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. *Int J Epidemiol*. 2008;37(4):841-851. doi:10.1093/ije/dyn113
155. Jee SH, Golub JE, Jo J, Park IS, Ohrr H, Samet JM. Smoking and risk of tuberculosis incidence, mortality, and recurrence in South Korean men and women. *Am J Epidemiol*. 2009;170(12):1478-1485. doi:10.1093/aje/kwp308
156. Millet J-P, Orcau A, de Olalla PG, Casals M, Rius C, Caylà JA. Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63(10):799-804. doi:10.1136/jech.2008.077560
157. Aguilar JP, Arriaga MB, Rodas MN, Martins Netto E. Smoking and pulmonary tuberculosis treatment failure: a case-control study. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20180359. doi:10.1590/1806-3713/e20180359
158. Leung CC, Li T, Lam TH, et al. Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(9):1027-1033. doi:10.1164/rccm.200404-512OC

159. Yen Y-F, Yen M-Y, Lin Y-S, et al. Smoking increases risk of recurrence after successful anti-tuberculosis treatment: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(4):492-498. doi:10.5588/ijtld.13.0694
160. Padrão E, Oliveira O, Felgueiras Ó, Gaio AR, Duarte R. Tuberculosis and tobacco: is there any epidemiological association? *European Respiratory Journal*. 2018;51(1):1702121. doi:10.1183/13993003.02121-2017
161. Chen C, Zhu T, Wang Z, et al. High Latent TB Infection Rate and Associated Risk Factors in the Eastern China of Low TB Incidence. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0141511. doi:10.1371/journal.pone.0141511
162. Al-Darraji HAA, Tan C, Kamarulzaman A, Altice FL. Prevalence and correlates of latent tuberculosis infection among employees of a high security prison in Malaysia. *Occup Environ Med*. 2015;72(6):442-447. doi:10.1136/oemed-2014-102695
163. Lindsay RP, Shin SS, Garfein RS, Rusch MLA, Novotny TE. The Association between active and passive smoking and latent tuberculosis infection in adults and children in the united states: results from NHANES. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e93137. doi:10.1371/journal.pone.0093137
164. Feng J-Y, Huang S-F, Ting W-Y, et al. Impact of cigarette smoking on latent tuberculosis infection: does age matter? *Eur Respir J*. 2014;43(2):630-632. doi:10.1183/09031936.00118313
165. Horne DJ, Campo M, Ortiz JR, et al. Association between smoking and latent tuberculosis in the U.S. population: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e49050. doi:10.1371/journal.pone.0049050
166. Brunet L, Pai M, Davids V, et al. High prevalence of smoking among patients with suspected tuberculosis in South Africa. *Eur Respir J*. 2011;38(1):139-146. doi:10.1183/09031936.00137710
167. Oliveira SM de, Altmayer S, Zanon M, et al. Predictors of noncompliance to pulmonary tuberculosis treatment: An insight from South America. *PLOS ONE*. 2018;13(9):e0202593. doi:10.1371/journal.pone.0202593
168. Lavigne M, Rocher I, Steensma C, Brassard P. The impact of smoking on adherence to treatment for latent tuberculosis infection. *BMC Public Health*. 2006;6:66. doi:10.1186/1471-2458-6-66
169. Jeyashree K, Kathirvel S, Shewade HD, Kaur H, Goel S. Smoking cessation interventions for pulmonary tuberculosis treatment outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD011125. doi:10.1002/14651858.CD011125.pub2
170. World Health Organization. *Stratégie mondiale visant à réduire l'usage nocif de l'alcool*. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2010.
171. Volkmann T, Moonan PK, Miramontes R, Oeltmann JE. Tuberculosis and excess alcohol use in the United States, 1997–2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(1):111-119. doi:10.5588/ijtld.14.0516
172. Oeltmann JE, Kammerer JS, Pevzner ES, Moonan PK. Tuberculosis and substance abuse in the United States, 1997-2006. *Arch Intern Med*. 2009;169(2):189-197. doi:10.1001/archinternmed.2008.535

173. de la Haye B, Wild SH, Stevenson J, Johnston F, Blatchford O, Laurenson IF. Tuberculosis and alcohol misuse in Scotland: a population-based study using enhanced surveillance data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(7):886-890. doi:10.5588/ijtld.11.0624
174. Fiske CT, Hamilton CD, Stout JE. Alcohol use and clinical manifestations of tuberculosis. *J Infect*. 2008;57(5):385-391. doi:10.1016/j.jinf.2008.08.011
175. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(4):745-749. doi:10.1164/ajrccm/144.4.745
176. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:289. doi:10.1186/1471-2458-8-289
177. Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, Samokhvalov AV, Lönnroth K, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. *Eur Respir J*. 2017;50(1). doi:10.1183/13993003.00216-2017
178. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2009;4(9):e6914. doi:10.1371/journal.pone.0006914
179. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health*. 2008;8:15. doi:10.1186/1471-2458-8-15
180. Silva MR, Pereira JC, Costa RR, Dias JA, Guimarães MDC, Leite ICG. Drug addiction and alcoholism as predictors for tuberculosis treatment default in Brazil: a prospective cohort study. *Epidemiol Infect*. 2017;145(16):3516-3524. doi:10.1017/S0950268817002631
181. Hermosilla S, El-Bassel N, Aifah A, et al. Tuberculosis report among injection drug users and their partners in Kazakhstan. *Public Health*. 2015;129(5):569-575. doi:10.1016/j.puhe.2015.01.022
182. Lin Y-T, Wu P-H, Lin C-Y, et al. Cirrhosis as a risk factor for tuberculosis infection--a nationwide longitudinal study in Taiwan. *Am J Epidemiol*. 2014;180(1):103-110. doi:10.1093/aje/kwu095
183. Laouini I, Mejri I, Naceur I, Loukil M, Bouzaidi K, Ghrairi H. Facteurs de risque et diagnostic de la tuberculose : étude prospective sur 130 cas. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2018;35:A170. doi:10.1016/j.rmr.2017.10.384
184. Mesquita P, Gomes M, Duarte R. Tuberculosis and intravenous drug users, impact of proximity measures in screening and treatment. *European Respiratory Journal*. 2015;46(suppl 59):PA2980. doi:10.1183/13993003.congress-2015.PA2980
185. Wagnew F, Eshetie S, Alebel A, Dessie G, Tesema C, Abajobir AA. Meta-analysis of the prevalence of tuberculosis in diabetic patients and its association with cigarette smoking in African and Asian countries. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):298. doi:10.1186/s13104-018-3390-x
186. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0187967. doi:10.1371/journal.pone.0187967

187. Alkabab YM, Al-Abdely HM, Heysell SK. Diabetes-related tuberculosis in the Middle East: an urgent need for regional research. *Int J Infect Dis.* 2015;40:64-70. doi:10.1016/j.ijid.2015.09.010
188. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008;5(7):e152. doi:10.1371/journal.pmed.0050152
189. Tegegne BS, Mengesha MM, Teferra AA, Awoke MA, Habtewold TD. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2018;7(1):161. doi:10.1186/s13643-018-0828-0
190. Mave V, Meshram S, Lokhande R, et al. Prevalence of dysglycemia and clinical presentation of pulmonary tuberculosis in Western India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(12):1280-1287. doi:10.5588/ijtld.17.0474
191. Chiang CY, Bai KJ, Lin HH, et al. The influence of diabetes, glycemic control, and diabetes-related comorbidities on pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0121698. doi:10.1371/journal.pone.0121698
192. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, Ai-Sayegh MO, Shaikh MA, Osman MM. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):74-79.
193. Park SW, Shin JW, Kim JY, et al. The effect of diabetic control status on the clinical features of pulmonary tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(7):1305-1310. doi:10.1007/s10096-011-1443-3
194. Gil-Santana L, Almeida-Junior JL, Oliveira CAM, et al. Diabetes Is Associated with Worse Clinical Presentation in Tuberculosis Patients from Brazil: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE.* 2016;11(1):e0146876. doi:10.1371/journal.pone.0146876
195. Chiang C-Y, Lee J-J, Chien S-T, et al. Glycemic control and radiographic manifestations of tuberculosis in diabetic patients. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e93397. doi:10.1371/journal.pone.0093397
196. Huang L-K, Wang H-H, Lai Y-C, Chang S-C. The impact of glycemic status on radiological manifestations of pulmonary tuberculosis in diabetic patients. *PLoS ONE.* 2017;12(6):e0179750. doi:10.1371/journal.pone.0179750
197. Shaikh MA, Singla R, Khan NB, Sharif NS, Saigh MO. Does diabetes alter the radiological presentation of pulmonary tuberculosis. *Saudi Med J.* 2003;24(3):278-281.
198. Wang CS, Yang CJ, Chen HC, et al. Impact of type 2 diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary tuberculosis. *Epidemiol Infect.* 2009;137(2):203-210. doi:10.1017/S0950268808000782
199. Pérez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Salazar-Lezama MA, Vargas MH. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(5):455-461.
200. Yoon YS, Jung J-W, Jeon EJ, et al. The effect of diabetes control status on treatment response in pulmonary tuberculosis: a prospective study. *Thorax.* 2017;72(3):263-270. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207686

201. Mi F, Tan S, Liang L, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: pattern of tuberculosis, two-month smear conversion and treatment outcomes in Guangzhou, China. *Trop Med Int Health*. 2013;18(11):1379-1385. doi:10.1111/tmi.12198
202. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007;45(4):428-435. doi:10.1086/519841
203. Delgado-Sánchez G, García-García L, Castellanos-Joya M, et al. Association of Pulmonary Tuberculosis and Diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000-2012. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0129312. doi:10.1371/journal.pone.0129312
204. Ugarte-Gil C, Carrillo-Larco RM, Kirwan DE. Latent tuberculosis infection and non-infectious co-morbidities: Diabetes mellitus type 2, chronic kidney disease and rheumatoid arthritis. *Int J Infect Dis*. 2019;80S:S29-S31. doi:10.1016/j.ijid.2019.02.018
205. Pan S-C, Ku C-C, Kao D, Ezzati M, Fang C-T, Lin H-H. Effect of diabetes on tuberculosis control in 13 countries with high tuberculosis: a modelling study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(5):323-330. doi:10.1016/S2213-8587(15)00042-X
206. Sepkowitz KA. Tuberculosis and the health care worker: a historical perspective. *Ann Intern Med*. 1994;120(1):71-79.
207. Norris G, Landis H. In: *Diseases of the Chest*. Vol 3d ed. Philadelphia: W.B. Saunders. ; 1924.
208. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among Health-Care Workers in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *PLOS Medicine*. 2006;3(12):e494. doi:10.1371/journal.pmed.0030494
209. Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(6):593-605.
210. Di Perri G, Cazzadori A, Concia E, Bassetti D. Transmission of HIV-associated tuberculosis to health-care workers. *Lancet*. 1992;340(8832):1412. doi:10.1016/0140-6736(92)92601-b
211. Centers for Disease Control (CDC). Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to health-care workers and HIV-infected patients in an urban hospital--Florida. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1990;39(40):718-722.
212. Beck-Sagué C, Dooley SW, Hutton MD, et al. Hospital outbreak of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis infections. Factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *JAMA*. 1992;268(10):1280-1286. doi:10.1001/jama.1992.03490100078031
213. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1992;326(23):1514-1521. doi:10.1056/NEJM199206043262302
214. Coronado VG, Beck-Sague CM, Hutton MD, et al. Transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis among persons with human immunodeficiency virus infection in an urban hospital: epidemiologic and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Infect Dis*. 1993;168(4):1052-1055. doi:10.1093/infdis/168.4.1052
215. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 1992;117(3):177-183. doi:10.7326/0003-4819-117-3-177

216. Nasreen S, Shokoohi M, Malvankar-Mehta MS. Prevalence of Latent Tuberculosis among Health Care Workers in High Burden Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(10):e0164034. doi:10.1371/journal.pone.0164034
217. Baussano I, Nunn P, Williams B, Pivetta E, Bugiani M, Scano F. Tuberculosis among health care workers. *Emerging Infect Dis*. 2011;17(3):488-494. doi:10.3201/eid1703.100947
218. Sharma D, Sharma J, Deo N, Bisht D. Prevalence and risk factors of tuberculosis in developing countries through health care workers. *Microb Pathog*. 2018;124:279-283. doi:10.1016/j.micpath.2018.08.057
219. Muzzi A, Seminari E, Feletti T, et al. Post-exposure rate of tuberculosis infection among health care workers measured with tuberculin skin test conversion after unprotected exposure to patients with pulmonary tuberculosis: 6-year experience in an Italian teaching hospital. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14(1):324. doi:10.1186/1471-2334-14-324
220. Schepisi MS, Sotgiu G, Contini S, Puro V, Ippolito G, Girardi E. Tuberculosis transmission from healthcare workers to patients and co-workers: a systematic literature review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0121639. doi:10.1371/journal.pone.0121639
221. Bamrah S, Yelk Woodruff RS, Powell K, Ghosh S, Kammerer JS, Haddad MB. Tuberculosis among the homeless, United States, 1994–2010. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(11):1414-1419. doi:10.5588/ijtld.13.0270
222. Dias M, Gaio R, Sousa P, et al. Tuberculosis among the homeless: should we change the strategy? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(3):327-332. doi:10.5588/ijtld.16.0597
223. Beijer U, Wolf A, Fazel S. Prevalence of tuberculosis, hepatitis C virus, and HIV in homeless people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(11):859-870. doi:10.1016/S1473-3099(12)70177-9
224. Hwang YW, Lee YJ, Kong SY. Epidemiology and clinical outcomes of tuberculosis among homeless persons visiting emergency department in public hospital. *Am J Emerg Med*. 2018;36(1):164-166. doi:10.1016/j.ajem.2017.07.049
225. Menzies D, Fanning A, Yuan L, FitzGerald JM. Hospital ventilation and risk for tuberculous infection in canadian health care workers. Canadian Collaborative Group in Nosocomial Transmission of TB. *Ann Intern Med*. 2000;133(10):779-789.
226. teWaternaude JM, Ehrlich RI, Churchyard GJ, et al. Tuberculosis and silica exposure in South African gold miners. *Occup Environ Med*. 2006;63(3):187-192. doi:10.1136/oem.2004.018614
227. Hnizdo E, Murray J. Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold miners. *Occup Environ Med*. 1998;55(7):496-502.
228. Adverse effects of crystalline silica exposure. American Thoracic Society Committee of the Scientific Assembly on Environmental and Occupational Health. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(2):761-768. doi:10.1164/ajrccm.155.2.9032226
229. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC, et al. HIV infection and silicosis: the impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners. *AIDS*. 2000;14(17):2759-2768. doi:10.1097/00002030-200012010-00016
230. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(5 Pt 1):1460-1462. doi:10.1164/ajrccm.150.5.7952577

231. Gottesfeld P, Reid M, Goosby E. Preventing tuberculosis among high-risk workers. *The Lancet Global Health*. 2018;6(12):e1274-e1275. doi:10.1016/S2214-109X(18)30313-9
232. Aguado JM, Silva JT, Samanta P, Singh N. Tuberculosis and Transplantation. *Microbiol Spectr*. 2016;4(6). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0005-2016
233. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1657-1665. doi:10.1086/599035
234. de la Cámara R, Martino R, Granados E, et al. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. Spanish Group on Infectious Complications in Hematopoietic Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(3):291-298. doi:10.1038/sj.bmt.1702506
235. Khan B, Ahmed P, Ullah K, Hussain CA, Hussain I, Raza S. Frequency of tuberculosis in haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005;15(1):30-33. doi:01.2005/JCPSP.3033
236. Min J, Kwon SK, Jeong HW, et al. End-stage Renal Disease and Risk of Active Tuberculosis: a Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Korean Med Sci*. 2018;33(53). doi:10.3346/jkms.2018.33.e341
237. Cheng K-C, Liao K-F, Lin C-L, Liu C-S, Lai S-W. Chronic kidney disease correlates with increased risk of pulmonary tuberculosis before initiating renal replacement therapy: A cohort study in Taiwan. *Medicine*. 2018;97(39):e12550. doi:10.1097/MD.00000000000012550
238. Dobler CC, McDonald SP, Marks GB. Risk of Tuberculosis in Dialysis Patients: A Nationwide Cohort Study. *PLOS ONE*. 2011;6(12):e29563. doi:10.1371/journal.pone.0029563
239. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and Chronic Renal Disease. *Seminars in Dialysis*. 2003;16(1):38-44. doi:10.1046/j.1525-139X.2003.03010.x
240. Igari H, Imasawa T, Noguchi N, et al. Advanced stage of chronic kidney disease is risk of poor treatment outcome for smear-positive pulmonary tuberculosis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2015;21(8):559-563. doi:10.1016/j.jiac.2015.04.008
241. Baghaei P, Marjani M, Tabarsi P, et al. Impact of chronic renal failure on anti-tuberculosis treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(3):352-356. doi:10.5588/ijtld.13.0726
242. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2019. European Centre for Disease Prevention and Control. <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2019>. Published March 19, 2019. Accessed September 2, 2019.
243. Pareek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. *BMC Med*. 2016;14:48. doi:10.1186/s12916-016-0595-5
244. Aldridge RW, Zenner D, White PJ, et al. Tuberculosis in migrants moving from high-incidence to low-incidence countries: a population-based cohort study of 519 955 migrants screened before entry to England, Wales, and Northern Ireland. *The Lancet*. 2016;388(10059):2510-2518. doi:10.1016/S0140-6736(16)31008-X

245. Klinkenberg E, Manissero D, Semenza JC, Verver S. Migrant tuberculosis screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations. *Eur Respir J*. 2009;34(5):1180-1189. doi:10.1183/09031936.00038009
246. Arshad S, Bavan L, Gajari K, Paget SNJ, Baussano I. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2010;35(6):1336-1345. doi:10.1183/09031936.00054709
247. Hayward S, Harding RM, McShane H, Tanner R. Factors influencing the higher incidence of tuberculosis among migrants and ethnic minorities in the UK. *F1000Res*. 2018;7:461. doi:10.12688/f1000research.14476.2
248. Lin S, Melendez-Torres GJ. Systematic review of risk factors for nonadherence to TB treatment in immigrant populations. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;110(5):268-280. doi:10.1093/trstmh/trw025
249. McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis—the effect of visiting Asia. *British Journal of Diseases of the Chest*. 1984;78:248-253. doi:10.1016/0007-0971(84)90136-0
250. Cobelens FG, van Deutekom H, Draayer-Jansen IW, et al. Risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet*. 2000;356(9228):461-465. doi:10.1016/S0140-6736(00)02554-X
251. Fraisse P. De quand date l'infection des malades tuberculeux ayant séjourné à l'étranger ? *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*.:301-302.
252. Marx FM, Fiebig L, Hauer B, et al. Higher Rate of Tuberculosis in Second Generation Migrants Compared to Native Residents in a Metropolitan Setting in Western Europe. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0119693. doi:10.1371/journal.pone.0119693
253. Kik SV, Mensen M, Beltman M, et al. Risk of travelling to the country of origin for tuberculosis among immigrants living in a low-incidence country. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(1):38-43.
254. Tavares AM, Fronteira I, Couto I, et al. HIV and tuberculosis co-infection among migrants in Europe: A systematic review on the prevalence, incidence and mortality. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0185526. doi:10.1371/journal.pone.0185526
255. Ingrosso L, Vescio F, Giuliani M, et al. Risk factors for tuberculosis in foreign-born people (FBP) in Italy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94728. doi:10.1371/journal.pone.0094728
256. Biadglegne F, Rodloff AC, Sack U. Review of the prevalence and drug resistance of tuberculosis in prisons: a hidden epidemic. *Epidemiol Infect*. 2015;143(5):887-900. doi:10.1017/S095026881400288X
257. Aerts A, Hauer B, Wanlin M, Veen J. Tuberculosis and tuberculosis control in European prisons. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1215-1223.
258. Hanau-Berçot B, Grémy I, Raskine L, et al. A one-year prospective study (1994-1995) for a first evaluation of tuberculosis transmission in French prisons. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(9):853-859.
259. Kiter G, Arpaz S, Keskin S, Sezgin N, Budin D, Seref O. Tuberculosis in Nazilli District Prison, Turkey, 1997-2001. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(2):153-158.

260. Story A, Murad S, Roberts W, Verheyen M, Hayward AC. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax*. 2007;62(8):667-671. doi:10.1136/thx.2006.065409
261. Public health guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. European Centre for Disease Prevention and Control. <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-tuberculosis-control-vulnerable-and-hard-reach-populations>. Published March 17, 2016. Accessed August 18, 2019.
262. Lönnroth K, Mor Z, Erkens C, et al. Tuberculosis in migrants in low-incidence countries: epidemiology and intervention entry points. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(6):624-637. doi:10.5588/ijtld.16.0845
263. Carter DJ, Glaziou P, Lönnroth K, et al. The impact of social protection and poverty elimination on global tuberculosis incidence: a statistical modelling analysis of Sustainable Development Goal 1. *Lancet Glob Health*. 2018;6(5):e514-e522. doi:10.1016/S2214-109X(18)30195-5
264. Andrade KVF de, Nery JS, Souza RA de, Pereira SM. Effects of social protection on tuberculosis treatment outcomes in low or middle-income and in high-burden countries: systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2018;34(1):e00153116. doi:10.1590/0102-311X00153116
265. Pradipta IS, Boveneind-Vrubleuskaya NV, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Hak E. Predictors for treatment outcomes among patients with drug-susceptible tuberculosis in the Netherlands: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. October 2018. doi:10.1016/j.cmi.2018.10.009
266. Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, European Respiratory Society. *Tuberculosis*; 2018. <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1094165>. Accessed August 18, 2019.
267. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : air ou gouttelettes. SF2H. <https://sf2h.net/publications/prevention-de-transmission-croisee-voie-respiratoire-air-goutelettes>. Accessed August 16, 2019.
268. Wells WF, Wells MW. AIR-BORNE INFECTION. *JAMA*. 1936;107(21):1698-1703. doi:10.1001/jama.1936.02770470016004
269. Riley RL, Mills CC, O'grady F, Sultan LU, Wittstadt F, Shivpuri DN. 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. doi:10.1164/arrd.1962.85.4.511
270. 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;91(2):718-724.
271. Loudon RG, Spohn SK. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(1):109-111. doi:10.1164/arrd.1969.99.1.109
272. Houk VN, Baker JH, Sorensen K, Kent DC. The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. *Arch Environ Health*. 1968;16(1):26-35.
273. Yeager H, Lacy J, Smith LR, LeMaistre CA. Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva. *Am Rev Respir Dis*. 1967;95(6):998-1004. doi:10.1164/arrd.1967.95.6.998

274. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*. 1999;353(9151):444-449.
275. Khatami A, Outhred AC, Maldigri PI, Isaacs D, Marais B, Kesson AM. Nosocomial Transmission from an Adolescent with Sputum Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(8):814-816. doi:10.1097/INF.0000000000001554
276. Catanzaro A. Nosocomial tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1982;125(5):559-562. doi:10.1164/arrd.1982.125.5.559
277. Jones-López EC, Namugga O, Mumbowa F, et al. Cough aerosols of Mycobacterium tuberculosis predict new infection: a household contact study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(9):1007-1015. doi:10.1164/rccm.201208-1422OC
278. Jones-López EC, Acuña-Villaorduña C, Ssebidandi M, et al. Cough Aerosols of Mycobacterium tuberculosis in the Prediction of Incident Tuberculosis Disease in Household Contacts. *Clin Infect Dis*. 2016;63(1):10-20. doi:10.1093/cid/ciw199
279. Bates JH, Potts WE, Lewis M. EPIDEMIOLOGY OF PRIMARY TUBERCULOSIS IN AN INDUSTRIAL SCHOOL. *N Engl J Med*. 1965;272:714-717. doi:10.1056/NEJM196504082721403
280. Fox W. THE CHEMOTHERAPY AND EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS SOME FINDINGS OF GENERAL APPLICABILITY FROM THE TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY CENTRE, MADRAS. *The Lancet*. 1962;280(7254):473-478. doi:10.1016/S0140-6736(62)90338-0
281. Loudon RG, Brown LC. Cough frequency in patients with respiratory disease. *Am Rev Respir Dis*. 1967;96(6):1137-1143. doi:10.1164/arrd.1967.96.6.1137
282. Joloba ML, Johnson JL, Namale A, et al. Quantitative sputum bacillary load during rifampin-containing short course chemotherapy in human immunodeficiency virus-infected and non-infected adults with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(6):528-536.
283. Styblo K. [Current status of the problem. I. Epidemiology of tuberculosis]. *Bull Int Union Tuberc*. 1978;53(3):153-166.
284. Kramer F, Sasse SA, Simms JC, Leedom JM. Primary cutaneous tuberculosis after a needlestick injury from a patient with AIDS and undiagnosed tuberculosis. *Ann Intern Med*. 1993;119(7 Pt 1):594-595. doi:10.7326/0003-4819-119-7_part_1-199310010-00007
285. Johnson KR, Braden CR, Cairns KL, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis From Medical Waste. *JAMA*. 2000;284(13):1683-1688. doi:10.1001/jama.284.13.1683
286. Sutherland AM, Glen ES, MacFarlane JR. Transmission of genito-urinary tuberculosis. *Health Bull (Edinb)*. 1982;40(2):87-91.
287. Kimura M, Araoka H, Baba H, et al. First case of sexually transmitted asymptomatic female genital tuberculosis from spousal epididymal tuberculosis diagnosed by active screening. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;73:60-62. doi:10.1016/j.ijid.2018.05.021
288. Lan Z, Bastos M, Menzies D. Treatment of human disease due to Mycobacterium bovis: a systematic review. *European Respiratory Journal*. August 2016:ERJ-00629-2016. doi:10.1183/13993003.00629-2016

289. Chang C-W, Wu PW, Yeh C-H, Wong K-S, Wang C-J, Chang C-C. Congenital tuberculosis: case report and review of the literature. *Paediatrics and International Child Health*. 2018;38(3):216-219. doi:10.1080/20469047.2017.1315912
290. Martinez L, Verma R, Croda J, et al. Detection, survival and infectious potential of *Mycobacterium tuberculosis* in the environment: A review of the evidence and epidemiological implications. *European Respiratory Journal*. January 2019:1802302. doi:10.1183/13993003.02302-2018
291. Huang C-C, Tchetgen ET, Becerra MC, et al. The effect of HIV-related immunosuppression on the risk of tuberculosis transmission to household contacts. *Clin Infect Dis*. 2014;58(6):765-774. doi:10.1093/cid/cit948
292. Khan PY, Crampin AC, Mzembe T, et al. Does antiretroviral treatment increase the infectiousness of smear-positive pulmonary tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(11):1147-1154. doi:10.5588/ijtld.17.0162
293. Melsew YA, Doan TN, Gambhir M, Cheng AC, McBryde E, Trauer JM. Risk factors for infectiousness of patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2018;146(3):345-353. doi:10.1017/S0950268817003041
294. Hanrahan CF, Theron G, Bassett J, et al. Xpert MTB/RIF as a measure of sputum bacillary burden. Variation by HIV status and immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(11):1426-1434. doi:10.1164/rccm.201312-2140OC
295. Peters JS, Andrews JR, Hatherill M, et al. Advances in the understanding of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):e65-e76. doi:10.1016/S1473-3099(18)30477-8
296. Khan PY, Yates TA, Osman M, et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(3):e77-e88. doi:10.1016/S1473-3099(18)30537-1
297. Dharmadhikari AS, Mphahlele M, Venter K, et al. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(9):1019-1025. doi:10.5588/ijtld.13.0834
298. Fox GJ, Schaaf HS, Mandalakas A, Chiappini E, Zumla A, Marais BJ. Preventing the spread of multidrug-resistant tuberculosis and protecting contacts of infectious cases. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(3):147-153. doi:10.1016/j.cmi.2016.08.024
299. Arandjelović I, Merker M, Richter E, et al. Longitudinal Outbreak of Multidrug-Resistant Tuberculosis in a Hospital Setting, Serbia. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(3):555-558. doi:10.3201/eid2503.181220
300. Gandhi NR, Weissman D, Moodley P, et al. Nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in a rural hospital in South Africa. *J Infect Dis*. 2013;207(1):9-17. doi:10.1093/infdis/jis631
301. Zhao M, Li X, Xu P, et al. Transmission of MDR and XDR Tuberculosis in Shanghai, China. *PLOS ONE*. 2009;4(2):e4370. doi:10.1371/journal.pone.0004370
302. Gelmanova IY, Keshavjee S, Golubchikova VT, et al. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):703-711. doi:10.2471/blt.06.038331

303. Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(12):963-972. doi:10.1016/S2213-2600(15)00458-0
304. Dharmadhikari AS, Mphahlele M, Stoltz A, et al. Surgical face masks worn by patients with multidrug-resistant tuberculosis: impact on infectivity of air on a hospital ward. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1104-1109. doi:10.1164/rccm.201107-1190OC
305. Tang JW, Liebner TJ, Craven BA, Settles GS. A schlieren optical study of the human cough with and without wearing masks for aerosol infection control. *J R Soc Interface*. 2009;6 Suppl 6:S727-736. doi:10.1098/rsif.2009.0295.focus
306. Li Y, Tokura H, Guo YP, et al. Effects of wearing N95 and surgical facemasks on heart rate, thermal stress and subjective sensations. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78(6):501-509. doi:10.1007/s00420-004-0584-4
307. Diaz KT, Smaldone GC. Quantifying exposure risk: surgical masks and respirators. *Am J Infect Control*. 2010;38(7):501-508. doi:10.1016/j.ajic.2010.06.002
308. Hernández-Garduño E, Cook V, Kunimoto D, Elwood RK, Black WA, FitzGerald JM. Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax*. 2004;59(4):286-290. doi:10.1136/thx.2003.011759
309. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: The effects of chemotherapy. *Tubercle*. 1976;57(4):275-299.
310. Migliori GB, Sotgiu G, Rosales-Klintz S, et al. ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update. *Eur Respir J*. 2018;51(5). doi:10.1183/13993003.02678-2017
311. Aktoğlu S, Yorgancioglu A, Cirak K, Köse T, Dereli SM. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: a report of 5,480 cases. *Eur Respir J*. 1996;9(10):2031-2035.
312. Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016
313. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;146(3):497-506. doi:10.2214/ajr.146.3.497
314. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. *Radiographics*. 2017;37(1):52-72. doi:10.1148/rg.2017160032
315. Im JG, Song KS, Kang HS, et al. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. *Radiology*. 1987;164(1):115-119. doi:10.1148/radiology.164.1.3588896
316. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2010;15(3):451-458. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01723.x
317. 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(5):723-725. doi:10.1164/rccm.2111019
318. Sahn SA, Huggins JT, San José ME, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. Can tuberculous pleural effusions be diagnosed by pleural fluid analysis alone? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(6):787-793. doi:10.5588/ijtld.12.0892

319. Luzze H, Elliott AM, Joloba ML, et al. Evaluation of suspected tuberculous pleurisy: clinical and diagnostic findings in HIV-1-positive and HIV-negative adults in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(8):746-753.
320. Heyderman RS, Makunike R, Muza T, et al. Pleural tuberculosis in Harare, Zimbabwe: the relationship between human immunodeficiency virus, CD4 lymphocyte count, granuloma formation and disseminated disease. *Trop Med Int Health.* 1998;3(1):14-20.
321. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, et al. Xpert[®] MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;(8). doi:10.1002/14651858.CD012768.pub2
322. Wang G, Wang S, Yang X, et al. Accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for the Diagnosis of Pleural TB in a Multicenter Cohort Study. *Chest.* August 2019. doi:10.1016/j.chest.2019.07.027
323. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(3). doi:10.1371/journal.pone.0213728
324. Blakiston M, Chiu W, Wong C, Morpeth S, Taylor S. Diagnostic Performance of Pleural Fluid Adenosine Deaminase for Tuberculous Pleural Effusion in a Low-Incidence Setting. *Journal of Clinical Microbiology.* 2018;56(8):e00258-18. doi:10.1128/JCM.00258-18
325. Zhao T, Xu Y, Song Q, Wang X, Jin M, Lin D. Medical thoracoscopy for tuberculous pleurisy: A retrospective analysis of 575 cases. *Annals of Thoracic Medicine.* 2019;14(2):134. doi:10.4103/atm.ATM_359_18
326. Pinto LM, Pai M, Dheda K, Schwartzman K, Menzies D, Steingart KR. Scoring systems using chest radiographic features for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults: a systematic review. *European Respiratory Journal.* 2013;42(2):480-494. doi:10.1183/09031936.00107412
327. Jensen SG, Olsen NW, Seersholm N, et al. Screening for TB by sputum culture in high-risk groups in Copenhagen, Denmark: a novel and promising approach. *Thorax.* 2015;70(10):979-983. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207162
328. Saunders MJ, Wingfield T, Tovar MA, et al. A score to predict and stratify risk of tuberculosis in adult contacts of tuberculosis index cases: a prospective derivation and external validation cohort study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2017;17(11):1190-1199. doi:10.1016/S1473-3099(17)30447-4
329. Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(6):350-362.
330. Bezabih M, Mariam DW, Selassie SG. Fine needle aspiration cytology of suspected tuberculous lymphadenitis. *Cytopathology.* 2002;13(5):284-290.
331. Asimacopoulos EP, Berry M, Garfield B, et al. The diagnostic efficacy of fine-needle aspiration using cytology and culture in tuberculous lymphadenitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(1):93-98.
332. Abdissa K, Tadesse M, Abdella K, Bekele A, Bezabih M, Abebe G. Diagnostic performance of fluorescent light-emitting diode microscopy for tuberculous lymphadenitis in a high-burden setting. *Trop Med Int Health.* 2015;20(11):1543-1548. doi:10.1111/tmi.12585

333. Tortoli E. Epidemiology of cervico-facial pediatric lymphadenitis as a result of nontuberculous mycobacteria. *Int J Mycobacteriol.* 2012;1(4):165-169. doi:10.1016/j.ijmyco.2012.10.008
334. Tadesse M, Abebe G, Abdissa K, et al. GeneXpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Tuberculous Lymphadenitis on Concentrated Fine Needle Aspirates in High Tuberculosis Burden Settings. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0137471. doi:10.1371/journal.pone.0137471
335. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017;5(1). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0015-2016
336. Figueiredo AA, Lucon AM. Urogenital Tuberculosis: Update and Review of 8961 Cases from the World Literature. *Rev Urol.* 2008;10(3):207-217.
337. Alvarez S, McCabe WR. Extrapulmonary tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine (Baltimore).* 1984;63(1):25-55.
338. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine (Baltimore).* 1974;53(5):377-390. doi:10.1097/00005792-197409000-00004
339. García-Rodríguez JA, García Sánchez JE, Muñoz Bellido JL, et al. Genitourinary tuberculosis in Spain: review of 81 cases. *Clin Infect Dis.* 1994;18(4):557-561. doi:10.1093/clinids/18.4.557
340. Mortier E, Pouchot J, Girard L, Boussougant Y, Vinceneux P. Assessment of urine analysis for the diagnosis of tuberculosis. *BMJ.* 1996;312(7022):27-28. doi:10.1136/bmj.312.7022.27
341. Moussa OM, Eraky I, El-Far MA, Osman HG, Ghoneim MA. Rapid diagnosis of genitourinary tuberculosis by polymerase chain reaction and non-radioactive DNA hybridization. *J Urol.* 2000;164(2):584-588.
342. Hemal AK, Gupta NP, Rajeev TP, Kumar R, Dar L, Seth P. Polymerase chain reaction in clinically suspected genitourinary tuberculosis: comparison with intravenous urography, bladder biopsy, and urine acid fast bacilli culture. *Urology.* 2000;56(4):570-574. doi:10.1016/s0090-4295(00)00668-3
343. Shapiro AL, Viter VI. [Cystoscopy and endovesical biopsy in renal tuberculosis]. *Urol Nefrol (Mosk).* 1989;(1):12-15.
344. Aliyu MH, Aliyu SH, Salihu HM. Female genital tuberculosis: a global review. *Int J Fertil Womens Med.* 2004;49(3):123-136.
345. Shrivastava G, Bajpai T, Bhatambare GS, Patel KB. Genital tuberculosis: Comparative study of the diagnostic modalities. *J Hum Reprod Sci.* 2014;7(1):30-33. doi:10.4103/0974-1208.130817
346. Pigrau-Serrallach C, Rodríguez-Pardo D. Bone and joint tuberculosis. *Eur Spine J.* 2013;22 Suppl 4:556-566. doi:10.1007/s00586-012-2331-y
347. Uhel F, Corvaisier G, Poinignon Y, et al. Mycobacterium tuberculosis prosthetic joint infections: A case series and literature review. *J Infect.* 2019;78(1):27-34. doi:10.1016/j.jinf.2018.08.008
348. Jain AK. Tuberculosis of the spine: a fresh look at an old disease. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92(7):905-913. doi:10.1302/0301-620X.92B7.24668
349. Pandey V, Chawla K, Acharya K, Rao S, Rao S. The role of polymerase chain reaction in the management of osteoarticular tuberculosis. *Int Orthop.* 2009;33(3):801-805. doi:10.1007/s00264-007-0485-8

350. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Sanjuan-Jimenez R, Sobrino B, Morata P. Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. *Eur Spine J*. 2013;22(Suppl 4):579-586. doi:10.1007/s00586-012-2348-2
351. Sun Y, Lou S, Wen J, et al. Clinical value of polymerase chain reaction in the diagnosis of joint tuberculosis by detecting the DNA of Mycobacterium tuberculosis. *Orthop Surg*. 2011;3(1):64-71. doi:10.1111/j.1757-7861.2010.00115.x
352. Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(2). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0044-2017
353. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010;10(11):803-812. doi:10.1016/S1473-3099(10)70138-9
354. Thwaites GE, Bang ND, Dung NH, et al. Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(17):1741-1751. doi:10.1056/NEJMoa040573
355. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA*. 1979;241(3):264-268.
356. Tuon FF, Higashino HR, Lopes MIBF, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis-a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(3):198-207. doi:10.3109/00365540903428158
357. Morris BS, Maheshwari M, Chalwa A. Chest wall tuberculosis: a review of CT appearances. *Br J Radiol*. 2004;77(917):449-457. doi:10.1259/bjr/82634045
358. Grover SB, Jain M, Dumeer S, Sirari N, Bansal M, Badgular D. Chest wall tuberculosis - A clinical and imaging experience. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2011;21(1):28. doi:10.4103/0971-3026.76051
359. Alvarez SZ, Carpio R. Hepatobiliary tuberculosis. *Dig Dis Sci*. 1983;28(3):193-200. doi:10.1007/bf01295113
360. Williams E, Potter JL, Duff F, et al. Hepatic tuberculosis – a case series. *European Respiratory Journal*. 2018;52(suppl 62):PA4771. doi:10.1183/13993003.congress-2018.PA4771
361. Kakkar C, Polnaya AM, Koteswara P, Smiti S, Rajagopal KV, Arora A. Hepatic tuberculosis: a multimodality imaging review. *Insights Imaging*. 2015;6(6):647-658. doi:10.1007/s13244-015-0440-y
362. Wu Z, Wang W-L, Zhu Y, et al. Diagnosis and treatment of hepatic tuberculosis: report of five cases and review of literature. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(9):845-850.
363. Meredith HC, Early JQ, Becker W. Tuberculous Splenomegaly with the Hypersplenism Syndrome: A Case Report. *Blood*. 1949;4(12):1367-1373.
364. Adil A, Chikhaoui N, Ousehal A, Kadirri R. [Splenic tuberculosis. Apropos of 12 cases]. *Ann Radiol (Paris)*. 1995;38(7-8):403-407.
365. Imani Fooladi AA, Hosseini MJ, Azizi T. Splenic tuberculosis: a case report. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009;13(5):e273-e275. doi:10.1016/j.ijid.2008.11.002
366. Nayyar V, Ramakrishna B, Mathew G, Williams RR, Khanduri P. Response to antituberculous chemotherapy after splenectomy. *J Intern Med*. 1993;233(1):81-83.

367. Bora P, Gomber S, Agarwal V, Jain M. Splenic tuberculosis presenting as hypersplenism. *Ann Trop Paediatr*. 2001;21(1):86-87.
368. Berady S, Rabhi M, Bahrouch L, et al. [Isolated pseudo-tumoral tuberculosis of the spleen. A case report]. *Rev Med Interne*. 2005;26(7):588-591. doi:10.1016/j.revmed.2005.03.019
369. Fetene T, Kebede N, Alem G. Tuberculosis Infection in Animal and Human Populations in Three Districts of Western Gojam, Ethiopia. *Zoonoses and Public Health*. 2011;58(1):47-53. doi:10.1111/j.1863-2378.2009.01265.x
370. Choi EH, Coyle WJ. Gastrointestinal Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016;4(6). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0014-2016
371. Akgun Y. Intestinal and peritoneal tuberculosis: changing trends over 10 years and a review of 80 patients. *Can J Surg*. 2005;48(2):131-136.
372. Lanjewar DN, Anand BS, Genta R, et al. Major Differences in the Spectrum of Gastrointestinal Infections Associated with AIDS in India versus the West: An Autopsy Study. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;23(3):482-485.
373. Sato S, Yao K, Yao T, et al. Colonoscopy in the diagnosis of intestinal tuberculosis in asymptomatic patients. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(3):362-368.
374. Qian X, Albers AE, Nguyen DTM, et al. Head and neck tuberculosis: Literature review and meta-analysis. *Tuberculosis (Edinb)*. May 2019. doi:10.1016/j.tube.2019.04.014
375. Kurokawa M, Nibu K, Ichimura K, Nishino H. Laryngeal tuberculosis: A report of 17 cases. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42(4):305-310. doi:10.1016/j.anl.2015.02.012
376. Vaid U, Kane GC. Tuberculous Peritonitis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0006-2016
377. Chen H-L, Wu M-S, Chang W-H, Shih S-C, Chi H, Bair M-J. Abdominal tuberculosis in southeastern Taiwan: 20 years of experience. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(3):195-201. doi:10.1016/S0929-6646(09)60052-8
378. Riquelme A, Calvo M, Salech F, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(8):705-710. doi:10.1097/00004836-200609000-00009
379. Trad S, Saadoun D, Errera MH, et al. Tuberculose oculaire. *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39. doi:10.1016/j.revmed.2018.05.003
380. de Parisot A, Kodjikian L, Errera M-H, et al. Randomized Controlled Trial Evaluating a Standardized Strategy for Uveitis Etiologic Diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol*. 2017;178:176-185. doi:10.1016/j.ajo.2017.03.029
381. Sudheer B, Lalitha P, Kumar AL, Rathinam S. Polymerase Chain Reaction and its Correlation with Clinical Features and Treatment Response in Tubercular Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(6):845-852. doi:10.1080/09273948.2017.1287925
382. Agarwal A, Agrawal R, Gunasekaran DV, et al. The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1 Report 3: Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis and Management of Tubercular Uveitis: Global Trends. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(3):465-473. doi:10.1080/09273948.2017.1406529

383. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bambery P. Ocular Signs Predictive of Tubercular Uveitis. *American Journal of Ophthalmology*. 2010;149(4):562-570. doi:10.1016/j.ajo.2009.11.020
384. Gabriel JM. The testing of Sanocrysin: science, profit, and innovation in clinical trial design, 1926-31. *J Hist Med Allied Sci*. 2014;69(4):604-632. doi:10.1093/jhmas/jrt040
385. Bryder L. The Medical Research Council and treatments for tuberculosis before streptomycin. *J R Soc Med*. 2014;107(10):409-415. doi:10.1177/0141076814548663
386. Sakula A. Carlo Forlanini, inventor of artificial pneumothorax for treatment of pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 1983;38(5):326-332.
387. Fichet D, El Mechaal S. Historique du traitement de la tuberculose de 1882 à 1965. *EMC - Pneumologie*. 2007;4(1):1-11. doi:10.1016/S1155-195X(07)46373-3
388. Appareil à pneumothorax de Küss. Conservatoire du Patrimoine Hospitalier Régional. <https://www.cphr.fr/conservatoire/collections/patrimoine-medical/specialites-medicales/pneumologie/appareil-a-pneumothorax-de-kuss-3/>. Accessed September 11, 2019.
389. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1749-1759. doi:10.1513/AnnalsATS.201509-632PS
390. Feldman WH, Hinshaw HC, Mann FC. Streptomycin in Experimental Tuberculosis. *am rev tuberc*. 1945;52(4):269-298. doi:10.1164/art.1945.52.4.269
391. Lehmann J. Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *Lancet*. 1946;1(6384):15. doi:10.1016/s0140-6736(46)91185-3
392. Hinshaw HC, Feldman WH, Pfuete KH. Treatment of tuberculosis with streptomycin; a summary of observations on one hundred cases. *J Am Med Assoc*. 1946;132(13):778-782.
393. Various Combinations of Isoniazid with Streptomycin or with P.A.S. in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Br Med J*. 1955;1(4911):435-445.
394. Iseman MD. Tuberculosis therapy: past, present and future. *European Respiratory Journal*. 2002;20(36 suppl):87S - 94s. doi:10.1183/09031936.02.00309102
395. Thomas JP, Baughn CO, Wilkinson RG, Shepherd RG. A new synthetic compound with antituberculous activity in mice: ethambutol (dextro-2,2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol). *Am Rev Respir Dis*. 1961;83:891-893. doi:10.1164/arrd.1961.83.6.891
396. Ferebee SH, Doster BE, Murray FJ. Ethambutol: a substitute for para-aminosalicylic acid in regimens for pulmonary tuberculosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1966;135(2):910-920.
397. Sensi P. History of the development of rifampin. *Rev Infect Dis*. 1983;5 Suppl 3:S402-406.
398. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet*. 1976;2(7995):1102-1104.
399. Zhang Y, Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(1):6-21.

400. KUSHNER S, DALALIAN H, CASSELL RT, SANJURJO JL, McKENZIE D, SUBBAROW Y. EXPERIMENTAL CHEMOTHERAPY OF TUBERCULOSIS. I. SUBSTITUTED NICOTINAMIDES. *J Org Chem*. 1948;13(6):834-836. doi:10.1021/jo01164a008
401. McCune RM, Feldmann FM, Lambert HP, McDermott W. Microbial persistence. I. The capacity of tubercle bacilli to survive sterilization in mouse tissues. *J Exp Med*. 1966;123(3):445-468. doi:10.1084/jem.123.3.445
402. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(4):579-585. doi:10.1164/arrd.1979.119.4.579
403. Barclay WR, Russe H. The in Vitro Action of Cycloserine on M. Tuberculosis. *Am Rev Tuberc Pulm Dis*. 1955;72(2):236-241. doi:10.1164/artpd.1955.72.2.236
404. Riddell RW, Stewart SM, Somner AR. Ethionamide. *Br Med J*. 1960;2(5207):1207-1208. doi:10.1136/bmj.2.5207.1207
405. Umezawa H. Kanamycin: its discovery. *Ann N Y Acad Sci*. 1958;76(2):20-26. doi:10.1111/j.1749-6632.1958.tb54688.x
406. Popplewell AG, Miller JD, Greene ME, Landwehr A. Capreomycin in original treatment cases of pulmonary tuberculosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1966;135(2):989-1005. doi:10.1111/j.1749-6632.1966.tb45540.x
407. Caminero JA, Scardigli A, van der Werf T, Tadolini M. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, eds. *Tuberculosis*. Sheffield, United Kingdom: European Respiratory Society; 2018:152-178. doi:10.1183/2312508X.10021417
408. Shi W, Zhang X, Jiang X, et al. Pyrazinamide inhibits trans-translation in Mycobacterium tuberculosis. *Science*. 2011;333(6049):1630-1632. doi:10.1126/science.1208813
409. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121(6):939-949. doi:10.1164/arrd.1980.121.6.939
410. J. H. Botha F, Sirgel F, P Parkin D, W van de Wal B, R Donald P, Mitchison D. Early bactericidal activity of ethambutol, pyrazinamide and the fixed combination of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (Rifater) in patients with pulmonary tuberculosis. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1996;86:155-158.
411. Salfinger M, Heifets LB. Determination of pyrazinamide MICs for Mycobacterium tuberculosis at different pHs by the radiometric method. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32(7):1002-1004.
412. Wade MM, Zhang Y. Anaerobic incubation conditions enhance pyrazinamide activity against Mycobacterium tuberculosis. *J Med Microbiol*. 2004;53(Pt 8):769-773. doi:10.1099/jmm.0.45639-0
413. Konno K, Feldmann FM, McDermott W. Pyrazinamide susceptibility and amidase activity of tubercle bacilli. *Am Rev Respir Dis*. 1967;95(3):461-469. doi:10.1164/arrd.1967.95.3.461
414. Butler WR, Kilburn JO. Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to pyrazinamide and its relationship to pyrazinamidase activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983;24(4):600-601.

415. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus. *Nat Med*. 1996;2(6):662-667.
416. Cheng S-J, Thibert L, Sanchez T, Heifets L, Zhang Y. *pncA* Mutations as a Major Mechanism of Pyrazinamide Resistance in Mycobacterium tuberculosis: Spread of a Monoresistant Strain in Quebec, Canada. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(3):528-532.
417. Mestdagh M, Fonteyne PA, Realini L, et al. Relationship between pyrazinamide resistance, loss of pyrazinamidase activity, and mutations in the *pncA* locus in multidrug-resistant clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(9):2317-2319.
418. Zhang S, Chen J, Shi W, Liu W, Zhang W, Zhang Y. Mutations in *panD* encoding aspartate decarboxylase are associated with pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Emerg Microbes Infect*. 2013;2(6):e34. doi:10.1038/emi.2013.38
419. Stoffels K, Mathys V, Fauville-Dufaux M, Wintjens R, Bifani P. Systematic analysis of pyrazinamide-resistant spontaneous mutants and clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(10):5186-5193. doi:10.1128/AAC.05385-11
420. Dormandy J, Somoskovi A, Kreiswirth BN, Driscoll JR, Ashkin D, Salfinger M. Discrepant results between pyrazinamide susceptibility testing by the reference BACTEC 460TB method and *pncA* DNA sequencing in patients infected with multidrug-resistant W-Beijing Mycobacterium tuberculosis strains. *Chest*. 2007;131(2):497-501. doi:10.1378/chest.06-1899
421. Simons SO, Mulder A, van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D. Role of *rpsA* gene sequencing in diagnosis of pyrazinamide resistance. *J Clin Microbiol*. 2013;51(1):382. doi:10.1128/JCM.02739-12
422. Rastogi N, Labrousse V, Goh KS. In vitro activities of fourteen antimicrobial agents against drug susceptible and resistant clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis and comparative intracellular activities against the virulent H37Rv strain in human macrophages. *Curr Microbiol*. 1996;33(3):167-175.
423. Donald PR, Sirgel FA, Botha FJ, et al. The early bactericidal activity of isoniazid related to its dose size in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(3 Pt 1):895-900. doi:10.1164/ajrccm.156.3.9609132
424. Lee AS, Teo AS, Wong SY. Novel mutations in *ndh* in isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(7):2157-2159. doi:10.1128/AAC.45.7.2157-2159.2001
425. Melander A, Danielson K, Hanson A, et al. Reduction of isoniazid bioavailability in normal men by concomitant intake of food. *Acta Med Scand*. 1976;200(1-2):93-97. doi:10.1111/j.0954-6820.1976.tb08202.x
426. Hurwitz A, Schlozman DL. Effects of antacids on gastrointestinal absorption of isoniazid in rat and man. *Am Rev Respir Dis*. 1974;109(1):41-47. doi:10.1164/arrd.1974.109.1.41
427. Evans DA, Manley KA, McKUSICK VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J*. 1960;2(5197):485-491.
428. Jenne JW, MacDonald FM, Mendoza E. A Study of the Renal Clearances, Metabolic Inactivation Rates, and Serum Fall-Off Interaction of Isoniazid and Para-Aminosalicylic Acid in Man. *Am Rev Respir Dis*. 1961;84(3):371-378. doi:10.1164/arrd.1961.84.3.371

429. Boxenbaum HG, Riegelman S. Pharmacokinetics of isoniazid and some metabolites in man. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1976;4(4):287-325. doi:10.1007/BF01063121
430. Weber WW, Hein DW. Clinical pharmacokinetics of isoniazid. *Clin Pharmacokinet*. 1979;4(6):401-422. doi:10.2165/00003088-197904060-00001
431. Belanger AE, Besra GS, Ford ME, et al. The embAB genes of Mycobacterium avium encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol. *PNAS*. 1996;93(21):11919-11924. doi:10.1073/pnas.93.21.11919
432. Ramaswamy SV, Amin AG, Göksel S, et al. Molecular genetic analysis of nucleotide polymorphisms associated with ethambutol resistance in human isolates of Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(2):326-336. doi:10.1128/aac.44.2.326-336.2000
433. Saktiawati AMI, Sturkenboom MGG, Stienstra Y, et al. Impact of food on the pharmacokinetics of first-line anti-TB drugs in treatment-naïve TB patients: a randomized cross-over trial. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(3):703-710. doi:10.1093/jac/dkv394
434. Lee EJ, Kim S-J, Choung HK, Kim JH, Yu YS. Incidence and clinical features of ethambutol-induced optic neuropathy in Korea. *J Neuroophthalmol*. 2008;28(4):269-277. doi:10.1097/WNO.0b013e31818e3c6b
435. Ezer N, Benedetti A, Darvish-Zargar M, Menzies D. Incidence of ethambutol-related visual impairment during treatment of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(4):447-455. doi:10.5588/ijtld.11.0766
436. Chen S-C, Lin M-C, Sheu S-J. Incidence and prognostic factor of ethambutol-related optic neuropathy: 10-year experience in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31(7):358-362. doi:10.1016/j.kjms.2015.05.004
437. Campbell IA, Elmes PC. ETHAMBUTOL AND THE EYE; ZINC AND COPPER. *The Lancet*. 1975;306(7937):711. doi:10.1016/S0140-6736(75)90812-0
438. De Palma P, Franco F, Bragliani G, et al. The incidence of optic neuropathy in 84 patients treated with ethambutol. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol (1985)*. 1989;12(1-3):80-82.
439. Maggi N, Pallanza R, Sensi P. New derivatives of rifamycin SV. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 1965;5:765-769.
440. Maggi N, Pasqualucci CR, Ballotta R, Sensi P. Rifampicin: a new orally active rifamycin. *Chemotherapy*. 1966;11(5):285-292. doi:10.1159/000220462
441. van Ingen J, Aarnoutse RE, Donald PR, et al. Why Do We Use 600 mg of Rifampicin in Tuberculosis Treatment? *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):e194-199. doi:10.1093/cid/cir184
442. Yamori S, Ichihama S, Shimokata K, Tsukamura M. Bacteriostatic and Bactericidal Activity of Antituberculosis Drugs against Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare Complex and Mycobacterium kansasii in Different Growth Phases. *Microbiology and Immunology*. 1992;36(4):361-368. doi:10.1111/j.1348-0421.1992.tb02035.x

443. Verbist L, Gyselen A. Antituberculous activity of rifampin in vitro and in vivo and the concentrations attained in human blood. *Am Rev Respir Dis.* 1968;98(6):923-932. doi:10.1164/arrd.1968.98.6.923
444. Siegler DI, Bryant M, Burley DM, Citron KM, Standen SM. Effect of meals on rifampicin absorption. *Lancet.* 1974;2(7874):197-198.
445. Ellard GA, Fourie PB. Rifampicin bioavailability: a review of its pharmacology and the chemotherapeutic necessity for ensuring optimal absorption. <https://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtd/1999/00000003/a00311s3/art00007>. Published November 1999. Accessed August 17, 2019.
446. D'Oliveira JGG. Cerebrospinal Fluid Concentrations of Rifampin in Meningeal Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1972;106(3):432-437. doi:10.1164/arrd.1972.106.3.432
447. Nau R, Prange HW, Menck S, Kolenda H, Visser K, Seydel JK. Penetration of rifampicin into the cerebrospinal fluid of adults with uninflamed meninges. *J Antimicrob Chemother.* 1992;29(6):719-724. doi:10.1093/jac/29.6.719
448. Combalbert J, Fabre I, Fabre G, et al. Metabolism of cyclosporin A. IV. Purification and identification of the rifampicin-inducible human liver cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) as a product of P450III A gene subfamily. *Drug Metab Dispos.* 1989;17(2):197-207.
449. Kolars JC, Schmiedlin-Ren P, Schuetz JD, Fang C, Watkins PB. Identification of rifampin-inducible P450III A4 (CYP3A4) in human small bowel enterocytes. *J Clin Invest.* 1992;90(5):1871-1878. doi:10.1172/JCI116064
450. Fromm MF, Eckhardt K, Li S, et al. Loss of analgesic effect of morphine due to coadministration of rifampin. *Pain.* 1997;72(1-2):261-267.
451. Prescott LF, Critchley JA, Balali-Mood M, Pentland B. Effects of microsomal enzyme induction on paracetamol metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12(2):149-153. doi:10.1111/j.1365-2125.1981.tb01193.x
452. O'Reilly RA. Interaction of Sodium Warfarin and Rifampin: Studies in Man. *Ann Intern Med.* 1974;81(3):337. doi:10.7326/0003-4819-81-3-337
453. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin : clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(9):819-850. doi:10.2165/00003088-200342090-00003
454. Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(5):1473-1477. doi:10.1164/ajrccm.154.5.8912767
455. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(5):1735-1738. doi:10.1164/ajrccm.155.5.9154885
456. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(1):36-41. doi:10.1164/ajrccm/145.1.36
457. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active

- Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(11):1472-1477.
doi:10.1164/rccm.200206-626OC
458. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis*. 1996;77(1):37-42.
459. Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(2):231-249. doi:10.1517/14740338.5.2.231
460. Ahrens N, Genth R, Salama A. Belated diagnosis in three patients with rifampicin-induced immune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*. 2002;117(2):441-443.
doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03416.x
461. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase. *Cell*. 2001;104(6):901-912.
462. Somoskovi A, Parsons LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Res*. 2001;2(3):164-168.
463. Bahrmand AR, Titov LP, Tasbiti AH, Yari S, Graviss EA. High-level rifampin resistance correlates with multiple mutations in the *rpoB* gene of pulmonary tuberculosis isolates from the Afghanistan border of Iran. *J Clin Microbiol*. 2009;47(9):2744-2750. doi:10.1128/JCM.r00548-09
464. Comas I, Borrell S, Roetzer A, et al. Whole-genome sequencing of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains identifies compensatory mutations in RNA polymerase genes. *Nat Genet*. 2011;44(1):106-110. doi:10.1038/ng.1038
465. Koh W-J, Lee SH, Kang YA, et al. Comparison of Levofloxacin versus Moxifloxacin for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(7):858-864.
doi:10.1164/rccm.201303-0604OC
466. Gosling RD, Uiso LO, Sam NE, et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):1342-1345.
doi:10.1164/rccm.200305-682OC
467. Pletz MWR, De Roux A, Roth A, Neumann K-H, Mauch H, Lode H. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(3):780-782. doi:10.1128/aac.48.3.780-782.2004
468. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, et al. Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(17):1577-1587.
doi:10.1056/NEJMoa1407426
469. Merle CS, Fielding K, Sow OB, et al. A Four-Month Gatifloxacin-Containing Regimen for Treating Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(17):1588-1598.
doi:10.1056/NEJMoa1315817
470. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, et al. High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(17):1599-1608.
doi:10.1056/NEJMoa1314210
471. Akkerman OW, Altena R van, Klinkenberg T, et al. Drug concentration in lung tissue in multidrug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2013;42(6):1750-1752.
doi:10.1183/09031936.00047413

472. Kempker RR, Barth AB, Vashakidze S, et al. Cavitory penetration of levofloxacin among patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3149-3155. doi:10.1128/AAC.00379-15
473. Gillespie SH, Billington O. Activity of moxifloxacin against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother.* 1999;44(3):393-395. doi:10.1093/jac/44.3.393
474. Poissy J, Aubry A, Fernandez C, et al. Should Moxifloxacin Be Used for the Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis? An Answer from a Murine Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4765-4771. doi:10.1128/AAC.00968-10
475. Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, et al. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis and a proposed gyrase numbering system. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(4):819-831. doi:10.1093/jac/dkr566
476. Kocagöz T, Hackbarth CJ, Unsal I, Rosenberg EY, Nikaido H, Chambers HF. Gyrase mutations in laboratory-selected, fluoroquinolone-resistant mutants of Mycobacterium tuberculosis H37Ra. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(8):1768-1774.
477. Cegielski JP, Dalton T, Yagui M, et al. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(8):1049-1063. doi:10.1093/cid/ciu572
478. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(7):432-442.
479. Grimaldo E. R, Tupasi T. E, Rivera A. B, et al. Increased resistance to ciprofloxacin and ofloxacin in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from patients seen at a tertiary hospital in the Philippines. <https://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtld/2001/00000005/00000006/art00010>. Published June 1, 2001. Accessed August 17, 2019.
480. Dooley KE, Golub J, Goes FS, Merz WG, Sterling TR. Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2002;34(12):1607-1612. doi:10.1086/340618
481. Rubinstein E, Camm J. Cardiotoxicity of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49(4):593-596. doi:10.1093/jac/49.4.593
482. Haverkamp W, Kruesmann F, Fritsch A, van Veenhuyzen D, Arvis P. Update on the Cardiac Safety of Moxifloxacin. *Curr Drug Saf.* 2012;7(2):149-163. doi:10.2174/157488612802715735
483. Ball P, Stahlmann R, Kubin R, Choudhri S, Owens R. Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin: cumulative data from clinical trials and postmarketing studies. *Clin Ther.* 2004;26(7):940-950.
484. Gumbo T, Louie A, Deziel MR, Parsons LM, Salfinger M, Drusano GL. Selection of a moxifloxacin dose that suppresses drug resistance in Mycobacterium tuberculosis, by use of an in vitro pharmacodynamic infection model and mathematical modeling. *J Infect Dis.* 2004;190(9):1642-1651. doi:10.1086/424849
485. Pranger AD, Alffenaar JWC, Aarnoutse RE. Fluoroquinolones, the cornerstone of treatment of drug-resistant tuberculosis: a pharmacokinetic and pharmacodynamic approach. *Curr Pharm Des.* 2011;17(27):2900-2930. doi:10.2174/138161211797470200

486. Forsman LD, Bruchfeld J, Alffenaar J-WC. Therapeutic drug monitoring to prevent acquired drug resistance of fluoroquinolones in the treatment of tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2017;49(4):1700173. doi:10.1183/13993003.00173-2017
487. Srivastava S, Pasipanodya JG, Meek C, Leff R, Gumbo T. Multidrug-resistant tuberculosis not due to noncompliance but to between-patient pharmacokinetic variability. *J Infect Dis*. 2011;204(12):1951-1959. doi:10.1093/infdis/jir658
488. Pasipanodya JG, Gumbo T. A Meta-Analysis of Self-Administered vs Directly Observed Therapy Effect on Microbiologic Failure, Relapse, and Acquired Drug Resistance in Tuberculosis Patients. *Clin Infect Dis*. 2013;57(1):21-31. doi:10.1093/cid/cit167
489. Nijland HMJ, Ruslami R, Suroto AJ, et al. Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007;45(8):1001-1007. doi:10.1086/521894
490. Naidoo A, Naidoo K, McIlleron H, Essack S, Padayatchi N. A review of moxifloxacin for the treatment of drug-susceptible tuberculosis. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(11):1369-1386. doi:10.1002/jcph.968
491. Van't Bovenind-Vrubleuskaya N, Seuruk T, van Hateren K, et al. Pharmacokinetics of Levofloxacin in Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(8). doi:10.1128/AAC.00343-17
492. Deshpande D, Srivastava S, Nuernberger E, et al. Multiparameter Responses to Tedizolid Monotherapy and Moxifloxacin Combination Therapy Models of Children With Intracellular Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(suppl_3):S342-S348. doi:10.1093/cid/ciy612
493. Peloquin CA, Phillips PPJ, Mitnick CD, et al. Increased Doses Lead to Higher Drug Exposures of Levofloxacin for Treatment of Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(10). doi:10.1128/AAC.00770-18
494. Malik AA, Brooks MB, Siddiqui S, et al. Pharmacokinetics of Levofloxacin in Children Treated for Exposure to Drug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019;63(5):e02569-18. doi:10.1128/AAC.02569-18
495. Peloquin CA, Hadad DJ, Molino LPD, et al. Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):852-857. doi:10.1128/AAC.01036-07
496. Ghimire S, Van't Bovenind-Vrubleuskaya N, Akkerman OW, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic-based optimization of levofloxacin administration in the treatment of MDR-TB. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2691-2703. doi:10.1093/jac/dkw164
497. Ho YI, Chan CY, Cheng AF. In-vitro activities of aminoglycoside-aminocyclitols against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(1):27-32. doi:10.1093/jac/40.1.27
498. Georghiou SB, Magana M, Garfein RS, Catanzaro DG, Catanzaro A, Rodwell TC. Evaluation of Genetic Mutations Associated with Mycobacterium tuberculosis Resistance to Amikacin, Kanamycin and Capreomycin: A Systematic Review. *PLOS ONE*. 2012;7(3):e33275. doi:10.1371/journal.pone.0033275
499. Honoré N, Marchal G, Cole ST. Novel mutation in 16S rRNA associated with streptomycin dependence in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(3):769-770. doi:10.1128/aac.39.3.769

500. Sanders WE, Hartwig C, Schneider N, Cacciatore R, Valdez H. Activity of amikacin against Mycobacteria in vitro and in murine tuberculosis. *Tubercle*. 1982;63(3):201-208.
501. Allen BW, Mitchison DA, Chan YC, Yew WW, Allan WG, Girling DJ. Amikacin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle*. 1983;64(2):111-118.
502. Juréen P, Angeby K, Sturegård E, et al. Wild-type MIC distributions for aminoglycoside and cyclic polypeptide antibiotics used for treatment of Mycobacterium tuberculosis infections. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5):1853-1858. doi:10.1128/JCM.00240-10
503. Dickinson JM, Aber VR, Mitchison DA. Bactericidal activity of streptomycin, isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide alone and in combination against Mycobacterium Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1977;116(4):627-635. doi:10.1164/arrd.1977.116.4.627
504. Heifets L, Lindholm-Levy P. Comparison of bactericidal activities of streptomycin, amikacin, kanamycin, and capreomycin against Mycobacterium avium and M. tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(8):1298-1301. doi:10.1128/aac.33.8.1298
505. Donald PR, Sirgel FA, Venter A, et al. The early bactericidal activity of amikacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(6):533-538.
506. Donald PR, Sirgel FA, Venter A, et al. The early bactericidal activity of streptomycin. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(8):693-698.
507. Grumbach F, Canetti G, Le Lirzin M. Rifampicin in daily and intermittent treatment of experimental murine tuberculosis, with emphasis on late results. *Tubercle*. 1969;50(3):280-293.
508. Srivastava S, Modongo C, Dona CWS, Pasipanodya JG, Deshpande D, Gumbo T. Amikacin Optimal Exposure Targets in the Hollow-Fiber System Model of Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60(10):5922-5927. doi:10.1128/AAC.00961-16
509. Jindani A, Doré CJ, Mitchison DA. Bactericidal and sterilizing activities of antituberculosis drugs during the first 14 days. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1348-1354. doi:10.1164/rccm.200210-1125OC
510. Heifets L, Simon J, Pham V. Capreomycin is active against non-replicating M. tuberculosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2005;4:6. doi:10.1186/1476-0711-4-6
511. Dijkstra JA, van der Laan T, Akkerman OW, et al. In Vitro Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to Amikacin, Kanamycin, and Capreomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(3). doi:10.1128/AAC.01724-17
512. Sanz-García F, Anoz-Carbonell E, Pérez-Herrán E, et al. Mycobacterial Aminoglycoside Acetyltransferases: A Little of Drug Resistance, and a Lot of Other Roles. *Front Microbiol*. 2019;10. doi:10.3389/fmicb.2019.00046
513. Zaunbrecher MA, Sikes RD, Metchock B, Shinnick TM, Posey JE. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase eis confers kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(47):20004-20009. doi:10.1073/pnas.0907925106
514. Feng Y, Liu S, Wang Q, et al. Rapid Diagnosis of Drug Resistance to Fluoroquinolones, Amikacin, Capreomycin, Kanamycin and Ethambutol Using Genotype MTBDRsl Assay: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013;8(2):e55292. doi:10.1371/journal.pone.0055292

515. Javed H, Bakula Z, Pleń M, et al. Evaluation of Genotype MTBDRplus and MTBDRsl Assays for Rapid Detection of Drug Resistance in Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates in Pakistan. *Front Microbiol.* 2018;9. doi:10.3389/fmicb.2018.02265
516. Yogev R, Kolling WM. Intraventricular levels of amikacin after intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981;20(5):583-586. doi:10.1128/aac.20.5.583
517. Chang MJ, Escobedo M, Anderson DC, Hillman L, Feigin RD. Kanamycin and gentamicin treatment of neonatal sepsis and meningitis. *Pediatrics.* 1975;56(5):695-699.
518. Briedis DJ, Robson HG. Cerebrospinal fluid penetration of amikacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978;13(6):1042-1043. doi:10.1128/aac.13.6.1042
519. Sullivan RP, Goldberg HF, Mellick RS, Post JJ. Successful Treatment of Multiple Multidrug Resistant Intracranial Tuberculomata. *Case Rep Infect Dis.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/1841529
520. Berning SE, Cherry TA, Iseman MD. Novel Treatment of Meningitis Caused by Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis with Intrathecal Levofloxacin and Amikacin: Case Report. *Clin Infect Dis.* 2001;32(4):643-646. doi:10.1086/318698
521. Reuter A, Tisile P, von Delft D, et al. The devil we know: is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(11):1114-1126. doi:10.5588/ijtld.17.0468
522. Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Jacobs K, Ebrahim A, Hesselning AC, Schaaf HS. Hearing loss in patients on treatment for drug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal.* January 2012;erj00448-2012. doi:10.1183/09031936.00044812
523. Holmes AM, Hesling CM, Wilson TM. Capreomycin-induced serum electrolyte abnormalities. *Thorax.* 1970;25(5):608-611.
524. Hesling CM. Treatment with capreomycin, with special reference to toxic effects. *Tubercle.* 1969;50:Suppl:39-41.
525. Garfield JW, Jones JM, Cohen NL, Daly JF, McClement JH. The auditory, vestibular and renal effects of capreomycin in humans. *Ann N Y Acad Sci.* 1966;135(2):1039-1046. doi:10.1111/j.1749-6632.1966.tb45544.x
526. Para-aminosalicylic acid. *Tuberculosis.* 2008;88(2):137-138. doi:10.1016/S1472-9792(08)70019-2
527. Bloch RG, Vennesland K. The effect of streptomycin, para-aminosalicylic acid and their combination of the tubercle bacillus in vitro and in vivo. *Am Rev Tuberc.* 1949;59(5):554-561.
528. Peloquin CA, Berning SE, Huitt GA, Childs JM, Singleton MD, James GT. Once-daily and twice-daily dosing of p-aminosalicylic acid granules. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):932-934. doi:10.1164/ajrccm.159.3.9807131
529. Citron KM, Kuper SW. Para-aminosalicylic-acid (PAS) concentrations in the serum during treatment with various PAS preparations. *Tubercle.* 1959;40:443-452.
530. Peloquin CA, Henshaw TL, Huitt GA, Berning SE, Nitta AT, James GT. Pharmacokinetic evaluation of para-aminosalicylic acid granules. *Pharmacotherapy.* 1994;14(1):40-46.

531. Lehmann J. The role of the metabolism of p-aminosalicylic acid (PAS) in the treatment of tuberculosis. Interaction with the metabolism of isonicotinic acid hydrazide (INH) and the synthesis of cholesterol. *Scand J Respir Dis*. 1969;50(3):169-185.
532. Peloquin CA, Zhu M, Adam RD, Singleton MD, Nix DE. Pharmacokinetics of para-aminosalicylic acid granules under four dosing conditions. *Ann Pharmacother*. 2001;35(11):1332-1338. doi:10.1345/aph.1A088
533. Albouy R, Eloy P, Pestel M, Ravina A, Rey M. First clinical results obtained with cycloserine in the treatment of human tuberculosis. *Antibiot Annu*. 1955;3:148-152.
534. Prosser G, Brandenburg J, Reiling N, Barry CE, Wilkinson RJ, Wilkinson KA. The bacillary and macrophage response to hypoxia in tuberculosis and the consequences for T cell antigen recognition. *Microbes Infect*. 2017;19(3):177-192. doi:10.1016/j.micinf.2016.10.001
535. David HL. Resistance to D-cycloserine in the tubercle bacilli: mutation rate and transport of alanine in parental cells and drug-resistant mutants. *Appl Microbiol*. 1971;21(5):888-892.
536. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis (Edinb)*. 2010;90(6):375-392. doi:10.1016/j.tube.2010.07.003
537. Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs*. 2002;62(15):2169-2183. doi:10.2165/00003495-200262150-00001
538. Hung W-Y, Yu M-C, Chiang Y-C, et al. Serum concentrations of cycloserine and outcome of multidrug-resistant tuberculosis in Northern Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(5):601-606. doi:10.5588/ijtld.13.0268
539. Zhu H, Guo S-C, Liu Z-Q, et al. Therapeutic drug monitoring of cycloserine and linezolid during anti-tuberculosis treatment in Beijing, China. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(8):931-936. doi:10.5588/ijtld.17.0648
540. Hwang TJ, Wares DF, Jafarov A, Jakubowiak W, Nunn P, Keshavjee S. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(10):1257-1266. doi:10.5588/ijtld.12.0863
541. Cummings MM. Cycloserine: resistance data. In: Washington, D.C; 1956:377.
542. Chen J, Zhang S, Cui P, Shi W, Zhang W, Zhang Y. Identification of novel mutations associated with cycloserine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(12):3272-3276. doi:10.1093/jac/dkx316
543. Desjardins CA, Cohen KA, Munsamy V, et al. Genomic and functional analyses of *Mycobacterium tuberculosis* strains implicate *ald* in D-cycloserine resistance. *Nat Genet*. 2016;48(5):544-551. doi:10.1038/ng.3548
544. Ethionamide. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008;88(2):106-108. doi:10.1016/S1472-9792(08)70009-X
545. Grumbach F, Rist N, Libermann D, Moyeux M, Cals S, Clavel S. [Experimental antituberculous activity of certain isonicotinic thioamides substituted on the nucleus]. *C R Hebd Seances Acad Sci*. 1956;242(17):2187-2189.
546. Brouet G, Marche J, Rist N, Chevallier J, Lemeur G. Observations on the antituberculous effectiveness of alpha-ethyl-thioisonicotinamide in tuberculosis in humans. *Am Rev Tuberc*. 1959;79(1):6-18.

547. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, et al. inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 1994;263(5144):227-230. doi:10.1126/science.8284673
548. Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, O'Donnell MR. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(8):1001-1007. doi:10.5588/ijtld.12.0144
549. Barry GT, Goebel WF. Colominic acid, a substance of bacterial origin related to sialic acid. *Nature*. 1957;179(4552):206. doi:10.1038/179206a0
550. Yano T, Kassovska-Bratinova S, Teh JS, et al. Reduction of clofazimine by mycobacterial type 2 NADH:quinone oxidoreductase: a pathway for the generation of bactericidal levels of reactive oxygen species. *J Biol Chem*. 2011;286(12):10276-10287. doi:10.1074/jbc.M110.200501
551. Van Rensburg CE, Jooné GK, O'Sullivan JF, Anderson R. Antimicrobial activities of clofazimine and B669 are mediated by lysophospholipids. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(12):2729-2735.
552. Lu Y, Zheng M, Wang B, et al. Clofazimine analogs with efficacy against experimental tuberculosis and reduced potential for accumulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(11):5185-5193. doi:10.1128/AAC.00699-11
553. Steel HC, Matlola NM, Anderson R. Inhibition of potassium transport and growth of mycobacteria exposed to clofazimine and B669 is associated with a calcium-independent increase in microbial phospholipase A2 activity. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44(2):209-216.
554. Cholo MC, Steel HC, Fourie PB, Germishuizen WA, Anderson R. Clofazimine: current status and future prospects. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(2):290-298. doi:10.1093/jac/dkr444
555. Cholo MC, Mothiba MT, Fourie B, Anderson R. Mechanisms of action and therapeutic efficacies of the lipophilic antimycobacterial agents clofazimine and bedaquiline. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):338-353. doi:10.1093/jac/dkw426
556. Mothiba MT, Anderson R, Fourie B, Germishuizen WA, Cholo MC. Effects of clofazimine on planktonic and biofilm growth of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium smegmatis*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2015;3(1):13-18. doi:10.1016/j.jgar.2014.12.001
557. Prideaux B, Via LE, Zimmerman MD, et al. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nat Med*. 2015;21(10):1223-1227. doi:10.1038/nm.3937
558. Somoskovi A, Bruderer V, Hömke R, Bloemberg GV, Böttger EC. A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment. *European Respiratory Journal*. January 2014:erj01429-2014. doi:10.1183/09031936.00142914
559. Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole ST. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2979-2981. doi:10.1128/AAC.00037-14
560. Zhang S, Chen J, Cui P, Shi W, Zhang W, Zhang Y. Identification of novel mutations associated with clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(9):2507-2510. doi:10.1093/jac/dkv150

561. Mansfield RE. Tissue concentrations of clofazimine (B663) in man. *Am J Trop Med Hyg.* 1974;23(6):1116-1119. doi:10.4269/ajtmh.1974.23.1116
562. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):684-692. doi:10.1164/rccm.201001-0077OC
563. Tang S, Yao L, Hao X, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis.* 2015;60(9):1361-1367. doi:10.1093/cid/civ027
564. Singh B, Cocker D, Ryan H, Sloan DJ. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019;(3). doi:10.1002/14651858.CD012836.pub2
565. Wallis RS, Jakubiec WM, Kumar V, et al. Pharmacokinetics and Whole-Blood Bactericidal Activity against Mycobacterium tuberculosis of Single Doses of PNU-100480 in Healthy Volunteers. *J Infect Dis.* 2010;202(5):745-751. doi:10.1086/655471
566. Williams KN, Brickner SJ, Stover CK, et al. Addition of PNU-100480 to first-line drugs shortens the time needed to cure murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(4):371-376. doi:10.1164/rccm.200904-0611OC
567. Alffenaar JWC, van der Laan T, Simons S, et al. Susceptibility of clinical Mycobacterium tuberculosis isolates to a potentially less toxic derivate of linezolid, PNU-100480. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):1287-1289. doi:10.1128/AAC.01297-10
568. Lanoix JP, Nuermberger E. Sutezolid: Oxazolidinone antibacterial treatment of tuberculosis. *Drugs of the Future.* 2013;38(6):387-394. doi:10.1358/dof.2013.038.06.1965098
569. Williams K, Minkowski A, Amoabeng O, et al. Sterilizing activities of novel combinations lacking first- and second-line drugs in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):3114-3120. doi:10.1128/AAC.00384-12
570. Zong Z, Jing W, Shi J, et al. Comparison of In Vitro Activity and MIC Distributions between the Novel Oxazolidinone Delpazolid and Linezolid against Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(8). doi:10.1128/AAC.00165-18
571. Choi Y, Lee SW, Kim A, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of 21 day multiple oral administration of a new oxazolidinone antibiotic, LCB01-0371, in healthy male subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(1):183-190. doi:10.1093/jac/dkx367
572. Iland CN, Baines S. The effect of penicillin on the tubercle bacillus: Tubercle penicillinase. *The Journal of Pathology and Bacteriology.* 1949;61(3):329-335. doi:10.1002/path.1700610303
573. England K, Boshoff HIM, Arora K, et al. Meropenem-clavulanic acid shows activity against Mycobacterium tuberculosis in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):3384-3387. doi:10.1128/AAC.05690-11
574. Veziris N, Truffot C, Mainardi J-L, Jarlier V. Activity of carbapenems combined with clavulanate against murine tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):2597-2600. doi:10.1128/AAC.01824-10
575. Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate- versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1758-1766. doi:10.1183/13993003.00214-2016

576. Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Effectiveness and Safety of Imipenem-Clavulanate Added to an Optimized Background Regimen (OBR) Versus OBR Control Regimens in the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1188-1190. doi:10.1093/cid/ciw088
577. Chambers HF, Turner J, Schechter GF, Kawamura M, Hopewell PC. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(7):2816-2821. doi:10.1128/AAC.49.7.2816-2821.2005
578. van Rijn SP, Zuur MA, Anthony R, et al. Evaluation of Carbapenems for Treatment of Multi- and Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(2). doi:10.1128/AAC.01489-18
579. Liu Y, Matsumoto M, Ishida H, et al. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis (Edinb)*. 2018;111:20-30. doi:10.1016/j.tube.2018.04.008
580. Upton AM, Cho S, Yang TJ, et al. In vitro and in vivo activities of the nitroimidazole TBA-354 against Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(1):136-144. doi:10.1128/AAC.03823-14
581. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(7):949-954. doi:10.5588/ijtld.10.0616
582. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(3):249-259. doi:10.1016/S2213-2600(18)30426-0
583. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2151-2160. doi:10.1056/NEJMoa1112433
584. Garcia-Prats AJ, Svensson EM, Weld ED, Schaaf HS, Hesselning AC. Current status of pharmacokinetic and safety studies of multidrug-resistant tuberculosis treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(5):15-23. doi:10.5588/ijtld.17.0355
585. Hu Y, Coates ARM, Mitchison DA. Comparison of the sterilising activities of the nitroimidazopyran PA-824 and moxifloxacin against persisting Mycobacterium tuberculosis. <https://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtld/2008/00000012/00000001/art00014>. Published January 2008. Accessed August 17, 2019.
586. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HIM, et al. PA-824 kills nonreplicating Mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release. *Science*. 2008;322(5906):1392-1395. doi:10.1126/science.1164571
587. van den Bijllaardt W, van der Jagt OP, Peijs M, Janssens M, Buiting AG, Reuwer AQ. Culturing periprosthetic tissue in blood culture bottles results in isolation of additional microorganisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(2):245-252. doi:10.1007/s10096-018-3420-6
588. Li H, Salinger DH, Everitt D, et al. Long-Term Effects on QT prolongation of Pretomanid, Alone and in Combinations, in Patients with Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. July 2019;AAC.00445-19. doi:10.1128/AAC.00445-19

589. Food and Drug Administration. FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs. FDA. <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-resistant-forms-tuberculosis-affects-lungs>. Published November 9, 2019. Accessed September 14, 2019.
590. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, et al. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review. *Eur Respir J*. 2018;52(1). doi:10.1183/13993003.00934-2018
591. Pym AS, Diacon AH, Tang S-J, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016;47(2):564-574. doi:10.1183/13993003.00724-2015
592. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The Diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(23):2397-2405. doi:10.1056/NEJMoa0808427
593. van Heeswijk RPG, Dannemann B, Hoetelmans RMW. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(9):2310-2318. doi:10.1093/jac/dku171
594. Makarov V, Manina G, Mikusova K, et al. Benzothiazinones kill Mycobacterium tuberculosis by blocking arabinan synthesis. *Science*. 2009;324(5928):801-804. doi:10.1126/science.1171583
595. Makarov V, Lechartier B, Zhang M, et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Mol Med*. 2014;6(3):372-383. doi:10.1002/emmm.201303575
596. Lupien A, Vocat A, Foo CS-Y, et al. Optimized Background Regimen for Treatment of Active Tuberculosis with the Next-Generation Benzothiazinone Macozinone (PBTZ169). *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(11). doi:10.1128/AAC.00840-18
597. Lechartier B, Cole ST. Mode of Action of Clofazimine and Combination Therapy with Benzothiazinones against Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(8):4457-4463. doi:10.1128/AAC.00395-15
598. Sacksteder KA, Protopopova M, Barry CE, Andries K, Nacy CA. Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action. *Future Microbiol*. 2012;7(7):823-837. doi:10.2217/fmb.12.56
599. Protopopova M, Hanrahan C, Nikonenko B, et al. Identification of a new antitubercular drug candidate, SQ109, from a combinatorial library of 1,2-ethylenediamines. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(5):968-974. doi:10.1093/jac/dki319
600. Heinrich N, Dawson R, du Bois J, et al. Early phase evaluation of SQ109 alone and in combination with rifampicin in pulmonary TB patients. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(5):1558-1566. doi:10.1093/jac/dku553
601. Iqbal IK, Bajeli S, Akela AK, Kumar A. Bioenergetics of Mycobacterium: An Emerging Landscape for Drug Discovery. *Pathogens*. 2018;7(1). doi:10.3390/pathogens7010024
602. Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(1):39-49. doi:10.1016/S1473-3099(16)30274-2

603. Borisov SE, Bogorodskaya EM, Volchenkov GV, et al. EFFICIENCY AND SAFETY OF CHEMOTHERAPY REGIMEN WITH SQ109 IN THOSE SUFFERING FROM MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS. *Tuberculosis and Lung Diseases*. <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1098>. Published April 2, 2018. Accessed June 10, 2019.
604. Pethe K, Bifani P, Jang J, et al. Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nat Med*. 2013;19(9):1157-1160. doi:10.1038/nm.3262
605. Hoagland DT, Liu J, Lee RB, Lee RE. New agents for the treatment of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;102:55-72. doi:10.1016/j.addr.2016.04.026
606. Jang J, Kim R, Woo M, et al. Efflux Attenuates the Antibacterial Activity of Q203 in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7). doi:10.1128/AAC.02637-16
607. Sihoe ADL. Role of Surgery in the Diagnosis and Management of Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(2). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0043-2017
608. Odell JA. The history of surgery for pulmonary tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. 2012;22(3):257-269. doi:10.1016/j.thorsurg.2012.05.003
609. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. 2007;131(3):880-889. doi:10.1378/chest.06-2063
610. Papiashvili M, Barnd I, Sasson L, et al. Pulmonary resection for multidrug-resistant tuberculosis: the Israeli experience (1998-2011). *Isr Med Assoc J*. 2012;14(12):733-736.
611. Vashakidze S, Gogishvili S, Nikolaishvili K, et al. Favorable outcomes for multidrug and extensively drug resistant tuberculosis patients undergoing surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):1892-1898. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.03.067
612. Kim HJ, Kang CH, Kim YT, et al. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):576-580. doi:10.1183/09031936.06.00023006
613. Zhang Y, Chen C, Jiang G. Surgery of massive hemoptysis in pulmonary tuberculosis: Immediate and long-term outcomes. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148(2):651-656. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.01.008
614. Dautzenberg B, Frechet-Jachym M, Maffre J-P, Cardot E, Grignet J-P. [When should standard treatment not be applied for the tuberculosis patient?]. *Rev Mal Respir*. 2004;21(3 Pt 2):S75-97.
615. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):e1-e33. doi:10.1093/cid/ciw694
616. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle*. 1980;61(4):191-196.
617. Visser ME, Texeira-Swiegelaar C, Maartens G. The short-term effects of anti-tuberculosis therapy on plasma pyridoxine levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(2):260-262.

618. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, et al. Effect of Duration and Intermittency of Rifampin on Tuberculosis Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Medicine*. 2009;6(9):e1000146. doi:10.1371/journal.pmed.1000146
619. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Chan SL, Tam CM. Dosing schedules of 6-month regimens and relapse for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(10):1153-1158. doi:10.1164/rccm.200605-637OC
620. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002;360(9332):528-534. doi:10.1016/s0140-6736(02)09742-8
621. Tam CM, Chan SL, Lam CW, et al. Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of treating pulmonary tuberculosis. Initial report. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt 1):1726-1733. doi:10.1164/ajrccm.157.6.9707037
622. ALD n°29 - Tuberculose maladie. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_482999/fr/ald-n29-tuberculose-maladie. Accessed August 18, 2019.
623. Horne DJ, Royce SE, Gooze L, et al. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(6):387-394. doi:10.1016/S1473-3099(10)70071-2
624. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(10):1124-1130. doi:10.1164/rccm.200407-905OC
625. Jo K-W, Yoo J-W, Hong Y, et al. Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen. *Respir Med*. 2014;108(4):654-659. doi:10.1016/j.rmed.2014.01.010
626. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD009913. doi:10.1002/14651858.CD009913.pub2
627. Sharma SK, Singla R, Sarda P, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):833-839. doi:10.1086/650576
628. Tahaoğlu K, Ataç G, Sevim T, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(1):65-69.
629. Jung HY, Park S, Shin B, et al. Prevalence and Clinical Features of Drug Reactions With Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Caused by Antituberculosis Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2019;11(1):90-103. doi:10.4168/aaair.2019.11.1.90
630. Siripassorn K, Ruxrungham K, Manosuthi W. Successful drug desensitization in patients with delayed-type allergic reactions to anti-tuberculosis drugs. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;68:61-68. doi:10.1016/j.ijid.2018.01.006
631. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(9). doi:10.1002/14651858.CD000526.pub2

632. Rizvi I, Malhotra HS, Garg RK, Kumar N, Uniyal R, Pandey S. Fluoroquinolones in the management of tuberculous meningitis: Systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2018;77(4):261-275. doi:10.1016/j.jinf.2018.06.009
633. Seijger C, Hoefsloot W, Bergsma-de Guchteneire I, et al. High-dose rifampicin in tuberculosis: Experiences from a Dutch tuberculosis centre. *PLoS One.* 2019;14(3). doi:10.1371/journal.pone.0213718
634. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;(4). doi:10.1002/14651858.CD002244.pub4
635. Brunet P, Fauvel J-P, Karie S. Maniement des médicaments antipaludéens chez le patient insuffisant rénal. :1.
636. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr.* 2017;5(1). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0028-2016
637. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816
638. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. *New England Journal of Medicine.* 2010;362(8):697-706. doi:10.1056/NEJMoa0905848
639. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. *New England Journal of Medicine.* 2011;365(16):1482-1491. doi:10.1056/NEJMoa1013607
640. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *New England Journal of Medicine.* 2011;365(16):1471-1481. doi:10.1056/NEJMoa1013911
641. Török ME, Yen NTB, Chau TTH, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011;52(11):1374-1383. doi:10.1093/cid/cir230
642. McIlleron HM, Schomaker M, Ren Y, et al. Effects of rifampin-based antituberculosis therapy on plasma efavirenz concentrations in children vary by CYP2B6 genotype. *AIDS.* 2013;27(12):1933-1940.
643. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7):2852-2856. doi:10.1128/AAC.01468-08
644. Taburet A-M, Sauvageon H, Grinsztejn B, et al. Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-Infected Patients on Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):1328-1335. doi:10.1093/cid/civ477
645. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaldo HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(4):281-290. doi:10.1016/S1473-3099(13)70692-3
646. Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin:

- results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(1):21-27. doi:10.1097/QAI.0b013e318276cda9
647. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, et al. Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy for Patients Co-Infected with Tuberculosis and Hiv: A Multicenter, Noncomparative, Open-Label, Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. March 2019. doi:10.1093/cid/ciz256
 648. Sekar V, Lavreys L, Van de Castele T, et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and rifabutin coadministered in HIV-negative healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(10):4440-4445. doi:10.1128/AAC.01749-09
 649. Haas DW, Koletar SL, Laughlin L, et al. Hepatotoxicity and Gastrointestinal Intolerance When Healthy Volunteers Taking Rifampin Add Twice-Daily Atazanavir and Ritonavir. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;50(3):290. doi:10.1097/QAI.0b013e318189a7df
 650. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. European Centre for Disease Prevention and Control. <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-union-summary-report-trends-and-sources-zoonoses-zoonotic-agents-and-10>. Published December 12, 2018. Accessed June 17, 2019.
 651. de Kantor IN, LoBue PA, Thoen CO. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in the United States, Latin America and the Caribbean. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(11):1369-1373.
 652. Modongo C, Sobota RS, Kesenogile B, et al. Successful MDR-TB treatment regimens including amikacin are associated with high rates of hearing loss. *BMC Infect Dis*. 2014;14:542. doi:10.1186/1471-2334-14-542
 653. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2018;392(10150):821-834. doi:10.1016/S0140-6736(18)31644-1
 654. Khan FA, Salim MAH, Cros P du, et al. Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses. *European Respiratory Journal*. 2017;50(1):1700061. doi:10.1183/13993003.00061-2017
 655. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(5):517-524. doi:10.5588/ijtld.14.0535
 656. WHO | WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. WHO. http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_guidelines_isoniazid_resistant_TB/en/. Accessed August 19, 2019.
 657. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(2):223-234. doi:10.1016/S1473-3099(16)30407-8
 658. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, et al. Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):887-895. doi:10.1093/cid/ciw002

659. Harris RC, Khan MS, Martin LJ, et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16(1):262. doi:10.1186/s12879-016-1585-0
660. Mitnick CD, White RA, Lu C, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1160-1170. doi:10.1183/13993003.00462-2016
661. Bastos ML, Lan Z, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2017;49(3). doi:10.1183/13993003.00803-2016
662. Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2010;51(1):6-14. doi:10.1086/653115
663. Schnippel K, Firnhaber C, Berhanu R, Page-Shipp L, Sinanovic E. Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(7):1871-1879. doi:10.1093/jac/dkx107
664. Wu S, Zhang Y, Sun F, et al. Adverse Events Associated With the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ther*. 2016;23(2):e521-530. doi:10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a
665. Lu P, Liu Q, Martinez L, et al. Time to sputum culture conversion and treatment outcome of patients with multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study from urban China. *Eur Respir J*. 2017;49(3). doi:10.1183/13993003.01558-2016
666. Kurbatova EV, Cegielski JP, Lienhardt C, et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies. *Lancet Respir Med*. 2015;3(3):201-209. doi:10.1016/S2213-2600(15)00036-3
667. Liu Q, Lu P, Martinez L, et al. Factors affecting time to sputum culture conversion and treatment outcome of patients with multidrug-resistant tuberculosis in China. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):114. doi:10.1186/s12879-018-3021-0
668. Magee MJ, Kempker RR, Kipiani M, et al. Diabetes mellitus, smoking status, and rate of sputum culture conversion in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study from the country of Georgia. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94890. doi:10.1371/journal.pone.0094890
669. Basit A, Ahmad N, Khan AH, et al. Predictors of Two Months Culture Conversion in Multidrug-Resistant Tuberculosis: Findings from a Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE*. 2014;9(4):e93206. doi:10.1371/journal.pone.0093206
670. Velayutham B, Nair D, Kannan T, et al. Factors associated with sputum culture conversion in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(12):1671-1676.
671. Putri FA, Burhan E, Nawas A, et al. Body mass index predictive of sputum culture conversion among MDR-TB patients in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(5):564-570. doi:10.5588/ijtld.13.0602
672. 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(9):650-659.

673. Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, Grosset J. Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):587-593. doi:10.1164/ajrccm.160.2.9901012
674. Uffredi M-L, Truffot-Pernot C, Dautzenberg B, Renard M, Jarlier V, Robert J. An intervention programme for the management of multidrug-resistant tuberculosis in France. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(4):434-439. doi:10.1016/j.ijantimicag.2006.11.023
675. Heemskerk AD, Bang ND, Mai NTH, et al. Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(2):124-134. doi:10.1056/NEJMoa1507062
676. Vinnard C, King L, Munsiff S, et al. Long-term Mortality of Patients With Tuberculous Meningitis in New York City: A Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(4):401-407. doi:10.1093/cid/ciw763
677. Kaviyil JE, Ravikumar R. Diagnosis of tuberculous meningitis: Current scenario from a Tertiary Neurocare Centre in India. *Indian J Tuberc*. 2017;64(3):183-188. doi:10.1016/j.ijtb.2017.01.005
678. Tho DQ, Török ME, Yen NTB, et al. Influence of antituberculosis drug resistance and Mycobacterium tuberculosis lineage on outcome in HIV-associated tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3074-3079. doi:10.1128/AAC.00319-12
679. Seddon JA, Visser DH, Bartens M, et al. Impact of drug resistance on clinical outcome in children with tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(7):711-716. doi:10.1097/INF.0b013e318253acf8
680. Thwaites GE, Lan NTN, Dung NH, et al. Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculous meningitis. *J Infect Dis*. 2005;192(1):79-88. doi:10.1086/430616
681. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect*. 2009;59(3):167-187. doi:10.1016/j.jinf.2009.06.011
682. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):953-964. doi:10.1164/rccm.201206-1001CI
683. WHO | The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Interim policy guidance. WHO. http://www.who.int/tb/publications/Delamanid_interim_policy/en/. Accessed August 19, 2019.
684. Isaakidis P, Casas EC, Das M, Tseretopoulou X, Ntzani EE, Ford N. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(8):969-978. doi:10.5588/ijtld.15.0123
685. Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6406-6412. doi:10.1128/AAC.03246-14
686. Svensson EM, Aweeka F, Park J-G, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose

- adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(6):2780-2787. doi:10.1128/AAC.00191-13
687. Holtz TH, Kabera G, Mthiyane T, et al. Use of a WHO-recommended algorithm to reduce mortality in seriously ill patients with HIV infection and smear-negative pulmonary tuberculosis in South Africa: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(7):533-540. doi:10.1016/S1473-3099(11)70057-3
688. Palacios E, Franke M, Muñoz M, et al. HIV-positive patients treated for multidrug-resistant tuberculosis: clinical outcomes in the HAART era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(3):348-354. doi:10.5588/ijtld.11.0473
689. Calmette A. La vaccination préventive de la tuberculose par le BCG. In: Masson; 1928:64.
690. Fox GJ, Orlova M, Schurr E. Tuberculosis in Newborns: The Lessons of the “Lübeck Disaster” (1929–1933). *PLOS Pathogens.* 2016;12(1):e1005271. doi:10.1371/journal.ppat.1005271
691. Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK. Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M. bovis. *J Bacteriol.* 1996;178(5):1274-1282. doi:10.1128/jb.178.5.1274-1282.1996
692. Tran V, Liu J, Behr MA. BCG Vaccines. *Microbiol Spectr.* 2014;2(1):MGM2-0028-2013. doi:10.1128/microbiolspec.MGM2-0028-2013
693. Pym AS, Brodin P, Brosch R, Huerre M, Cole ST. Loss of RD1 contributed to the attenuation of the live tuberculosis vaccines Mycobacterium bovis BCG and Mycobacterium microti. *Mol Microbiol.* 2002;46(3):709-717.
694. Brosch R, Gordon SV, Garnier T, et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(13):5596-5601. doi:10.1073/pnas.0700869104
695. Keating LA, Wheeler PR, Mansoor H, et al. The pyruvate requirement of some members of the Mycobacterium tuberculosis complex is due to an inactive pyruvate kinase: implications for in vivo growth. *Mol Microbiol.* 2005;56(1):163-174. doi:10.1111/j.1365-2958.2005.04524.x
696. Spreadbury CL, Pallen MJ, Overton T, et al. Point mutations in the DNA- and cNMP-binding domains of the homologue of the cAMP receptor protein (CRP) in Mycobacterium bovis BCG: implications for the inactivation of a global regulator and strain attenuation. *Microbiology (Reading, Engl).* 2005;151(Pt 2):547-556. doi:10.1099/mic.0.27444-0
697. Kozak RA, Alexander DC, Liao R, Sherman DR, Behr MA. Region of difference 2 contributes to virulence of Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun.* 2011;79(1):59-66. doi:10.1128/IAI.00824-10
698. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;58(4):470-480. doi:10.1093/cid/cit790
699. Tuberculose : Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/55>. Accessed August 18, 2019.
700. Rapports - SFSP - Levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants. <https://www.sfsp.fr/content-page/item/956-rapport-sur-la-leeve-de-l-obligation-vaccinale-par-le-bcg-chez-les-enfants>. Accessed August 18, 2019.

701. *Décret N° 2007-1111 Du 17 Juillet 2007 Relatif à l'obligation Vaccinale Par Le Vaccin Antituberculeux BCG.*; 2007.
702. L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine - EM|consulte. <https://www.em-consulte.com/rmr/article/143748>. Accessed August 18, 2019.
703. WHO. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015: Report by the Secretariat. 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/172828>. Accessed September 11, 2019.
704. Antoine D, Che D. Treatment outcome monitoring of pulmonary tuberculosis cases notified in France in 2009. *Eurosurveillance*. 2013;18(12):20434. doi:10.2807/ese.18.12.20434-en
705. Albahary M-V, Blanc-Jouvan F, Recule C, Dubey C, Pavese P. Dépistage de la tuberculose chez les étudiants étrangers en échange international en Isère. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2018;35(1):48-54. doi:10.1016/j.rmr.2016.11.006
706. Verver S, Bwire R, Borgdorff MW. Screening for pulmonary tuberculosis among immigrants: estimated effect on severity of disease and duration of infectiousness. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(5):419-425.
707. Creatore MI, Lam M, Wobeser WL. Patterns of tuberculosis risk over time among recent immigrants to Ontario, Canada. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(6):667-672.
708. Aldridge RW, Yates TA, Zenner D, White PJ, Abubakar I, Hayward AC. Pre-entry screening programmes for tuberculosis in migrants to low-incidence countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(12):1240-1249. doi:10.1016/S1473-3099(14)70966-1
709. Liu Y, Posey DL, Cetron MS, Painter JA. Effect of a culture-based screening algorithm on tuberculosis incidence in immigrants and refugees bound for the United States: a population-based cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2015;162(6):420-428. doi:10.7326/M14-2082
710. Thomas HL, Harris RJ, Muzyamba MC, et al. Reduction in tuberculosis incidence in the UK from 2011 to 2015: a population-based study. *Thorax*. 2018;73(8):769-775. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211074
711. Greenaway C, Pareek M, Abou Chakra C-N, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of screening for latent tuberculosis among migrants in the EU/EEA: a systematic review. *Euro Surveill*. 2018;23(14). doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.14.17-00543
712. Bernard C, Sougakoff W, Fournier A, et al. Impact of a 14-year screening programme on tuberculosis transmission among the homeless in Paris. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(5):649-655. doi:10.5588/ijtld.11.0241
713. de Vries G, van Hest RAH, Richardus JH. Impact of mobile radiographic screening on tuberculosis among drug users and homeless persons. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):201-207. doi:10.1164/rccm.200612-1877OC
714. Paquette K, Cheng MP, Kadatz MJ, Cook VJ, Chen W, Johnston JC. Chest radiography for active tuberculosis case finding in the homeless: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(10):1231-1236. doi:10.5588/ijtld.14.0105
715. Lawn SD, Brooks SV, Kranzer K, et al. Screening for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the Xpert MTB/RIF assay: a prospective study. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001067. doi:10.1371/journal.pmed.1001067

716. Barcellini L, Borroni E, Cimaglia C, et al. App-based symptoms screening with Xpert MTB/RIF Ultra assay used for active tuberculosis detection in migrants at point of arrivals in Italy: The E-DETECT TB intervention analysis. *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0218039. doi:10.1371/journal.pone.0218039
717. Gupta RK, Lipman M, Story A, et al. Active case finding and treatment adherence in risk groups in the tuberculosis pre-elimination era. doi:info:doi/10.5588/ijtld.17.0767
718. Perlman DC, Friedmann P, Horn L, et al. Impact of monetary incentives on adherence to referral for screening chest X-rays after syringe exchange-based tuberculin skin testing. *J Urban Health*. 2003;80(3):428-437. doi:10.1093/jurban/jtg044
719. Pilote L, Tulsy JP, Zolopa AR, Hahn JA, Schechter GF, Moss AR. Tuberculosis prophylaxis in the homeless. A trial to improve adherence to referral. *Arch Intern Med*. 1996;156(2):161-165.
720. HCSP. *Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques*. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=391>. Accessed August 18, 2019.
721. Tuberculose et personnels exposés : prévention et surveillance - EM|consulte. <https://www.em-consulte.com/rmr/article/143756>. Accessed August 18, 2019.
722. Tuberculose et santé au travail - Article de revue - INRS. <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TC%20142>. Accessed August 18, 2019.
723. Maladie professionnelle. <https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/maladie-professionnelle/maladie-professionnelle>. Accessed August 18, 2019.
724. Muñoz FM, Ong LT, Seavy D, Medina D, Correa A, Starke JR. Tuberculosis among adult visitors of children with suspected tuberculosis and employees at a children's hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(10):568-572. doi:10.1086/501972
725. Cowger TL, Wortham JM, Burton DC. Epidemiology of tuberculosis among children and adolescents in the USA, 2007–17: an analysis of national surveillance data. *The Lancet Public Health*. 2019;0(0). doi:10.1016/S2468-2667(19)30134-3
726. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization, Regional Office for Europe. *Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2018: 2016 Data*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2018.
727. Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, et al. Extensive Transmission of Mycobacterium tuberculosis from a Child. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(20):1491-1495. doi:10.1056/NEJM199911113412002
728. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in Infants and Children. *Microbiol Spectr*. 2017;5(2). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0037-2016
729. Weinstein JW, Barrett CR, Baltimore RS, Hierholzer WJ. Nosocomial transmission of tuberculosis from a hospital visitor on a pediatrics ward. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(3):232-234.
730. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R, CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-17):1-141.

731. Miller F, Seale R, Taylor M. Tuberculosis in children. In: Little Brown, Boston, MA; 1963:214.
732. Salazar GE, Schmitz TL, Cama R, et al. Pulmonary tuberculosis in children in a developing country. *Pediatrics*. 2001;108(2):448-453. doi:10.1542/peds.108.2.448
733. Cruz AT, Ong LT, Starke JR. Childhood pleural tuberculosis: a review of 45 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):981-984. doi:10.1097/INF.0b013e3181a8568b
734. van Well GTJ, Paes BF, Terwee CB, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. *Pediatrics*. 2009;123(1):e1-8. doi:10.1542/peds.2008-1353
735. Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, et al. Congenital Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(15):1051-1054. doi:10.1056/NEJM199404143301505
736. DiNardo AR, Detjen A, Ustero P, Ngo K, Bacha J, Mandalakas AM. Culture is an imperfect and heterogeneous reference standard in pediatric tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2016;101S:S105-S108. doi:10.1016/j.tube.2016.09.021
737. HCSP. *Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance*. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019. <https://www.hesp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=731>. Accessed September 14, 2019.
738. Owens S, Abdel-Rahman IE, Balyejusa S, et al. Nasopharyngeal aspiration for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2007;92(8):693-696. doi:10.1136/adc.2006.108308
739. Oberhelman RA, Soto-Castellares G, Gilman RH, et al. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(9):612-620. doi:10.1016/S1473-3099(10)70141-9
740. Wijesinghe M. Induced sputum for the diagnosis of paediatric pulmonary TB. *Thorax*. 2005;60(4):300-300. doi:10.1136/thx.2005.la0143
741. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *The Lancet*. 2005;365(9454):130-134. doi:10.1016/S0140-6736(05)17702-2
742. Ruiz Jiménez M, Guillén Martín S, Prieto Tato LM, et al. "Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children." *BMC Infectious Diseases*. 2013;13(1):222. doi:10.1186/1471-2334-13-222
743. Goussard P, Gie R. The role of bronchoscopy in the diagnosis and management of pediatric pulmonary tuberculosis. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(1):101-109. doi:10.1586/17476348.2013.863712
744. Mesman AW, Soto M, Coit J, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in pediatric stool samples using TruTip technology. *BMC Infect Dis*. 2019;19. doi:10.1186/s12879-019-4188-8
745. Nicol MP, Spiers K, Workman L, et al. Xpert MTB/RIF testing of stool samples for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):e18-21. doi:10.1093/cid/cit230

746. Hamzaoui A, Yaalaoui S, Cherif FT, Saidi LS, Berraies A. Childhood tuberculosis: a concern of the modern world. *European Respiratory Review*. 2014;23(133):278-291. doi:10.1183/09059180.00005314
747. Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, et al. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 2012;40(2):442-447. doi:10.1183/09031936.00176311
748. Nicol MP, Workman L, Prins M, et al. Accuracy of Xpert Mtb/Rif Ultra for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(10):e261-e263. doi:10.1097/INF.0000000000001960
749. Sabi I, Rachow A, Mapamba D, et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a multicentre comparative accuracy study. *J Infect*. 2018;77(4):321-327. doi:10.1016/j.jinf.2018.07.002
750. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *MBio*. 2017;8(4). doi:10.1128/mBio.00812-17
751. Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):68-75. doi:10.1016/S1473-3099(17)30474-7
752. WHO | Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO. http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/. Accessed August 19, 2019.
753. RKI - Tuberkulose - Berichte zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Archiv_Berichte_TB_in_Dtl_tab.html. Accessed August 21, 2019.
754. Feske ML, Teeter LD, Musser JM, Graviss EA. Counting the homeless: a previously incalculable tuberculosis risk and its social determinants. *Am J Public Health*. 2013;103(5):839-848. doi:10.2105/AJPH.2012.300973
755. Lambert LA, Pratt RH, Armstrong LR, Haddad MB. Tuberculosis among healthcare workers, United States, 1995-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(11):1126-1132. doi:10.1086/668016
756. Mongkolrattanothai T, Lambert LA, Winston CA. Tuberculosis among Healthcare Personnel, United States, 2010–2016. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(6):701-704. doi:10.1017/ice.2019.76
757. Driver CR, Stricof RL, Granville K, et al. Tuberculosis in health care workers during declining tuberculosis incidence in New York State. *Am J Infect Control*. 2005;33(9):519-526. doi:10.1016/j.ajic.2005.05.016
758. Ho T, Raymer C, Lindfield T, Young Y, Whitfield R. Prevalence of TB in healthcare workers in south west London. *Thorax*. 2004;59(11):1002-1003. doi:10.1136/thx.2004.021683
759. Underner M, Perriot J, Peiffer G, Ouedraogo G, Gerbaud L, Meurice J-C. Tabac et tuberculose maladie. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2012;29(8):978-993. doi:10.1016/j.rmr.2012.04.007

760. Behzadifar M, Heydarvand S, Behzadifar M, Bragazzi NL. Prevalence of Hepatitis C Virus in Tuberculosis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ethiop J Health Sci*. 2019;29(1):945-956. doi:10.4314/ejhs.v29i1.17
761. Hesam Ahmadi Nooredinvand DWC, Donoghue LC. Viral hepatitis prevalence in patients with active and latent tuberculosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(29):8920-8926. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8920
762. Antona D, Fonteneau L, Guthmann J-P, Levy Bruhl D, Guignon N. Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire 2001-2004. *BEH*. 2007;(6):45-49.
763. Guthmann J-P, Fonteneau L, Desplanques L, Lévy-Bruhl D. Couverture vaccinale BCG chez les enfants nés après la suspension de l'obligation vaccinale et suivis dans les PMI de France : enquête nationale 2009. [/data/revues/0929693X/v17i9/S0929693X10002368/](#). September 2010. <https://www.em-consulte.com/en/article/265739>. Accessed September 21, 2019.
764. Shahzad T, Irfan M. Endobronchial tuberculosis—a review. *J Thorac Dis*. 2016;8(12):3797-3802. doi:10.21037/jtd.2016.12.73
765. Jung S-S, Park H-S, Kim J-O, Kim S-Y. Incidence and clinical predictors of endobronchial tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis. *Respirology*. 2015;20(3):488-495. doi:10.1111/resp.12474
766. World Health Organization, ed. *Systematic Screening for Active Tuberculosis: Principles and Recommendations*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
767. Mohamed AS, Sawe HR, Muhanuzi B, Marombwa NR, Mjema K, Weber EJ. Non-traumatic chest pain in patients presenting to an urban emergency Department in sub Saharan Africa: a prospective cohort study in Tanzania. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):158. doi:10.1186/s12872-019-1133-0
768. Société de Pneumologie de Langue Française. La pneumologie fondée sur les preuves. August 2013. <http://splf.fr/recos/la-pneumologie-fondee-sur-les-preuves/>. Accessed August 21, 2019.
769. McNerney R, Zumla A. Impact of the Xpert MTB/RIF diagnostic test for tuberculosis in countries with a high burden of disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(3):304-308. doi:10.1097/MCP.0000000000000161
770. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infectious Diseases*. 2009;9(1):91. doi:10.1186/1471-2334-9-91
771. Getnet F, Demissie M, Assefa N, Mengistie B, Worku A. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis in low-and middle-income settings: systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2017;17(1):202. doi:10.1186/s12890-017-0551-y
772. Tattevin P, Che D, Fraisse P, et al. Factors associated with patient and health care system delay in the diagnosis of tuberculosis in France. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(4):510-515. doi:10.5588/ijtld.11.0420
773. HCSP. *Avis 30 septembre 2005 relatif aux recommandations relatives à la lutte antituberculeuse chez les migrants en France*. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2005. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapports3?clef=33>.

774. Langendam MW, Werf MJ van der, Huitric E, Manissero D. Prevalence of inappropriate tuberculosis treatment regimens: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2012;39(4):1012-1020. doi:10.1183/09031936.00125511
775. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(9):796-806.
776. Lee HS, Oh JY, Lee JH, et al. Response of pulmonary tuberculomas to anti-tuberculous treatment. *Eur Respir J*. 2004;23(3):452-455. doi:10.1183/09031936.04.00087304
777. Chung C-L, Chen Y-F, Lin Y-T, Wang J-Y, Kuo S-W, Chen J-S. Outcome of untreated lung nodules with histological but no microbiological evidence of tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):530. doi:10.1186/s12879-018-3442-9
778. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1996;9(10):2026-2030.
779. Lefevre B, Revest M, Patrat-Delon S, et al. COL07-04 : Tolérance des traitements antituberculeux chez 247 patients. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2014;44(6, Supplement):14. doi:10.1016/S0399-077X(14)70072-1
780. Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000-2004. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(3):275-281.
781. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR. Treatment of 171 Patients with Pulmonary Tuberculosis Resistant to Isoniazid and Rifampin. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(8):527-532. doi:10.1056/NEJM199302253280802
782. Yang TW, Park HO, Jang HN, et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(28). doi:10.1097/MD.0000000000007482
783. Tanimura T, Jaramillo E, Weil D, Raviglione M, Lönnroth K. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1763-1775. doi:10.1183/09031936.00193413
784. Lönnroth K, Glaziou P, Weil D, Floyd K, Uplekar M, Raviglione M. Beyond UHC: monitoring health and social protection coverage in the context of tuberculosis care and prevention. *PLoS Med*. 2014;11(9):e1001693. doi:10.1371/journal.pmed.1001693
785. Ronald LA, FitzGerald JM, Benedetti A, et al. Predictors of hospitalization of tuberculosis patients in Montreal, Canada: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016;16. doi:10.1186/s12879-016-1997-x
786. Sutton PM, Nicas M, Harrison RJ. Tuberculosis Isolation Comparison of Written Procedures and Actual Practices in Three California Hospitals. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2000;21(1):28-32. doi:10.1086/501693
787. Lin-Greenberg A, Anez T. Delay in respiratory isolation of patients with pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *American Journal of Infection Control*. 1992;20(1):16-18. doi:10.1016/S0196-6553(05)80119-1
788. White AH, Khatib R, Riederer KM, Flood M. Respiratory isolation in a teaching hospital with low-to-moderate rate of tuberculosis: Compliance with Centers for Disease Control and

- Prevention guidelines for identifying patients who may have active tuberculosis. *American Journal of Infection Control*. 1997;25(6):467-470. doi:10.1016/S0196-6553(97)90069-9
789. Wyplosz B, L. Escaut, L. Mihaila, J.B. Stern, C. Couzigou, E. Teicher, C. Poirier, et al. Tuberculose pulmonaire bacillifère : quand lever l'isolement à l'heure de la T2A ? *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2008;38(S2):118. doi:10.1016/S0399-077X(08)73050-6
790. Valin N, Hejblum G, Borget I, et al. Management and treatment outcomes of tuberculous patients, eastern Paris, France, 2004. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(7):881-887.
791. Tetart M, Meybeck A, Assaf A, et al. Factors of loss to follow-up during tuberculosis treatment in a low-incidence region. */data/revues/0399077X/unassign/S0399077X17310193/*. March 2019. <https://www.em-consulte.com/en/article/1282080>. Accessed September 4, 2019.

Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : KASSEGNE

Prénom : Loïc

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

" J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète "

Signature originale :

A STRASBOURG, le 23/08/2019

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

Contexte : L'adaptation des axes d'action des objectifs de la feuille de route tuberculose 2019-2023, dans le Bas-Rhin, nécessite une connaissance précise de l'épidémiologie de notre territoire.

Méthode : il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle et analytique. Les cas de tuberculose maladie, de tout âge, déclarés au CLAT du Bas-Rhin entre 2011 et 2018, et pris en charge sur le territoire, étaient inclus dans l'étude.

Résultats : Sur les 683 cas déclarés au CLAT entre 2011 et 2018, 588 cas ont été retenus pour analyse. L'âge moyen était de 44,9 ans. 3% des cas avaient moins de 18 ans. Le sex ratio H/F était de 1,3. 63% des cas étaient nés à l'étranger et provenaient principalement d'Afrique subsaharienne, d'Europe de l'Est et du Maghreb. 20% des cas ne parlaient pas Français. 12% des cas n'avaient pas de couverture sociale à la prise en charge initiale. Dans presque 80% des cas, l'Affection Longue Durée était demandée à l'initiative du CLAT. La sérologie HIV n'était pas réalisée dans 35% des cas. 4% des cas étaient séropositifs pour le VIH. 9% des cas étaient diabétiques. 25% des cas étaient des fumeurs actifs au moment du diagnostic. 58% des cas étaient vaccinés par le BCG, et les cas relevant de la vaccination par le BCG ciblé depuis 2007 avaient une couverture vaccinale de 60%. 69% des cas avaient une tuberculose pulmonaire, dont 30% étaient caverneuses. 40% des tuberculoses pulmonaires étaient bacillifères. 72% des tuberculoses avaient une preuve bactériologique. La PCR *Mycobacterium tuberculosis* n'était réalisée que dans 30% des cas. La sensibilité de la PCR *Mycobacterium tuberculosis*, sur l'ensemble des prélèvements respiratoires, en cas d'examen microscopique négatif, était de 86%. Elle était de 86% en cas d'examen microscopique direct négatif sur expectoration post-fibroscopie. 3,6% des cas présentaient une résistance à l'isoniazide et à la rifampicine. Un antécédent de tuberculose était un facteur de risque significatif de tuberculose à bacilles multirésistants. Le délai médian de mise sous traitement était de 3 mois en moyenne, depuis le premier symptôme. L'absence de couverture sociale et le tabagisme retardait significativement le premier contact médical. L'altération de l'état général et l'examen microscopique direct raccourcissait significativement la mise sous traitement après contact avec le système de santé. Les cas de tuberculoses sont majoritairement pris en charge par le pneumologue (56%), suivi de l'infectiologue (23,5%), à fortiori ceux des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. La plupart des tuberculoses étaient hospitalisées, notamment pulmonaires. Une minorité des cas de tuberculoses étaient pris secondairement en charge en Soins de Suite et de Réadaptation (22%). Les cas bacillifères, pris en charge par un pneumologue, les cas multirésistants, les patients altérés sur le plan général et les cas masculins étaient les déterminants significatifs du transfert en Soins de Suite et de Réadaptation. La filière de soins avec les SSR est en constante diminution. Le traitement antituberculeux était non conforme dans 20% des cas. 35% des cas ont eu un problème de tolérance du traitement antituberculeux, majoritairement digestif et hépatique. 30% des cas ayant eu une intolérance thérapeutique ont dû modifier leur schéma thérapeutique. Les sérologies VHB et VHC n'étaient réalisées que dans la moitié des cas. Les personnes nées à l'étranger, à fortiori ceux nés en Afrique noire, avaient significativement plus de risque d'être coinfectés par le VHB. Les personnes toxicomanes étaient significativement plus à risque d'être coinfectés par le VHC. L'issue de traitement des cas de tuberculose était réalisée dans 98% des cas, et était quasi-exclusivement favorable, notamment pour les cas multirésistants. Les cas défavorables étaient principalement le fait de perdus de vue.

Conclusion : Bien qu'encourageant, approcher les objectifs de la feuille de route tuberculose 2019-2023 sur notre territoire nécessitent une amélioration de certaines pratiques diagnostiques et thérapeutiques. Ces résultats, pour certains originaux ou portant sur le plus grand nombre de patients étudiés jusqu'à présent en France, se veulent un outil d'orientation des mesures à prendre, au service des autorités de santé, du CLAT 67, des médecins hospitaliers, des enseignants de pneumologie et de maladies infectieuses, ainsi qu'aux organismes sociaux.

Rubrique de classement : Pneumologie

Mots-clés : Tuberculose, Epidémiologie, Délais de mise sous traitement, Migrants, BCG, PCR GeneXpert MTB/RIF

Président : Monsieur le Professeur DE BLAY Frédéric

Asseseurs : Monsieur le Docteur FRAISSE Philippe (Directeur de thèse), Monsieur le Professeur HANSMANN Yves, Monsieur le Professeur KESSLER Romain, Madame le Professeur Quoi Elisabeth, Madame le Docteur KOEBEL Christine

Adresse de l'auteur : 30 A, route des romains, 67200 Strasbourg