

6^E ÉDITION

NORMES CANADIENNES POUR LA LUTTE ANTITUBERCULEUSE



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

THE  LUNG ASSOCIATION
L'ASSOCIATION PULMONAIRE

Publication autorisée par le ministre de la Santé, 2007

Accessible sur demande sous d'autres formes

Also available in English under the title: *Canadian Tuberculosis Standards*

©Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le
ministre de la Santé (2007)

No au cat. HP40-18/2007F

HP40-18/2007F-PDF

ISBN 978-0-662-45955-22

978-0-662-45956-9

NORMES CANADIENNES POUR LA LUTTE ANTITUBERCULEUSE

6^e édition • 2007

Directeurs de la rédaction

Richard Long, MD, Université de l'Alberta
Edward Ellis, MD, Agence de la santé publique du Canada

Rédacteurs adjoints

Kevin Elwood, MD, British Columbia Centre for Disease Control
Joanne Embree, MD, Université du Manitoba
Michael Gardam, MD, Université de Toronto
Vernon Hoepfner, MD, Université de la Saskatchewan
Dick Menzies, MD, Université McGill
Pamela Orr, MD, Université du Manitoba
Wendy Wobeser, MD, Université Queen's

Cette publication est le fruit de la collaboration de la Section de la lutte antituberculeuse, Agence de la santé publique du Canada, et de la Société canadienne de thoracologie/ Association pulmonaire du Canada.



Table des matières

Préface	iv
Remerciements	ix
Épidémiologie	
Chapitre 1. L'épidémiologie de la tuberculose au Canada Melissa Phipers, Dennis Kunimoto, Marcel Behr, Derek Scholten, Edward Ellis	1
Aspects médicaux de la tuberculose	
Chapitre 2. Les normes pour les laboratoires de mycobactériologie : services et politiques Joyce Wolfe, Kym Antonation, Meenu Kaushal Sharma	19
Chapitre 3. La transmission et la pathogénèse de la tuberculose Richard Long, Kevin Schwartzman	41
Chapitre 4. Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active Dick Menzies, Kamran Khan	59
Chapitre 5. La tuberculose non respiratoire Victoria Cook, Richard Long	101
Chapitre 6. Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse Vernon H. Hoepfner, Heather Ward, Kevin Elwood	125
Chapitre 7. La tuberculose pharmacorésistante Richard Long, Monica Avendano, Lori Whitehead	160
Chapitre 8. La tuberculose de l'enfant Ian Kitai, Patricia Malloy, Alice Kowalczyk, Richard Long	199
Chapitre 9. La tuberculose et le virus de l'immuno- déficience humaine Stan Houston, Paul Brassard, Mark FitzGerald, Wendy Wobeser	219
Chapitre 10. Les mycobactérioses non tuberculeuses Robert L. Cowie, Stephen K. Field, Anne Fanning	242
Aspects de la tuberculose liés à la santé publique	
Chapitre 11. Le rôle des services de santé publique dans la lutte antituberculeuse Robert Stirling, Donald A. Enarson	259

Table des matières

Chapitre 12. Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans le cadre de la lutte antituberculeuse Terry-Nan Tannenbaum, Lilian Yuan, Tamara Wallington	275
Chapitre 13. La surveillance et le dépistage dans le cadre de la lutte antituberculeuse Wendy Wobeser, Lilian Yuan, Brian Gushulak, Jerome Bickenback, Elaine Randell	300
Chapitre 14. La lutte contre la tuberculose dans les populations des Premières nations et les populations inuites Pamela Orr, Cheryl Case, Teresa Mersereau	326
Chapitre 15. L'immigration et la lutte antituberculeuse au Canada Brian Gushulak, Sylvie Martin	337
Chapitre 16. La lutte contre la tuberculose dans les établissementsxx Dick Menzies, Michael Gardam	351
Chapitre 17. La vaccination par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) au Canada Kevin Elwood, Mark FitzGerald	383
Aspects internationaux	
Chapitre 18. La lutte contre la tuberculose au Canada et à l'échelle internationale Donald A. Enarson, Anne Fanning, Edward Ellis	393
Annexes	
Annexe A Collaborateurs	402
Annexe B Systèmes canadiens de surveillance de la tuberculose	406
Annexe C Définition des termes	412
Annexe D Tests de libération d'interféron-gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente	427

Table des matières

Annexe E	Ressources éducatives et didactiques sur la tuberculose Linette McElroy	446
Annexe F	Usage actuel et passé du vaccin BCG au Canada	449
Annexe G	Recommandations portant sur le dépistage et la prévention de la tuberculose chez les patients infectés par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) et sur le dépistage du VIH chez les patients atteints de tuberculose et leurs contacts	451
Annexe H	Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose	458
Annexe I	Lignes directrices pour l'examen et le suivi des personnes devant faire l'objet d'une surveillance médicale de la tuberculose après leur arrivée au Canada	465
Index		474

Préface

La première édition des *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* a été publiée en 1972, un supplément sur les enfants ayant été ajouté en 1974. La deuxième, troisième, quatrième et cinquième éditions sont parues en 1981, 1988, 1996 et 2000, respectivement.

Le contenu de la cinquième édition des *Normes* a été considérablement révisé par rapport à celui de l'édition précédente; c'était de plus la première édition à être produite conjointement par la Société canadienne de thoracologie (SCT) de l'Association pulmonaire du Canada (APC) et par Santé Canada. La sixième édition est également le fruit d'un effort conjoint, cette fois de la SCT/APC et de l'Agence de santé publique du Canada (ASPC), et renferme à nouveau de nombreux changements par rapport à la cinquième édition. Elle tient compte des commentaires reçus sur la qualité et l'utilité de l'édition précédente et des révisions conjointes effectuées par le président du Comité sur la tuberculose de la SCT et du chef, Lutte antituberculeuse, ASPC. Bien que les *Normes* aient été financées et produites conjointement par l'ASPC et la ACT/APC, il importe de noter que les recommandations cliniques ont été formulées par le Comité sur la tuberculose de la SCT. En plus de trois nouveaux chapitres, de bibliographies plus étoffées et de plusieurs nouvelles annexes, des références dans le texte renvoient à une série de ressources sur des sites Web qui seront régulièrement mises à jour par l'ASPC et d'autres organismes. Comme dans l'édition précédente, les recommandations relatives au traitement sont cotées en chiffres romains (I, II, III), qui indiquent la qualité des preuves à l'appui de chacune d'entre elles (Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP. Purpose of quality standards for infectious diseases. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1994;18:421). Les recommandations non thérapeutiques ne sont pas accompagnées d'une cote, mais elles reposent à tout le moins sur des preuves de classe III (opinions exprimées par des sommités dans le domaine, expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts). Les *Normes* devraient faire autorité dans les domaines touchant la prévention et la lutte contre la tuberculose au Canada. Contrairement aux lignes directrices provinciales/territoriales qui décrivent *comment* intervenir et le cadre de la structure de soins, les *Normes canadiennes* (nationales) *pour la lutte antituberculeuse*, à l'instar des *Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose* (voir l'annexe H), présentent les bases sur lesquelles on peut se fonder pour offrir des soins, c.-à-d. indiquent *quoi* faire.

L'ASPC et la SCT/APC reconnaissent que les conseils et les recommandations figurant dans les présentes *Normes* reposent sur les connaissances scientifiques et la pratique médicale les plus récentes. Elles diffusent ce document à des fins d'information aux intervenants en médecine et en santé publique qui cherchent à prévenir et à contrer la tuberculose. Ces recommandations visent à éclairer la conduite à tenir dans le cas d'un patient donné ou d'une situation particulière et ne tentent pas de remplacer la consultation des autorités locales, provinciales ou territoriales chargées de la lutte antituberculeuse.

Le texte est divisé en quatre parties, **L'épidémiologie de la tuberculose au Canada** (chapitre 1), **Les aspects médicaux de la tuberculose** (chapitres 2 à 10), **Les aspects de la tuberculose liés à la santé publique** (chapitres 11 à 17) et **Les aspects internationaux** (chapitre 18). Chaque chapitre est maintenant précédé d'une table des matières. Voici les principaux changements qui ont été apportés.

Chapitre	Principaux changements par rapport à la 5 ^e édition
1. L'épidémiologie de la tuberculose au Canada	<ul style="list-style-type: none"> On y présente, pour certaines populations à risque élevé, les objectifs généraux et particuliers du Canada, qui s'inscrivent dans le cadre des cibles prévues par le Plan mondial Halte à la tuberculose, 2006-2015, du Partenariat international Halte à la tuberculose. Les formulaires de déclaration ont été révisés (voir l'annexe B). La contribution éventuelle de l'épidémiologie moléculaire a été passée en revue.
2. Les normes pour les laboratoires de mycobactériologie : services et politiques	<ul style="list-style-type: none"> Ce chapitre porte sur les normes régissant les laboratoires et non sur les tests diagnostiques. Ces derniers sont abordés dans le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active. Le rôle des services de laboratoire au niveau provincial/territorial par rapport au niveau national est décrit. De nouvelles méthodes, telles que les empreintes génétiques, de même que leurs normes d'utilisation, sont décrites. Les attentes des laboratoires de référence en ce qui concerne les épreuves de sensibilité aux antituberculeux majeurs et mineurs sont exposées. On souligne également l'importance de la vérification de la compétence.
3. La transmission et la pathogenèse de la tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> L'apport de l'épidémiologie moléculaire à la compréhension de la dynamique sous-tendant la transmission de la TB est mis en lumière. On définit ce qu'on entend par primo-infection tuberculeuse. Le rôle de la génétique de l'hôte (susceptibilité) et du pathogène (virulence) ainsi que de la pathogenèse est passé en revue.
4. Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active	<ul style="list-style-type: none"> On décrit en détail la méthode utilisée pour les tests cutanés à la tuberculine (TCT), avec illustrations à l'appui. Trois aspects de l'interprétation du TCT sont décrits : la taille, la valeur prédictive positive et le risque de progression vers la TB active. Le tableau sur les facteurs de risque de développement d'une tuberculose active chez les personnes infectées par <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a été révisé. Une section a été intégrée sur l'utilisation des tests de libération d'interféron-gamma. Le rôle des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) est décrit en détail.

Chapitre	Principaux changements par rapport à la 5 ^e édition
5. La tuberculose non respiratoire	<ul style="list-style-type: none"> • L'accent continue d'être mis sur la forte proportion de cas de tuberculose non respiratoire chez les personnes nées à l'étranger; les tableaux pertinents sont mis à jour. • De nouveaux renseignements sur le diagnostic et le traitement de certaines localisations de la maladie sont fournis. • Le rôle des TAAN dans le diagnostic de la tuberculose non respiratoire et le rôle de l'épidémiologie moléculaire dans la tuberculose non respiratoire sont abordés.
6. Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse	<ul style="list-style-type: none"> • Dans la mesure du possible, les recommandations présentées dans ce chapitre correspondent à la déclaration sur le traitement de la tuberculose de l'American Thoracic Society/U.S. Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America (<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2003;167:603-62). • La partie sur la thérapie sous observation directe a été étoffée. • On prend position sur l'utilisation de l'association rifampicine et pyrazinamide pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente. • Un protocole pour le suivi des patients ayant terminé leur traitement contre la tuberculose active est fourni.
7. La tuberculose pharmacorésistante	<ul style="list-style-type: none"> • De nouveaux tableaux sur la résistance aux antituberculeux au Canada ont été ajoutés. • Le chapitre contient une section révisée sur les prédicteurs de la résistance aux antituberculeux. • La section sur la prise en charge de la TB pharmacorésistante met l'accent sur la tuberculose multirésistante. Elle a été mise à jour pour tenir compte de plusieurs articles majeurs parus dans des publications internationales. • La catégorie tuberculose « ultrarésistante » a été ajoutée.
8. La tuberculose de l'enfant	<ul style="list-style-type: none"> • L'organisation du chapitre a changé et les rubriques sont différentes. • Des données à jour sur le diagnostic sont tirées de plusieurs recensions récentes. • Le rôle de l'éthambutol dans le traitement de la tuberculose de l'enfant est abordé en détail. • On met l'accent sur la recherche des contacts et le traitement énergique de l'infection tuberculeuse latente. • On propose des méthodes pour améliorer l'observance du traitement.
9. La tuberculose et le virus de l'immuno-déficience humaine	<ul style="list-style-type: none"> • On renvoie aux recommandations canadiennes portant sur le dépistage et la prévention de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH et sur le dépistage du VIH chez les patients atteints de tuberculose et leurs contacts (<i>Relevé des maladies transmissibles au Canada</i>, décembre 2002;28[DCC-7]). • Le rôle important des antirétroviraux comme moyen de réduire la morbidité et la mortalité chez les patients co-infectés par le VIH est souligné. • De nouveaux renseignements sur les interactions entre les antituberculeux et les antirétroviraux et sur le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire sont présentés. • On souligne l'importance du dépistage du VIH chez les contacts des patients tuberculeux co-infectés par le VIH.
10. Les mycobactérioses non tuberculeuses	<ul style="list-style-type: none"> • De nouveaux renseignements sur les syndromes dus aux mycobactéries non tuberculeuses sont fournis. • On souligne l'importance des mycobactérioses non tuberculeuses opportunistes chez les patients qui souffrent d'un déficit immunitaire sous-jacent. • On discute également des régimes thérapeutiques les plus récents pour les mycobactérioses non tuberculeuses.

Chapitre	Principaux changements par rapport à la 5 ^e édition
11. Le rôle des services de santé publique dans la lutte antituberculeuse	<ul style="list-style-type: none"> • Le texte de ce chapitre a été révisé pour tenir compte de deux documents internationaux importants : 1) U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America (<i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i> 2005;54[No. RR-12]:1-81); 2) Coalition antituberculeuse pour l'assistance technique. <i>Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose (SITT)</i>, La Haye : Coalition antituberculeuse pour l'assistance technique, 2006. • Le rôle et la responsabilité des services de santé publique dans la lutte antituberculeuse sont clarifiés. • Des passages ont été ajoutés sur les défis que présentent certaines populations pour les services de santé publique.
12. Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans le cadre de la lutte antituberculeuse	<ul style="list-style-type: none"> • Le texte a été révisé pour tenir compte de nouveaux documents, principalement des Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (<i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i> 2005;54[RR-15]:1-37). • Le tableau décrivant la prévalence attendue d'une réaction ≥ 10 mm au TCT dans diverses populations canadiennes a été révisé en profondeur. Il se fonde sur les données recueillies dans le cadre d'une enquête indépendante.
13. La surveillance et le dépistage dans le cadre de la lutte antituberculeuse	<ul style="list-style-type: none"> • Des changements importants ont été apportés à la section sur le dépistage dans certaines populations, notamment les personnes infectées par le VIH, les immigrants, les sans-abri et les mal-logés, les enfants et les adolescents, les communautés des Premières nations et les communautés inuites, les établissements correctionnels et les voyageurs. • Une nouvelle section a été ajoutée sur les « Considérations éthiques et juridiques entourant la surveillance et le dépistage de la tuberculose ».
14. La lutte contre la tuberculose dans les communautés des Premières nations et les communautés inuites	<ul style="list-style-type: none"> • Nouveau
15. L'immigration et la lutte antituberculeuse au Canada	<ul style="list-style-type: none"> • Nouveau
16. La lutte contre la tuberculose dans les établissements	<ul style="list-style-type: none"> • Des révisions importantes ont été apportées aux sections sur les contrôles techniques et la protection respiratoire individuelle.
17. La vaccination par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) au Canada	<ul style="list-style-type: none"> • Ce chapitre a été révisé pour tenir compte de la déclaration du Comité consultatif national de l'immunisation sur le vaccin BCG publié dans le <i>Relevé des maladies transmissibles au Canada</i> (2004;30[DCC 5]). Dans cette déclaration, on ne recommande l'administration systématique du BCG dans aucune population canadienne. Dans certains milieux, on peut toutefois décider d'offrir le vaccin BCG, après avoir pris en compte l'épidémiologie locale et l'accès aux services diagnostiques.
18. La lutte contre la tuberculose au Canada et à l'échelle internationale	<ul style="list-style-type: none"> • Nouveau

Nouvelles annexes :

- Déclaration d'un comité consultatif publiée par le Comité canadien de lutte antituberculeuse sur l'utilisation des tests de libération d'interféron-gamma
- Ressources éducatives et didactiques sur la tuberculose
- Résumé de l'usage actuel et passé du vaccin BCG dans les provinces et les territoires
- Recommandations portant sur le dépistage et la prévention de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH et sur le dépistage du VIH chez des patients atteints de tuberculose et leurs contacts
- Résumé des Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose (SITT)

Remerciements

Les directeurs de la rédaction et les rédacteurs adjoints tiennent à exprimer leur reconnaissance à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette 6^e édition des *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*. Mentionnons entre autres :

- Louise Thibert, MSc, et ses collègues, Mycobactériologie et actinomycètes aérobies, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec, et Mabel Rodriguez, BSc, MSc, PhD, et ses collègues de la TB/Mycobacteriology Section, British Columbia Centre for Disease Control Laboratory Services, qui ont révisé le chapitre 2, Les normes pour les laboratoires de mycobactériologie : services et politiques;
- les membres du Comité directeur du programme des Guides de prévention des infections de l'Agence de la santé publique du Canada pour leur examen attentif et critique du chapitre 16, La lutte contre la tuberculose dans les établissements;
- d'autres collègues qui travaillent au sein des programmes de lutte antituberculeuse dans tout le Canada, dont bon nombre ont signé ou cosigné des chapitres (voir l'annexe A, Collaborateurs), ou encore ont fourni des données ou revu le manuscrit;
- le Programme de lutte antituberculeuse, Agence de la santé publique du Canada (ASPC), notamment Jennifer Allison (adjointe administrative), Victor Gallant (gestionnaire de données), Kathryn Dawson (aide-commise), Linda Gardiner (adjointe à la production), Manon Fiset (adjointe administrative), Melissa Phypers (épidémiologiste principale), Derek Scholten (épidémiologiste), le D^r Rob Stirling (médecin spécialiste) et le D^r Tom Wong (directeur, Division des infections acquises dans la collectivité);
- la Direction des communications, ASPC, notamment Debby Baker, Francine L. Boucher, Kim Hopkinson et Julie McGihon;
- les rédacteurs-réviseurs médicaux : Marion Pogson, Paméla Fitch et le D^r Paul Rivest;

- le Service de traduction Médecine et Technologies, Bureau de la traduction, Travaux publics et Services gouvernementaux Canada : Louise Filteau;
- l'Association pulmonaire du Canada et la Société canadienne de thoracologie, notamment le D^r Brian Graham, Debbie Smith et Suzanne Desmarais;
- le personnel de la Tuberculosis Program Evaluation et Research Unit, Université de l'Alberta et ministère de la Santé et du Bien-être de l'Alberta;
- le D^r Madhukar Pai, Département d'épidémiologie, Université McGill;
- Henry Daneleyko, auteur de la photographie en couverture des médecins canadiens spécialisés dans la lutte antituberculeuse, les D^{rs} R. G. Ferguson et David A. Stewart, prise en Saskatchewan en 1935, © 1991 C. Stuart Houston, M.D., *R.G. Ferguson, Crusader Against Tuberculosis*, page 39 (usage autorisé);
- et enfin de nombreux autres collaborateurs dont le travail en coulisse a grandement contribué au produit final.

L'épidémiologie de la tuberculose au Canada

Table des matières

État de la situation	2
Incidence et mortalité	2
Distribution selon l'origine	4
Autochtones nés au Canada	4
Personnes nées à l'étranger	5
Non-Autochtones nés au Canada	8
Distribution géographique	8
Distribution selon l'âge et le sexe	9
Localisation de la maladie	10
Méthode de détection	11
Co-infection par <i>Mycobacterium tuberculosis</i> et le VIH	12
Résistance aux médicaments	12
Résultats du traitement	13
Perspectives offertes par l'épidémiologie moléculaire	14
Conclusions	15
Remerciements	16
Références	16

État de la situation

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que le tiers de la population mondiale est infecté par *Mycobacterium tuberculosis*. En 2004, on évaluait à 8,9 millions le nombre de nouveaux cas et à plus de 15 millions le nombre de cas existants de tuberculose active. Un nombre estimatif de 1,7 million de décès étaient imputables à cette maladie. Environ 95 % des nouveaux cas signalés chaque année surviennent dans les pays en développement. La propagation du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), surtout en Afrique sub-saharienne, et l'émergence de souches pharmacorésistantes menacent de rendre certains cas incurables. La déclaration faite par l'OMS en 1993, qui définissait la TB comme une « urgence mondiale », est toujours vraie aujourd'hui¹. La TB n'est pas une maladie résolue!².

Les plus récents rapports sur la tuberculose au Canada sont accessibles à :
<http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>

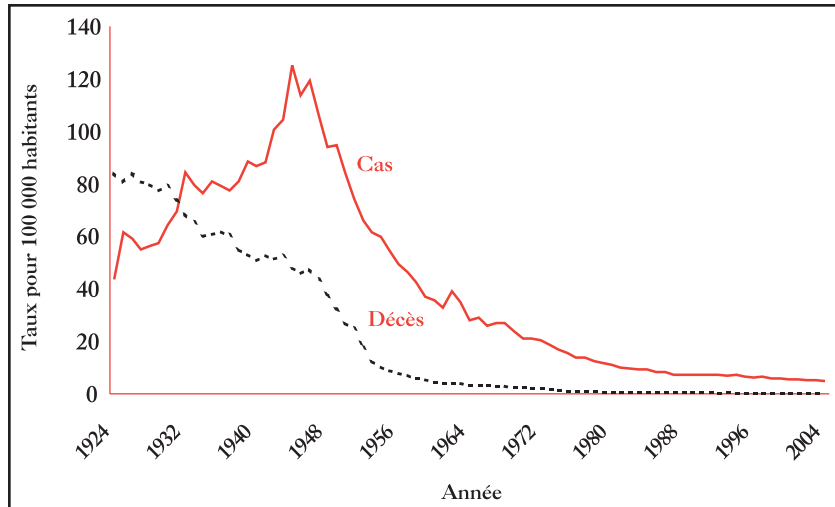
Les plus récents rapports de l'OMS sur la tuberculose sont accessibles à :
<http://www.who.int/tb/publications/en/>

Dans toutes les provinces et tous les territoires, il est légalement obligatoire de déclarer les cas de TB aux autorités sanitaires. Pour les cas de TB qui correspondent à la définition de cas retenue aux fins de la surveillance au Canada (voir l'annexe B, Systèmes canadiens de surveillance de la tuberculose), certains renseignements démographiques, cliniques, radiographiques, mycobactériologiques et des données relatives au traitement et aux résultats sont ensuite communiqués au Système canadien de déclaration des cas de tuberculose (SCDCT), Agence de la santé publique du Canada (les formulaires canadiens actuels de déclaration sont reproduits à l'annexe B).

Incidence et mortalité

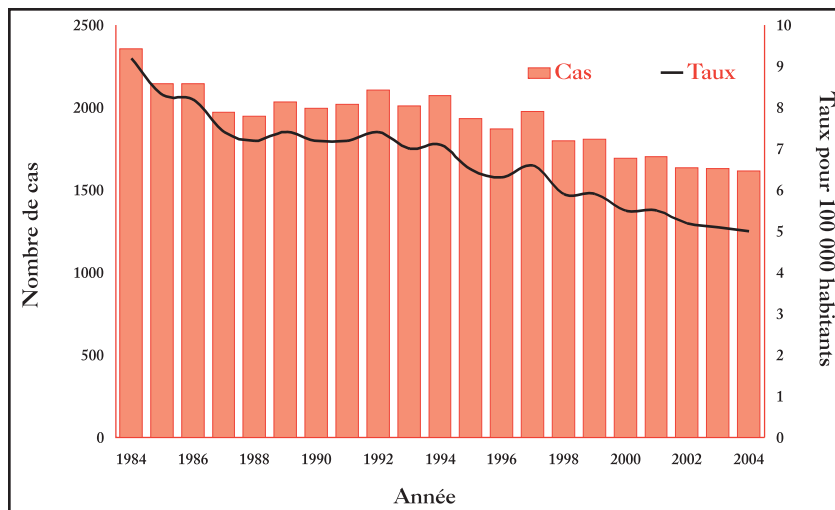
Au Canada, la TB a été une cause importante de morbidité et de mortalité tout au cours de la première moitié du XX^e siècle. Par la suite, les taux de morbidité et de mortalité liés à la TB ont rapidement chuté, surtout grâce à une amélioration des conditions de vie générales, à des mesures de santé publique visant à interrompre la transmission de l'infection, et, par la suite, à la mise au point d'un traitement pharmacologique efficace (figure 1).

Figure 1.
Incidence de la tuberculose et taux de mortalité au Canada, 1924-2004



Au cours des deux dernières décennies, le taux d'incidence et le nombre de cas signalés de TB n'ont cessé de décliner (figure 2). En 2004, le taux d'incidence des nouveaux cas actifs et des rechutes était de 5 pour 100 000 habitants, ce qui représente 1 613 nouveaux cas actifs et rechutes (voir les définitions de cas actif et de rechute à l'annexe C, Définition des termes).

Figure 2.
Nombre de cas de tuberculose et taux d'incidence au Canada, 1984-2004



En 1997, les participants à une Conférence nationale de concertation sur la tuberculose ont convenu que l'objectif du Canada en matière de lutte contre la TB serait de réduire le nombre annuel de nouveaux cas de 5 % par année³. De 1997 à 2004, le taux annuel moyen s'élevait à 3,0 %. En 2006, le Comité canadien de lutte antituberculeuse (CCLA) a reconnu qu'il faudrait fixer un objectif plus réaliste. Le CCLA a alors établi comme objectif la réduction de l'incidence de la TB au Canada de 3,6 pour 100 000 d'ici 2015. Cet objectif vient appuyer celui du *Plan mondial Halte à la tuberculose pour la période 2006-2015* du Partenariat international Halte à la tuberculose, soit la réduction de 50 % du fardeau de la maladie par rapport au niveau de 1990⁴. Pour atteindre cet objectif, le Canada devra réduire de 3 % par année le taux d'incidence et orienter ses efforts vers les groupes à haut risque basés sur l'origine.

Distribution selon l'origine

Au Canada, la plupart des cas de TB surviennent dans deux groupes : les Autochtones et les personnes nées à l'étranger.

Autochtones nés au Canada

Des études ont mis en évidence une association inverse entre le taux d'incidence de la TB chez les Autochtones (Indiens inscrits et non inscrits, Métis et Inuits) et le moment des premiers contacts avec les pionniers européens, les taux les plus élevés étant enregistrés dans les régions exposées le plus tardivement^{5,6}. Au Manitoba, dans les Territoires du Nord-Ouest, au Nunavut, en Saskatchewan et au Yukon, la majorité des cas de TB surviennent chez les Autochtones. Bien que le nombre de cas de TB chez les Autochtones ait diminué au cours de la dernière décennie, la proportion de cas de TB dans cette population n'a pas changé. Les Autochtones nés au Canada représentaient 3,5 % de l'ensemble de la population en 2004, mais supportaient 17 % du fardeau de la maladie⁷. Les taux standardisés pour l'âge montrent que le taux d'incidence est 5 fois plus élevé que le taux national et jusqu'à 20 fois plus élevé que le taux chez les Canadiens non autochtones. Le taux d'incidence de la TB a décliné graduellement au cours de la dernière décennie, le taux en 2004 s'établissant à 23,8 pour 100 000.

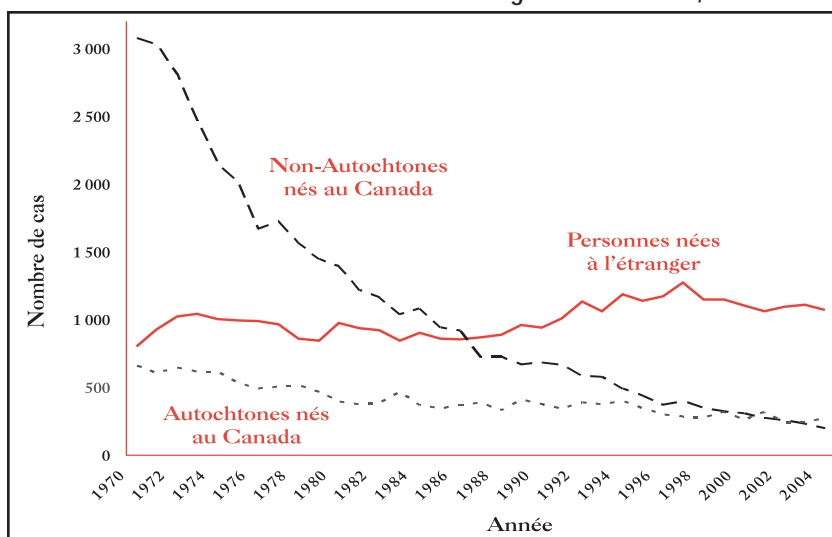
Si l'incidence générale de la TB est plus élevée dans l'ensemble des populations autochtones que chez les non Autochtones nés au Canada, les taux de morbidité et d'infection varient considérablement d'une région et d'une collectivité à l'autre. En 2004, l'incidence de la TB active chez les Indiens inscrits variait de 0 pour 100 000 dans la région de l'Atlantique (Terre-Neuve-et-Labrador, Nouvelle-Écosse, Île-du-Prince-Édouard et Nouveau-Brunswick) à 72,7 pour 100 000 au Manitoba. Chez les Inuits du Québec, le taux d'incidence s'élevait à 95 pour 100 000 et chez ceux des trois territoires (Yukon, Nunavut et Territoires du Nord-Ouest), il atteignait 102,2 pour 100 000. Le dépistage au moyen de tests tuberculiques et la recherche des contacts réalisés auprès d'Autochtones âgés de > 30 ans vivant dans des réserves a aussi mis en évidence une prévalence hétérogène de l'infection tuberculeuse, qui a oscillé entre 12 % en Colombie-Britannique et 55 % en Saskatchewan⁸.

La TB chez les jeunes est un phénomène plus répandu dans la population autochtone que dans la population non autochtone née au Canada . En 2004, la proportion de cas de TB chez les Autochtones et chez les non-Autochtones nés au Canada était, respectivement, de 21 % et de 6 %, chez les jeunes âgés de < 15 ans, de 71 % et de 52 % chez les personnes de 15 à 64 ans et de 8 % et de 42 % chez celles de 65 ans et plus.

Personnes nées à l'étranger

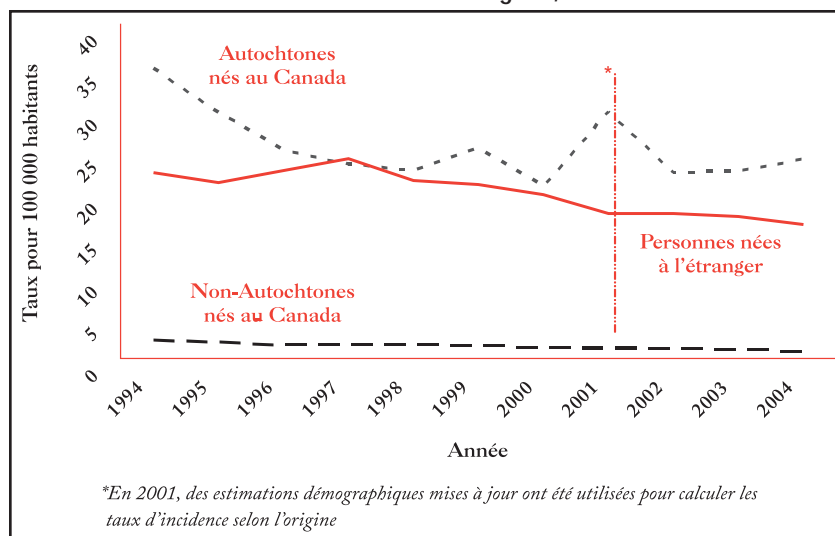
Au cours de la dernière décennie, le Canada a accueilli en moyenne environ 225 000 immigrants par an; de ce nombre, 80 % étaient nés dans des pays qui affichent des taux élevés d'incidence de la TB*. Malgré tout, le nombre de cas déclarés chaque année chez les Canadiens nés à l'étranger n'a pas beaucoup augmenté depuis 1970 (figure 3). Du fait que la population née à l'étranger est plus nombreuse, le taux d'incidence de la maladie a décliné au cours des 10 dernières années pour atteindre 16 pour 100 000 en 2004 (figure 4).

Figure 3.
Nombre de cas de tuberculose selon l'origine au Canada, 1970-2004



* Les pays où l'incidence de la TB est élevée sont définis au Canada comme ceux qui, d'après les estimations de l'OMS, ont 15 cas de TB pulmonaire à frottis positif pour 100 000 ou plus en moyenne sur trois ans (<http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>).

Figure 4.
Taux d'incidence selon l'origine, 1994-2004



Il reste qu'on a observé une hausse significative de la *proportion* de cas de TB chez les résidents nés à l'étranger, qui est passée de 18 % de tous les cas en 1970 à 67 % en 2004 (figure 5). Cet accroissement de la proportion de cas de TB nés à l'étranger, observé au Canada, correspond aux changements survenus dans l'immigration depuis environ 45 ans; en effet, si à l'époque, les immigrants étaient majoritairement issus de pays qui enregistraient des taux de TB comparables aux nôtres, aujourd'hui, ils viennent surtout de pays qui affichent des taux nettement plus élevés (figure 6). Il coïncide aussi avec un allègement important du fardeau de la maladie chez les non-Autochtones nés au Canada (figure 5). Entre 1994 et 2004, la proportion des cas de TB nés à l'étranger était supérieure à 50 % dans les principales provinces d'accueil (Ontario – 82 %, Colombie-Britannique – 68 %, Alberta – 60 %, Québec – 52 %). Au Canada, la plupart des cas de TB nés à l'étranger ont été recensés dans de grandes régions métropolitaines. Ainsi, Toronto, qui a accueilli 42 % de tous les immigrants qui se sont installés au Canada en 2004, a déclaré que 82 des cas de TB étaient nés à l'étranger⁹.

C'est chez les immigrants et les réfugiés qui présentent une infection tuberculeuse latente (ITL) que les risques de survenue de la maladie dans les cinq années qui suivent leur arrivée sont le plus élevés¹⁰⁻¹². Parmi les cas de TB nés à l'étranger qui ont été signalés entre 1994 et 2004 et dont on connaissait la date d'arrivée, 11 % ont été diagnostiqués au cours de l'année, 22 % au cours des deux années et 41 % au cours des cinq années suivant l'arrivée au Canada. Le risque de survenue d'une TB active persiste pendant de nombreuses années après l'arrivée et régresse à un rythme d'environ 10 % par année (figure 7).

Figure 5.
Proportion de cas de tuberculose selon l'origine au Canada, 1970-2004

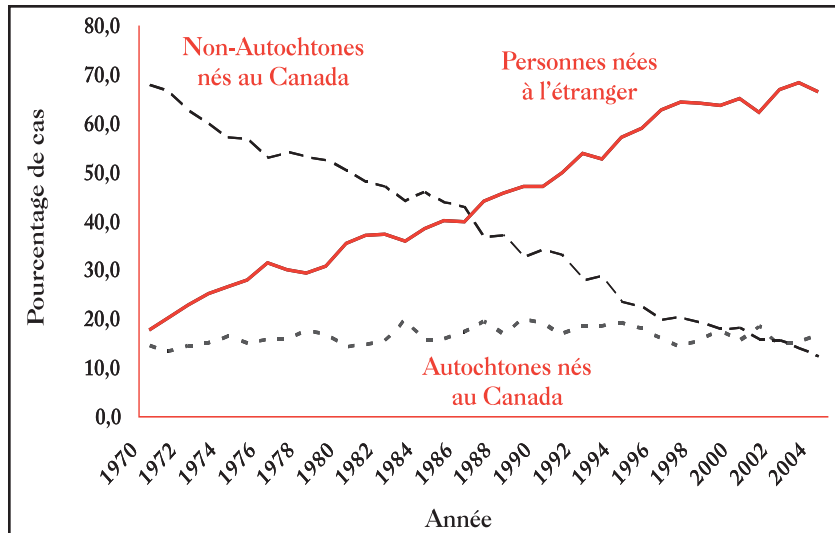


Figure 6.
Cas de TB au Canada qui sont nés à l'étranger, selon la région épidémiologique pour la TB de l'OMS, 1970-2004

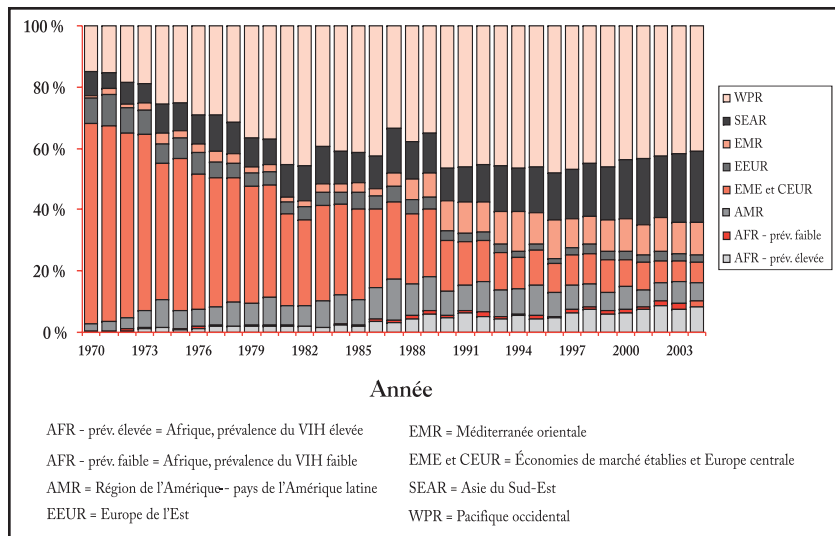
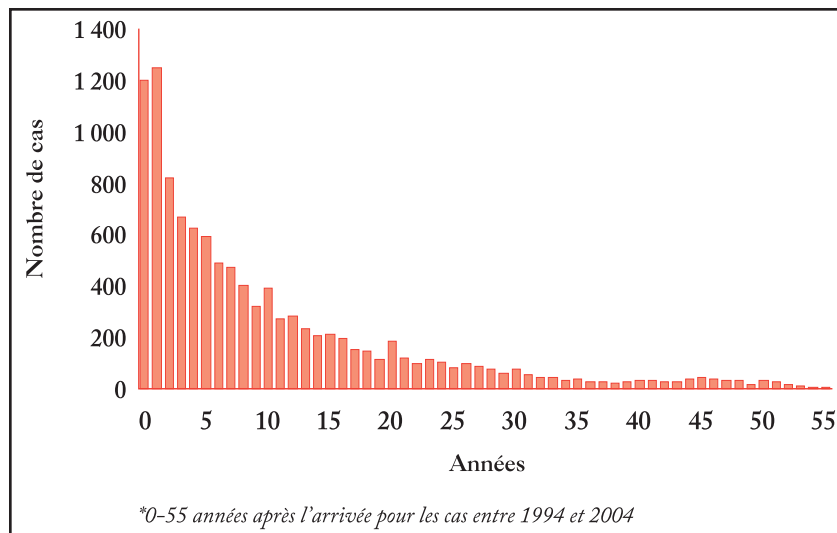


Figure 7.
Cas au Canada qui sont nés à l'étranger : nombre d'années
entre l'arrivée au Canada et le diagnostic*



Non-Autochtones nés au Canada

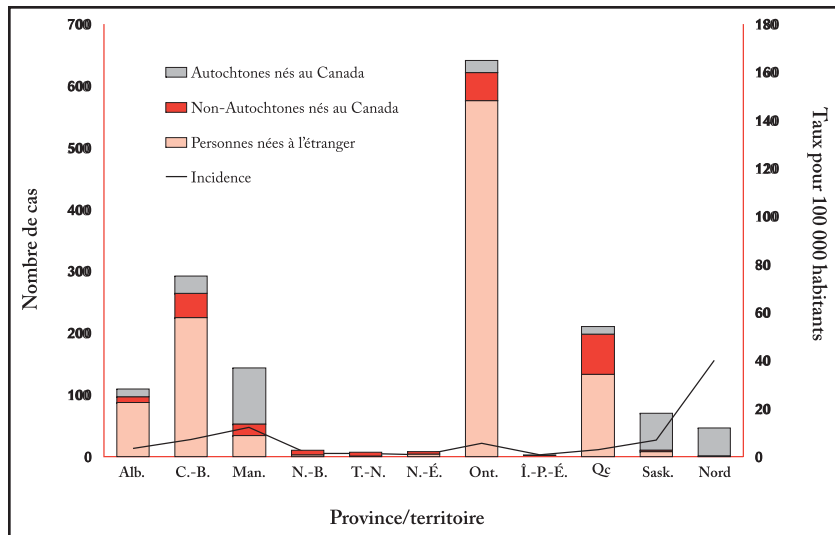
Le nombre de cas déclarés chez les non-Autochtones nés au Canada continue de chuter rapidement. En 2004, le taux d'incidence dans cette population s'élevait à 0,8 pour 100 000.

Distribution géographique

On observe de nettes différences lorsqu'on répartit les cas de TB, non seulement selon l'origine ethnique mais aussi selon la région géographique. Même si le taux national d'incidence de la TB était de 5,0/100 000 en 2004, les taux provinciaux/territoriaux ont varié considérablement, soit de 0,7/100 000 à l'Île-du-Prince-Édouard à 107,8/100 000 au Nunavut. Les trois provinces les plus peuplées (la Colombie-Britannique, l'Ontario et le Québec), qui ensemble représentent 75 % de la population canadienne, comptaient 76 % du nombre total de cas signalés. Dans les provinces de l'Atlantique (le Nouveau-Brunswick, Terre-Neuve-et-Labrador, la Nouvelle-Écosse et l'Île-du-Prince-Édouard), le nombre de cas signalés et les taux d'incidence étaient très faibles, et les cas sont survenus surtout chez les non-Autochtones nés au Canada (figure 8).

Dans les pays industrialisés, la TB est de plus en plus une maladie essentiellement urbaine. En 2004, au Canada, 66 % de tous les cas de TB ont été recensés dans 11 régions métropolitaines de recensement qui comptaient une population de 500 000 habitants ou plus (Calgary, région de Durham [Ontario], Edmonton, Hamilton, Montréal, Ottawa, Peel, Toronto, Vancouver, Winnipeg et région de York [Ontario]).

Figure 8.
Distribution des cas de tuberculose selon l'origine et l'incidence - provinces/territoires, 2004



Distribution selon l'âge et le sexe

Si le nombre de cas signalés et les taux d'incidence ont toujours été plus élevés chez les hommes, l'écart entre les hommes et les femmes a nettement rétréci au cours des dernières années (figure 9). En 2004, le nombre de cas le plus élevé a été signalé chez les personnes de 65 ans et plus, mais les chiffres variaient selon l'origine (figure 10).

Figure 9.
Incidence de la tuberculose selon le sexe au Canada, 1984-2004

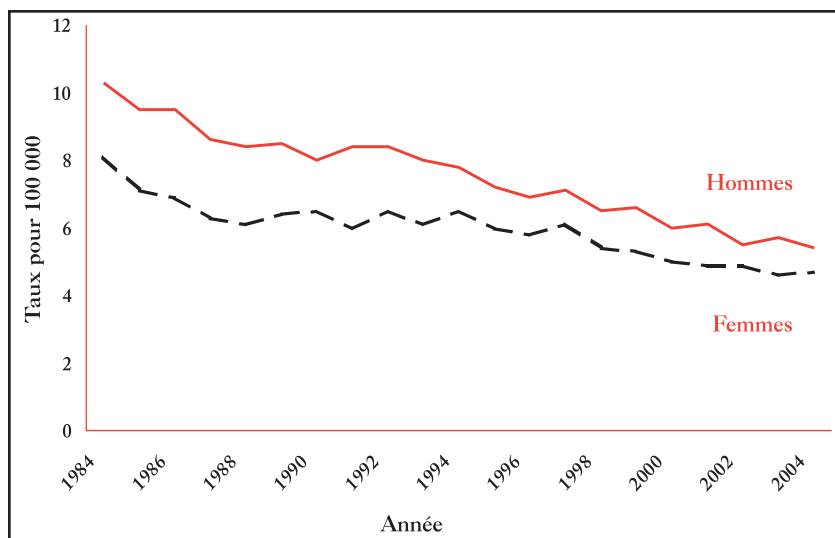
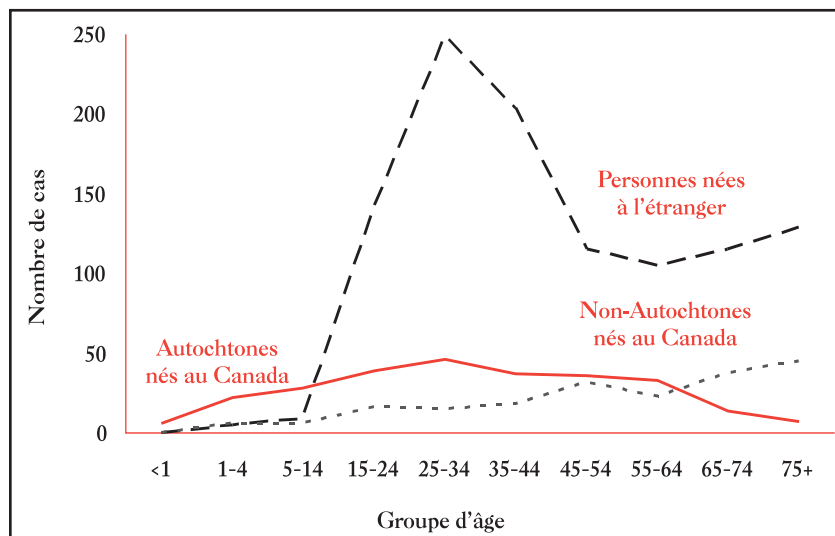


Figure 10.
Cas de tuberculose selon le groupe d'âge et l'origine au Canada, 2004

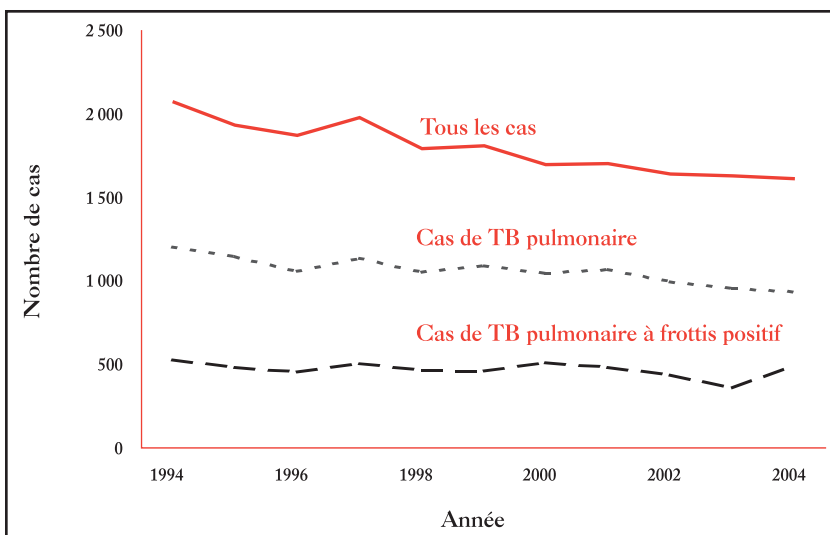


Localisation de la maladie

Globalement, la TB respiratoire (voir l'annexe C, Définition des termes) était le type de TB le plus souvent signalé; elle représentait 70 % des 1 613 cas déclarés en 2004. La proportion des cas de TB variait considérablement selon la localisation de la maladie et l'origine. Ainsi, alors que la TB respiratoire représentait 85 % des cas observés chez les non-Autochtones nés au Canada, cette proportion était nettement plus faible chez les Autochtones nés au Canada (78 %) et les personnes nées à l'étranger (65 %). La TB non respiratoire était plus répandue chez les personnes nées à l'étranger, mais la majorité des cas de primo-infection tuberculeuse sont survenus chez les Autochtones nés au Canada. Les formes plus graves de la maladie, telles que la TB du système nerveux central, étaient rares; elles ne représentaient que 1 % des cas déclarés. De même, les cas diagnostiqués de TB miliaire/disséminée étaient rares; ils représentaient 2 % des cas signalés.

La plupart des cas de TB au Canada (1 305 cas ou 81 % en 2004) sont diagnostiqués par culture. En 2004, 465 des 936 cas de TB pulmonaire déclarés (49 %) étaient à frottis positif, ce qui est indicateur de la forme la plus infectieuse de la maladie. Au cours de la dernière décennie, la proportion de cas déclarés de TB pulmonaire à frottis positif a représenté, en moyenne, environ 30 % de l'ensemble des cas déclarés et 50 % des cas déclarés de TB pulmonaire (figure 11).

Figure 11.
Cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif au Canada, 1994-2004



Méthode de détection

Les trois principales méthodes de détection de la TB sont (1) la reconnaissance des symptômes initiaux, (2) la recherche des contacts et (3) le dépistage. En 2004, la vaste majorité des cas ont été détectés à la lumière des symptômes liés à la localisation de la maladie (75 %). Il reste que la méthode de détection a varié selon l'origine (tableau 1).

Tableau 1.
Origine et principales méthodes de détection
des cas de TB : Canada, 2004

Méthode	Origine (% de cas)		
	Non-Autochtones nés au Canada	Autochtones	Personnes nées à l'étranger
Présentation de symptômes	70	58	83
Dépistage et recherche des contacts	13	27	6
Dépistage chez les immigrants	0	0	4
Autre	11	7	19

Co-infection par *Mycobacterium tuberculosis* et le VIH

L'épidémie d'infection à VIH a eu un impact considérable sur les taux de TB et sur la lutte antituberculeuse dans le monde entier. Selon les estimations, le tiers des 40 millions de personnes vivant avec le VIH/sida, partout dans le monde, sont aussi infectées par *M. tuberculosis*¹³. À l'échelle mondiale, la TB arrive au premier rang des causes de décès chez les personnes infectées par le VIH, étant responsable d'environ le tiers des décès chez les personnes atteintes du sida chaque année¹. Inversement, en 2004, 15 % des personnes décédées de la TB étaient également infectées par le VIH².

Au Canada, on possède encore peu de données sur la prévalence de la co-infection par *M. tuberculosis* et le VIH à l'échelle nationale. Une étude qui a examiné cette interaction à l'aide des données du système national de surveillance du sida a établi que 5,6 % des cas cumulatifs de sida qui avaient été déclarés au Canada entre 1994 et 2003 étaient également atteints de TB. Les deux tiers étaient nés à l'étranger et près du dixième étaient d'origine autochtone¹⁴. À propos des cas de TB diagnostiqués en 1997 et en 1998, une autre étude a montré que 22 % des cas s'étaient soumis à un test de détection du VIH. Parmi ceux dont les résultats des tests étaient connus, la prévalence de l'infection à VIH était de 15 %. Elle était de 3 % pour l'ensemble de la cohorte. Lorsque le statut à l'égard du VIH était connu, les cas de co-infection étaient proportionnellement plus nombreux chez les sujets qui étaient âgés de 15 à 49 ans, de sexe masculin, non-Autochtones nés au Canada, ou étaient atteints de TB pulmonaire et extrapulmonaire et présentaient des facteurs de risque connus à l'égard du VIH^{10,15}. Dans le SCDCT, des 374 cas de TB (23 % de tous les cas de TB) dont le statut à l'égard du VIH a été déclaré en 2004, 38 (10 %) étaient positifs. Les rapports de tests sont probablement biaisés, du fait que les personnes ayant des facteurs de risque préexistants d'infection à VIH sont plus nombreuses à subir des tests. D'après les estimations de l'OMS, 8,7 % des nouveaux cas de TB observés dans la population adulte au Canada étaient aussi infectés par le VIH en 2004².

Résistance aux médicaments

L'émergence de souches pharmacorésistantes du bacille tuberculeux menace les efforts de prévention et de lutte contre la tuberculose partout dans le monde. Une étude effectuée par l'OMS et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICMR) a mis au jour des souches résistantes à des antituberculeux majeurs dans 77 régions géographiques réparties dans 62 pays. Le taux médian de prévalence de la résistance à l'isoniazide, à la rifampicine, à l'éthambutol ou à la streptomycine était de 10,4 % : 10,2 % chez les nouveaux cas et 18,4 % chez les cas déjà traités. Le taux médian de prévalence de la TB multirésistante (TB-MR) était de 1,7 % : 1,1 % chez les nouveaux cas et 7,0 % chez les cas déjà traités¹⁶.

Le Système canadien de surveillance des laboratoires de tuberculose (SCSLT) a découvert que 12,4 % (168) des isolats de *M. tuberculosis* étaient résistants à au moins un antituberculeux majeur (isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide ou streptomycine) en 2004. La résistance à l'isoniazide a été signalée dans 100 cas (7,4 %), et la multirésistance, dans 12 cas (0,9 %). De

plus, l'Alberta, la Colombie-Britannique, le Manitoba et l'Ontario ont signalé des isolats qui présentaient d'autres profils de multirésistance. Six provinces et territoires (Terre-Neuve-et-Labrador, Territoires du Nord-Ouest, Nouvelle-Écosse, Nunavut, Île-du-Prince-Édouard et Yukon) ont indiqué que tous les isolats analysés étaient sensibles aux antituberculeux majeurs. Aucune hausse significative du taux de pharmacorésistance n'a été observée depuis la mise en œuvre de ce système de déclaration en 1998¹⁷.

Le SCDCT possède non seulement des renseignements analogues sur la résistance aux antituberculeux, mais aussi des données épidémiologiques. En 2004, 5 % de l'ensemble des cas signalés et 7 % des cas nés à l'étranger étaient résistants à un antituberculeux majeur. Les cas nés à l'étranger étaient en général 6 fois plus nombreux à être résistants et 10 fois plus à risque d'avoir une TB-MR que les cas nés au Canada (1997-2004). Toutes les études canadiennes antérieures ont montré que le fait d'être né à l'étranger était un facteur important associé à la pharmacorésistance^{10,18-23}.

La résistance acquise au cours du traitement est un phénomène rare au Canada. Entre 1997 et 2004, moins de 1 % de tous les cas signalés présentaient une pharmacorésistance acquise; 73 % de ces cas étaient résistants à l'isoniazide.

La TB ultrarésistante (TB-UR) est une TB-MR qui est également résistante à toutes les fluoroquinolones et à au moins trois antituberculeux mineurs injectables (capréomycine, kanamycine et amikacine). La Section de la lutte antituberculeuse, Agence de la santé publique du Canada, a commencé à recueillir de l'information sur la résistance aux antituberculeux mineurs pour tous les isolats de TB-MR en 2006. Les rapports futurs du SCSLT contiendront des données sur l'ampleur du phénomène de la TB-UR au Canada.

Résultats du traitement

Le résultat du traitement a été signalé en 2005 pour 1 284 des 1 613 cas diagnostiqués en 2004. La majorité des cas dont le résultat du traitement était connu étaient classés comme étant guéris ou comme ayant terminé leur traitement (973 cas, 76 %).

Le régime thérapeutique a été mené à terme chez 632 cas, parmi lesquels 83 % ont reçu trois antituberculeux ou plus. Au total, 55 % des personnes ont suivi une thérapie sous observation directe (TOD); 40 % se sont administrés elles-mêmes leurs médicaments. La méthode de traitement de 5 % des cas n'était pas connue. Aucune différence significative sur le plan des résultats du traitement n'a été observée entre les sujets en TOD et les sujets en auto-traitement. Cela tient peut-être à l'utilisation sélective de l'auto-traitement chez les patients qui observent de plus près le traitement.

L'Agence de la santé publique fournit annuellement des données sur les résultats à l'OMS, l'accent étant mis sur les cas de TB pulmonaire à frottis positif et sur le résultat du traitement de ces cas selon la principale modalité de traitement (p. ex. TOD ou non-TOD). Au nombre des objectifs globaux de lutte antituberculeuse que l'OMS s'est fixé pour 2015 figurent la détection de 70 % de tous les cas de TB pulmonaire à frottis positif et une guérison ou un traitement terminé dans 85 % de ces cas. En 2003, l'OMS a rajusté son

processus de déclaration pour inclure les cas de TB pulmonaire confirmés en laboratoire, dans les pays qui font appel systématiquement à la culture ou à d'autres méthodes d'analyse en laboratoire. En ce qui concerne les cas dont le traitement a débuté entre 1997 et 2004, le taux moyen de guérison/d'achèvement du traitement pour le Canada était de 79 %.

Parmi les 1 284 cas dont on connaissait le résultat du traitement, 139 (11 %) sont décédés pendant le traitement. La TB était la cause initiale du décès dans 27 cas (20 %). Elle a contribué au décès, sans en être la cause initiale, dans 55 cas (40 %).

Perspectives offertes par l'épidémiologie moléculaire

Ces dernières années, l'idée de combiner les données épidémiologiques et les données tirées du génotypage moléculaire des isolats de *M. tuberculosis* a donné naissance à la discipline appelée épidémiologie moléculaire. Comme la période d'incubation qui sépare l'acquisition de l'infection tuberculeuse de l'apparition de la TB active peut varier de quelques semaines à quelques décennies, le recours au génotypage moléculaire pour établir les modes de transmission s'est avéré un moyen efficace d'aborder des questions épidémiologiques qui ne relèvent pas de l'enquête épidémiologique classique. Les méthodes sont exposées au chapitre 2, Les normes pour les laboratoires de mycobactériologie : services et politiques; la présente section offre pour sa part une description de certaines leçons épidémiologiques tirées du génotypage de *M. tuberculosis* pratiqué dans deux cadres canadiens : (1) des groupes de recherche intéressés par des questions épidémiologiques précises et (2) des laboratoires provinciaux et le Laboratoire national de microbiologie, à Winnipeg, cherchant à obtenir des réponses à des questions précises concernant la prise en charge de patients et la gestion d'éclousions.

Le typage moléculaire a beaucoup facilité l'identification d'isolats identiques ou quasi identiques (appelés grappes) dans des régions ou des populations données. On peut procéder à des déductions au sujet de la transmission en rattachant cette information aux données fournies par l'épidémiologie classique. Deux études sur la TB chez les Inuits montrent des agrégats importants de cas associés à une transmission récente probable. Une des études a mis en évidence un seul cas de transmission d'un village à l'autre²⁶, alors que l'autre a montré que la transmission d'un village à l'autre était un phénomène étonnamment répandu²⁴⁻²⁵. Ces constats indiquent qu'il y a lieu d'adapter les efforts optimaux de lutte antituberculeuse aux tendances locales relatives à la transmission.

Des études en population ont été réalisées à Montréal, à Vancouver, en Alberta et dans l'Ouest canadien dans le but de tenter d'établir quelle proportion des cas de TB dans la collectivité est attribuable à des chaînes de transmission. À Montréal, seulement 4 à 18 % des cas étaient associés à une transmission récente, selon les critères utilisés pour apparier les types moléculaires²⁶. Il a toutefois été prouvé que la maladie continuait de se propager dans la collectivité haïtienne, ce qui donne à penser qu'il y aurait lieu de cibler davantage ce groupe²⁷. Il ressort des activités de typage moléculaire pratiquées dans l'agglomération urbaine de Vancouver qu'environ 12 % des cas étaient liés à une transmission récente²⁸. L'épidémiologie classique n'a permis d'identifier que 8 % des grappes. Selon

cette étude, les facteurs de risque liés à l'appartenance à une grappe moléculaire étaient les suivants : le fait d'être un Autochtone de moins de 60 ans, le fait d'être un non-Autochtone né au Canada de plus de 60 ans et l'injection de drogues. Là encore, on a observé une transmission limitée dans certains sous-groupes à haut risque qui gagneraient sans doute à faire l'objet d'efforts de surveillance et de recherche de contacts plus intenses. Comme ces études ont montré que la majorité de cas découlent d'une réactivation du bacille, il faudrait vraisemblablement orienter les interventions vers les personnes présentant une ITL si l'on veut obtenir une baisse générale des taux de la maladie.

Dans une étude en population portant sur les cas de TB observés en Alberta sur une période de 5 ans, la concentration des cas et l'indice de transmission étaient le plus élevés chez les Indiens inscrits et le plus faibles chez les personnes nées à l'étranger, même si le nombre de cas était le plus important dans ce dernier groupe²⁹. Une étude réalisée dans quatre provinces de l'Ouest a mis en évidence des tendances analogues sur le plan de la concentration des cas³⁰. Il ressort d'une analyse multidimensionnelle que l'origine autochtone, le fait d'avoir vécu dans un refuge au cours de la dernière année et la co-infection TB/VIH étaient des facteurs de risque de concentration des cas. Là encore, le typage moléculaire permet de détecter la transmission probable, de sorte que les programmes de lutte antituberculeuse peuvent affecter leurs ressources en fonction de ces analyses.

Conclusions

Malgré la baisse continue du taux d'incidence et du nombre de cas de TB au Canada, la concentration des cas dans des groupes définis par leur région géographique et leurs caractéristiques démographiques soulève de nouveaux problèmes dont il faut tenir compte dans les stratégies de prévention, de lutte et d'élimination, tant à l'échelle nationale qu'au niveau des provinces et territoires. La proportion élevée des cas de TB chez les personnes nées à l'étranger et l'ampleur du phénomène de la pharmacorésistance dans cette population appellent une intensification des efforts de lutte contre la maladie à l'échelle mondiale, une surveillance accrue de la maladie chez les immigrants et les réfugiés et le traitement ciblé de l'ITL. À mesure que cette population vieillit, le fardeau de la maladie peut s'alourdir.

De même, étant donné la baisse limitée de l'incidence de la TB dans les populations autochtones du Canada, surtout dans les provinces des Prairies et les territoires, il faudra consacrer plus d'énergie et de ressources à la lutte contre la maladie, qui demeure à des niveaux inacceptables. La Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits a dispensé des services de santé connexes, y compris des programmes de lutte antituberculeuse, aux personnes vivant dans des réserves. Comme la responsabilité à l'égard de ce genre d'activités est graduellement transférée à chacune des communautés autochtones, il est essentiel que les diverses autorités qui s'occupent des populations autochtones mobiles mènent et coordonnent des activités de lutte antituberculeuse.

Le typage moléculaire a aidé à confirmer que la plupart des cas de TB au Canada semblent attribuables à une réactivation de la maladie. Toutefois, les études ont clairement montré que la maladie continue de se propager dans certaines

collectivités, où des mesures plus intensives de lutte antituberculeuse pourraient s'avérer relativement utiles dans l'immédiat^{31,32}.

Enfin, la propagation du VIH dans les groupes à haut risque d'infection par *M. tuberculosis* est considéré comme une véritable menace pour la lutte antituberculeuse au Canada. Afin d'évaluer correctement l'ampleur de la co-infection TB-VIH au Canada et de veiller à ce qu'un traitement efficace et des programmes appropriés de soins et de prévention soient offerts, il est impératif d'intensifier le dépistage et la déclaration des cas.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le personnel des programmes provinciaux et territoriaux de lutte antituberculeuse de leur participation au Système canadien de déclaration des cas de tuberculose. Ils sont aussi reconnaissants envers le personnel des laboratoires provinciaux et nationaux de leur contribution au Réseau technique canadien des laboratoires de tuberculose.

Références

1. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163:1009-21.
2. World Health Organization. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2006*. Geneva: World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.362).
3. Division de la lutte antituberculeuse. Compte rendu de la Conférence nationale de concertation sur la tuberculose du 3 au 5 décembre 1997, *CCDR* 1998;24(S2).
4. Stop TB Partnership and World Health Organization. *Global Plan to Stop TB 2006-2015*. Geneva: World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35).
5. Enarson DA. Tuberculosis in Aborigines in Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;2:S16-S22.
6. Waldram JB, Herring DA, Young TK. Contact with Europeans and infectious diseases. In: *Aboriginal health in Canada*. Toronto: University of Toronto Press Incorporated, 1995;43-64.
7. Statistique Canada, *Projections des populations autochtones, Canada, provinces et territoires : 2001 à 2017*. Statistique Canada, Division de la démographie, juin 2005.
8. Clark M, Riben P et Groupe de travail sur la tuberculose de la DGSPNI. *La tuberculose dans les communautés des Premières nations, 1999*. Ottawa, Ministère des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada; 1999. URL: http://www.hc-sc.gc.ca/fnih-spni/pubs/tuberculos/1999_commun/index_f.html.

9. Citoyenneté et de l'Immigration. Faits et chiffres 2004. Aperçu de l'immigration : Résidents permanents. Ottawa: Citoyenneté et de l'Immigration, 2005. URL: <http://www.cic.gc.ca/francais/pub/faits2004/permanents/18.html>.
10. Long R, Sutherland K, Kunimoto D, et al. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in Alberta, Canada, 1989-1998: identification of high-risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002(6)7):615-21.
11. McKenna MT, McCray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. *N Engl J Med* 1995;332:1071-76.
12. Codecasa LR, Porretta AD, Gori A, et al. Tuberculosis among immigrants from developing countries in the province of Milan, 1993-1996. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:589-95.
13. World Health Organization. *Frequently asked questions about TB and HIV*. Geneva: WHO, 2006 [cited 2006 Apr 7]. URL: <<http://www.who.int/tb/hiv/faq/en/>>.
14. Geduld J, Archibald C. TB among reported AIDS cases in Canada: 1994 to 2003. Unpublished data.
15. Harris T, Panaro L, Phypers M, Choudhri Y, Archibald CP. HIV testing among Canadian tuberculosis cases from 1997 to 1998. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006;17(3):165-168.
16. World Health Organization. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/TUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, report no. 3*. WHO/HTM/TB/2004.343.10-1-2004. Geneva, Switzerland.
17. *La tuberculose: La résistance aux antituberculeux au Canada, 2004*. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada. URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/tbdr04/index_f.html>.
18. Division de la lutte antituberculeuse. Agence de la santé publique du Canada. La tuberculose pharmacorésistante chez les Canadiens nés à l'étranger. *RMTC* 2005; 31(4) :4446-52.
19. Long R, Manfreda J, Mendella L, et al. Antituberculosis drug resistance in Manitoba from 1980-1989. *Can Med Assoc J* 1993;148(9):1489-95.
20. Rivest P, Tannenbaum T, Bedard L. Epidemiology of tuberculosis in Montreal. *Can Med Assoc J* 1998;158(5):605-609.
21. Long R, Fanning EA, Cowie RL, et al. Antituberculosis drug resistance in western Canada (1993 to 1994). *Can Respir J* 1997; 4(2):71-5.

22. Long R, Chui L, Kakulphimp J, et al. Postsanatorium pattern of anti-tuberculosis drug resistance in the Canadian-born population of Western Canada: effect of outpatient care and immigration. *Am J Epidemiol* 2001;153(9):903-11.
23. Hersi A, Elwood K, Cowie R, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Alberta and British Columbia, 1989 to 1998. *Can Respir J* 1999;6(2):155-60.
24. Kunimoto D, Chedore P, Allen R, et al. Investigation of tuberculosis transmission in Canadian Arctic Inuit communities using DNA fingerprinting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:642-47.
25. Nguyen D, Proulx JF, Westley J, et al. Tuberculosis in the Inuit community of Quebec, Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1353-57.
26. Kulaga S, Behr M, Musana K, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Montreal. *Can Med Assoc J* 2002;167:353-54.
27. Kulaga S, Behr M, Nguyen D, et al. Diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in an immigrant population: evidence against a founder effect. *Am J Epidemiol* 2004;159:507-13.
28. Hernandez-Garduno E, Kunimoto D, Wang L, et al. Predictors of clustering of tuberculosis in Greater Vancouver: a molecular epidemiologic study. *Can Med Assoc J* 2002;167:349-52.
29. Kunimoto D, Sutherland K, Wooldrage K, et al. Transmission characteristics of tuberculosis in the foreign-born and the Canadian-born populations of Alberta, Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1213-20.
30. FitzGerald JM, Fanning A, Hoepfner V, et al. The molecular epidemiology of tuberculosis in western Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:132-38.

Les normes pour les laboratoires de mycobactériologie : services et politiques

Table des matières

Mycobactériologie	21
Services de laboratoire	21
Réception et transport des échantillons	21
Biosécurité	22
Digestion, décontamination et concentration des échantillons	23
Frottis et microscopie	23
Culture des mycobactéries	24
Tests d'amplification des acides nucléiques	25
Tests maison d'amplification par la polymérase (PCR)	26
Identification des espèces de mycobactéries	26
Détection de <i>Mycobacterium leprae</i>	27
Génotypage de <i>M. tuberculosis</i>	27
Épreuves de sensibilité aux antituberculeux	29
Concentrations sériques de médicaments	31
Tests de libération d'interféron-gamma (TLIG)	31
Vérification de la qualité et de la compétence	32
Critères pour la présentation de rapports et délais d'exécution	32

Table des matières

Normes progressistes pour l'avenir du laboratoire moderne de mycobactériologie	33
Principes directeurs	33
Critères d'amélioration des services des laboratoires de TB	34
Références	36

Mycobactériologie

Le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) est un groupe génétiquement apparenté qui englobe actuellement *M. tuberculosis* (y compris *M. tuberculosis* ssp. *canetti*), *M. bovis*, la souche BCG de *M. bovis*, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. microti* et *M. pinnipedii*. Toutes ces espèces, sauf la souche BCG de *M. bovis*, sont incluses dans la définition canadienne de cas de tuberculose (TB) (voir l'annexe B). Comme les espèces ont des hôtes de prédilection différents, l'identification de l'espèce peut aider à clarifier le tableau épidémiologique (voir le chapitre 1, L'épidémiologie de la tuberculose au Canada).

En général, le CMTB a une dose infectante de 1 à 10 bacilles et se transmet par voie aérienne. Il se présente à la microscopie sous la forme de bacilles acido-alcoolo-résistants et se distingue par la formation de bâtonnets fins incurvés en milieu liquide. Toutefois, comme d'autres membres du genre peuvent présenter cette caractéristique, les laboratoires devraient utiliser avec prudence la morphologie cellulaire à des fins d'identification. De nouvelles méthodes de détection ont vu le jour récemment, telles que les tests d'amplification des acides nucléiques et les sondes d'acide nucléique. La plupart des laboratoires de mycobactériologie y ont recours pour identifier rapidement le CMTB dans les échantillons cliniques traités et les cultures.

Le présent chapitre décrit les services généraux offerts par un laboratoire de mycobactériologie et met l'accent sur l'importance de disposer de techniques de pointe qui permettent d'obtenir des résultats rapidement, sur les méthodes de déclaration de cas et la régionalisation des services. Il y est également question du rôle des services de laboratoire sur le plan de la formation, de la prise de décisions et des politiques de lutte antituberculeuse. Enfin, une section sur les normes pour le laboratoire futur de mycobactériologie traite de l'évaluation de la capacité, des ressources et des coûts.

Services de laboratoire

Réception et transport des échantillons

Il faut emballer soigneusement les échantillons avant de les expédier au laboratoire. La plupart des échantillons soumis pour une culture mycobactérienne proviennent de l'appareil respiratoire, mais des tissus, des liquides organiques stériles, de l'urine et des produits d'aspiration gastrique sont aussi couramment envoyés (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active). Si un laboratoire ne dispose pas des installations pour le traitement des échantillons, ceux-ci devraient être expédiés à un laboratoire équipé pour le faire. Ils devraient être envoyés sans tarder – dans les 24 heures qui suivent leur prélèvement – de façon à éviter la prolifération d'autres micro-organismes.

Les laboratoires sont tenus de respecter la *Loi* et le *Règlement sur le transport des marchandises dangereuses* (TMD) (Canada) <<http://www.tc.gc.ca/lois-reglements/GENERALE/T/tmd/menu.htm>> lorsqu'ils expédient des échantillons cliniques ou des cultures vers un autre laboratoire. Cette loi est administrée par Transports Canada et définit les exigences en matière

d'étiquetage, d'emballage et de documentation qui doivent être respectées lors de l'expédition de substances infectieuses, notamment des échantillons diagnostiques, à l'intérieur du Canada. En plus de satisfaire à toutes les exigences de la Loi, le laboratoire de réception doit être capable d'accepter et de traiter les échantillons reçus*. Le colis devrait être accompagné d'une demande d'analyse. Celle-ci devrait renfermer au moins les renseignements suivants : le code d'identification unique (identifiant le patient ou le laboratoire d'origine), la date de prélèvement/sous-culture, le type d'échantillon et le site de prélèvement, le test demandé et le médecin demandeur. Tous les types d'échantillons cliniques sont potentiellement contagieux et doivent donc être manipulés adéquatement et être transportés conformément à la *Loi* et au *Règlement sur le transport des marchandises dangereuses* (TMD) (Canada).

Biosécurité

Par rapport à l'ensemble de la population, le personnel de laboratoire risque trois à neuf fois plus de contracter une infection tuberculeuse latente^{1,2}. Le respect des pratiques de biosécurité décrites dans les *Lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire* et d'autres normes régissant la manipulation des cultures de CMTB est essentiel²⁻⁵.

- La préparation des frottis et des cultures primaires peut être effectuée dans un environnement physique de niveau de confinement 2 (NC2) en utilisant des pratiques opérationnelles NC3, alors que la manipulation des cultures positives doit être effectuée conformément aux exigences physiques et opérationnelles de niveau 3*.
- Une enceinte de sécurité biologique devrait être utilisée pour toutes les manipulations (échantillons cliniques et cultures)*.
- Les centrifugeuses devraient pouvoir contenir les aérosols en étant équipées de godets avec couvercles étanches.
- Il est fortement recommandé que le matériel soit fixé sur des lames de façon à ne plus être viable, ce qui doit être démontré par des tests maison^{6,7}.
- Tout le matériel du groupe de risque 3 qui quitte la zone NC3 pour être expédié dans un autre laboratoire devrait être confiné conformément au *Règlement sur le transport des marchandises dangereuses*.
- Tout le matériel du groupe de risque 3 devrait être jugé « non viable » avant d'être traité en milieu NC2⁷. Cela s'applique en particulier au travail moléculaire effectué sur toutes les biomolécules extraites d'échantillons⁷.
- Le CMTB est connu pour être résistant à de nombreux désinfectants. Les désinfectants les plus efficaces contre les mycobactéries sont les

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

composés phénoliques, le glutaraldéhyde et le formaldéhyde (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active).

- Il incombe au superviseur du laboratoire, de concert avec l'agent de biosécurité, d'offrir un programme de formation structuré avec des modes opératoires normalisés (MON) qui respectent à la lettre les lignes directrices en matière de sécurité. Un programme officiel de surveillance médicale devrait être en place pour surveiller le test cutané à la tuberculine (TCT) et l'état de santé de tous les employés^{2,4,8}. Il faut consigner tous les échecs touchant la biosécurité et passer en revue les incidents afin d'empêcher qu'ils ne se reproduisent.

Digestion, décontamination et concentration des échantillons

Pour digérer, décontaminer et concentrer un échantillon clinique, on utilise couramment la méthode établie NALC-NaOH⁹. La concentration de la solution de NALC est critique, car une forte concentration peut produire un moins grand nombre de mycobactéries, alors qu'une faible concentration peut permettre une prolifération de contaminants dans la culture. La durée d'exposition joue également un rôle capital dans la viabilité du micro-organisme⁹. Ces deux facteurs doivent être pris en considération et le laboratoire doit élaborer un protocole à partir des dernières informations disponibles dans les articles publiés et les études de vérification effectuées à l'interne.

- Pour obtenir de l'information sur le prélèvement des échantillons, prière de se reporter au chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active. Pour tous les concentrés d'échantillons, on devrait préparer un frottis pour la détection de bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR) au microscope et il faut en inoculer une partie en milieux liquide et solide.
- Des mesures devraient être prises pour éliminer la contamination croisée en laboratoire durant le traitement des échantillons.
- Il faut avoir accès à des services de génotypage pour confirmer ou écarter une possible contamination croisée en laboratoire.

Frottis et microscopie

Pour le diagnostic précoce et rapide de la TB, les laboratoires continuent de faire appel au frottis classique pour la détection des BAAR. Afin d'obtenir rapidement les résultats, certains laboratoires effectuent un « frottis direct » à partir d'échantillons, sans digestion, décontamination ni concentration. Les frottis directs sont à éviter à cause de leur manque inhérent de sensibilité. Si des frottis directs sont effectués, le résultat devrait toujours être considéré comme préliminaire avant le transfert de l'échantillon vers un laboratoire spécialisé où un frottis concentré (plus sensible) peut être effectué à des fins de confirmation. En général, les frottis ont un degré de sensibilité de 22 à 65 %¹⁰. Un minimum de 5 000 à 10 000 bacilles/mL sont nécessaires pour qu'un échantillon concentré d'expectorations soit considéré comme positif au frottis, tandis qu'une culture

peut détecter une charge bacillaire d'à peine 10 bacilles/mL¹¹. Les lignes directrices qui suivent devraient être suivies^{5,12-16}.

- L'American Thoracic Society (ATS), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des É.-U., la Société canadienne de thoracologie et l'Agence de la santé publique du Canada recommandent que les laboratoires qui n'effectuent pas au moins 10 frottis de BAAR/semaine transmettent leurs échantillons à un autre laboratoire.
- Les laboratoires de mycobactériologie qui effectuent > 10 frottis/semaine devraient inclure des lames témoins positives et négatives pour les échantillons reçus et chaque nouveau lot de colorants préparés aux fins du contrôle de la qualité.
- Les lames devraient être colorées individuellement afin de prévenir la contamination croisée.
- La coloration par un fluorochrome devrait être la méthode principale de détection des BAAR¹³. Tous les frottis positifs devraient être confirmés par une coloration à la fuschine phénatée ou la lecture par un autre employé qualifié.
- Aux fins du contrôle de la qualité, 10 % des lames négatives devraient être examinées par un deuxième employé qualifié.
- Il faut interpréter les frottis avec prudence. Les BAAR observés peuvent appartenir au CMTB, être des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) ou, ce qui est plus rare, des micro-organismes non mycobactériens tels que *Nocardia* et les actinomycètes, qui peuvent être faiblement résistants à l'acide.
- Les résultats des frottis devraient être communiqués dans les 24 heures suivant la réception de l'échantillon.
- Les résultats des frottis doivent être consignés suivant un système établi de classement (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active).
- Des lames négatives devraient être conservées jusqu'à l'envoi du rapport final de la culture.
- Toutes les lames positives devraient être conservées pendant au moins 1 an.

Culture des mycobactéries

Pour le diagnostic en laboratoire, il est fortement recommandé d'utiliser la culture considérée comme la méthode de référence pour l'établissement d'un diagnostic positif⁵. Comme il est indiqué dans la section sur la digestion, la décontamination et la concentration, au moins un milieu solide et un milieu liquide doivent être inoculés pour la culture de BAAR⁵.

- On devrait surveiller les bouillons et les milieux solides pendant au moins 6 et 8 semaines, respectivement, avant d'indiquer que la culture est négative.
- La contamination d'une culture positive de BAAR en milieu liquide devrait être vérifiée par un contrôle de stérilité sur gélose au sang, et on peut déterminer la composition d'une population mixte d'espèces par une sous-culture sur milieu Middlebrook.
- Il est recommandé de soumettre à nouveau un ou plusieurs échantillons lorsqu'un frottis est positif mais que la culture est négative.
- On devrait utiliser une méthode rapide (p. ex. sondes génétiques) pour confirmer qu'une culture positive contient bien le CMTB.
- Le laboratoire devrait conserver toutes les cultures pendant au moins 1 an.

Il importe de rappeler que les cultures peuvent donner parfois des résultats faussement positifs, en grande partie à cause de la contamination croisée à l'intérieur du laboratoire^{17,18}. Un résultat positif après une seule culture, en particulier après une longue période de détection ou s'il n'y a que quelques colonies et que le degré de suspicion clinique est faible, devrait évoquer la possibilité d'une culture faussement positive. Le laboratoire qui a effectué cette culture devrait pousser plus loin l'investigation, en procédant idéalement à une analyse de l'ADN de l'isolat et de tout autre isolat détecté à l'intérieur de la même période.

Tests d'amplification des acides nucléiques

Des frottis positifs peuvent faire l'objet d'un test d'amplification. Les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN), qui amplifient des séquences cibles de l'ADN ou de l'ARN de *M. tuberculosis*, sont complexes et coûteux mais comportent plusieurs avantages appréciables^{19,20}. Ils sont rapides, ont un excellent degré de spécificité et donnent des résultats en l'espace de 3 à 24 heures. En outre, ils sont plus sensibles que les frottis pour la recherche de BAAR, bien qu'ils soient moins sensibles que les cultures du bacille tuberculeux. Leur emploi est actuellement recommandé pour les échantillons de sécrétions respiratoires qui sont positifs au frottis, mais ils peuvent être utilisés, sur demande spéciale, pour d'autres échantillons (p. ex. liquide céphalorachidien).

On devrait surveiller les taux de faux positifs et de faux négatifs, car ils peuvent être très élevés si l'on ne veille pas soigneusement à ce qu'une technique adéquate soit utilisée par du personnel de laboratoire bien formé et encadré.

- Lorsque le test est utilisé pour des sécrétions respiratoires, il est recommandé de ne prendre que des échantillons traités et concentrés.
- Les résultats peuvent être « indéterminés » à cause de la présence d'inhibiteurs dans l'échantillon ou d'une très faible charge bacillaire. Le test peut être répété sur l'échantillon original et, si le résultat est toujours indéterminé, un nouvel échantillon peut être obtenu pour un nouveau TAAN.

- Les TAAN devraient être effectués sur des échantillons provenant de patients non traités. Ils ne devraient pas être utilisés pour évaluer la réponse au traitement.
- Les résultats devraient être communiqués dans les 24 heures. Pour plus d'information sur ces tests, prière de se reporter au chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active.

Tests maison d'amplification par la polymérase (PCR)

Les premières études sur l'emploi des TAAN pour la détection du CMTB ont été effectuées par des laboratoires de recherche au moyen de trousse PCR « maison » ciblant l'élément IS6110 du génome du CMTB²¹. Ces tests sont moins coûteux mais moins reproductibles; ils ne sont pas standardisés et demandent une grande expertise technique. Ces méthodes peuvent servir à la détection du CMTB dans des échantillons qu'il n'est pas recommandé de tester avec une trousse commerciale, telle que les blocs de tissu fixés au formol.

En plus des résultats, il convient d'indiquer dans le rapport les limites analytiques de ces tests (p. ex. limites de sensibilité et du traitement). Par exemple, une dénégation de responsabilité devrait être jointe au rapport : « *La sensibilité du test PCR maison n'est pas bien établie, et un résultat négatif à la PCR n'exclut pas la possibilité d'une infection. Il existe de nombreux facteurs documentés qui peuvent altérer la sensibilité de cette PCR, notamment la dégradation de l'ADN dans le matériel conservé, une quantité insuffisante de matériel extrait ou le prélèvement inadéquat d'un échantillon* »^{22,23}. De nouvelles méthodes de détection faisant appel à la PCR en temps réel ou à la détection de polymorphismes d'un seul nucléotide sont en train d'être évaluées.

Identification des espèces de mycobactéries

L'identification des mycobactéries basée sur les caractéristiques biochimiques ou physiques demande beaucoup de main-d'œuvre, prend du temps et est souvent limitée^{24,25}. Les méthodes s'appuyant sur le séquençage de cibles moléculaires, tels que l'ARNr 16S, fournissent rapidement des données concises et tangibles et peuvent être utilisées même en l'absence de prolifération bactérienne. Il est nécessaire d'identifier rapidement et précisément l'espèce pour les études épidémiologiques et l'établissement des profils généraux de sensibilité aux antimicrobiens.

Pour ces raisons, les laboratoires de mycobactériologie qui effectuent des épreuves de sensibilité devraient distinguer *M. tuberculosis* de *M. bovis* et de la souche BCG de *M. bovis* à cause de la résistance intrinsèque des deux derniers micro-organismes au pyrazinamide et de l'impact sur le retraçage épidémiologique. Au nombre des méthodes moléculaires actuelles servant à différencier le CMTB figurent l'analyse des polymorphismes du gène *gyrB*²⁶, l'étude des régions de différence^{27,28} et le spoligotypage²⁹.

Des critères similaires utilisés pour l'identification du CMTB devraient être employés pour les espèces de MNT. Dans les laboratoires de niveaux II et III qui peuvent effectuer des tests d'identification du CMTB et d'autres mycobactéries

non tuberculeuses, l'identification du complexe *M. avium*, de *M. kansasii* et de *M. goodii* peut se faire au moyen de trousse AccuProbe (GenProbe); d'autres mycobactéries peuvent être identifiées par des cibles de séquençage moléculaire telles que le gène de l'ARNr 16S^{24,25,30}.

- Lors de l'analyse de séquence, il est recommandé d'examiner les deux brins de l'amorce amplifiés pour détecter les substitutions de nucléotides.
- Aux fins du contrôle de qualité des données sur la séquence, la séquence de référence doit être constamment utilisée dans la méthode d'analyse.
- L'identification par culture devrait être effectuée avant que d'autres tests, notamment des épreuves de sensibilité, ne soient réalisés afin que les résultats soient bien interprétés.

Si le complexe *M. tuberculosis* est identifié en culture, le résultat doit être communiqué dans les 21 jours qui suivent la réception de l'échantillon^{2,13}. Ce délai varie cependant selon le rythme de croissance du micro-organisme. L'identification par culture devrait faire appel à des techniques de pointe rapides comme les sondes d'ADN ou des techniques moléculaires. Si l'on ne dispose pas de telles ressources, les cultures doivent être envoyées à un laboratoire de référence pour l'identification des mycobactéries³¹. Les éléments suivants devraient être consignés dans le rapport²⁵ :

- la méthode phénotypique/génotypique utilisée;
- la cible génétique et les nucléotides analysés;
- les séquences de référence ou les bases de données sur les séquences employées.

Détection de *Mycobacterium leprae*

Le diagnostic de la lèpre repose normalement sur la coloration d'échantillons pour la mise en évidence de bacilles acido-alcool-résistants dans le bon contexte clinique en association avec les observations histopathologiques caractéristiques³². Comme le micro-organisme ne peut être cultivé et qu'il n'existe pas actuellement de tests sanguins approuvés pour le diagnostic, on peut avoir recours à la PCR comme méthode de détection. Si l'on ne dispose pas d'une validation méthodologique stricte ni de témoins adéquats, les échantillons devraient être expédiés à un établissement se spécialisant dans la détection par PCR de la lèpre, tel que le National Hansen's Disease Program, Baton Rouge, Louisiane, É.-U.³².

Génotypage de *M. tuberculosis*

La méthode actuelle de référence pour les empreintes génétiques est la cartographie différentielle de restriction (*restriction fragment-length polymorphism [RFLP]*) basée sur l'élément transposable IS6110³³. Cette méthode a un fort pouvoir discriminant et a des applications nombreuses pour les bases de données historiques. Elle comporte cependant certaines limites sur le plan technique en raison de la nature du test^{34,35} :

- Cette méthode demande de grandes quantités d'ADN, beaucoup de main-d'œuvre et exige le respect rigoureux du protocole établi.
- Si l'on ne respecte pas à la lettre le protocole, on ne peut effectuer de comparaison inter-laboratoires. Suivant le protocole standard, la souche témoin Mt. 14323 devrait être utilisée : elle devrait être placée à côté de l'ensemble d'échantillons et être présente en troisième position, environ au milieu de l'ensemble d'échantillons.
- De légers écarts dans la mobilité peuvent entraîner des erreurs lorsque la taille des fragments est calculée et comparée à l'étalon utilisé, ce qui cause un mauvais alignement durant le traitement des données³⁵. On peut compenser ce problème en abaissant les valeurs pour la tolérance et l'appariement des bandes, mais ce faisant, on augmente les possibilités d'appariement incorrect dans une base de données de grande taille³⁵.
- Parmi les autres facteurs techniques qui contribuent à la variabilité dans l'identification des bandes, citons la mobilité sur le gel et la durée d'exposition de la pellicule.
- Si des isolats contiennent moins de cinq copies de la séquence d'insertion IS6110, la sensibilité de la méthode est grandement réduite.

Outre le fait que les conditions d'analyse influent à la fois sur le profil des bandes et le nombre de bandes observées, il demeure difficile d'interpréter les bandes plus intenses ou plus larges comme étant soit des bandes simples ou doubles. Bien qu'on puisse utiliser seulement un logiciel comportant des paramètres stricts relatifs aux « épaulements » pour la détermination des bandes, une interprétation visuelle est aussi souvent nécessaire, d'où certaines variations possibles dans les résultats obtenus d'un observateur à l'autre.

La tendance internationale actuelle consiste à adopter un système de génotypage universel rapide basé sur la PCR qui demande de très petites quantités d'ADN et fournit des résultats numériques faciles à comparer³⁶. Une des méthodes adoptées à l'échelle internationale est fondée sur la technique MIRU-VENTR (*mycobacterial interspersed repetitive unit-variable number tandem repeat*). Cette méthode s'est avérée très prometteuse, ayant un pouvoir discriminant proche de celui de la RFLP et ayant en outre l'avantage de pouvoir distinguer les isolats contenant un petit nombre de copies d'IS6110³⁷⁻³⁹. À l'heure actuelle, les CDC utilisent la méthode MIRU-VNTR comme test de génotypage de première intention, en association avec le spoligotypage⁴⁰.

Le spoligotypage²⁹, autre méthode de génotypage basée sur la PCR couramment utilisée, n'a pas le pouvoir discriminant individuel des deux autres méthodes de typage, mais lorsqu'il est associé à la RFLP et à la technique MIRU, il est très utile dans l'analyse des grappes de cas. Une proposition de standardisation d'une méthode optimisée de typage de *M. tuberculosis* par MIRU-VENTR a été publiée⁴¹.

Épreuves de sensibilité aux antituberculeux

La méthode des proportions sur milieu gélosé est toujours considérée comme la méthode de référence, mais comme le test prend du temps, les méthodes de détection en milieux liquides qui utilisent des systèmes de surveillance continue sont maintenant recommandées^{3,42}.

- Des témoins appropriés devraient être inclus avec les épreuves de sensibilité : une souche entièrement sensible de *M. tuberculosis* testée au moins une fois par semaine d'utilisation.
- Chaque nouveau lot d'antimicrobiens devrait être mis en contact avec une souche de référence caractérisée et entièrement sensible de *M. tuberculosis* de même qu'avec des souches résistantes à chaque antibiotique.
- Un laboratoire qui reçoit un isolat du CMTB pour en étudier la sensibilité devrait confirmer l'identification du micro-organisme.
- Tous les isolats initiaux du CMTB devraient être testés au moins à l'égard des antituberculeux majeurs recommandés qui suivent : rifampicine (RMP), isoniazide (INH), éthambutol (EMB) et pyrazinamide (PZA).
- Bien que les tests phénotypiques de sensibilité au PZA puissent présenter des difficultés techniques, il existe des lignes directrices pour les systèmes de surveillance BACTEC 460 et BACTEC 960⁴²⁻⁴⁶. Les laboratoires qui n'ont pas la capacité d'effectuer une étude de la sensibilité au PZA ou éprouvent des difficultés techniques devraient expédier l'isolat à un autre laboratoire ou à un centre de référence pour la réalisation de tests phénotypiques et/ou une confirmation moléculaire de la sensibilité/résistance au PZA.
- La résistance au PZA est en outre un outil critique qui aide les laboratoires (en l'absence d'une confirmation moléculaire) à distinguer *M. tuberculosis* de *M. bovis* ou de la souche BCG de *M. bovis*. L'identification de l'espèce du CMTB devient un aspect de plus en plus important des enquêtes épidémiologiques, de la recherche des contacts et des recommandations relatives au traitement clinique.
- Comme la monorésistance de *M. tuberculosis* au PZA est rare, on devrait répéter les tests pour les isolats résistants, en utilisant idéalement une autre technique, telle que la détection de l'activité amidase et/ou des méthodes moléculaires.
- On devrait respecter rigoureusement les recommandations relatives aux concentrations d'antimicrobiens et aux paramètres des tests qui s'appliquent au système de surveillance continue utilisé.
- La prudence est de mise lorsqu'on signale une résistance de faible niveau à l'EMB. La concentration critique recommandée d'EMB a été ajustée avec le temps et demeure controversée^{47,48}.

- Toute résistance à des antimicrobiens majeurs doit être confirmée soit par un autre laboratoire ou une autre méthode approuvée.
- On ne devrait pas attendre d'avoir fini de répéter les tests avant de communiquer les résultats initiaux. Le rapport devrait indiquer que les résultats concernant la résistance aux médicaments sont préliminaires, que des épreuves de confirmation sont en cours, et que les résultats de ces dernières devraient être transmis dans un rapport final.
- Les épreuves de sensibilité devraient être répétées si l'échantillon du patient ne devient pas négatif à la culture dans les 4 mois suivants ou plus tôt s'il y a d'autres signes (cliniques ou radiographiques) d'échec du traitement^{47,49}.
- Les résultats devraient être transmis dans les 7 à 14 jours suivant la détection d'une culture positive^{13,36}, conformément aux lignes directrices établies⁴².

Lorsqu'on observe une résistance à la concentration critique d'INH à l'aide de la méthode utilisée, le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, anciennement appelé National Committee for Clinical Laboratory Standards) recommande d'effectuer le test à une concentration supérieure⁴². Si l'isolat se révèle sensible à une concentration plus forte, cela pourrait indiquer une résistance de faible niveau ou émergente. Le CLSI recommande l'ajout du commentaire suivant dans le rapport : [TRADUCTION] « *Ces résultats de laboratoire indiquent une résistance de faible niveau à l'INH. Certains experts croient que les patients infectés par des souches présentant ce niveau de résistance à l'INH auraient intérêt à poursuivre le traitement à l'INH. Un spécialiste du traitement de la tuberculose devrait être consulté au sujet du régime thérapeutique et de la posologie appropriés.* »

Si l'on détecte une résistance à un ou plusieurs antituberculeux majeurs ou si le traitement du patient n'est pas efficace, d'autres tests peuvent être nécessaires pour vérifier la sensibilité aux antituberculeux mineurs recommandés, notamment les agents injectables (streptomycine, amikacine, kanamycine, capréomycine), les fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine, levofloxacine, gatifloxacine, moxifloxacine), la rifabutine, l'éthionamide, la cyclosérine, l'acide *p*-aminosalicylique, et la clofazimine^{5,42}. Des méthodes standardisées de vérification de la sensibilité aux antituberculeux mineurs sont disponibles au Canada pour les agents injectables, l'ofloxacine, la rifabutine, l'éthionamide et l'acide *p*-aminosalicylique. Les épreuves de sensibilité aux antituberculeux mineurs ne devraient être effectuées que par des laboratoires de référence agréés. Le CLSI ne recommande pas d'étudier la sensibilité à la cyclosérine, à cause de l'instabilité de ce médicament. Si un test est effectué, les résultats devraient être interprétés avec prudence.

En 2005, le Comité canadien de lutte antituberculeuse a reclassé la streptomycine parmi les antituberculeux mineurs au Canada. On recommande que chaque directeur de laboratoire de la TB consulte des médecins spécialisés dans la lutte antituberculeuse et les services de santé publique de sa province ou de son territoire avant de décider, sur la base des critères suivants, s'il faut vérifier systématiquement la sensibilité à la streptomycine :

- population de patients;
- prévalence de la pharmacorésistance;
- usage dans la collectivité;
- possibilité de réalisation et rapidité des tests si une résistance ou une intolérance est observée.

Dans le contexte des tests de détection des mutations génétiques associés à la pharmacorésistance, le séquençage de l'ADN peut être la seule technique possible pour identifier des mutations connues et nouvelles par insertion ou délétion et demeure la méthode de référence pour les études moléculaires⁵⁰. Il est bien connu que la confirmation de la résistance au PZA et à la RMP est possible à l'aide de cibles moléculaires (gènes *pncA* et *rpoB*, respectivement)⁵¹⁻⁵³. Plus de 95 % des isolats présentant une résistance phénotypique à la RMP sont porteurs d'une mutation dans la région *hot spot* de 80 pb du gène *rpoB*^{51,52}. Environ 95 % des isolats résistants au PZA présentent des mutations dans le gène *pncA*^{52,53}.

Lorsqu'on communique les résultats d'étude de la résistance aux médicaments faisant appel à des cibles moléculaires, il faut inclure les renseignements suivants²⁵ :

- nucléotides et acides aminés touchés;
- limites de l'analyse (limites de la sensibilité et du traitement);
- limites de l'interprétation (un résultat négatif ou l'absence de mutation n'écarte pas la possibilité d'une résistance phénotypique).

Environ 95 % des isolats résistants au PZA se sont révélés être porteurs de mutations au niveau du gène *pncA*^{52,53}.

Concentrations sériques de médicaments

Le dosage sérique des médicaments est utile dans le cas des patients qui peuvent ne pas répondre au traitement malgré l'utilisation d'antituberculeux appropriés (voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse). Ce test n'est pas actuellement disponible au Canada. Des échantillons peuvent être envoyés à un laboratoire de référence se spécialisant dans l'analyse par spectrométrie de masse, tel que le National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado, site Web : <http://www.njc.org>⁴⁹.

Tests de libération d'interféron-gamma (TLIG)

Les TLIG sont des techniques de dosage in vitro des lymphocytes T qui mesurent la production d'interféron-gamma (IFN- γ). Ils reposent sur le principe suivant lequel les lymphocytes T sensibilisés auparavant à des antigènes du bacille tuberculeux produisent de fortes concentrations d'IFN- γ lorsqu'ils sont réexposés aux mêmes antigènes mycobactériens. Deux tests, Quantiféron TB Gold In-Tube^{MD} (Cellestis Ltd.) et T-SPOT TB^{MD} (Oxford Immunotec) sont enregistrés auprès de Santé Canada et peuvent être utilisés au Canada. Ces tests semblent très prometteurs comme solution de rechange au TCT. Ils sont décrits en détail dans le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active, ainsi que l'annexe D, Tests de libération d'interféron-

gamma : Déclaration d'un comité consultatif, Comité canadien de lutte antituberculeuse. Jusqu'à ce qu'on ait bien précisé le rôle de ces tests, ceux-ci devraient être effectués dans des laboratoires de référence ou de santé publique, et les résultats positifs devraient être signalés aux autorités sanitaires.

Vérification de la qualité et de la compétence

Tous les laboratoires devraient être agréés par une organisation nationale/internationale d'agrément reconnue et participer à des activités internes et externes d'assurance et de contrôle de la qualité en collaboration avec un laboratoire de référence. Les résultats obtenus permettront d'évaluer la reproductibilité et la variabilité inter-laboratoires des méthodes utilisées et aideront à s'assurer qu'on respecte les méthodes standardisées de tests.

Tous les laboratoires devraient disposer d'un système de contrôle des documents qui détecte et corrige les erreurs importantes d'écriture ou d'analyse qui pourraient influencer sur la prise en charge des patients^{36,50}.

La validation de toute méthode de test nouvelle ou adaptée devrait être effectuée pour évaluer les caractéristiques de performance (reproductibilité, répétabilité, sensibilité, spécificité) et démontrer la compétence à l'interne. Il faut vérifier si la méthode de test peut être utilisée de façon appropriée et adéquate avant de l'appliquer.

La conception des études de validation devrait tenir compte des aspects suivants⁵⁴ :

- les techniques qui seront utilisées (c.-à-d. comparaison des résultats avec un test de référence, utilisation de souches ou de matériel de référence et comparaisons inter-laboratoires);
- le nombre d'échantillons ou d'isolats déterminé par un modèle mathématique;
- les échantillons ou isolats présentant une gamme de valeurs caractérisées, connues;
- les caractéristiques de performance à évaluer par une analyse statistique.

L'acceptation documentée d'une méthode de test par la communauté scientifique peut également servir à étayer les validations internes. On peut faire la preuve de cette acceptation en faisant référence à des documents publics ou privés sur des techniques similaires ou apparentées ou à des publications touchant la méthode maison dans des revues dotées d'un comité de lecture.

Critères pour la présentation de rapports et délais d'exécution

Voici quelques recommandations pour chaque système de présentation de rapports de laboratoire :

- Les MON pour les rapports devraient contenir des délais d'exécution établis ainsi que des paramètres de rapport pour chaque méthode d'analyse.

- La date et les initiales devraient être apposées sur les rapports.
- L'information contenue dans le rapport devrait être communiquée par téléphone, télécopieur ou courriel dans les 24 heures suivant la réalisation du test et une copie papier devrait être envoyée dans les 24 heures suivantes.
- Les résultats contenus dans le rapport ne devraient pas être transcrits sur d'autres supports. Les rapports originaux devraient être transmis au personnel compétent.
- On devrait remédier aux retards prévus dans la présentation de rapports ou les tests en produisant un rapport préliminaire.
- Les rapports sur des tests non standardisés (tels que sur des antimicrobiens non recommandés par le CLSI pour les études de sensibilité) devraient comporter une dénégaration de responsabilité.
- Les délais d'exécution devraient être contrôlés périodiquement (tous les mois) pour vérifier la conformité et être évalués tous les ans.

Tableau 1
Résumé des délais d'exécution standard (se reporter à chaque section pertinente pour plus d'information)¹³

Méthode	Délais pour le test/ la présentation du rapport
Prélèvement d'échantillons et réception au laboratoire	24 heures
Examen microscopique des frottis pour la détection de BAAR	24 heures après la réception des échantillons
TAAN pour la détection du CMTB	24 heures après les résultats du frottis
Diagnostic bactériologique – culture	Jusqu'à 6 semaines après la réception des échantillons pour les cultures en bouillon et 8 semaines pour les cultures en milieux solides
Identification des espèces de mycobactéries	21 jours après la réception des échantillons
Épreuve de sensibilité aux antituberculeux majeurs	De 7 à 14 jours après une culture positive
Rapport de tous les résultats des tests (transmission électronique)	24 heures après la fin des tests
Rapport de tous les résultats des tests (envoi par la poste d'une copie papier)	48 heures après la fin des tests

Normes progressistes pour l'avenir du laboratoire moderne de mycobactériologie

Principes directeurs

- Les laboratoires de mycobactériologie jouent un rôle essentiel dans la lutte antituberculeuse.

- Pour lutter efficacement contre la TB, il faut disposer d'un système intégré qui comprend des cliniciens, les services de santé publique et des laboratoires.
- Un système intégré verra à l'exécution rapide d'épreuves de laboratoire fiables et assurera une circulation efficace de l'information au moyen de filières de communication établies.
- Chaque province ou territoire devrait avoir accès à des tests de détection de la TB de grande qualité et produire des rapports rapidement.

Dans le passé, les efforts en vue d'établir un tel système ont été entravés par l'absence de normes concernant les tests de laboratoire, l'inefficacité des systèmes d'information des laboratoires et les lacunes au chapitre des communications de même que par le manque de fonds, qui a entraîné des pénuries de personnel et une perte d'expertise.

Critères d'amélioration des services des laboratoires de TB

Évaluations de la capacité et des ressources

Le diagnostic de la TB est le fruit des efforts conjugués de cliniciens, des services de santé publique et de laboratoires de mycobactériologie. Avant d'offrir des services de mycobactériologie, chaque laboratoire devrait évaluer la capacité et les ressources requises pour offrir le niveau de services^{12,13}. Il est prudent d'envisager d'autres solutions que l'exécution de tests sur place si le laboratoire ne respecte pas les critères de volume et les attentes décrites au tableau 2. La régionalisation des services ou l'envoi des échantillons à des laboratoires spécialisés devraient être envisagés conformément aux lignes directrices des CDC et de l'ATS^{12,13}.

La structure à trois niveaux approuvée par l'ATS se fonde sur un juste équilibre entre les capacités du laboratoire et la fourniture rapide de résultats.

Tableau 2
Niveaux de services fournis par les laboratoires de mycobactériologie^{3,12}

Niveau	Services
I	Prélèvement d'échantillons, frottis pour la détection de bactéries acido-alcool-résistantes (BAAR)
II	Frottis pour la détection de BAAR, traitement des échantillons, identification du CMTB et étude de la sensibilité aux antituberculeux majeurs
III	Comme ci-dessus, identification des MNT, étude de la sensibilité aux antituberculeux mineurs

Tableau 3

Critères d'évaluation de la capacité et des ressources des laboratoires^{12,13}

Évaluation de la charge de travail et de la capacité d'exécution des tests	Oui/Non
<p>Le laboratoire a-t-il ou fait-il ce qui suit :</p> <p>Prépare/examine > 10 frottis pour la détection de BAAR/semaine</p> <p>Dispose des techniques courantes, p. ex.</p> <ul style="list-style-type: none"> microscopie en fluorescence détection en milieux liquides/systèmes de récupération méthodes d'étude de la sensibilité tests d'identification rapide <p>A accès à des méthodes de génotypage et d'analyse</p> <p>Veille à ce que les pratiques recommandées en matière de biosécurité et la conception des installations (exigences physiques et opérationnelles) soient respectées</p> <p>Exerce une surveillance médicale du personnel</p> <p>A les capacités pour le transport des échantillons qui sont requises en vertu du règlement d'application de la <i>Loi sur le transport des marchandises dangereuses</i></p> <p>Communique les résultats positifs en l'espace de 1 jour</p> <p>Est capable de diffuser l'information rapidement en utilisant des systèmes électroniques standard, notamment par télécopieur, courriel, etc.</p> <p>A mis en place des MON à jour auxquels le personnel a accès</p> <p>A rédigé des critères d'acceptation/de rejet des échantillons</p> <p>Participe à un programme d'agrément pour la formation du personnel et les tests offerts par le laboratoire</p> <p>Participe à un programme approuvé/reconnu de vérification de la compétence</p> <p>Tient des dossiers de contrôle de la qualité pendant 2 ans</p> <p>A des installations pour stocker les échantillons ainsi qu'un système de retraçage</p> <p>Possède des plans en cas d'urgence pour répondre à la hausse de la demande lors d'éclousions</p> <p>Offre des tests dont les délais d'exécution sont évalués chaque année</p> <p>Maintient des ressources pour la formation et la consultation qui sont accessibles aux médecins et au personnel préposé à la prévention de la TB</p>	

Analyse des coûts

Comme le nombre de cas de TB diminue, les coûts associés au maintien des tests dans des laboratoires de faible capacité posent un problème.

Les évaluations de coûts mesurent s'il est rentable et pertinent d'effectuer des tests ésoériques dans tous les laboratoires et déterminent s'il vaut mieux concentrer les ressources dans des laboratoires qui peuvent offrir de tels services en utilisant la main-d'œuvre existante.

Planification stratégique

- Établissement de partenariats et de collaborations au Canada, notamment le Réseau technique canadien des laboratoires de tuberculose, le Réseau canadien des laboratoires de santé publique et le Comité canadien de lutte antituberculeuse

- Maintien de l'appui à un laboratoire national de référence en mycobactériologie à la fine pointe de la technologie
- Élaboration d'un plan en cas d'urgence pour répondre à l'augmentation de la demande de services de laboratoire advenant par exemple une éclosion de TB
- Implantation de nouvelles techniques à mesure qu'elles deviennent accessibles
- Maintien d'un système rapide et efficace de communication de l'information et de retraçage

Mesures des résultats et indicateurs de performance

- Baisse continue du taux national d'incidence de la TB active
- Rapidité des frottis pour la détection de BAAR, des cultures et des épreuves de sensibilité
- Accès à des MON, surveillance des résultats de vérification de la compétence et participation à un programme approuvé d'agrément des laboratoires
- Circulation efficiente et complète de l'information afin d'optimiser les soins au patient
- Mesure et évaluation des programmes de formation
- Financement adéquat accessible aux laboratoires qui est fondé sur des preuves.

Références

1. Collins CH, Kennedy DA. *Laboratory-acquired infections: history, incidence, causes and prevention*. Butterworth Heinemann, U.K., 1998.
2. Richmond JY, Knudsen RC, Good RC. Biosafety in the clinical mycobacteriology laboratory. *Clin Lab Med* 1996;16:527-50.
3. Heifets L, Desmond E. Clinical mycobacteriology (tuberculosis) laboratory: services and methods. In: Cole ST, Eisenach KD, McMurray DN, et al., eds. *Tuberculosis and the tubercle bacillus*. ASM Press, Washington, DC, 2005;49-69.
4. Santé Canada. *Lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire*. Santé Canada, Ottawa, 2004. URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/ols-bsl/lbg-ldmbl/index_f.html>.
5. New York Department of Health. *Mycobacteriology laboratory standards* (proposed). New York City, New York Department of Health, Wadsworth Center, Clinical Laboratory Evaluation Program, 2005.

6. Chedore P, Th'ng C, Nolan DH, et al. Method for inactivating and fixing unstained smear preparations of *Mycobacterium tuberculosis* for improved laboratory safety. *J Clin Microbiol* 2002;40:4077-80.
7. Blackwood KS, Burdz TV, Turenne CY, et al. Viability testing of material derived from *Mycobacterium tuberculosis* prior to removal from a containment level-III laboratory as part of a Laboratory Risk Assessment Program. *BMC Infect Dis* 2005;5:4.
8. Tenover FC, Crawford JT, Huebner RE, et al. The resurgence of tuberculosis: Is your laboratory ready? *J Clin Microbiol* 1993;31:767-70.
9. Metchock B, Nolte FS, Wallace RJ Jr. Mycobacterium. In Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al., eds. *Manual of clinical microbiology*. ASM Press, Washington, D.C. 1999;399-437.
10. Salfinger M, Pfyffer GE. The new diagnostic mycobacteriology laboratory. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:961-79.
11. Steingart KR, Henry M, Ng V, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006;6:560-81.
12. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:725-35.
13. *Mycobacterium tuberculosis: assessing your laboratory*. The Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors and Centers for Disease Control, Atlanta, GA, 1995.
14. Salfinger M, Hale YM, Driscoll JR. Diagnostic tools in tuberculosis: present and future. *Respiration* 1998;65:163-70.
15. Somoskovi AJ, Hotaling E, Fitzgerald M, et al. Lessons from a proficiency testing event for acid-fast microscopy. *Chest* 2001;120:250-57.
16. Dunlap NE, Bass J, Fujiwara P. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1371-95.
17. Burman WJ, Stone BL, Reves RR, et al. The incidence of false-positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:321-26.
18. Ruddy M, McHugh TD, Dale JW, et al. Estimation of the rate of unrecognized cross-contamination with *Mycobacterium tuberculosis* in London microbiology laboratories. *J Clin Microbiol* 2002;40:4100-4.
19. Catanzaro A, Salfinger M, Yajko DM. American Thoracic Society Workshop. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: What is the appropriate use? [see comments]. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1804-14.
20. Heifets L. Diagnostic tests: What is rapid and what is inexpensive? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:907-8.

21. Eisenach KD, Cave MD, Bates JH, et al. Polymerase chain reaction amplification of a repetitive DNA sequence specific for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1990;161:977-81.
22. Noordhoek GT, Kolk AH, Bjune G, et al. Sensitivity and specificity of PCR for detection of *Mycobacterium tuberculosis*: a blind comparison study among seven laboratories. *J Clin Microbiol* 1994;32:277-84.
23. Rish JA, Eisenach KD, Cave MD, et al. Polymerase chain reaction detection of *Mycobacterium tuberculosis* in formalin-fixed tissue. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1419-23.
24. Turenne CY, Tschetter L, Wolfe J, et al. Necessity of quality-controlled 16S rRNA gene sequence databases: identifying nontuberculous mycobacterium species. *J Clin Microbiol* 2001;39:3637-48.
25. National Committee for Laboratory Standards. Nucleic acid sequencing methods in diagnostic laboratory medicine: approved guideline MM9-A. Wayne PA, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
26. Niemann S, Harmsen D, Rusch-Gerdes S, et al. Differentiation of clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by *gyrB* DNA sequence polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 2000;38:3231-34.
27. Parsons LM, Brosch R, Cole ST, et al. Rapid and simple approach for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by PCR-based genomic deletion analysis. *J Clin Microbiol* 2002;40:2339-45.
28. Huard RC, de Oliveira Lazzarini LC, Butler WR, et al. PCR-based method to differentiate the subspecies of the *Mycobacterium tuberculosis* complex on the basis of genomic deletions. *J Clin Microbiol* 2003;41:1637-50.
29. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk Avan Agterveld M, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 1997;35:907-14.
30. Cloud JL, Neal H, Rosenberry R, et al. Identification of *Mycobacterium* spp. by using a commercial 16S ribosomal DNA sequencing kit and additional sequencing libraries. *J Clin Microbiol* 2002;40:400-6.
31. Hall L, Roberts G. Non-molecular identification of nontuberculous mycobacteria in the clinical microbiology laboratory: What's the real deal? *Clin Microbiol Newsletter* 2006;28:73-80.
32. Williams DL, Scollard DM, Gillis TP. PCR-based diagnosis of leprosy in the United States. *Clin Microbiol Newsletter* 2003;25:57-61.
33. van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993;31:406-9.

34. McNabb SJ, Braden CR, Navin TR. DNA fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis*: lessons learned and implications for the future. *Emerg Infect Dis* 2002;8:1314-19.
35. Braden CR, Crawford JT, Schable BA. Assessment of *Mycobacterium tuberculosis* genotyping in a large laboratory network. *Emerg Infect Dis* 2002;8:1210-15.
36. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. National plan for reliable tuberculosis laboratory services using a systems approach: Recommendations from CDC (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) and the Association of Public Health Laboratories Task Force on Tuberculosis Laboratory Services. *MMWR* 2005;54(RR06):1-12.
37. Mazars E, Lesjean S, Banuls AL, et al. High-resolution minisatellite-based typing as a portable approach to global analysis of *Mycobacterium tuberculosis* molecular epidemiology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1901-6.
38. Savine E, Warren RM, van der Spuy GD, et al. Stability of variable-number tandem repeats of mycobacterial interspersed repetitive units from 12 loci in serial isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2002;40:4561-66.
39. Cowan LS, Mosher L, Diem L, et al. Variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates with low copy numbers of IS6110 by using mycobacterial interspersed repetitive units. *J Clin Microbiol* 2002;40:1592-1602.
40. Centers for Disease Control and Prevention. New CDC program for rapid genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *MMWR* 2005;54:47. m Mycobacterial Interspersed Repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2006;44:4498-4510.
41. Supply P, Allix C, Lesjean S, et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2006;44:4498-4510.
42. National Committee for Laboratory Standards. *Susceptibility testing of mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved standard M24-A*. Wayne PA, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
43. Rusch-Gerdes S, Domehl C, Nardi G, et al. Multicenter evaluation of the mycobacteria growth indicator tube for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to first-line drugs. *J Clin Microbiol* 1999;37:45-8.

44. Kruuner A, Yates MD, Drobniowski FA. Evaluation of MGIT 960-based antimicrobial testing and determination of critical concentrations of first- and second-line antimicrobial drugs with drug-resistant clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2006;44:811-18.
45. Pfyffer GE, Bonato DA, Ebrahimzadeh A, et al. Multicenter laboratory validation of susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* against classical second-line and newer antimicrobial drugs by using the radiometric BACTEC 460 technique and the proportion method with solid media. *J Clin Microbiol* 1999;37:3179-86.
46. Rusch-Gerdes S, Pfyffer GE, Casal M, et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol* 2006;44:688-92.
47. Parsons LM, Somoskovi A, Urbanczik R, et al. Laboratory diagnostic aspects of drug resistant tuberculosis. *Front Biosci* 2004;9:2086-2105.
48. Madison B, Robinson-Dunn B, George I, et al. Multicenter evaluation of ethambutol susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* by agar proportion and radiometric methods. *J Clin Microbiol* 2002;40:3976-79.
49. Inderlied CB, Nash KA. Antimicrobial agents: in vitro susceptibility testing and mechanisms of action and resistance In: Lorian V, ed. *Antibiotics in laboratory medicine*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005;155-225.
50. National Committee for Laboratory Standards. Genotyping for infectious diseases: identification and characterization: proposed guideline MM10-P. Wayne PA, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2005.
51. Kim BJ, Lee SH, Lyu MA, et al. Identification of mycobacterial species by comparative sequence analysis of the RNA polymerase gene (rpoB). *J Clin Microbiol* 1999;37:1714-20.
52. Zhang Y. The magic bullets and tuberculosis drug targets. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:529-64.
53. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in pncA, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus. [see comments]. *Nat Med* 1996;2:662-67.
54. Hall L, Doerr KA, Harmsen WS, et al. Verification of antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2006;44:1921.

La transmission et la pathogenèse de la tuberculose

Table des matières

Transmission	42
Caractéristiques des patients qui influent sur le nombre de microgouttelettes infectieuses par volume d'air	43
Facteurs environnementaux qui influent sur le nombre de microgouttelettes par volume d'air	45
Durée de l'exposition des personnes réceptives	47
Réceptivité des personnes exposées	47
Infectivité d'une souche de <i>M. tuberculosis</i> par rapport à une autre	47
Effet du traitement sur la contagiosité du patient	48
Mesures visant à prévenir la transmission	48
Pathogenèse	48
Primo-infection	48
Tuberculose primaire	50
Infection tuberculeuse latente	52
Tuberculose post-primaire	52
Facteurs pathogènes qui favorisent la transmissibilité et la survie de <i>M. tuberculosis</i>	53
Références	54

Transmission

La tuberculose (TB) est causée par des mycobactéries appartenant au complexe *Mycobacterium tuberculosis*. L'infection est le plus souvent contractée par inhalation et, dans de rares cas, par ingestion ou inoculation percutanée (accident en milieu hospitalier ou en laboratoire). La TB bovine, qui dans le passé était causée par l'ingestion de lait contaminé (non pasteurisé) et qui touchait généralement les amygdales et l'intestin, a été en grande partie éradiquée grâce aux tests tuberculiques pratiqués chez le bétail et à la destruction subséquente des bêtes infectées. Des cas sporadiques peuvent être observés chez des personnes exposées à des animaux infectés, par exemple des travailleurs d'abattoirs, des vétérinaires et des personnes manipulant du gibier. Les immigrants peuvent être porteurs de *M. bovis* et l'on observe parfois une réactivation de cet organisme chez des personnes âgées qui ont contracté l'infection à l'époque où elle était transmise par le lait.

C'est l'être humain qui est le réservoir de *M. tuberculosis*. Les animaux peuvent être infectés, mais ils sont rarement la source de l'infection. Celle-ci est transmise presque exclusivement par la voie aérienne par de minuscules gouttelettes d'humidité qui deviennent de plus en plus petites en s'évaporant, ce qui crée des « microgouttelettes ». Ces microgouttelettes sont produites par des manoeuvres expiratoires forcées comme la toux, les éternuements, le chant et la pratique d'un instrument à vent. Certaines interventions, par exemple la bronchoscopie, l'induction de l'expectoration, l'autopsie et même l'irrigation ou d'autres manipulations des abcès tuberculeux, peuvent également produire des aérosols infectieux. Les gouttelettes se déposent extrêmement lentement (0,5 mm par seconde ou moins), ce qui leur permet d'être transportées par les courants d'air, les canalisations ou les cages d'ascenseur à une grande distance de la source d'infection. Elles ne sont pas filtrées par un simple masque de gaze ni interceptées adéquatement quand la personne infectée se couvre la bouche et le nez pour tousser. Les grosses particules se déposent rapidement et peuvent ne pas être inhalées ou, si elles le sont, elles sont emprisonnées dans le mucus qui tapisse les voies respiratoires supérieures. Si le bacille tuberculeux atteint la trachée et les bronches, il est généralement refoulé dans le larynx par l'activité ciliaire et par la toux, puis il est dégluti. Pour des raisons pratiques, seules les microgouttelettes dont la taille se situe entre 1 et 5 microns et qui contiennent chacune, semble-t-il, quelques bacilles atteignent les espaces aériens terminaux ou alvéoles. Dans la plupart des cas, on croit qu'une seule microgouttelette suffit pour causer l'infection chez l'hôte. Les bacilles tuberculeux qui se trouvent sur des vecteurs passifs (lingerie, meubles, livres, planchers) ne représentent pas une source importante d'infection; en effet, la plupart meurent rapidement sous l'effet du séchage, de la chaleur ou de la lumière solaire¹⁻⁵.

Le taux de transmission peut être mesuré par le pourcentage de contacts étroits (familiaux et autres) chez qui l'on peut observer un virage (de négatif à positif) du test cutané à la tuberculine (TCT) ou chez qui une TB évolutive s'est développée. Ce pourcentage dépendra du nombre de microgouttelettes infectieuses par volume d'air (densité en particules infectieuses) et du temps pendant lequel une personne réceptive a inhalé cet air. Dans le passé, les profils de sensibilité aux antibiotiques et la lysotypie des isolats de *M. tuberculosis* ont aidé à confirmer

la transmission entre le cas source et le contact. Plus récemment, l'analyse de l'ADN a beaucoup facilité l'identification de cette relation⁶.

Chez les cas de TB sans lien épidémiologique, on observe une grande variabilité dans les résultats de l'analyse génétique des isolats de *M. tuberculosis*, alors que chez les patients qui ont été infectés par une source commune, les empreintes génétiques des isolats sont identiques ou presque. Dans les aggrégats de cas de TB (ceux dont les isolats ont des empreintes génétiques identiques ou étroitement apparentées), l'infection est habituellement récente. En revanche, lorsque les isolats ont des empreintes génétiques particulières, il s'agit en général de réactivations d'une infection contractée dans un passé lointain⁶⁻⁸.

Ces généralisations comportent d'importantes limites. Tout d'abord, les données de l'analyse de l'ADN devraient être interprétées en même temps que les données épidémiologiques, car la découverte d'empreintes génétiques communes chez des personnes vivant dans des collectivités relativement fermées peut simplement témoigner de la réactivation contemporaine d'une souche commune qui a circulé dans la collectivité il y a de nombreuses années et ne pas traduire une transmission récente⁸⁻¹⁰. Deuxièmement, pour identifier correctement une grappe de cas, il faut évaluer un grand pourcentage de cas de TB dans la population au cours d'une longue période. Si l'analyse de l'ADN est effectuée sur une minorité de cas seulement, de nombreux cas faisant partie d'une grappe ne seront pas détectés¹¹. De plus, si cette analyse porte sur une courte période, certains cas dans une grappe passeront inaperçus, car la TB n'aura pas eu suffisamment de temps pour se développer chez les personnes infectées. Troisièmement, il y a toujours le risque que la récupération d'isolats identiques soit due à une contamination croisée en laboratoire.

Pour reprendre les propos de Barnes et Cave⁶, les études en épidémiologie moléculaire ont montré que la dynamique de la transmission de la TB varie grandement sur le plan géographique. Pour lutter efficacement contre la TB, il est donc crucial que les autorités locales s'efforcent d'identifier les populations à risque élevé et les lieux de transmission.

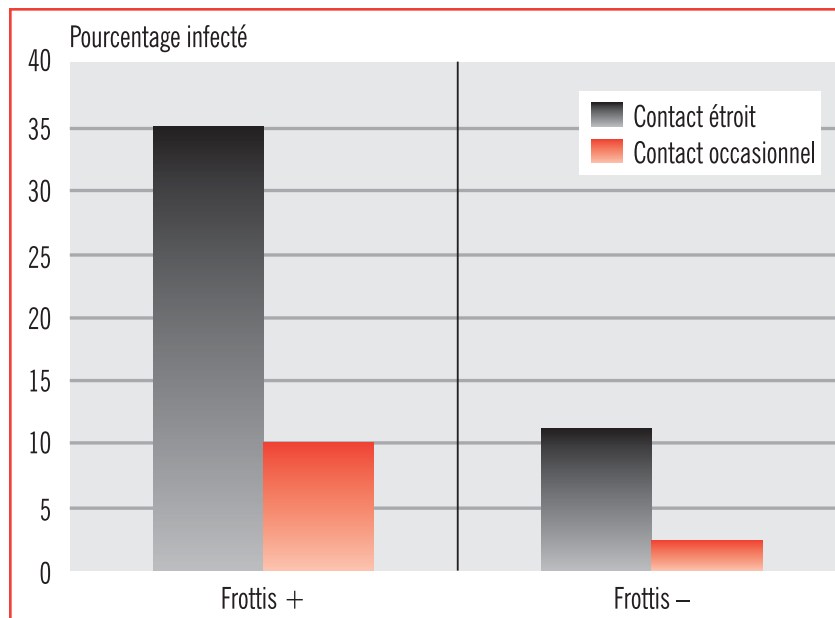
Caractéristiques des patients qui influent sur le nombre de microgouttelettes infectieuses par volume d'air

Pour que l'infection puisse être transmise, un patient atteint de TB doit être en mesure de produire des aérosols infectieux. Ce facteur limite très souvent le potentiel de transmission aux adolescents ou adultes souffrant d'une TB de l'appareil respiratoire, bien que les enfants plus jeunes puissent parfois être très contagieux⁷. En outre, parmi les personnes atteintes de TB des voies respiratoires, toutes ne peuvent pas transmettre l'infection de façon aussi efficace.

1. *Présence de bacilles viables dans les expectorations du cas source.* Les patients dont les frottis sont positifs pour des bacilles acido-alcoolo-résistants ont dans leurs expectorations au moins 5 000 organismes par millilitre et peuvent infecter un grand nombre de leurs contacts étroits, alors que ceux dont le frottis est négatif mais la culture est positive infectent beaucoup moins de contacts⁹⁻¹¹ (figure 1). Les patients dont le frottis est positif souffrent souvent d'une TB pulmonaire cavitaire ou laryngée. Au moyen

d'outils empruntés à l'épidémiologie moléculaire, on a calculé que le taux relatif de transmission des patients ayant un frottis négatif par rapport à ceux qui avaient un frottis positif se situait entre 0,17 et 0,22, ce qui équivalait approximativement à un cinquième de toutes les transmissions¹²⁻¹³. Outre la plus grande contagiosité des cas dont le frottis est positif, il semble que le risque de maladie après l'infection est plus élevé chez les personnes infectées par un patient dont la frottis est positif que chez celles infectées par un patient dont le frottis est négatif. Dans une étude, plus d'un tiers des enfants qui avaient eu des contacts étroits avec des cas à frottis positif et qui avaient contracté l'infection de ceux-ci souffraient de la maladie. En contrepartie, seulement 18 % des enfants ayant eu des contacts comparables avec des cas à frottis négatif et ayant été infectés par ces derniers étaient atteints d'une tuberculose active¹⁴. Ces données et d'autres corroborent l'hypothèse selon laquelle de multiples infections discrètes peuvent survenir durant le laps de temps qui s'écoule avant que l'immunité se développe à la suite de l'infection (18-24 mois), et chacune de ces infections peut faire courir un risque indépendant de maladie¹⁵.

Figure 1.
Contagiosité de la tuberculose selon le statut bactériologique et la proximité du cas source*



*Données tirées de la référence 12.

2. *Production d'aérosols infectieux par la toux ou d'autres mécanismes.* L'un des constats les plus importants des études sentinelles de la transmission effectuées par Wells et Riley était l'extraordinaire hétérogénéité de la contagiosité chez les patients atteints de TB pulmonaire à frottis positif¹⁶⁻¹⁸. Ces chercheurs ont évalué l'infektivité des gouttelettes produites par les patients dont les frottis étaient positifs en pulvérisant artificiellement

des expectorations et en exposant des cobayes à une « dose standard » et ont pu montrer qu'il y avait de grandes différences dans l'infektivité des expectorations aérosolisées. Ainsi, même si des patients semblent avoir un nombre équivalent de bacilles dans leurs expectorations, les expectorations d'un patient peuvent plus facilement que celles d'un autre produire de grands nombres de microgouttelettes, en raison de leurs propriétés physiques et chimiques. De plus, le nombre de bacilles mis en suspension dans l'air par un patient dépend de l'efficacité avec laquelle celui-ci projette des aérosols, ce qui, en retour, est lié à la force et à la vigueur de la toux ainsi qu'à la forme de la bouche et des voies respiratoires supérieures pendant la toux¹⁹. Des expectorations adhérentes renfermant des amas de bacilles ne produisent pas autant de particules infectieuses que des expectorations plus liquides contenant des micro-organismes plus dispersés. Pendant la respiration normale, le nombre de particules infectieuses produites par les personnes malades est très faible, mais une quinte de toux peut produire jusqu'à 3 500 particules potentiellement infectieuses, nombre qui équivaut à ce qui est produit par une personne parlant normalement pendant cinq minutes^{19,20}. Un éternement produit jusqu'à un million de particules. La probabilité que les contacts familiaux soient infectés augmente en fonction de la fréquence de la toux chez le cas source²¹⁻²³.

Selon une étude réalisée par Styblo et ses collaborateurs²³, la durée de la toux au moment du diagnostic a pu être déterminée chez 430 patients dont le frottis était positif. En effet, 30 % d'entre eux toussaient depuis 1 mois ou moins, 60 %, depuis moins de 3 mois et 84 %, depuis moins de 6 mois.

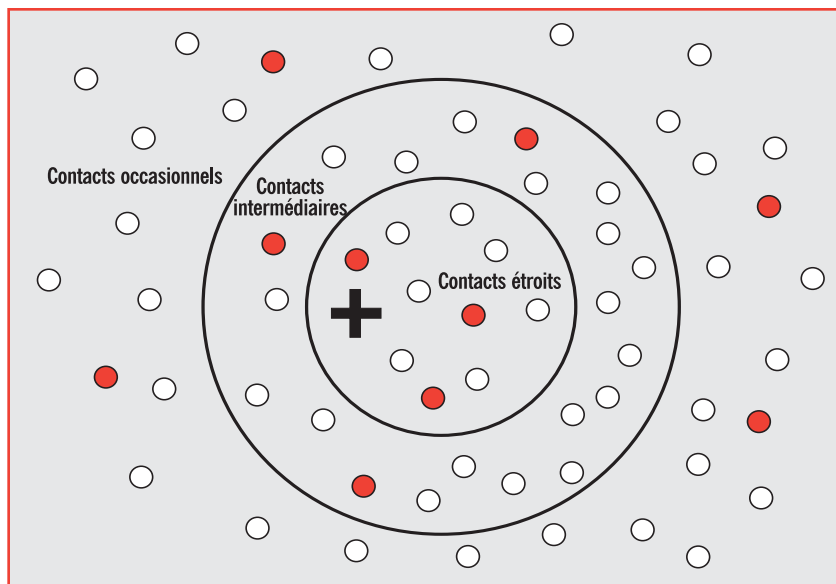
Facteurs environnementaux qui influent sur le nombre de microgouttelettes par volume d'air

1. *Circulation d'air et ventilation.* Pour un nombre défini de bacilles tuberculeux expulsés dans l'air, le volume d'air dans lequel les bacilles sont expulsés détermine la probabilité qu'une personne réceptive respirant cet air contracte l'infection. Parmi les facteurs qui contribuent à augmenter la concentration de bacilles viables dans l'air inhalé par le sujet contact figurent le fait d'être exposé à l'intérieur, une mauvaise ventilation ou la recirculation de l'air et un accès insuffisant à la lumière naturelle (rayons ultraviolets). La ventilation dilue de façon considérable la concentration de microgouttelettes infectieuse. À un seul renouvellement d'air à l'heure (volume d'air frais égal au volume de la pièce chaque heure), il faudra 276 minutes pour réduire la concentration de 99 %, alors qu'à un débit de six renouvellements d'air à l'heure, l'échange ne prend que 46 minutes, à supposer que personne dans la pièce ne produit d'aérosols et que l'air est parfaitement mélangé dans l'espace²⁴ (voir le chapitre 16, La lutte contre la tuberculose dans les établissements, pour plus de détails sur les temps d'épuration).

S'il est vrai que la probabilité de contracter une infection par suite d'un contact avec une source infectieuse est proportionnelle à la durée et à la proximité du contact, le nombre absolu de personnes qu'un cas infectieux peut infecter dans le cadre de contacts occasionnels pourrait dépasser le nombre de personnes infectées dans le cadre de contacts étroits. Comme

l'explique Rieder, cela se produit quand le nombre de contacts occasionnels d'un cas infectieux dépasse largement le nombre de contacts étroits réceptifs²⁵. Ce phénomène est illustré de façon schématique à la figure 2, qui montre que la probabilité que les contacts les plus étroits qui font partie du cercle central contractent l'infection s'établissait à 3 sur 10; dans le cercle suivant, elle était de 3 sur 20, et elle était bien inférieure dans le cas des contacts occasionnels situés en dehors de ces deux cercles²¹. Le nombre absolu de personnes infectées par des contacts occasionnels dépassait toutefois le nombre absolu de contacts étroits infectés. Les données de l'analyse de l'ADN ont fait ressortir les limites de la recherche des contacts dans les milieux où les cas sources exposent un grand nombre de personnes qu'ils ne connaissent pas et les milieux où les relations sociales sont pour le moins ténues^{26,27}.

Figure 2
Exemple du risque d'infection parmi les contacts étroits (cercle intérieur), les contacts intermédiaires (cercle extérieur) et les contacts occasionnels*



* Le cas index est indiqué par une croix, les contacts infectés par des cercles pleins et les contacts non infectés par des cercles vides.

2. *Proximité du cas source.* La proximité du cas source, ou de l'air extrait ou repris de la chambre où se trouvait le cas source, est également un déterminant important de la transmission. L'hôte humain est foncièrement un être social; les enfants (hôtes réceptifs) vivent avec leurs parents pendant de longues périodes, ce qui offre de nombreuses occasions de transmission si un ou l'autre des parents est atteint d'une maladie respiratoire active.

Durée de l'exposition des personnes réceptives

En raison de la dilution de l'air infecté, la durée de l'exposition qui est nécessaire pour assurer la transmission est généralement longue (jours, mois et même années), et pourtant des cas anecdotiques et documentés ont permis de confirmer que des expositions aussi brèves que quelques secondes ou quelques minutes peuvent être suffisantes pour infecter un contact étroit. Cette éventualité serait corroborée par la forte proportion de cas actifs qui nient tout antécédent d'exposition.

Par suite de l'analyse systématique de l'ADN des isolats de *M. tuberculosis*, l'idée reçue jusqu'à maintenant selon laquelle la plupart des contacts étroits partageaient le domicile des personnes infectées est en train d'être révisée. Dans de nombreuses grandes villes américaines, la transmission se produit surtout dans la population des centres-villes, qui compte un grand nombre de sans-abri. En pareilles circonstances, il faudrait peut-être penser en termes de « lieux » de transmission²⁶, par exemple, les refuges, les lieux de rassemblement par opposition au domicile dans le sens classique du terme²⁵.

Réceptivité des personnes exposées

Les personnes qui n'ont jamais été en contact avec *M. tuberculosis* risquent de contracter l'infection si elles sont exposées. Une infection antérieure, et particulièrement une infection qui a donné lieu à une TB active, confère une certaine protection contre la réinfection, à tout le moins chez les personnes immunocompétentes. Mais cette protection n'est pas parfaite. Dans les régions de forte endémicité de l'Afrique du Sud, la réinfection des personnes immunocompétentes et l'évolution vers la maladie ont été documentées²⁷. Ce phénomène a également été observé dans les populations des quartiers centraux des grandes villes dont l'immunité pourrait être compromise par la toxicomanie et la malnutrition²⁸. La perte de l'immunité à médiation cellulaire chez les personnes infectées par le VIH peut permettre la réinfection par une source différente, même en présence d'une TB active²⁹. Les données épidémiologiques et les résultats d'autopsies donnent à penser que le BCG (bacille de Calmette-Guérin) n'empêche pas l'infection de s'installer chez un sujet exposé^{30,31}. Des données de tests de libération d'interféron- γ indiquent toutefois que le BCG, s'il ne prévient pas l'installation de l'infection chez tous les vaccinés, la prévient chez certains³². Si l'infection s'installe, le BCG limite la multiplication et la propagation subséquentes des bacilles et l'apparition de lésions.

Infectivité d'une souche de *M. tuberculosis* par rapport à une autre

Des données commencent à montrer qu'une ou plusieurs propriétés de virulence de *M. tuberculosis* peuvent influencer sur sa capacité de se transmettre. Par exemple, une souche peut être plus apte qu'une autre à surmonter la résistance innée de l'hôte. Il est apparu que les souches pharmacorésistantes avaient une virulence réduite dans des modèles animaux³³, mais pour des raisons pratiques, elles devraient être considérées tout aussi transmissibles que les souches sensibles aux médicaments.

Effet du traitement sur la contagiosité du patient

Un traitement efficace réduit rapidement la fréquence de la toux³⁴ et le nombre de bacilles dans les expectorations³⁵. En outre, le nombre de bacilles dans les cultures d'aérosols projetés par la toux diminue beaucoup plus rapidement que dans les cultures d'expectorations³⁶. Ces bacilles qui continuent d'être aérosolisés peuvent être métaboliquement moins actifs ou être inhibés par les antituberculeux, deux effets qui devraient censément abaisser le risque que l'infection s'installe chez l'hôte^{17,37}. En théorie, cependant, tout bacille viable qui reste dans les sécrétions respiratoires pourrait être transmis, bien que le risque diminue rapidement si un traitement efficace est administré³⁸.

Mesures visant à prévenir la transmission

La priorité devrait être accordée au diagnostic précoce et au traitement pharmacologique immédiat et efficace du cas source ainsi qu'à l'isolement approprié du patient, au besoin. Parce que dans la plupart des cas de TB, les symptômes font leur apparition de façon insidieuse, il faut en général plusieurs semaines ou mois avant que le patient ne consulte et subisse des tests diagnostiques. À ce moment où le patient est souvent au stade le plus infectieux, tout retard supplémentaire attribuable au médecin, à l'infirmière ou au système favorise la transmission induite de l'infection à d'autres. C'est pourquoi il importe de sensibiliser les dispensateurs de soins à la TB afin de réduire la transmission et d'encourager la prévention et le traitement précoces. Des mesures administratives et des moyens techniques (p. ex. protocoles d'isolement, dispositifs pour la ventilation des chambres, lampes à rayons ultraviolets) qui visent à réduire l'exposition en milieux de soins et dans d'autres lieux de rassemblement complètent, sans pour autant remplacer, un diagnostic rapide et un traitement adapté.

Pathogenèse

La pathogenèse et la transmission de la tuberculose sont étroitement liées. *M. tuberculosis* dépend d'hôtes humains pour survivre. Une interaction hôte-pathogène efficace est une relation qui induit la transmission du pathogène. La primo-infection est habituellement spontanément résolutive et suivie d'une période variable de latence qui, chez une certaine proportion des personnes infectées, peut aboutir à une maladie post-primaire contagieuse.

Primo-infection

Au moment de l'infection initiale, la distribution des microgouttelettes inhalées est déterminée par la ventilation régionale. Les lobes moyens et inférieurs du poumon sont donc habituellement les sièges privilégiés, bien que tout lobe puisse devenir le site d'implantation de l'infection³⁹. La dose infectante peut être un facteur à considérer lorsqu'on détermine si l'exposition au bacille tuberculeux produit une infection, mais cet aspect n'a pas été solidement étayé⁴⁰. Chez les hôtes immunocompétents, on pense que les macrophages alvéolaires phagocytent les bacilles tuberculeux et, selon le degré d'activation non spécifique des cellules phagocytaires, certains facteurs génétiques de l'hôte et les mécanismes

de résistance des bacilles peuvent ou non détruire ces derniers⁴⁰. Lorsque l'activité microbicide innée des macrophages est insuffisante pour détruire les quelques premiers bacilles présents dans les microgouttelettes, les bacilles se reproduisent à l'intérieur des macrophages. Quand leur nombre devient suffisamment important (nombre estimatif de 10^3 à 10^4 bacilles), l'immunité à médiation cellulaire (IMC) et l'hypersensibilité retardée (HR) sont stimulées⁴⁰. La première fait intervenir les lymphocytes porteurs de récepteurs CD4 qui, une fois stimulés, sécrètent des cytokines, en particulier de l'interféron- γ , qui en retour accroissent la capacité des macrophages de phagocyter et détruire les mycobactéries. Quant à l'HR, on croit qu'elle fait intervenir les lymphocytes T cytolytiques et qu'elle peut avoir un effet protecteur ou néfaste pour l'hôte selon les circonstances⁴⁰. Au site d'implantation, la lésion est habituellement négligeable, l'infection est normalement contenue et la maladie ne se développe pas. On assiste à une dissémination lymphatique régionale de même qu'à une bactériémie occulte spontanément résolutive qui ensemece des sièges respiratoires et non respiratoires bien irrigués où la tension en oxygène est élevée, p. ex. les apex pulmonaires, le cortex rénal et la métaphyse des os longs.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, des données épidémiologiques semblent indiquer qu'il faut de 18 à 24 mois après la première infection pour que l'immunité cellulaire arrive à maturité complète et dans l'intervalle, une exposition répétée peut entraîner une infection répétée. Chacune de ces infections peut faire courir un risque indépendant de maladie¹⁵.

En moyenne, environ 5 % des personnes immunocompétentes nouvellement infectées sont incapables d'inhiber efficacement la réplication des bacilles, malgré la stimulation de l'IMC et de l'HR, et l'infection progresse vers une tuberculose primaire ou primaire progressive en l'espace de 18 à 24 mois. Dans une très faible proportion de ces cas, un érythème noueux (une réponse immunitaire cutanée à une infection tuberculeuse extracutanée) ou une conjonctivite phlycténulaire (une réaction d'hypersensibilité) peuvent survenir. Après une primo-infection, les personnes qui ne développeront pas la maladie primaire seront porteuses d'une infection tuberculeuse latente (ITL) et ne souffriront jamais d'une tuberculose post-primaire (90 %) ou, après une période variable d'infection latente, finiront par développer à un moment ou un autre de leur vie une tuberculose post-primaire ou de réactivation (5 %) (figure 3). Il est possible de reconnaître l'ITL par le virage du TCT ou parfois par l'apparition d'une calcification résiduelle visible à la radiographie au siège initial de l'infection (tubercule de Ghon) ou au siège initial de l'infection et au niveau des ganglions lymphatiques de drainage (complexe de Ghon). De nouveaux tests sanguins (tests de libération de l'interféron- γ) détectent l'IMC contre les antigènes mycobactériens par les changements dans les concentrations d'interféron- γ après une stimulation *in vitro*⁴¹ (pour plus de détails, voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active).

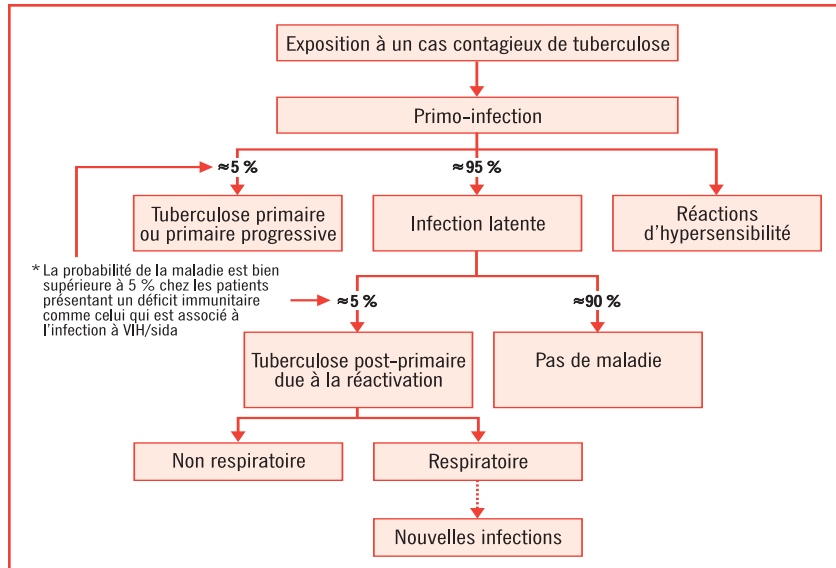
Si l'exposé précédent représente une généralisation utile, il ne s'applique pas toujours, et l'on ne comprend pas parfaitement les facteurs qui déterminent quelle fraction des personnes infectées développeront la maladie. L'âge et le sexe semblent influencer directement sur la résistance : la mortalité et la morbidité sont beaucoup plus élevées chez les nourrissons, les femmes au début de l'âge adulte et les hommes âgés. La mauvaise nutrition joue probablement un rôle,

mais on a noté que seules les carences extrêmes réduisaient la résistance chez les animaux de laboratoire. Certains auteurs⁴² ont posé l'hypothèse que des différences raciales pourraient déterminer la résistance innée, mais les différences dans toutes les formes cliniques de la TB d'une race à l'autre correspondent probablement davantage à des phases différentes d'une vague épidémique⁴. Toutes les races initialement exposées en tant que groupe lors d'une épidémie sont également réceptives, mais avec le temps, certains individus meurent et d'autres survivent, et la sélection s'opère en faveur d'un groupe de personnes relativement plus résistantes. Un nombre croissant de données semblent indiquer que les facteurs génétiques liés à l'hôte jouent un rôle important dans la détermination de la susceptibilité à la TB⁴⁴⁻⁴⁶. Parmi les autres facteurs qui interviennent dans la résistance innée, il y a le statut immunitaire de l'hôte. Ce phénomène est particulièrement évident chez les personnes infectées par le VIH. L'analyse de l'ADN d'isolats de *M. tuberculosis* obtenus au cours d'éclousions de TB a montré que 37 % des personnes atteintes du sida qui ont été exposées à un cas source infectieux développeront une TB primaire progressive dans les cinq mois suivant l'exposition⁴⁷. Parmi les personnes infectées par le VIH qui ont contracté une infection tuberculeuse plus de 2 ans auparavant, le risque annuel de réactivation de la TB se situe à près de 10 %, comparativement à des risques à vie de réactivation de 5 % chez les hôtes immunocompétents⁴⁸.

Tuberculose primaire

Selon la compétence immunitaire de l'hôte, la TB primaire prend le plus souvent la forme d'une maladie infraclinique ou bénigne spontanément résolutive. Les nourrissons et les enfants en bas âge peuvent n'avoir aucun symptôme ou peuvent présenter une fièvre et une toux non productive, et la radiographie pulmonaire peut révéler des infiltrats parenchymateux unilatéraux diffus ou une adénopathie paratrachéale ou hilare, ou les deux. Ces patients devraient recevoir une chimiothérapie antituberculeuse complète lorsque le diagnostic est posé, car leur système immunitaire est relativement immature et il existe un risque bien réel de progression vers une tuberculose non respiratoire potentiellement mortelle, notamment une TB disséminée ou une TB du système nerveux central (SNC). Le terme « TB pulmonaire primaire » renvoie à un point de départ pulmonaire ou à une localisation intéressant des ganglions lymphatiques de drainage chez les personnes infectées récemment (dans les 18 à 24 mois précédents) par le bacille tuberculeux. Si, pour une raison ou une autre, les bacilles dans le foyer primaire continuent de se multiplier, une destruction massive des tissus peut en résulter (TB primaire progressive)⁴⁹.

Figure 3
La pathogénèse de la tuberculose chez l'hôte infecté



Étant donné la faible incidence de la TB au Canada, la majorité des non-Autochtones nés au Canada atteignent l'âge adulte sans avoir été infectés. Lorsque la primo-infection tuberculeuse survient chez ces adultes, la maladie qui s'ensuit, si elle se développe, peut se manifester comme chez l'enfant, par des infiltrats pulmonaires non spécifiques et/ou une adénopathie ou, comme c'est très souvent le cas, une pleurésie⁴⁹. Les patients atteints d'une pleurésie tuberculeuse primaire présentent souvent une forte fièvre, une toux, des douleurs pleurétiques et, parfois, une dyspnée. La radiographie pulmonaire révèle un épanchement pleural unilatéral, souvent non accompagné de lésions parenchymateuses reconnaissables. Les biopsies de la plèvre mettent en évidence une pleurésie granulomateuse paucibacillaire. Il faut soupçonner ce diagnostic s'il y a des antécédents récents d'exposition à la TB. La pleurésie tuberculeuse primaire est habituellement spontanément résolutive, mais en l'absence de traitement, on assistera à une TB de réactivation chez jusqu'à 60 % des patients. Aussi, comme pour la maladie, une chimiothérapie antituberculeuse est-elle indiquée chez tous les patients. Les complications sont rares et la chirurgie est une modalité qui n'est presque jamais indiquée. En résumé, le terme « pleurésie tuberculeuse primaire » désigne un état morbide caractérisé par la présence d'une pleurésie et d'un épanchement pleural, habituellement chez un adolescent ou un jeune adulte mais aussi peut-être dans tout groupe d'âge, qui est dû à une infection récente (au cours des 18 à 24 mois précédents) par le bacille tuberculeux.

Le lecteur est prié de se reporter à l'annexe C, Définition des termes, pour la définition de la TB primaire.

Infection tuberculeuse latente

Les bacilles tuberculeux sont capables de survivre pendant des années dans de petits granulomes ou des matières caséuses solides de foyersensemencés par voie lymphatique et hématogène. Vraisemblablement, les conditions locales, une immunité cellulaire intacte ou la présence d'inhibiteurs créent des conditions peu propices à la réplication. Récemment, la cartographie de la séquence complète du génome de *M. tuberculosis* a révélé que le bacille est en mesure de synthétiser des enzymes qui interviennent dans le métabolisme anaérobie⁵⁰. Bien qu'on assiste à la mort et à l'autolyse rapides des bacilles si le milieu est soudainement privé d'oxygène, le micro-organisme peut passer à un état de dormance si on lui laisse le temps de s'adapter à un gradient d'oxygène^{51,52}. Par conséquent, s'il est vrai que *M. tuberculosis* se développe bien dans un environnement aérobie, il possède la capacité génétique et biochimique de survivre en milieu anaérobie et peut persister expérimentalement dans des milieux dépourvus d'oxygène. La formation de tubercules, avec leur environnement dépourvu d'oxygène, est la caractéristique qui définit la TB. La capacité de supporter l'anaérobiose semble essentielle à la survie de ce pathogène.

La grande variabilité de la période de latence fait en sorte qu'il est difficile de documenter précisément la transmission à l'aide des outils disponibles. Les personnes ayant obtenu des résultats « positifs » au TCT durant la recherche des contacts peuvent avoir été infectées dans un passé lointain plutôt que par le cas source en cause - mais pour la prise en charge des contacts et du point de vue de la santé publique, lorsqu'il n'y a aucun moyen de déterminer la durée de l'infection, ces personnes sont traitées comme si elles avaient été infectées récemment. Les techniques d'analyse de l'ADN ne permettront de détecter que les cas de transmission au petit groupe de sujets qui développent la maladie active après avoir été infectés par d'autres patients durant la période visée par l'étude. Les stratégies de santé publique refléteront le fardeau de la maladie imputable à une transmission récente ou en cours (la priorité étant de prévenir la transmission à d'autres) et par rapport à celui associé à la réactivation d'une infection contractée il y a longtemps (la priorité consistant alors à identifier les personnes présentant une ITL, notamment celles qui courent un plus grand risque de réactivation).

Tuberculose post-primaire

Dans les populations où l'immunité naturelle est élevée et où l'épidémie de TB régresse, la réactivation de l'infection, à n'importe quel des divers sites d'ensemencement des bacilles tuberculeux, est l'hypothèse privilégiée pour expliquer la pathogénèse de la TB post-primaire. Aussi, les termes « tuberculose post-primaire » et « tuberculose de réactivation » sont-ils parfois utilisés comme synonymes. Cependant, dans les populations où l'épidémie bat son plein, le rôle de la réinfection peut revêtir une importance considérable parce que la résistance naturelle à la TB n'est pas aussi développée dans cette population et que le risque d'inhalation des bacilles à plusieurs occasions différentes est élevé⁵³. Chez les adolescents, une TB pulmonaire post-primaire ou de réactivation peut apparaître dans l'année ou les 2 ans qui suivent l'infection⁵⁴.

Au Canada, 63% de tous les cas de TB survenus en 2004 souffraient d'une TB pulmonaire ou d'« autres formes respiratoires »⁵⁵. La tendance de la tuberculose post-primaire à se localiser dans le poumon, en particulier dans les lobes supérieurs, est probablement attribuable à la plus forte tension en oxygène dans cette région qui résulte de l'effet de la gravité sur le ratio ventilation-perfusion dans le poumon en position verticale³⁹. Cet effet de la tension en oxygène peut être indirect et découler de l'influence défavorable exercée par une tension en oxygène élevée sur les macrophages, ce qui favorise la croissance intracellulaire. D'autres sont d'avis que la localisation de la TB post-primaire dans les lobes supérieurs est moins liée à la tension en oxygène qu'à la combinaison d'un ralentissement de la circulation sanguine - et donc lymphatique - et d'un mouvement respiratoire réduit au sommet du poumon, ce qui se solde par une réduction du drainage lymphatique et de l'évacuation des antigènes¹.

Ces considérations théoriques mises à part, les poumons représentent, du point de vue de la santé publique et de la survie de l'organisme, le siège le plus important de la maladie post-primaire. Les patients qui sont atteints de TB pulmonaire post-primaire, en particulier ceux dont le frottis révèle la présence de BAAR, peuvent disséminer l'organisme dans les poumons d'autres personnes en toussant, en éternuant, en riant et même en parlant¹¹. Quant aux nourrissons et aux jeunes enfants atteints de la maladie primaire et aux adolescents ou aux adultes qui présentent une pleurésie tuberculeuse primaire et à ceux qui souffrent d'une TB non respiratoire, il est peu probable qu'ils infectent d'autres personnes¹¹.

Facteurs pathogènes qui favorisent la transmissibilité et la survie de *M. tuberculosis*

1. *Caractère aérobie de l'espèce.* L'environnement riche en oxygène du poumon humain favorise la croissance de *M. tuberculosis* et c'est à partir de là que le micro-organisme est transmis à d'autres humains.
2. *Liquéfaction et formation de cavernes.* S'il est vrai, comme nous l'avons déjà mentionné, que chez les personnes immunocompétentes dont l'immunité à médiation cellulaire ne parvient pas à juguler la TB primaire, l'infection peut évoluer vers la forme cavitaire (tuberculose primaire pro-gressive); la formation de cavernes est habituellement associée à la maladie post-primaire. Les causes précises de la liquéfaction et de la formation de cavernes demeurent obscures, mais on croit que des enzymes hydrolytiques et l'hypersensibilité retardée vis-à-vis de protéines de type tuberculique seraient des facteurs importants⁵⁶. Dans l'environnement extracellulaire unique des cavernes, les défenses de l'hôte sont inefficaces et les bacilles tuberculeux se multiplient en grand nombre. Parce que les cavernes s'ouvrent sur les bronches avoisinantes et libèrent leur contenu dans celles-ci, ces mêmes bacilles sont expulsés directement dans l'air extérieur lorsque le patient tousse.
3. *Réduction de la perfusion et de la ventilation dans les tissus pulmonaires.* Les données physiologiques et radiologiques tendent à confirmer la notion que la tuberculose post-primaire est une maladie endobronchique qui provoque des réductions parallèles de la ventilation et de la perfusion. L'atteinte

concomitante des voies aériennes et de la circulation sanguine pulmonaire de voisinage expliquent pourquoi ces patients éprouvent une gêne respiratoire minimale en dépit de lésions pulmonaires souvent étendues. C'est sans doute ce qui permet à l'hôte de demeurer plus longtemps dans la collectivité et donc de transmettre la maladie avant de consulter un médecin ou de mourir⁵⁷.

4. *Virulence de la souche infectante de M. tuberculosis.* Certaines données montrent que la virulence des souches infectantes peut varier. Au Manitoba, la souche de « type 1 » dominante et dans le région du Pacifique occidental, la famille de souches dominante « Beijing/W » peuvent être hypervirulentes^{58,59}. Des enquêteurs américains ont soupçonné la présence d'une souche hypervirulente dans une éclosion en milieu rural qui a entraîné un nombre particulièrement élevé de cas secondaires et qui a infecté des contacts même occasionnels, bien que les facteurs de virulence qui ont mené à l'infection et ceux qui favorisent la progression de la maladie active puissent ne pas être les mêmes⁶⁰.

La maladie post-primaire peut se manifester par une atteinte non respiratoire uniquement ou encore coexister avec une forme respiratoire. Pour plus de détails, le lecteur est prié de se reporter au chapitre 5, La tuberculose non respiratoire.

Références

1. Allen EA. Tuberculosis and other mycobacterial infections of the lung. In: Thurlbeck WM, Churg AM, eds. *Pathology of the lung* (2nd edition). Thieme Medical Publishers Inc., New York, 1995;229-302.
2. Mycobacteria. In: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD, eds. *Diagnosis of diseases of the chest* (4th edition). W.B. Saunders Company, Toronto, 1999;798-873.
3. Adler JJ, Rose DN. Transmission and pathogenesis of tuberculosis. In: Rom WN, Garey S, eds. *Tuberculosis*. Little, Brown and Company, Toronto, 1996:129-40.
4. Bates JH. Transmission, pathogenesis, pathology and clinical manifestations of tuberculosis. In: Kubica GP, Wayne LG, eds. *The Mycobacteria: a sourcebook. Part B (microbiology series, Vol. 15)*. Marcel Dekker, Inc. New York, 1984;991-1005.
5. How is tuberculosis transmitted? In Iseman MD, ed. *A clinician's guide to tuberculosis*. Lippincott Williams and Wilkins, New York, 2000;51-62.
6. Barnes P, Cave D. Molecular epidemiology of tuberculosis. *N Engl J Med* 2003;349:1149-56.
7. Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S, et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med* 1999;341(20):1491-95.
8. Yeager H Jr, Lacy J, Smith LR, et al. Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:998-1004.

9. Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev Tuberc* 1954;69:724-32.
10. Gryzbowski S, Allen E. The challenge of tuberculosis in decline. *Am Rev Respir Dis* 1964;90:707-20.
11. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976;57:275-99.
12. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;353:444-49.
13. Hernandez-Garduno E, Cook V, Kunimoto D, et al. Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax* 2004;59:286-90.
14. Gryzbowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Report #3 of TSRU. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50:90-106.
15. Ferguson RG. *Studies in tuberculosis*. University of Toronto Press, Canada, 1955.
16. Riley RL, Mills CC, Nyka W et al. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis: a two year study of contagion in a tuberculosis ward. *Am J Hyg* 1959;70:185-96.
17. Sultan L, Nyka W, Mills C, et al. Tuberculosis disseminators: a study of the variability of aerial infectivity of tuberculosis patients. *Am Rev Respir Dis* 1960;82:358-69.
18. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, et al. Infectiousness of air from a tuberculosis ward—ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:511-25.
19. Loudon RG, Roberts RM. Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:435-42.
20. Loudon RG, Roberts RM. Singing and the dissemination of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1968;98:297-300.
21. Klovdahl AS, Graviss EA, Yaganehdoo A, et al. Networks and tuberculosis: an undetected community outbreak involving public places. *Soc Sci Med* 2001;52(5):681-94.
22. van Deutekom H, Hoiyng SP, de Haas PEW, et al. Clustered tuberculosis cases. Do they represent recent transmission and can they be detected earlier? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(7):806-10.
23. Styblo K, Dankova D, Drepela J, et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. *Bull WHO* 1967;37:819-74.

24. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 2003;52 (No. RR-10).
25. Rieder H. Infection with tubercle bacilli. In: Rieder H, ed. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, 1999;17-63.
26. Barnes PF, Yang Z, Preston-Martin S, et al. Patterns of tuberculosis transmission in central Los Angeles. *JAMA* 1997;278:1159-63.
27. von Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999;341:1174-79.
28. Nardell E, McInnis B, Thomas B, Weidhaas S. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N Engl J Med* 1986;315:1570-75.
29. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC. Exogenous reinfection with multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1137-44.
30. Styblo K, Meijer J. Impact of BCG vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problem. *Tubercle* 1976;57:17-43.
31. Sutherland I, Lindgren I. The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle* 1979;60:225-31.
32. Soysal A, Millington KA, Bakir M, et al. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 2005;366:1443-51.
33. Middlebrook G, Cohn ML. Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercle bacilli. *Science* 1953;118(3063):297-99.
34. Loudon RG, Romans WE. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:109-11.
35. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, et al. The early bacteriocidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:939-49.
36. Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KA, et al. Cough generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:604-09.
37. Long R, Bochar K, Chomyc S, et al. Relative versus absolute noncontagiousness of respiratory tuberculosis on treatment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:831-38.

38. Hopewell PC. Factors influencing the transmission and infectivity of *Mycobacterium tuberculosis*: implications for clinical and public health management. In: Sande MA, Hudson LD, Root RK, eds. *Respiratory infections*. New York, Churchill Livingstone, 1986;191-216.
39. Murray JF. Bill Dock and the location of pulmonary tuberculosis. how bed rest might have helped consumption. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1029-33.
40. Piessens WF, Nardell EA. Pathogenesis of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. 2nd Edition. Marcel Dekker, Inc. New York, 2000;241-60.
41. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Inf Dis* 2004;4:761-76.
42. Stead WW, Lofgren JP, Senner JW, Reddick WT. Racial differences in susceptibility to infection with *M. tuberculosis*. *N Engl J Med* 1990;322:422-27.
43. Grigg ERN. Arcana of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1958;78:151-72.
44. Greenwood C, Fujiwara T, Boothroid L, et al. Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including *NRAMP 1*, in a large Aboriginal family. *Am J Hum Genet* 2000;67:405-16.
45. Bellamy R. Susceptibility to mycobacterial infections: the importance of host genetics. *Genes Immun* 2003;4:4-11.
46. Pan H, Yan B-S, Rojas M, et al. *IPR1* gene mediates innate immunity to tuberculosis. *Nature* 2005;434:767-72.
47. Daley CD, Small PM, Schechter GS, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: on analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992;326:231-35.
48. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320:545-50.
49. Stead WW, Kerby GR, Schleuter DP, Jordahl CW. The clinical spectrum of primary tuberculosis in adults. Confusion with reinfection in the pathogenesis of chronic tuberculosis. *Ann Intern Med* 1968;68:731-44.
50. Wilson RJ, Pillay DG, Sturm AW. *Mycobacterium tuberculosis* is not an obligate aerobe. *J Infection* 1999;38:197-8.
51. Wayne LG, Diaz GA. Autolysis and secondary growth of *Mycobacterium tuberculosis* in submerged culture. *J Bacteriol* 1967;93:1374-81.
52. Wayne LG, Lin KY. Glyoxylate metabolism and adaptation of *Mycobacterium tuberculosis* to survival under anaerobic conditions. *Infect Immun* 1982;37:1042-49.

53. Stead WW. The pathogenesis of pulmonary tuberculosis amongst older persons. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:811-22.
54. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:392-402.
55. Agence de la santé publique du Canada. La tuberculose au Canada 2004. Ottawa (Canada) : Agence de la santé publique du Canada, 2007.
56. Dannenburg AM, Sugimoto M. Liquefaction of caseous foci in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:257-9.
57. Long R, Maycher B, Dhar A, et al. Pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy: serial changes in lung structure and function. *Chest* 1998;113:933-43.
58. Petrelli D, Kaushal Sharma M, Wolfe J, et al. Strain-related virulence of the dominant *Mycobacterium tuberculosis* strain in the Canadian province of Manitoba. *Tuberculosis* 2004;84:317-26.
59. Glynn J, Whiteley J, Bifani P, et al. Worldwide occurrence of the Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Emerg Infect Dis* 2002;8:843-49.
60. Valway SE, Sanchez MPC, Shinnick TF, et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1998;338(10):633-39.

Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active

Table des matières

Diagnostic de l'infection tuberculeuse	61
Indications des tests pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse	61
Types de tests cutanés à la tuberculine	62
Technique du test de Mantoux	63
Administration	63
Interprétation d'un résultat négatif au TCT	67
Conduite à tenir en cas de résultat positif au TCT	68
Interprétation d'un TCT positif	68
Interprétation des résultats de TCT en série	73
Variation non spécifique	73
Virage de la réaction	73
TCT en deux étapes et effet de rappel	74
Tests de libération d'interféron-gamma (TLIG)	76
Sensibilité, spécificité et reproductibilité	77
Résumé : TCT par rapport à TLIG	79
Radiographie pulmonaire pour le diagnostic de l'ITL	80
Diagnostic de la TB respiratoire active	81
Tableau clinique de la TB pulmonaire	81
TCT	81
Radiographie pulmonaire	82

Table des matières

Microbiologie	83
Prélèvement d'échantillons respiratoires	84
Coloration des bacilles acido-alcool-résistants et microscopie (frottis pour la recherche de BAAR)	86
Culture de mycobactéries	87
Identification des espèces de mycobactéries	87
Techniques d'amplification des acides nucléiques	88
Empreinte de l'ADN des souches	89
Références	90

Diagnostic de l'infection tuberculeuse

Le test cutané à la tuberculine (TCT) constitue le principal moyen de diagnostiquer l'infection tuberculeuse latente (ITL). Il consiste en une injection intradermique d'une petite quantité de protéines purifiées dérivées du bacille *Mycobacterium tuberculosis*. Chez une personne qui a déjà été exposée et qui a développé une immunité à médiation cellulaire à ces antigènes tuberculiniques, l'injection produira une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire dans les 48 à 72 heures. Cette réaction causera un œdème localisé et se manifestera par une induration au point d'injection. Chez une personne qui vient d'être exposée et a contracté l'ITL, cette réaction à médiation cellulaire à la tuberculine apparaîtra 3 à 8 semaines plus tard¹.

Au cours de la dernière décennie, de nouveaux tests qui mesurent les réactions à médiation cellulaire aux antigènes tuberculiniques in vitro ont été mis au point pour le diagnostic de l'ITL. Nous passerons en revue dans le présent chapitre les caractéristiques et les indications potentielles de ces nouveaux tests de libération d'interféron-gamma (TLIG). Il est aussi brièvement question de la radiographie pulmonaire pour le diagnostic de l'infection, bien qu'elle soit surtout utile pour le diagnostic de la maladie active.

Indications des tests pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse

En général, il y a lieu d'effectuer des tests pour diagnostiquer une ITL lorsqu'un patient infecté court un risque accru de développer la maladie. Il existe trois situations générales dans lesquelles le risque de maladie est plus élevé :

1. Une infection récente, le plus souvent chez les contacts d'un patient souffrant d'une TB respiratoire active, contagieuse diagnostiquée depuis peu ou chez les immigrants et les visiteurs issus de pays où l'incidence de la TB est élevée et arrivés au Canada depuis moins de 2 ans.
2. Un risque accru de réactivation en raison d'un déficit immunitaire. Citons entre autres l'infection à VIH et d'autres immunodéficiences, le diabète, l'insuffisance rénale, la prise d'immunosuppresseurs et la silicose pulmonaire.
3. Des signes radiographiques d'une TB inactive ancienne, guérie sans antécédents de traitement.

Le TCT a été utilisé dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques pour établir la prévalence de l'infection dans des populations et pour estimer l'incidence subséquente de la TB active. Jusqu'à présent, cependant, les nouveaux tests in vitro n'ont pas été appliqués à cette fin.

NOTA : On n'encourage pas le dépistage de l'ITL chez les personnes ou les groupes en santé qui courent un faible risque de développer une maladie active, vu que la valeur prédictive positive du TCT est faible et que les risques associés au traitement devraient probablement éclipser les avantages potentiels. De plus, le dépistage de l'ITL ne devrait être effectué que si le patient s'est engagé

a priori à suivre un traitement ou à faire l'objet d'une surveillance si les résultats des tests s'avèrent positifs.

Les personnes suivantes ne devraient pas subir un TCT :

1. Les personnes qui ont présenté dans le passé des réactions graves au TCT sous forme de vésicules ou qui présentent des brûlures ou un eczéma étendus aux sites du TCT, à cause du plus grand risque de réactions indésirables ou de réactions graves.
2. Les personnes atteintes d'une TB active documentée ou ayant des antécédents bien documentés de traitement adéquat de l'infection tuberculeuse ou de la maladie dans le passé. Chez ces patients, le test n'a aucune utilité clinique.
3. Les personnes atteintes d'une infection virale grave.
4. Les personnes qui ont été vaccinées contre la rougeole au cours des 4 semaines précédentes, car il a été établi que le vaccin augmentait le risque de résultats faussement négatifs au TCT. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet sur le TCT d'autres vaccins à virus vivants – contre la rougeole, la rubéole, la varicelle et la fièvre jaune –, mais il semblerait prudent d'adopter le même critère de 4 semaines. Si l'on risque cependant de rater la chance d'effectuer un TCT, on ne devrait pas le retarder à cause d'un vaccin à virus vivant vu que ce sont des considérations purement théoriques. (À NOTER qu'un TCT peut être administré avant les vaccins, voire le même jour mais à un site différent².)

Les personnes suivantes peuvent subir un TCT :

1. Les patients qui souffrent d'un rhume.
2. Les femmes enceintes ou qui allaitent.
3. Les sujets qui ont reçu un vaccin le jour même.
4. Les personnes qui ont reçu au cours des 4 semaines précédentes d'autres vaccins que ceux énumérés précédemment.
5. Les patients qui ont des antécédents non documentés de réaction positive au TCT (autre que l'apparition de vésicules).
6. Les patients qui suivent un traitement à faibles doses de corticostéroïdes à action générale, < 15 mg de prednisone (ou l'équivalent) chaque jour. Il faut en général une dose de stéroïde \geq 15 mg de prednisone chaque jour pendant 2 à 4 semaines pour supprimer la réactivité à la tuberculine^{3,4}.

Types de tests cutanés à la tuberculine

Test de Mantoux : il s'agit d'un test intradermique; c'est le plus précis, le plus constant et le plus fiable.

Multiponctions, comme le *Tine Test* ou le *Heaf test* : ces tests peuvent donner des taux élevés de faux négatifs et leur lecture peut être difficile à standardiser. Ces tests ne sont pas recommandés^{5,6}. Le *Heaf test* n'est plus disponible.

Technique du test de Mantoux

Administration

Manipulation de la solution de tuberculine

- Tubersol® : produit fabriqué par sanofi pasteur et utilisé au Canada qui contient 5 unités de tuberculine (5 UT)(0,1 mL) de PPD-S (tuberculine dérivée de protéines purifiées – standard). L'emploi d'une unité de tuberculine (1 UT) n'est pas recommandé au Canada, car il y aurait trop de réactions faussement négatives. L'utilisation de 250 UT n'est pas recommandée car elle est associée à un taux très élevé de réactions faussement positives⁷.
- Entreposer à une température de 2 à 8 °C, mais ne pas congeler, jeter la solution si elle est congelée.
- Retirer la solution de tuberculine de la fiole dans des conditions d'asepsie. Un peu plus de 0,1 mL de solution de tuberculine devrait être prélevé dans la seringue. Tenir la seringue à la verticale et la tapoter pour évacuer l'air, puis exprimer une goutte. Vérifier qu'il reste bien 0,1 mL dans la seringue.
- Ne pas transférer la solution d'un contenant à l'autre (l'activité de la tuberculine peut diminuer).
- Prélever la solution juste avant de l'injecter. Ne pas préremplir les seringues en vue d'un usage ultérieur car l'activité de la tuberculine pourrait diminuer.
- La solution peut être altérée si elle est exposée à la lumière. La tuberculine devrait être entreposée dans l'obscurité sauf lorsque les doses sont retirées de la fiole.
- Jeter la solution si la fiole est ouverte depuis plus d'un mois ou depuis un laps de temps indéterminé (l'activité de la solution peut être réduite).
- Utiliser la solution dans le mois qui suit l'ouverture de la fiole. Indiquer sur l'étiquette de chaque fiole lorsqu'elle est ouverte la date à laquelle la solution doit être jetée.

Préparation du patient

- Faire asseoir la personne confortablement avec le bras en extension. Lui expliquer l'intervention. L'aviser de ne pas gratter la zone par la suite, car l'inflammation qui pourrait en résulter compliquerait la lecture des résultats. On peut laver la zone mais ne pas la frotter.
- Utiliser la face antérieure de l'avant-bras, de préférence du bras non dominant (où l'administration et la lecture de la réaction sont les plus faciles), à 10 cm (4 pouces) environ en bas du coude. Éviter les zones où il y a des abrasions, une tuméfaction, des veines ou des lésions apparentes, ce qui complique la lecture du TCT. Éviter également les zones où l'on observe une éruption localisée, une brûlure ou un eczéma localisé.

- Si aucun des deux avant-bras ne peut être utilisé, se servir de la face externe de l'avant-bras ou de la partie supérieure du bras. Dans ce cas, bien marquer l'emplacement dans le dossier.
- Nettoyer la zone où l'injection sera pratiquée avec un tampon imbibé d'alcool et laisser sécher.
- Ne pas utiliser de crème EMLA® (ou une crème similaire pour l'anesthésie locale), car 10 % des personnes ayant reçu cette crème ont fait état d'un œdème localisé⁸, qui pourrait être pris par erreur pour un résultat positif au TCT.

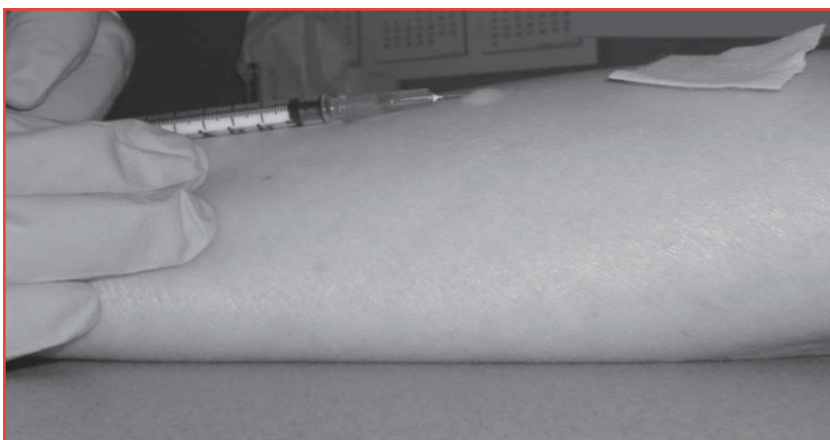
Injection de la solution de tuberculine

- Utiliser une aiguille de 0,6 à 1,3 cm (¼ à ½ pouce) de longueur et de calibre 26 ou 27 avec une seringue à tuberculine jetable en plastique.
- Orienter le biseau de l'aiguille vers le haut.
- Tout en tendant la peau de la face antérieure de l'avant-bras, insérer l'aiguille à un angle de 5 à 15° par rapport à la peau sans aspirer. La pointe de l'aiguille sera visible juste sous la surface de la peau. L'aiguille est insérée jusqu'à ce que tout le biseau soit recouvert (voir figure 1).
- Sans aspirer, administrer la tuberculine par une injection **intradermique** lente de 0,1 mL de 5 UT.
- Retirer rapidement l'aiguille et rechercher une papule pâle bien délimitée de 6 à 10 mm de diamètre devrait apparaître. Elle disparaît habituellement en l'espace de 10 à 15 minutes. Le diamètre de la papule n'est pas une donnée tout à fait fiable, mais s'il y a une fuite importante de liquide au moment de l'injection et qu'il n'y a pas de papule, il faut répéter l'injection sur l'avant-bras opposé ou sur le même avant-bras mais au moins à 10 cm (2 po) de distance de l'injection précédente.
- Une goutte de sang peut être visible – ce qui est normal. Donner au patient un tampon pour essuyer le sang et lui expliquer de ne pas masser le point d'injection afin d'éviter de faire sortir la tuberculine et de nuire au test.
- Ne pas recouvrir le site avec un bandage.
- Dire au patient de ne pas gratter le point d'injection et lui indiquer qu'il peut vaquer à toutes ses activités normales, y compris prendre une douche ou un bain.
- Placer les seringues et les aiguilles jetables non recapuchonnées dans des contenants résistants aux perforations tout de suite après l'usage.
- Si le TCT est donné accidentellement sous forme d'injection intramusculaire, cela ne devrait pas poser de problème sérieux. Il est théoriquement possible que les personnes sensibles à la tuberculine présentent une inflammation localisée, qui devrait se résorber spontanément. Il ne serait pas alors possible de mesurer ou d'interpréter

cliniquement une telle réaction, et le TCT devra* être administré à nouveau *mais en utilisant une technique intradermique correcte* sur la face antérieure de l'avant-bras.

- Consigner les renseignements suivants :
 - date de l'injection
 - dose (5-TU, 0,1 mL)
 - fabricant
 - numéro de lot
 - date de péremption de la solution
 - point d'injection
 - personne qui administre le TCT.

Figure 1
Technique d'administration du TCT



Précautions

- Il est rare que des réactions allergiques aiguës, notamment une réaction anaphylactique, un angio-œdème, de l'urticaire ou de la dyspnée, soient signalées après l'administration de Tubersol^{MD}, voir « Risque de réactions allergiques graves suite à l'administration de Tubersol^{MD} (tuberculine dérivée de protéines purifiées [Mantoux]) » (avis affiché à l'adresse : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2005/tubersol_hpc-cps_f.html>).
- Ces réactions peuvent survenir chez les personnes qui n'ont jamais subi de TCT.

*Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

- Il convient d'avoir à la portée de la main une solution de chlorhydrate d'épinéphrine (1:1000) et d'autres agents appropriés pour pouvoir traiter immédiatement une éventuelle réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë. Les professionnels de la santé devraient bien connaître les recommandations actuelles du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) concernant la surveillance des réactions immédiates chez les patients pendant au moins 15 minutes après l'inoculation et la prise en charge initiale de l'anaphylaxie en milieu non hospitalier.

Mesure de l'induration

- Le TCT devrait être lu par un professionnel de la santé dûment formé (voir l'annexe E, Ressources éducatives et didactiques sur la tuberculose). Les personnes qui n'ont pas l'expérience de la lecture d'un TCT peuvent ne pas percevoir une induration légère, et le résultat du TCT pourrait être noté par erreur comme étant 0 mm.
- L'auto-lecture peut donner des résultats très inexacts et est vivement découragée⁹.
- La lecture doit être faite entre 48 et 72 heures après l'administration, car l'induration peut atteindre sa taille maximale jusqu'à 48 heures après l'inoculation, mais après 72 heures, il est difficile d'interpréter une réaction. Les réactions peuvent persister pendant au plus 1 semaine, mais jusqu'à 21 % des personnes qui présentent une réaction positive après 48 à 72 heures redeviendront négatives après 1 semaine¹⁰. Si le TCT ne peut être lu dans les 72 heures à cause de circonstances imprévues, il devrait être répété à un site assez éloigné de celui utilisé pour le test précédent pour qu'il n'y ait pas de chevauchement des réactions. Aucun délai minimal d'attente ne doit être respecté avant de répéter le test.
- L'avant-bras doit être appuyé sur une surface ferme et légèrement fléchi au coude.
- À l'aide d'un stylo placé à un angle de 45°, marquer la limite de l'induration en déplaçant la pointe vers le point d'injection (figure 2). La pointe s'arrêtera à la limite de l'induration, s'il y en a une. Répéter le processus du côté opposé de l'induration¹¹.
- Au moyen d'un compas, mesurer la distance entre les marques faites au stylo, qui correspond au diamètre transversal le plus large de l'induration (à angle droit par rapport à l'axe de l'avant-bras). Il est recommandé d'utiliser un compas car les lectures seront plus précises et surtout l'erreur d'arrondissement sera réduite si le lecteur doit régler le compas, puis lire le diamètre. Si l'on ne peut trouver de compas, on peut utiliser une règle flexible.
- Il n'y a pas lieu de mesurer l'érythème. Environ 2 à 3 % des personnes testées présenteront un érythème ou une éruption cutanée localisée (sans induration) apparaissant dans les 12 heures suivantes. Il s'agit de réactions allergiques bénignes qui ne signalent pas une infection

tuberculeuse. Il n'est pas non plus contre-indiqué d'effectuer d'autres TCT dans l'avenir¹².

- La formation d'une vésicule, qui peut survenir dans 3 à 4 % des cas positifs, devrait être notée dans le dossier.
- Enregistrer le résultat en millimètres (mm). S'il n'y a pas d'induration, inscrire « 0 mm ». On ne recommande pas de consigner les résultats comme étant « négatifs », « douteux » ou « positifs ».
- Ne pas arrondir le diamètre de l'induration au multiple de 5 mm le plus proche, car cela peut empêcher de déterminer, lors d'un TCT ultérieur, s'il y a eu un virage tuberculique. Si la mesure tombe entre deux graduations de la règle, il faut prendre le plus petit des deux nombres.

Figure 2
Méthode au stylo à bille pour lire le diamètre transversal de l'induration au TCT



Consignation des résultats

Noter les éléments suivants :

- dates où l'induration a été mesurée
- mesure de l'induration, le cas échéant, en millimètres (mm)
- toute réaction indésirable, p. ex. formation d'une vésicule
- nom de la personne qui a lu le test.

Fournir un relevé du résultat du TCT à la personne testée.

Interprétation d'un résultat négatif au TCT

Réactions faussement négatives

Les causes des réactions faussement négatives peuvent être techniques ou biologiques.

1. Techniques : mauvaise technique d'injection¹³ – peut être évitée.
2. Biologiques :

- L'immunodépression due à un âge avancé, à la prise de corticoïdes (au moins 15 mg/jour de prednisone ou l'équivalent pendant 1 mois ou plus), d'anticancéreux, à une infection à VIH, en particulier si le nombre de CD4 est $< 500 \times 10^6/L$, et peut-être aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha). On ignore si l'association ribavirine-interféron alfa-2b pégylé (Pegatron^{MD}) influera sur les résultats du TCT.
- La malnutrition, en particulier si elle est associée à une perte de poids récente¹⁴.
- Une maladie grave, y compris la TB active¹⁵.
- Une maladie virale importante (mononucléose, oreillons ou rougeole, mais NON le rhume) ou l'administration au cours des 4 semaines précédentes d'un vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle ou la fièvre jaune.
- Le très jeune âge (moins de 6 mois). On ignore si le TCT est valide chez les nourrissons de moins de 6 mois.

Conduite à tenir en cas de résultat positif au TCT

La procédure à suivre en cas de résultat positif au TCT comporte deux étapes distinctes :

ÉTAPE 1 – DÉTERMINATION DE LA POSITIVITÉ OU NON D'UN TCT : Le professionnel de la santé qui lit le TCT doit décider si le test est positif. Il doit se fonder sur la taille de l'induration, en utilisant les critères établis au tableau 1. Une fois qu'un TCT est considéré comme positif, le patient devrait être orienté vers un service d'évaluation médicale. Si un test bien exécuté a été interprété comme positif, il n'est pas utile sur le plan clinique d'effectuer un autre TCT dans le futur.

ÉTAPE 2 – ÉVALUATION MÉDICALE : Cette étape devrait comprendre une évaluation des symptômes évocateurs d'une TB active possible, des facteurs de risque de TB, tels que les antécédents d'exposition ou d'autres maladies, de même qu'une radiographie pulmonaire. En présence de symptômes ou d'anomalies à la radiographie pulmonaire, il faudrait prélever des expectorations pour la recherche sur frottis et la culture des bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR). Chez les sujets qui ne présentent aucun signe de TB active, il faut formuler une recommandation concernant le traitement d'une ITL, qui est basée sur l'interprétation du TCT.

Interprétation d'un TCT positif

Pour interpréter le TCT, on ne doit pas se limiter à une seule dimension de la réaction, c'est-à-dire la taille, mais plutôt aux trois dimensions : la taille, la valeur prédictive positive et le risque de tuberculose si la personne est vraiment infectée. Il existe un algorithme interactif basé sur le Web pour faciliter l'interprétation du TCT (<http://www.meakins.mcgill.ca/respepi/homeE.htm> [en anglais seulement]).

Première dimension - taille

Cette dimension est la plus facile à comprendre (mais la moins importante). Un critère de 5 mm pour un diagnostic d'ITL a un degré de sensibilité de > 98 %, mais sa spécificité est plus faible. Ce critère est utilisé lorsqu'il est souhaitable d'avoir une sensibilité maximale dans les cas où le risque de maladie active est élevé. Un critère de 10 mm a un degré de sensibilité de 90 % et de spécificité de > 95 % et est recommandé dans la plupart des situations cliniques. Un critère de 15 mm ou plus a une sensibilité de seulement 60 à 70 % mais une grande spécificité (> 95 %) dans la plupart des régions du monde. Ce critère n'est cependant pas indiqué au Canada, parce que sa spécificité n'est pas beaucoup plus grande que le critère de 10 mm ou plus, alors que sa sensibilité est très réduite.

Tableau 1
La première dimension de l'interprétation du TCT - la taille

Taille de la réaction au TCT (mm d'induration)	Situation où une réaction est considérée positive
0-4	Infection à VIH avec immunodéficience ET probabilité élevée d'infection tuberculeuse (p. ex. patient issu d'une population au sein de laquelle la prévalence de l'infection tuberculeuse est élevée, contact étroit d'un cas contagieux actif, anomalie à la radiographie)
5-9	Infection à VIH Contact étroit d'un cas contagieux actif Enfant soupçonné de souffrir d'une tuberculose active Radiographie anormale avec maladie fibronodulaire Autre déficience immunitaire : inhibiteurs du TNF-alpha, chimiothérapie
≥ 10	Toutes les autres

Voir le chapitre 12, Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans le cadre de la lutte antituberculeuse, tableau 2, pour plus de détails sur l'interprétation du résultat du TCT dans le contexte d'une recherche des contacts.

Deuxième dimension - la valeur prédictive positive

La valeur prédictive positive du TCT désigne la probabilité qu'un résultat positif indique qu'un sujet souffre réellement d'une ITL. Elle diffère de la sensibilité, qui reflète la probabilité qu'un résultat soit positif en présence d'une ITL connue. La valeur prédictive positive est surtout influencée par la probabilité ou la prévalence de l'infection tuberculeuse avant le test, de même par la spécificité du TCT. Ainsi, la valeur prédictive positive est faible et l'utilité du TCT est limitée dans les populations qui courent un faible risque d'ITL, qui ont déjà été exposées à des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) ou ont déjà reçu le vaccin BCG, chacun de ces facteurs pouvant réduire la spécificité du TCT.

MNT : Dans les régions du monde jouissant d'un climat tropical, subtropical ou tempéré chaud, les MNT sont souvent présentes dans le sol et l'eau, et la plupart des adultes présenteront des signes d'exposition et de sensibilisation à certains antigènes de MNT. Comme les antigènes de MNT sont similaires à ceux de *M. tuberculosis*, on observera chez les personnes qui sont sensibilisées aux antigènes de MNT une réactivité croisée avec la PPD-S, ce qui causera

de petites réactions tuberculiques, la plupart de 5 à 9 mm et certaines de 10 à 14 mm, mais presque jamais de ≥ 15 mm. Dans la plupart des régions du Canada, la sensibilité aux antigènes de MNT est rare et elle n'est pas une cause importante de réactions de 10 mm ou plus au TCT¹⁶. Une étude effectuée au Québec a montré que moins de 5 % de toutes les réactions de 10 mm ou plus à la PPD standard étaient attribuables à cette réactivité croisée^{17,18}. C'est la raison pour laquelle au Canada, la valeur de 10 mm demeure le seuil de référence pour déterminer si une infection tuberculeuse est présente.

Vaccination par le BCG : Plusieurs groupes au Canada ont probablement déjà reçu le BCG, notamment les immigrants issus de nombreux pays européens et de la plupart des pays en développement¹⁹. Au Canada, un grand nombre d'Autochtones ainsi que de personnes nées au Québec et à Terre-Neuve-et-Labrador entre les années 40 et les années 70 ont été vaccinées (voir l'annexe F pour un résumé sur l'utilisation du BCG avec le temps dans les provinces et les territoires)²⁰.

Selon des études menées au Canada et dans plusieurs autres pays, seulement 1 % des sujets qui avaient reçu le BCG pendant leur première année de vie avait un résultat de ≥ 10 mm à un TCT pratiqué > 10 ans plus tard. Ainsi, on peut faire abstraction des antécédents de vaccination par le BCG pendant la première année de vie pour toutes les personnes âgées de 10 ans et plus lorsqu'on interprète une réaction à un TCT initial de 10 mm ou plus²¹⁻²⁵.

Si le BCG avait été administré après l'âge de 12 mois, 42 % des vaccinés obtenaient un résultat faussement positif de ≥ 10 mm après l'âge de 10 ans. S'il avait été administré entre 1 et 5 ans, de 10 à 15 % des sujets présentaient une réaction positive qui persistaient jusqu'à 25 ans plus tard²⁴. Une proportion pouvant atteindre 40 % des sujets vaccinés à l'âge de 6 ans ou plus présentaient des réactions positives persistantes. Les réactions attribuables au BCG peuvent atteindre 25 mm de diamètre ou même plus^{22,26,27}. Par conséquent, si la personne a été immunisée après l'âge de 12 mois, le BCG peut être une cause importante de réactions faussement positives au TCT, surtout dans les populations où la prévalence théorique de l'infection tuberculeuse latente (réactions vraiment positives) est inférieure à 10 %.

Points clés :

- On peut écarter la vaccination par le BCG comme cause d'un TCT positif si
 - le BCG a été administré durant la première année de vie et la personne testée est maintenant âgée de 10 ans ou plus;
 - il existe une forte probabilité d'infection tuberculeuse : contacts étroits d'un cas de TB infectieuse, Autochtones canadiens issus d'une communauté à haut risque ou immigrants/visiteurs issus d'un pays où l'incidence de la TB est élevée;
 - il y a un risque élevé d'évolution de l'infection tuberculeuse vers la TB active (voir le tableau 2).

- Le BCG devrait être considéré comme la cause probable d'un TCT positif si
 - le vaccin a été administré après l'âge de 12 mois ET le sujet est soit un non-Autochtone né au Canada OU un immigrant/visiteur originaire d'un pays où l'incidence de la TB est faible.

Les taux internationaux d'incidence de la TB sont affichés à l'adresse <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>.

On trouvera certains conseils pour l'identification des cicatrices du BCG en cliquant sur « Reconnaissance de la cicatrice laissée par le vaccin BCG » à l'adresse <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>.

La couverture vaccinale par le BCG dans différents pays est résumée à l'adresse suivante : http://www.who.int/immunization_monitoring/data/en/ (en anglais seulement).

Troisième dimension - le risque de développement d'une TB active

Après une primo-infection tuberculeuse, le risque cumulatif à vie de développer une TB active est généralement estimé à 10 %. La moitié de ces cas se produiront dans les 2 premières années qui suivent l'infection. Certains facteurs viennent augmenter le risque de réactivation de la TB à cause d'une diminution de l'immunité locale ou générale. Ces facteurs sont résumés au tableau 2.

La co-infection par le bacille tuberculeux et le VIH est le principal facteur de risque de développement de la maladie. Le risque annuel de maladie active varie de 3 à 13 % et atteint un sommet lorsque le nombre de CD4 est inférieur à $200 \times 10^6/L$. La TB est souvent la première manifestation de l'immunodéficience associée au VIH et surviendra plus souvent si le nombre de CD4 tombe sous la barre des $500 \times 10^6/L$.

La chimiothérapie anticancéreuse peut également entraîner une immuno-dépression. Le risque lié aux glucocorticoïdes semble dépendre de la dose, le risque étant beaucoup plus élevé si le traitement consiste en l'administration d'une dose 15 mg/jour ou plus de prednisone (ou l'équivalent) (rapport de cotes [RC] = 7,7, intervalle de confiance [IC] à 95 % 2,8-21,4) que si la dose est de < 15 mg/jour (RC = 2,8, IC 1,0-7,9) ou < 7,5 mg/jour (RC = 2,3, IC 0,7-7,5)⁴⁸.

Les personnes qui consomment chaque jour de l'alcool peuvent courir un plus grand risque de contracter ou de développer la TB. Compte tenu cependant des nombreux autres facteurs de risque auxquels sont souvent exposées ces personnes, il est difficile de savoir si la consommation quotidienne d'alcool est un facteur de risque indépendant de TB. De même, l'injection de drogues est associée à une augmentation du risque de TB active, mais on ignore si c'est uniquement dû au plus grand risque d'infection, à la malnutrition, à l'infection à VIH et à la présence d'autres facteurs de risque pouvant semer la confusion.

Tableau 2
Facteurs de risque de développement d'une TB active chez les personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis*

Facteur de risque	Estimation du risque de TB chez ces personnes par rapport à celles sans facteur de risque connu	Références
RISQUE ÉLEVÉ		
Syndrome d'immunodéficience acquise (sida)	110-170	28,29
Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	50-110	30,31
Transplantation (associée à un traitement immunosuppresseur)	20-74	32-35
Silicose	30	36,37
Insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse	10-25	38-41
Cancer de la tête et du cou	16	42
Infection tuberculeuse récente (≤ 2 ans)	15	43,44
Radiographie pulmonaire anormale – maladie fibronodulaire	6-19	45-47
RISQUE ACCRU		
Traitement par des glucocorticoïdes	4.9	48
Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF)-alpha	1.5-4	49-50
Diabète sucré (tous les types)	2.0-3.6	51-54
Insuffisance pondérale (< 90 % du poids corporel idéal; pour la plupart des personnes, il s'agit d'un indice de masse corporelle ≤ 20)	2-3	55
Jeune âge au moment de l'infection (0-4 ans)	2.2-5.0	56
Cigarette (1 paquet/jour)	2-3	57
Radiographie pulmonaire anormale – granulome	2	47,58
FAIBLE RISQUE		
Personne infectée, aucun facteur de risque connu, radiographie pulmonaire normale (« sujet positif à faible risque »)	1	59

Certaines tumeurs, telles que les lymphomes T, accroissent le risque de réactivation de l'ITL^{60,61}. La silicose pulmonaire (simple ou compliquée) amplifiera grandement le risque de réactivation mais seulement pour les formes pulmonaires de TB. Les sujets positifs au TCT dont le poids est inférieur à 90 % de leur poids idéal courront un risque deux fois plus élevé de réactivation que ceux dont le poids se situe dans la fourchette idéale et un risque quatre fois plus élevé que ceux qui sont à plus de 110 % de leur poids.

Tableau 3
Exemples d'interprétation du TCT qui tient compte
des trois dimensions

Situation	Risque relatif de maladie	Taille de la réaction (en mm)	BCG après l'âge de 12 mois	Valeur prédictive positive	Risque annuel de TB active
Sujets positifs à faible risque	1,0	5-9 mm	NON	100 %	0,04 %
	1,0	10+ mm	NON	100 %	0,10 %
Radiographie pulmonaire anormale, maladie fibronodulaire	6,0	5-9 mm	NON	100 %	0,24 %
	6,0	10+ mm	NON	100 %	0,60 %
Radiographie pulmonaire anormale, maladie fibronodulaire	6,0	5-9 mm	OUI	25 %	0,06 %
	6,0	10+ mm	OUI	25 %	0,15 %
Virage tuberculitique récent	15,0	10+ mm	NON	100 %	1,50 %
	15,0	10+ mm	OUI	25 %	0,38 %

Citons l'exemple d'une jeune femme adressée à un spécialiste à cause de la présence visible à la radiographie pulmonaire de tissus cicatriciels fibronodulaires au niveau de la région apicale. On n'observe pas de changement par rapport à la radiographie pulmonaire précédente effectuée six mois plus tôt. Elle a reçu le BCG durant sa première année de vie, a quitté récemment un pays où l'incidence de la TB est élevée pour immigrer au Canada et est asymptomatique. Sa réaction au TCT mesurait 8 mm. Son risque de maladie est de 0,24 % par année, ce qui est beaucoup plus élevé que celui d'un sujet positif « à faible risque » dont le TCT est ≥ 10 mm.

Après avoir examiné la probabilité d'un résultat vraiment ou faussement positif au TCT et le risque de développement de la maladie, il peut ou non être indiqué de prescrire de l'isoniazide (INH), la décision devant être fondée sur le risque de développer la maladie par rapport aux risques associés au traitement (voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse).

Interprétation des résultats de TCT en série

Variation non spécifique

À cause des différences dans la technique d'administration et de lecture du TCT ou dans la réponse biologique, on peut observer des variations pouvant atteindre 5 mm dans la taille des réactions chez une même personne d'un test à l'autre. Aussi a-t-on choisi le seuil de 6 mm comme critère pour distinguer une augmentation réelle d'une variation non spécifique¹.

Virage de la réaction

C'est la situation clinique qui permet le mieux de distinguer un virage tuberculitique de l'effet de rappel décrit dans la prochaine section. S'il y a eu une exposition récente, comme un contact étroit avec un cas de TB active ou une exposition professionnelle à la TB chez un travailleur, la probabilité d'un virage tuberculitique sera plus grande que s'il n'y a pas eu d'exposition.

Chez un sujet qui a déjà eu une réaction de moins de 5 mm à un test antérieur, le virage tuberculitique est habituellement défini comme une réaction au TCT de 10 mm ou plus. Les circonstances du contact devraient cependant être prises en considération. Par exemple, si le cas source est très contagieux, si le contact est étroit ou prolongé, si le sujet-contact a moins de 5 ans ou présente un déficit immunitaire, une augmentation de 6 mm par rapport au TCT antérieur peut être considérée comme un virage. Les décisions à cet égard doivent être prises au cas par cas.

Si la taille de la réaction antérieure se situe entre 5 et 9 mm, la définition du virage est alors plus problématique. Au moins deux critères sont utilisés actuellement, mais aucun n'est étayé par des données probantes :

1. Augmentation de 6 mm ou plus – il s'agit d'un critère plus sensible, proposé pour les personnes qui sont immunodéprimées et qui courent un risque accru de maladie ou encore pour les éclosions.
2. Augmentation de 10 mm ou plus – ce critère est moins sensible mais plus spécifique. En général, on peut dire que plus l'augmentation de la taille des réactions est importante, plus la probabilité qu'il s'agisse d'un véritable virage tuberculitique est forte¹.

Un virage tuberculitique survient dans les 8 semaines suivant l'exposition et l'infection. On croyait autrefois que le délai pour le virage pouvait atteindre 12 semaines. Toutes les données expérimentales et épidémiologiques montrent cependant invariablement que cet intervalle est de moins de 8 semaines¹. Le fait d'adopter 8 semaines comme intervalle maximal pour le virage à la suite d'une exposition permet d'identifier un mois plus tôt les contacts nouvellement infectés. Cet intervalle est aussi plus pratique pour les contacts occasionnels, qui peuvent être testés une fois seulement après 8 semaines; de plus, un moins grand nombre de problèmes d'interprétation se posent à cause de l'effet de rappel.

TCT en deux étapes et effet de rappel

Un premier TCT peut entraîner une faible réponse mais stimuler une réponse immunitaire secondaire anamnétique, de telle sorte que le deuxième TCT pratiqué entre 1 semaine et 1 année plus tard produira une réaction beaucoup plus marquée. Il est important de reconnaître ce phénomène car il peut être confondu avec un virage tuberculitique. L'effet de rappel a été décrit pour la première fois chez des personnes âgées et on a cru qu'il indiquait une ITL contractée de nombreuses années auparavant (ancienne) et que l'immunité s'était affaiblie par la suite⁶². On l'a également décrit chez des personnes qui avaient reçu le BCG dans le passé^{18,63} ou qui avaient démontré une sensibilité aux antigènes de mycobactéries non tuberculeuses^{18,64}.

Indications du test en deux étapes

Le TCT en deux étapes est recommandé si l'on envisage de pratiquer ultérieurement des TCT à intervalles réguliers ou après une exposition à un cas contagieux de TB, par exemple chez les travailleurs de la santé ou le personnel des établissements carcéraux (voir le chapitre 16, La lutte contre la

tuberculose dans les établissements). On vise ainsi à réduire le risque d'un virage tuberculinique faussement positif lorsque le TCT est répété. On se demande en outre si les travailleurs devraient subir le TCT en deux étapes avant ou après un voyage dans une région où l'incidence de la TB est élevée. Le lecteur est prié de se reporter au chapitre 13, La surveillance et le dépistage dans le cadre de la lutte antituberculeuse, pour connaître les recommandations à ce sujet.

Le protocole en deux étapes doit être appliqué UNE FOIS seulement s'il est bien exécuté et documenté. Il n'est jamais nécessaire de le répéter. Tout TCT subséquent peut se faire en une étape, peu importe le laps de temps écoulé depuis le dernier TCT.

Dans le cadre d'une recherche des contacts, on ne devrait pas avoir recours aux TCT en deux étapes (pour détecter l'effet de rappel). Un seul TCT est effectué peu après l'identification du contact. Si ce TCT est négatif et a été réalisé moins de 8 semaines après la fin de tout contact avec la source, un second TCT est alors effectué. Ce deuxième TCT doit avoir lieu au moins 8 semaines après la fin du contact. Il vise à détecter les virages tuberculiniques après la survenue d'une infection juste avant la fin du contact, car un TCT peut devenir positif à n'importe quel moment dans les 3 à 8 semaines suivant l'infection.

Technique

Le même matériel et les mêmes techniques d'administration et de lecture devraient être utilisés pour les deux tests. Il doit y avoir un intervalle de 1 à 4 semaines entre le premier et le deuxième test. Un intervalle de moins de 1 semaine ne laisse pas assez de temps au phénomène pour se produire, alors qu'un délai supérieur à 4 semaines peut permettre un véritable virage tuberculinique. Les deux tests doivent être lus et les résultats consignés après 48 à 72 heures. Dans certains centres, afin de réduire à trois le nombre total de visites, le premier test est lu après 1 semaine et les personnes dont le résultat est négatif peuvent subir immédiatement le deuxième TCT. Notons cependant que la lecture faite après 1 semaine est moins fiable et n'est donc pas recommandée.

Interprétation

Les deux seules études longitudinales du risque de TB après un effet de rappel définissaient cette réaction anamnétique uniquement comme un résultat de 10 mm ou plus au second TCT^{15,65}. Il est donc recommandé de considérer comme significatif un résultat de 10 mm ou plus à un deuxième TCT et de faire subir au patient une évaluation médicale ainsi qu'une radiographie pulmonaire.

Chez les personnes âgées, un effet de rappel marqué indique vraisemblablement une ITL ancienne. Dans des études longitudinales, des sujets qui avaient une réaction de 10 mm ou plus au deuxième TCT présentaient un risque de TB deux fois moins élevé environ que les sujets dont la réaction au premier test était de 10 mm ou plus⁶⁵. Ainsi, on devrait considérer que les personnes dont la réaction à un second TCT est de 10 mm ou plus courent un risque de TB qui se situe à un niveau intermédiaire entre celui des sujets qui ont des résultats positifs au premier test et celui des sujets qui ont obtenu des résultats négatifs au premier test dans le même groupe.

Prise en charge

Toutes les personnes qui ont une réaction de 10 mm ou plus au second test d'un TCT en deux étapes n'ont pas besoin de subir de TCT à l'avenir. Ce test n'a plus d'utilité clinique. Ces personnes devraient subir une évaluation médicale, telle que celle effectuée dans le cas des sujets qui ont obtenu des résultats positifs à un premier TCT. Comme le risque de TB est environ deux fois moins élevé que chez les patients dont le TCT initial est positif, la décision d'administrer de l'INH devrait être prise au cas par cas.

Une question courante qui se pose est de savoir comment prendre en charge une personne qui a présenté une induration de 5 à 9 mm au premier TCT et de 10 mm ou plus au second TCT, lorsque la différence entre les deux résultats est de moins de 6 mm. Ce cas devrait être considéré comme ayant un « TCT positif »; autrement dit, il devrait subir une évaluation médicale mais aucun autre TCT. Bien qu'on ne dispose pas de données épidémiologiques suffisantes, il semble raisonnable de penser que le risque de TB active serait alors plus faible que chez les personnes dont le résultat au second TCT a augmenté d'au moins 6 mm. La décision de donner de l'INH devrait être prise au cas par cas, mais il semble peu probable que le médicament procure des bienfaits importants.

Tests de libération d'interféron-gamma (TLIG)

Prière de consulter l'annexe D, Tests de libération d'interféron-gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente : Déclaration d'un comité consultatif (DCC), Comité canadien de lutte antituberculeuse (2007). Pour les versions subséquentes, voir à l'adresse <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>.

Des tests *in vitro* basés sur les lymphocytes T qui mesurent la production d'interféron gamma (IFN- γ) ont été mis au point récemment. Ces tests reposent sur le principe que les lymphocytes T déjà sensibilisés aux antigènes de la TB produisent de fortes concentrations d'IFN- γ lorsqu'ils sont réexposés aux mêmes antigènes mycobactériens⁶⁶. Il existe deux tests sur le marché : Quantiferon-TB Gold In-Tube^{MD} (Cellestis) et T-SPOT.TB^{MD} (Oxford Immunotec). Dans le premier test, du sang entier est incubé avec des antigènes de *M. tuberculosis*, et la quantité résultante d'IFN- γ produite est mesurée à l'aide d'un dosage immunoenzymatique (ELISA). Dans le test T-SPOT.TB^{MD}, des cellules mononucléées du sang périphérique sont incubées avec des antigènes de *M. tuberculosis* et le nombre de lymphocytes T produisant de l'IFN- γ est mesuré au moyen de la méthode ELISPOT (*enzyme-linked immunospot*).

Bien que les premiers TLIG utilisaient la PPD comme antigène de stimulation, les tests plus récents ont recours à des protéines spécifiques de *M. tuberculosis* – la cible antigénique sécrétée précocement 6 (ESAT-6) et la protéine 10 des filtrats de culture (CFP10) – codées par des gènes situés dans le segment RD1 du génome de *M. tuberculosis*. Ces antigènes ne sont pas présents dans le BCG ni dans de nombreuses espèces de MNT.

Sensibilité, spécificité et reproductibilité

Comme le montre le tableau 4, les TLIG présentent une sensibilité variable lorsqu'il s'agit de patients qui souffrent d'une TB active nouvellement diagnostiquée. On obtient la meilleure sensibilité avec les tests Quantiferon utilisant deux antigènes RD1 (ESAT-6 et CFP10) ou les tests ELISPOT utilisant ESAT-6. Il est intéressant de noter que la sensibilité est encore plus faible chez les patients qui ont terminé leur traitement d'une TB active. Dans cinq études seulement, les TCT et les TLIG ont été utilisés simultanément chez de nouveaux cas diagnostiqués de TB; la sensibilité des TCT variait de 86 à 93 %. Par ailleurs, chez des patients déjà traités, la sensibilité était beaucoup plus grande pour le TCT que pour le TLIG; la sensibilité moyenne de 95 % était similaire à celle signalée dans des études antérieures portant sur des patients déjà traités⁶⁷.

Tableau 4
Sensibilité des tests de libération d'interféron- γ chez des patients souffrant d'une TB active - Résumé

Test	Études (N)	Références	Sujets (N)	Sensibilité de l'IFN- γ	Sensibilité du TCT
Quantiferon-PPD	7	68-71 72-74	278	76 %	86 %*
Quantiferon					
• ESAT-6	3	70,75,76	97	57 %	93 %†
• ESAT-6 + CFP10	4	73,76-78	205	86 %	–
ELISPOT avec ESAT-6 ou CFP10	6	79-82 83,84	223	88 %	–
TB active guérie					
Quantiferon-PPD	3	68,72,85	149	64 %	95 %‡

* Dans seulement deux études^{69,72}, le TCT a été effectué avec une technique adéquate.

† Dans seulement une étude⁷⁵, le TCT a été effectué avec une technique adéquate.

‡ Dans seulement deux études^{72,85}, le TCT a été effectué avec une technique adéquate.

Le grand avantage des nouveaux TLIG est d'offrir la possibilité d'améliorer la spécificité de la détection de l'ITL dans des populations qui ont reçu le BCG. Dans les populations qui ont été immunisées à l'aide de ce vaccin avant l'âge de 12 mois, il y a peu d'effet détectable sur la réaction au TCT ou sur les résultats des tests Quantiferon utilisant la PPD. Toutefois, comme le montre le tableau 5, la spécificité est supérieure avec les TLIG ayant recours aux antigènes RD1 dans des populations qui ont été vaccinées par le BCG après l'âge de 12 mois, ce qui est le cas dans de nombreux pays d'Europe. Dans ces populations, la spécificité d'ELISPOT ou de Quantiferon utilisant des antigènes RD1 est excellente, soit de l'ordre de 97 à 98 %. Dans les populations vaccinées par le BCG, cependant, la spécificité du TCT et du TLIG à base de PPD est beaucoup plus faible.

Tableau 5
Spécificité des tests de libération d'interféron-γ dans des populations à faible risque d'infection tuberculeuse - Résumé

Test	Études (N)	Références	Sujets (N)	Spécificité de l'IFN-γ	Spécificité du TCT
Quantiferon-PPD	8	68,70,72,86	1 079 pas de BCG	96,2 %	99,1 %*
		73,74,85,87	73 BCG	73,0 %	87,0 %
Quantiferon • ESAT6 + CFP10	5	70,73,77	105 pas de BCG	98,0 %	97,0 %
		76,78	353 BCG	98,0 %	46,0 %†
ELISPOT – ESAT6	4	79-82	145 BCG‡	97,0 %	–‡

* TCT effectué avec une technique adéquate dans toutes les études sauf une⁷³.

† TCT effectué avec une technique adéquate dans trois études^{50,73,78}.

‡ Dans les quatre études utilisant ELISPOT, 123/145 ou 85 % des sujets avaient reçu le BCG. Les résultats ne sont pas présentés séparément. Aucun TCT effectué.

Lorsque des TCT et des TLIG sont effectués chez les mêmes sujets dont la probabilité d'infection tuberculeuse a été définie cliniquement, il est possible d'estimer la concordance du TCT avec les tests plus récents. Comme on le voit au tableau 6, il y a une très grande discordance dans les populations à haut risque comme dans les populations à faible risque. Une part de la discordance chez les sujets positifs au TCT et négatifs au TLIG s'explique par la sensibilité aux MNT et une vaccination antérieure par le BCG. Il y a toutefois un grand nombre de sujets positifs au TLIG mais négatifs au TCT pour lesquels le phénomène ne peut être expliqué. Dans les populations à faible risque, le nombre de réactions positives mais non concordantes dépasse de loin le nombre de réactions positives concordantes. L'utilisation du TLIG pour le dépistage dans des populations où les taux de prévalence sont faibles peut entraîner un grand nombre de résultats positifs. La signification de ces tests positifs dans une population à faible risque demeure obscure, ce qui compliquera l'interprétation des résultats et la prise en charge des patients.

Tableau 6
Concordance entre les nouveaux tests de libération d'interféron-γ et les tests tuberculiques

Test (références)	TCT		Concordance	Concordants* en % de tous les positifs	
	+	-			
Populations à risque accru d'infection tuberculeuse					
QFT-PPD 68,69,72,74,85	+	501	212	79 %	55 %
	-	204	1 042		
QFT-ESAT6 + CFP10 88,89	+	251	63	83 %	64 %
	-	76	414		
ELISPOT-ESAT6 ou CFP10 82,90-92	+	306	108	79 %	51 %
	-	184	815		
Populations à très faible risque d'infection tuberculeuse					
QFT-PPD 72,86	+	3	31	97 %	6 %
	-	16	1 511		

* Pourcentage de sujets positifs à un des tests qui ont obtenu des résultats positifs aux deux tests.

Cinq études ont comparé ELISPOT avec le TCT lorsqu'elles ont évalué les contacts avec un gradient d'exposition⁹²⁻⁹⁶. Dans quatre des études, ELISPOT était mieux corrélé à l'exposition que le test tuberculique utilisé^{92-94,96}. Toutefois, dans deux de ces études, effectuées en Grande-Bretagne, le *Heaf test* a été

employé^{92,96}, mais a maintenant été abandonné. Dans quatre études, une forte proportion des sujets avait reçu le BCG^{92,94,96}. Dans la seule étude qui portait sur une population en grande partie non vaccinée par le BCG et qui utilisait un TCT reconnu à l'échelle internationale, les réactions aux tests étaient étonnamment faibles dans tous les groupes d'exposition. Ces études fournissent des données limitées sur la supériorité d'ELISPOT par rapport au TCT standard, sauf dans les populations vaccinées par le BCG, où la plus grande spécificité d'ELISPOT (et probablement de Quantiferon) permet d'identifier avec plus de précision les contacts infectés. Dans une étude portant sur les contacts familiaux en Afrique subsaharienne, le TCT était mieux corrélé à l'exposition qu'un test Quantiferon maison.

La reproductibilité des résultats des TLIG a été examinée jusqu'à présent dans plusieurs études. Dans deux études effectuées par le fabricant, la reproductibilité des résultats des tests avec le temps était élevée⁹⁷. Dans une étude multicentrique menée aux États-Unis, on a observé une importante variabilité entre les centres dans le degré de discordance entre les résultats au TCT et au Quantiferon, que les auteurs ont attribuée à des différences dans la lecture du TCT⁷², bien que cela ait été contesté plus tard⁸⁵. Dans une quatrième étude, un vaste groupe de travailleurs de la santé positifs au TCT ont subi une série de tests Quantiferon tous les deux mois pendant une période pouvant atteindre un an; 37 % des tests positifs ont été suivis d'un test négatif, et 16 % des tests négatifs ont été suivis d'un résultat positif, soit un kappa général pondéré de 0,51⁷¹. Cette preuve d'une variabilité importante dans les résultats aux tests Quantiferon suscite de sérieuses interrogations quant à la validité des tests en série au moyen de ces méthodes pour la détection d'une nouvelle infection tuberculeuse dans des groupes exposés.

Résumé : TCT par rapport à TLIG

Pour le diagnostic de l'ITL, les TLIG présentent un certain nombre d'avantages potentiels par rapport au TCT. Les tests actuellement commercialisés qui sont basés sur des combinaisons d'antigènes RD1 tels qu'ESAT-6 et CFP-10 semblent réduire au minimum le nombre de faux positifs attribuables à la vaccination par le BCG et à la sensibilisation par certaines MNT. Ces tests offrent aussi l'avantage de ne nécessiter qu'une seule visite du patient et de ne pas présenter de risque de réactions cutanées ou allergiques graves.

Un des principaux avantages du TCT tient au fait que les résultats ont été validés par un suivi exercé chez de vastes cohortes afin de déterminer l'incidence subséquente d'une TB active. Sur la foi de ces études, il est possible de prédire avec une certaine exactitude le risque de maladie chez une personne qui présente certains facteurs de risque et une réaction donnée au TCT. Au milieu de 2006, cependant, aucun des TLIG n'avait été validé ainsi de façon prospective.

Le coût initial du matériel pour un TLIG est supérieur à celui du TCT. Des analyses rigoureuses coûts-avantages s'imposent pour comparer le TCT avec l'un ou l'autre des deux TLIG disponibles. La survenue de nombreuses réactions qui ne concordent pas avec les réactions au TCT est préoccupante, car ce phénomène de discordance demeure en grande partie inexpliqué. Il sera donc

difficile de prendre en charge adéquatement les personnes qui sont positives au TLIG et négatives au TCT.

Il importe de noter que les TLIG, comme les TCT, ne sont pas recommandés pour le diagnostic de la TB active. On ne connaît pas encore les indications précises de ces tests et la façon d'interpréter les résultats, particulièrement en ce qui concerne le risque futur de TB active. D'autres recherches doivent être effectuées pour définir la mesure dans laquelle ces tests peuvent prédire le développement d'une TB, pour déterminer leur reproductivité et pour évaluer les répercussions sanitaires et économiques de leur utilisation. Il est difficile pour le moment de recommander l'usage systématique de ces tests aux fins du diagnostic de l'ITL. Des études plus approfondies, notamment des études prospectives utilisant simultanément les TCT et les TLIG, seront très utiles.

Radiographie pulmonaire pour le diagnostic de l'ITL

La radiographie pulmonaire n'est pas habituellement considérée comme un outil de diagnostic de l'ITL. On a toutefois assez souvent recours à cet examen pour d'autres raisons, et des anomalies radiologiques compatibles avec une infection tuberculeuse antérieure sont ainsi détectées. On considère qu'une personne présente une TB inactive au Canada lorsque la radiographie pulmonaire met en évidence certaines anomalies compatibles avec une infection tuberculeuse ET que la réaction au TCT est d'au moins 5 mm. Dans ce cas, il y a un risque accru de réactivation et on peut envisager de traiter l'ITL (voir le tableau 1 et le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse).

Les anomalies radiologiques suivantes sont généralement considérées comme évocatrices d'une TB inactive. Certaines, mais pas toutes, sont associées à un risque accru de réactivation d'une TB active dans le futur.

1. La présence de granulomes, qui peuvent être calcifiés ou non : ceux-ci doublent le risque de réactivation menant à une TB active.
2. Une calcification des ganglions hilaires : s'il n'y a pas de lésions parenchymateuses, ces personnes ne semblent pas courir un plus grand risque par rapport aux sujets dont les résultats au TCT sont positifs et dont les radiographies pulmonaires sont normales.
3. Le comblement d'un cul-de-sac costo-diaphragmatique : ce tableau radiologique est attribuable à une pleurésie ou à un épanchement pleural anciens, qui peuvent avoir de nombreuses causes. La cause la plus courante chez les personnes originaires de pays où l'incidence de la TB est élevée et d'autres zones d'endémicité de la TB est une tuberculose primaire antérieure. Il y a un risque accru de réactivation de la TB chez ces personnes.
4. Un épaississement pleural apical : cette anomalie n'est pas considérée comme étant associée à une infection tuberculeuse et il s'agit d'un signe non spécifique qui est plus courant chez les personnes âgées.
5. Une maladie fibronodulaire apicale : les sujets qui présentent cette anomalie courent un risque 6 à 19 fois plus élevé que les personnes dont le TCT est

positif mais dont les radiographies sont normales. Ceux qui présentent des anomalies plus étendues risquent davantage de développer la maladie.

Diagnostic de la TB respiratoire active

Au Canada, la TB respiratoire inclut la primo-infection tuberculeuse, la TB pulmonaire, la pleurésie tuberculeuse (non primaire) et la TB des ganglions endothoraciques, du médiastin, du rhinopharynx, du nez (cloison) et des sinus de la face. La TB pulmonaire englobe la TB des poumons et des voies aériennes de conduction (qui comprend la fibrose tuberculeuse du poumon, la bronchiectasie tuberculeuse, la pneumonie tuberculeuse, le pneumothorax tuberculeux, la TB isolée de la trachée ou des bronches et la laryngite tuberculeuse.

Tableau clinique de la TB pulmonaire

1. Groupe de risque épidémiologique : comme nous l'avons indiqué au chapitre 1, L'épidémiologie de la tuberculose au Canada, les personnes nées à l'étranger, en particulier celles qui sont issues de pays où l'incidence de la TB est élevée, les Autochtones canadiens, les personnes âgées (notamment celles de sexe masculin) et les contacts étroits de cas de TB contagieux courent un risque accru de TB active.
2. Symptômes : le symptôme classique de la TB pulmonaire est une toux chronique d'une durée d'au moins trois semaines. Cette toux est au départ sèche puis devient productive après plusieurs semaines, voire plusieurs mois. La fièvre et les sueurs nocturnes sont des symptômes courants mais peuvent ne pas être présents chez les très jeunes et les personnes âgées. L'hémoptysie, l'anorexie, la perte de poids, les douleurs thoraciques et d'autres symptômes sont habituellement des manifestations d'une maladie plus avancée.
3. Signes : chez la personne atteinte de TB pulmonaire, l'examen physique est le plus souvent **tout à fait normal**, même lorsque la maladie est relativement avancée. Le souffle tubaire, les râles ou les crépitations ne seront perceptibles que dans les cas plus avancés. Il importe de rechercher les signes de maladie extrapulmonaire, comme une adénopathie, un épanchement pleural et une atteinte abdominale ou ostéo-articulaire, car ces manifestations sont habituellement présentes de façon concomitante, en particulier chez les personnes infectées par le VIH.

TCT

Pour le diagnostic de la maladie active chez les adultes, le TCT et un TLIG ne sont *pas* recommandés. Le TCT peut jouer un rôle limité dans le diagnostic de la TB chez les enfants (voir le chapitre 8, La tuberculose de l'enfant). Les résultats au TCT seront faussement négatifs chez 20 à 30 % des cas de TB active au moment du diagnostic initial¹⁵. De plus, comme la TB active survient dans certains groupes épidémiologiques où la prévalence de l'infection tuberculeuse est élevée, les TCT et les TLIG seront souvent positifs même en l'absence de la maladie active, c.-à-d. que la valeur prédictive d'un test positif pour une *maladie active* est très faible.

Radiographie pulmonaire

La radiographie pulmonaire (incidences antéro-postérieure [AP] et de profil) est habituellement la première étape de l'évaluation d'une personne présentant des symptômes pulmonaires. Il importe toutefois de savoir que la radiographie pulmonaire a une utilité limitée en ce qui concerne le diagnostic de la TB pulmonaire.

1. Aspects radiologiques typiques : il existe une triade d'anomalies radiologiques classiques qui seront observées chez les adultes non immunodéprimés.
 - Position – segments apicaux postérieurs des lobes supérieurs ou segment supérieur des lobes inférieures dans 90 % des cas.
 - Perte de volume – cette anomalie est caractéristique de la TB en raison de sa nature fibreuse et destructrice.
 - Cavernes – cette anomalie peut être observée à un stade plus avancé et nécessite une réponse immunitaire vigoureuse. Elle ne sera donc pas observée chez les personnes qui présentent un déficit immunitaire important.
2. Caractéristiques atypiques : elles seront présentes chez les patients souffrant de déficits immunitaires notamment à cause d'une infection à VIH, du diabète, d'une insuffisance rénale ou de la prise de corticoïdes.
 - Adénopathie hilare et médiastinale, en particulier chez les personnes infectées par le VIH.
 - Infiltrats non cavitaires et atteinte du lobe inférieur.
3. Signes radiologiques de complications :
 - Dissémination endobronchique. La TB peut se propager par les voies endobronchiques aux lobes inférieurs homolatéral et controlatéral. Cela se traduit par des ombres nodulaires de petite taille, mal définies et irrégulières (ombres acineuses). Elles grossiront lentement par coalescence pour produire une pneumonie tuberculeuse, autrefois appelée « phtisie galopante ».
 - Un épanchement pleural peut être présent en même temps que la maladie pulmonaire et peut représenter un empyème tuberculeux.
 - Un pneumothorax peut survenir dans de rares cas en raison de l'érosion d'un foyer caséeux dans une bronche et simultanément dans l'espace pleural, causant une fistule bronchopleurale.

Limites de la radiographie pulmonaire

1. Sensibilité : la radiographie pulmonaire n'a une sensibilité que de 70 à 80 % pour le diagnostic de la TB active basé sur les anomalies énumérées ci-dessus. Si *toute* anomalie est prise en considération, la sensibilité sera alors supérieure à 95 %⁹⁸. Environ 10 % des sujets séropositifs pour le VIH

ou des contacts étroits qui souffrent de TB pulmonaire active auront des radiographies normales.

2. Spécificité : La spécificité est relativement faible, variant de 60 à 70 %⁹⁸. Si la sensibilité était améliorée (toute anomalie étant considérée comme une TB éventuelle), alors la spécificité serait considérablement réduite.
3. Variabilité entre les personnes qui interprètent les radiographies : l'un des principaux problèmes en ce qui concerne la lecture des radiographies pulmonaires est que l'interprétation est très variable. Il y a très peu de concordance entre les lecteurs pour ce qui est de la présence de cavités, d'une adénopathie hilare et de la probabilité d'une TB active⁹⁸.

En résumé, la radiographie pulmonaire n'est pas considérée comme une méthode de référence pour le diagnostic de la TB pulmonaire active.

Microbiologie (voir également le chapitre 2, Les normes pour les laboratoires de mycobactériologie : services et politiques)

Le rôle du laboratoire de mycobactériologie consiste à isoler, à identifier les mycobactéries qui ont une importance clinique et à effectuer des épreuves de sensibilité. La culture des mycobactéries, en milieux solides et liquides, est considérée comme la méthode de référence pour le diagnostic. Le test rapide le plus fréquemment utilisé est l'examen des frottis d'expectorations ou d'autres échantillons respiratoires après coloration des bacilles acido-alcoolo-résistants (frottis pour la recherche de BAAR). Cependant, de nouvelles techniques moléculaires de détection et d'identification des espèces de mycobactéries commencent à être employées, permettant de diagnostiquer plus rapidement la maladie due à *M. tuberculosis*⁹⁹.

En ce qui concerne la détection de *M. tuberculosis*, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis ont recommandé que les résultats des recherches de BAAR soient communiqués dans les 24 heures suivant la réception des échantillons par le laboratoire; si le frottis est positif pour des BAAR, tout résultat positif à la culture devrait être signalé dans un délai de 14 à 21 jours alors que les résultats aux épreuves primaires de sensibilité devraient pour leur part être transmis dans les 7 à 14 jours suivant l'obtention d'un résultat positif à la culture^{100,101}.

Les mycobactéries peuvent être cultivées sur des milieux solides, comme le milieu de Löwenstein-Jensen, ainsi que sur des milieux liquides, tels que ceux utilisés dans le système radiométrique Bactec 460 (Becton Dickinson, Sparks, MD) ou les systèmes non radiométriques de surveillance continue Bactec 960 et les systèmes MB/BacT. Il est fortement recommandé d'utiliser les milieux liquides pour la culture primaire de tous les échantillons cliniques. Le délai nécessaire pour que les cultures donnent des résultats positifs dépend du type de milieu utilisé, liquide ou solide, et du nombre et de l'activité métabolique des mycobactéries dans l'échantillon original. La plupart des mycobactéries, y compris *M. tuberculosis*, peuvent maintenant être détectées dans les bouillons de culture après une période d'incubation de 9 à 14 jours en moyenne¹⁰²⁻¹⁰⁵. Aussi,

pour atteindre les objectifs énoncés ci-dessus, il faut traiter les échantillons chaque jour, en utilisant un milieu liquide pour la culture et une technique rapide pour l'identification, soit par chromatographie ou par amplification, comme l'amplification par la polymérase (PCR). Outre les exigences liées à la charge de travail, à l'expertise et à la biosécurité, le coût élevé de ces nouvelles techniques impose une plus grande centralisation des services de mycobactériologie. Chaque établissement de santé doit donc décider quelles épreuves seront effectuées sur place et lesquelles seront réalisées par un laboratoire de référence^{101,106*}.

Prélèvement d'échantillons respiratoires

Tous les échantillons doivent être recueillis dans des contenants stériles, étanches, qui sont approuvés par le laboratoire et accompagnés d'un formulaire de demande d'analyse bien rempli contenant les données démographiques du patient, le nom du médecin, la date et l'heure du prélèvement de même que le type d'échantillon et le site de prélèvement. Dans la mesure du possible, les échantillons prélevés pour le diagnostic initial doivent être obtenus avant le début du traitement antituberculeux.

Une fois recueillis, les échantillons devraient être transportés rapidement au laboratoire. S'ils ne peuvent être traités dans l'heure qui suit, ils devraient être réfrigérés à 4 °C (non congelés) et gardés à l'abri de la lumière. Les échantillons cliniques, tels que les expectorations, ne sont pas plus contagieux que tout autre échantillon clinique et, partant, peuvent être manipulés de la même façon. Toutefois, les cultures de *M. tuberculosis* sont beaucoup plus dangereuses et il faut prendre des précautions pour l'emballage et l'expédition.

Expectorations

Il faut prélever trois échantillons d'expectorations de 5 à 10 mL chacun⁹⁸. Ils peuvent être prélevés à un intervalle de 8 à 24 heures (ou plus si nécessaire). Au moins un échantillon devrait être prélevé au petit matin lorsque le patient s'éveille. Les échantillons recueillis sur une période de 24 heures sont inacceptables en raison de la plus faible sensibilité de cette technique et de l'augmentation considérable de la contamination bactérienne.

Induction de l'expectoration

Cette technique a été utilisée pour la première fois dans le diagnostic de la TB il y a plus de 35 ans. Elle a une sensibilité de 90 %¹⁰⁷, ce qui est supérieur à l'aspiration gastrique (77 %) ¹⁰⁸⁻¹¹⁰ ou à la bronchoscopie (77 % également). Il est important de provoquer l'expectoration avec de grandes quantités de solution saline hypertonique à 3 %. Pour obtenir les meilleurs résultats, il est recommandé d'utiliser un nébuliseur à ultrasons qui peut administrer un volume de 5 à 6 mL par minute pendant 15 minutes. Avec cette technique, à peu près tous les patients produiront des expectorations, et une seule induction de l'expectoration donnera un rendement équivalent ou supérieur à celui de la

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

bronchoscopie par fibre optique¹⁰⁷. On a réussi à provoquer des expectorations chez des enfants d'à peine 2 ans. Il est important d'indiquer sur la demande d'analyse que l'expectoration a été provoquée parce que l'échantillon paraît souvent très liquide. Le laboratoire peut cependant le traiter de la même façon qu'un échantillon d'expectorations spontanées.

Bronchoscopie

On peut avoir recours à la bronchoscopie pour confirmer le diagnostic de TB lorsqu'il est impossible d'obtenir des échantillons d'expectorations spontanées ou provoquées ou que tous les échantillons sont négatifs au frottis. La bronchoscopie est très utile si l'on soupçonne également d'autres maladies pulmonaires, comme un cancer du poumon. Le recours à la bronchoscopie pour le diagnostic de la TB active comporte cependant des risques et des désagréments pour le patient en plus d'être une modalité coûteuse qui peut contribuer à la transmission nosocomiale de la TB. En outre, le rendement global de la bronchoscopie dans des séries prospectives de patients n'est que de 77 %¹¹¹⁻¹¹⁴. Si l'on fait appel à la bronchoscopie, les échantillons d'expectorations post-bronchoscopiques doivent être envoyés pour la recherche de BAAR, et ce test a un rendement analogue à celui du lavage et de l'aspiration bronchiques.

Aspiration gastrique

Cette technique a été introduite il y a plus de 70 ans et est toujours utilisée dans certains centres¹¹⁵. Ses principales indications sont la recherche d'une TB éventuelle chez les enfants qui ne peuvent produire d'expectorations ou, pour la même raison, chez les personnes âgées démentes. Chez les enfants de moins de 2 ans, une sensibilité de l'ordre de 70 % pour les lavages gastriques a été signalée, comparativement à 30 à 40 % chez les enfants de 2 à 12 ans¹¹⁶.

La technique est relativement simple (voir le chapitre 8, La tuberculose de l'enfant, tableau 2). L'enfant ne doit pas avoir mangé ni bu pendant au moins 6 heures avant le test. À son réveil, une sonde nasogastrique est insérée dans son estomac, et le contenu de ce dernier est aspiré. Si l'on n'obtient rien, de petites quantités (20-50 mL) d'eau stérile peuvent être instillées et aspirées. Le liquide doit être ajusté de façon à avoir un pH neutre dans les 4 heures qui suivent le prélèvement parce que les mycobactéries ne tolèrent pas un milieu acide. Si l'échantillon ne peut être traité rapidement en moins de 4 heures, il devrait être placé dans un contenant avec 100 mg de carbonate de sodium.

Cette technique est cependant désagréable et inconfortable pour le patient et peut être difficile à exécuter parce qu'elle est habituellement pratiquée dès le réveil. Dans bien des cas, cela signifie que le patient doit passer la nuit à l'hôpital, mais la technique peut être également appliquée à la maison.

Coloration des bacilles acido-alcoolo-résistants et microscopie (frottis pour la recherche de BAAR)

Les échantillons doivent être homogénéisés puis concentrés*. La coloration par un fluorochrome, l'auramine, est la méthode de coloration la plus utilisée dans les frottis initiaux pour la recherche de BAAR, parce que la lecture peut se faire avec des objectifs à grossissement plus faible que la coloration classique de Ziehl-Neelsen, ce qui permet d'effectuer plus rapidement les lectures. Une coloration positive au fluorochrome doit être confirmée par une coloration à la fuchsine – soit la coloration de Kinyoun ou de Ziehl-Neelsen. La sensibilité de toutes les méthodes de coloration est inférieure à celle de la culture. Dans des échantillons concentrés, le seuil de détection de BAAR est de 5 000 à 10 000 bactéries/mL d'expectorations au moyen de la coloration par un fluorochrome et de 10^5 bactéries/mL à l'aide de la méthode de Ziehl-Neelsen. Le seuil de détection dans le cas des frottis non concentrés est 10 fois plus élevé, ce qui réduit de beaucoup la sensibilité. Il importe de rappeler que souvent, pour les frottis « urgents », les échantillons ne sont pas concentrés. En revanche, la culture permet la détection d'aussi peu que 10 à 100 organismes viables⁹⁸.

La sensibilité générale de l'examen direct (sans concentration) des frottis pour la recherche de BAAR varie de 22 à 80 %¹¹⁷⁻¹¹⁹, selon le type d'échantillon, la population étudiée, la technique de coloration et l'expérience du technologiste. La sensibilité est plus grande dans le cas des échantillons respiratoires que dans celui d'autres échantillons, en particulier les liquides organiques.

La spécificité des frottis pour la recherche de BAAR est élevée dans le cas des mycobactéries, mais il convient de rappeler que toutes les MNT sont acido-alcoolo-résistantes. D'autres micro-organismes, comme *Nocardia* et *Actinomycetes*, peuvent être faiblement acido-alcoolo-résistants, mais ils sont très rares. Aussi, un frottis positif pour les BAAR révèle-t-il presque toujours la présence d'une mycobactériose, mais pas nécessairement d'une infection à *M. tuberculosis*.

Lorsque des BAAR sont observés sur le frottis, le nombre de bacilles est enregistré selon une méthode semi-quantitative décrite au tableau 7. Différentes échelles sont utilisées, dont une par la plupart des laboratoires au Canada¹⁰⁴ et une autre qui est recommandée par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR)¹²⁰. Cette dernière est utile pour l'interprétation des résultats aux frottis provenant de pays qui utilisent ce système.

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

Tableau 7
Nombre de bactéries observées à la microscopie et
interprétation par le laboratoire

Nombre de BAAR observés selon la méthode de coloration			
Coloration à la fuchsine (Ziehl-Neelsen) (grossissement x 1 000)	Coloration au fluorochrome (grossissement x 250)	Rapport de laboratoire, Canada ¹⁰⁴	Rapport de laboratoire UILCTMR ¹²⁰
0 dans 100 champs	0 dans 30 champs	Négatif	Négatif
1-2 par 300 champs	1-2 par 30 champs	Indéterminé, répéter	Indiquer le nombre exact
1-9 par 100 champs	1-9 par 10 champs	1+	1+
1-9 par 10 champs	1-9 par champ	2+	2+
1-9 par champ*	10-90 par champ	3+	3+
> 9 par champ†	> 90 par champ	4+	

* Observation constante dans au moins 50 champs

† Observation constante dans au moins 20 champs

Culture de mycobactéries

La culture de *M. tuberculosis* est considérée comme la méthode de référence pour le diagnostic. Dans le cas de la TB pulmonaire, la sensibilité de trois cultures d'expectorations dépasse 90 %, mais il faut six échantillons pour atteindre une sensibilité de 100 %⁹⁸. Trois cultures d'échantillons sont recommandées, car ce nombre satisfait à la fois aux exigences de sensibilité et d'efficacité. On considère en général qu'une seule culture positive pour *M. tuberculosis* identifie un cas de tuberculose active. Il importe toutefois de rappeler que, dans certains cas, les cultures peuvent être faussement positives en raison d'une contamination croisée des échantillons au laboratoire^{121,122}. Si le laboratoire signale qu'une seule culture est positive, en particulier si le délai de détection est long ou s'il y a seulement quelques colonies, et que la suspicion clinique est faible, on devrait envisager la possibilité d'un résultat faussement positif. Le laboratoire concerné devrait effectuer des vérifications, idéalement une empreinte de l'ADN de l'isolat et de toutes les autres souches isolées en même temps.

Identification des espèces de mycobactéries¹⁰³⁻¹⁰⁵

1. Tests biochimiques : dans le passé, on identifiait les mycobactéries selon leur vitesse de croissance et leur pigmentation, de même qu'à l'aide de tests biochimiques. Par exemple, *M. tuberculosis* est une mycobactérie non chromogène. Ces tests étaient bien standardisés et peu coûteux, mais il fallait attendre de 2 à 4 semaines après la détection de la croissance pour obtenir les résultats. Aussi ces tests sont-ils rarement utilisés dans les laboratoires canadiens aujourd'hui.
2. Chromatographie liquide à haute performance (CLHP) : la CLHP analyse les lipides de la paroi cellulaire des mycobactéries. Cette méthode présente des difficultés sur le plan technique et exige de l'équipement coûteux, aussi n'est-elle disponible que dans quelques laboratoires de référence au Canada.

3. Sondes d'ADN : on trouve maintenant sur le marché des sondes d'ADN qui permettent d'identifier de nombreuses espèces de mycobactéries, dont le complexe *M. tuberculosis*, le complexe *M. avium*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. goodnae* et *M. kansasii*. Les résultats sont disponibles en 3 heures, mais ces sondes ne peuvent être utilisées que sur des cultures positives car elles ne sont pas suffisamment sensibles pour détecter la présence de mycobactéries dans des échantillons cliniques. Au Canada, les sondes employées pour l'identification d'autres mycobactéries que *M. tuberculosis* ne sont disponibles que dans les laboratoires de référence et sont très coûteuses.
4. Identification basée sur la séquence : 16S *Hsp65*, espaceur interne transcrit (ITS), etc.

Techniques d'amplification des acides nucléiques

Des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN), qui amplifient les séquences cibles d'ADN ou d'ARN de *M. tuberculosis*, sont utilisés en clinique depuis 15 ans. Il existe dans le commerce des TAAN pour détecter *M. tuberculosis* dans des échantillons cliniques en deux étapes. Dans un premier temps, on amplifie des segments spécifiques de l'ADN de *M. tuberculosis*, ensuite on a recours à des sondes d'acide nucléique pour détecter l'ADN amplifié. Ces tests sont complexes et coûteux mais comportent plusieurs avantages importants : ils permettent d'obtenir des résultats en 3 à 24 heures, sont plus sensibles que la recherche de BAAR sur frottis, bien qu'ils soient moins sensibles que les cultures, et ils ont une excellente spécificité. La plupart des premières études sur les TAAN ont été effectuées par des laboratoires de recherche à l'aide de trousse PCR maison. Celles-ci étaient moins coûteuses mais les résultats étaient moins reproductibles et les habiletés techniques requises étaient beaucoup plus grandes. Il existe maintenant plusieurs tests dans le commerce :

1. Le test Amplicor^{MD} (Roche Diagnostics, Inc.) amplifie et détecte l'ARN ribosomique 16S en utilisant la technique classique d'amplification par la polymérase. Ce test prend environ 6 heures.
2. Le test Cobas Amplicor^{MD}, également produit par Roche Diagnostics, Inc., est une version automatisée du test Amplicor original et est plus pratique pour les laboratoires qui traitent un grand volume d'échantillons.
3. Le système MTD^{MD} et le système MTD^{MD} amélioré (Gen-Probe, Inc.) utilisent l'amplification médiée par la transcription du même ARNr 16S. Ce test prend environ 3 heures.
4. La Ligase Chain Reaction (LCx)^{MD} (Laboratoires Abbott).

Les TAAN ont fait l'objet d'évaluations approfondies aux États-Unis et en Europe, et quelques études ont été effectuées dans les pays en développement. Comme il est résumé au tableau 8, dans les études qui ont utilisé la culture comme méthode de référence, la sensibilité des TAAN variait de 70 à 100 %, la moyenne étant d'environ 80 %. La sensibilité dans le cas des échantillons respiratoires positifs au frottis s'établissait en moyenne à 95 % mais était beaucoup plus faible dans les échantillons négatifs au frottis. Pour ce qui est des maladies extrapulmonaires, la sensibilité variait de 40 à 80 %, la moyenne se situant

entre 50 et 60 %. La spécificité dépasse 95 % dans presque toutes les études. Toutefois, les taux de faux positifs peuvent être très élevés si l'on ne veille pas à ce qu'une technique adéquate soit utilisée par des travailleurs de laboratoire bien formés et étroitement supervisés. À l'heure actuelle, ces tests sont recommandés uniquement pour les échantillons respiratoires positifs au frottis. Ils pourraient être plus utiles dans un proche avenir si l'on améliore leur sensibilité et réduit leur coût. On a évalué l'utilité du TAAAN pour les échantillons d'anatomopathologie dans les situations où une biopsie a été pratiquée mais aucun échantillon n'a été expédié pour une culture. On a fait état d'une sensibilité de 73 %¹²³. Ce n'est pas optimal mais mieux qu'aucune confirmation (lorsqu'on a fait l'erreur de ne pas envoyer d'échantillons pour une culture).

Tableau 8
Tests d'amplification des acides nucléiques pour
le diagnostic de la TB active - Résumé

Test	Études N (Références)	Échantillons (N)		En général	Sensibilité (%) Échantillons respiratoires		Spécificité (%) En général
		Absence de TB	TB active		Positifs au frottis	Négatifs au frottis	
PCR maison	5 124-128	2 319	451	84-98	88-100	50-71	96-99
Roche-Amplicor ^{MD}	4 90,124,129,130	3 531	309	70-95	95-98	40-86	98-99
Roche Cobas Amplicor ^{MD}	2 131,132	5 051	466	84-94	96-99	72-75	99-100
Gen Probe-MTD ^{MD}	6 90,132-136	1 922	434	71-98	92-100	65-85	99-100
Ligase Chain Reaction LCx ^{MD}	4 136-139	1 180	405	76-94	92-99	48-73	92-99

Empreinte de l'ADN des souches

Il ne s'agit pas réellement d'un test diagnostique mais plutôt d'un outil épidémiologique servant à étudier la transmission (voir le chapitre 1, L'épidémiologie de la tuberculose au Canada).

Sérologie

Un test sérologique pour le diagnostic de la TB a été décrit pour la première fois en 1898. Il faut cependant déplorer qu'un siècle plus tard, il n'existe toujours pas d'épreuve sérologique exacte pour le diagnostic de la TB active. Bien que les tests de libération d'interféron- γ (voir ci-dessus) requièrent le prélèvement de sang, il ne s'agit pas de tests sérologiques.

Les premières épreuves sérologiques étaient assez grossières et peu standardisées, ce qui explique leur manque de sensibilité et de spécificité¹⁴⁰. Les nouveaux antigènes utilisés avec les techniques ELISA offrent une meilleure spécificité¹⁴¹⁻¹⁴³, mais leur sensibilité est encore sous-optimale. La sensibilité est plus grande chez les patients dont le frottis est positif, en particulier ceux qui présentent des symptômes de longue durée, mais elle est plus faible lorsque le frottis est négatif ou dans les cas d'une maladie extrapulmonaire.

On ne peut recommander pour le moment l'utilisation d'un test sérologique pour le diagnostic de la TB. C'est un domaine de recherche qui demeure toutefois actif, parce qu'un test ELISA avec une sensibilité et une spécificité équivalentes à celles des frottis pour la recherche de BAAR comporterait d'énormes avantages en raison de sa rapidité, de sa simplicité et de son faible coût d'utilisation.

Références

1. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):15-21.
2. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General recommendations on immunization. *MMWR* 2002;51(RR02):1-36.
3. Schatz M, Patterson R, Kloner R, et al. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med* 1976;84(3):261-65.
4. Bovornkitti S, Kangsadal P, Sathirapat P, et al. Reversion and reversion rate of tuberculin skin reactions in correction with the use of prednisone. *Dis Chest* 1960;38:51-5.
5. Chaparas SD. Multiple puncture tuberculin tests. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6(5):496-97.
6. Research Committee of the British Thoracic Association. Reproducibility of the Tine tuberculin test. *Br J Dis Chest* 1982;76:75-8.
7. Palmer CE. Tuberculin sensitivity and contact with tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1953;68:678-694.
8. Astra Zeneca. EMLA Cream product monograph. URL: <http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/EMLA_PM_en.pdf>. Accessed October 20, 2006.
9. Howard TP, Solomon DA. Reading the tuberculin skin test: Who, when, and how? *Arch Intern Med* 1988;148:2457-59.
10. Duboczy BO, Brown BT. Multiple readings and determination of maximal intensity of tuberculin reaction. *Am Rev Respir Dis* 1960;82:60-7.
11. Sokal JE. Measurement of delayed skin-test responses. *N Engl J Med* 1975;293:501-502.
12. Tarlo SM, Day JH, Mann P, et al. Immediate hypersensitivity to tuberculin in-vivo and in-vitro studies. *Chest* 1977;71(1):33-7.
13. Guld J. Quantitative aspects of the intradermal tuberculin test in humans. *Acta Tuberc Scand* 1954;30:26-36.
14. Kardjito T, Donosepoetro M. The Mantoux test in tuberculosis: correlations between the diameters of the dermal responses and the serum protein levels. *Tubercle* 1981;62:31-5.

15. Stead WW, To T. The significance of the tuberculin skin test in elderly persons. *Ann Intern Med* 1987;107:837-42.
16. Jeanes CWL, Davies JW, McKinnon NE. Sensitivity to «atypical» acid-fast mycobacteria in Canada. *Can Med Assoc J* 1969;100:1-8.
17. Menzies D, Chan C-H, Vissandjee B. Impact of immigration on tuberculosis infection among Canadian-born schoolchildren and young adults in Montreal. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1915-21.
18. Menzies RI, Vissandjee B, Rocher I, et al. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med* 1994;120:190-98.
19. World Health Organization. *Global BCG vaccination coverage 2000-2005*. URL: <http://www.who.int/immunization_monitoring/en/global_summary/timeseries/tscoveragebcg.htm>. Consulté le 24 décembre 2005.
20. Agence de santé publique du Canada. *Utilisation du vaccin BCG au Canada - passé et présent*. URL: <<http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>>. Consulté le 15 mars 2007.
21. Lifschitz M. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG-vaccinated children. *Pediatrics* 1965;36:624-627.
22. Margus JH, Khassis Y. The tuberculin sensitivity in BCG vaccinated infants and children in Israel. *Acta Tuberc Pneumonol Scand* 1965;46:113-22.
23. Karalliede S, Katugha LP, Uragoda CG. The tuberculin response of Sri Lankan children after BCG vaccination at birth. *Tubercle* 1987;68:33-8.
24. Menzies RI, Vissandjee B. Effect of Bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:621-25.
25. Farhat M, Greenaway C, Pai M, et al. False positive tuberculin skin tests – What is the absolute effect of BCG on non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(11):1-13.
26. Comstock GW, Edwards LB, Nabangwang H. Tuberculin sensitivity eight to fifteen years after BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis* 1971;103:572-75.
27. Horwitz O, Bunch-Christensen K. Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects. *Bull World Health Organ* 1972;47:49-58.
28. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:1345-49.

29. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, et al. for the GISTA. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. *JAMA* 1995;274(2):143-48.
30. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:75-80.
31. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320(9):545-50.
32. Sakhuja V, Jha V, Varma PP, et al. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation* 1996;61(2):211-15.
33. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation* 1997;63(9):1278-86.
34. Miller RA, Lanza LA, Kline JN, et al. *Mycobacterium tuberculosis* in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(1):374-76.
35. Meyers BR, Halpern M, Sheiner P, et al. Tuberculosis in liver transplant patients. *Transplantation* 1994;58(3):301-306.
36. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
37. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1460-62.
38. Malhotra KK, Parashar MK, Sharma RK, et al. Tuberculosis in maintenance haemodialysis patients. Study from an endemic area. *Postgrad Med J* 1981;57(670):492-98.
39. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, et al. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med* 1979;67(4):597-602.
40. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, et al. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980;68(1):59-65.
41. Pradhan RP, Katz LA, Nidus BD, et al. Tuberculosis in dialyzed patients. *JAMA* 1974;229(7):798-800.
42. Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, et al. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol Rev* 1989;11:79-98.

43. Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tuberc Res* 1976;19:1-63.
44. Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents. *Tubercle* 1966;47:308.
45. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian refugees: A five-year surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:805-809.
46. Grzybowski S, McKinnon NE, Tutters L, et al. Reactivations in inactive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966;93:352-60.
47. Grzybowski S, Fishaut H, Rowe J, et al. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities, followed by the chest clinic service. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:605-608.
48. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):19-26.
49. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345(15):1098-1104.
50. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;43(6):717-22.
51. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, et al. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuberc Lung Dis* 1995;76(6):529-33.
52. Silwer H, Oscarsson PN. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. *Acta Med Scand* 1958;161(Suppl 335):1-48.
53. Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health* 1997;87(4):574-79.
54. Boucot KR. Diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. *J Chron Dis* 1957;6(3):256-79.
55. Comstock GW. Frost revisited: the modern epidemiology of tuberculosis. *Am J Epidemiology* 1975;101:263-382.
56. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99(2):131-37.
57. Maurya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(11):942-51.

58. Horwitz O, Wilbek E, Erickson PA. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. Longitudinal studies on the risk of tuberculosis in the general population of a low-prevalence area. *Bull World Health Organ* 1969;41:95-113.
59. Comstock GW, Edwards LB, Livesay VT. Tuberculosis morbidity in the US Navy: its distribution and decline. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:572-80.
60. Ferebee SH, Mount FW. Evidence of booster effect in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1963;88:5118-19.
61. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. *Cancer* 1974;133:850-8.
62. Feld R, Bodey GP, Groschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease. *Arch Intern Med* 1976;136:67-70.
63. Sepulveda RL, Ferrer X, Latrach C, et al. The influence of Calmette-Guérin Bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:24-8.
64. Knight RA, Kabakjian ME, William H, et al. An investigation of the influence of PPD-B hypersensitivity on the booster effect associated with multiple tuberculin tests with PPD-S. *Am Rev Respir Dis* 1963;88:119.
65. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1969;17:28-106.
66. Anderson P, Munk ME, Pollock S, et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099-1104.
67. World Health Organization, Tuberculosis Research Centre. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. *Bull World Health Organ* 1955;22:63-83.
68. Streeton JA, Desem N, Jones SL. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(6):443-50.
69. Pottumarthy S, Morris AJ, Harrison AC, et al. Evaluation of the tuberculin gamma interferon assay: potential to replace the Mantoux skin test. *J Clin Microbiol* 1999;37(10):3229-32.
70. Johnson PDR, Stuart RL, Grayson ML, et al. Tuberculin-purified protein derivative-, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and in patients with tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6(6):934-37.
71. Stuart RL, Olden D, Johnson PD, et al. Effect of anti-tuberculosis treatment on the tuberculin interferon-gamma response in tuberculin skin test (TST) positive health care workers and patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(6):555-61.

72. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, et al. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA* 2001;286(14):1740-47.
73. Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, et al. Performance of whole blood IFN-g test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(5):462-67.
74. Fietta A, Meloni F, Cascina A, et al. Comparison of a whole-blood interferon-gamma assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Am J Infect Control* 2003;31(6):347-53.
75. Vekemans J, Lienhardt C, Sillah JS, et al. Tuberculosis contacts but not patients have higher gamma interferon responses to ESAT-6 than do community controls in The Gambia. *Infect Immunol* 2001;69(10):6554-57.
76. Ravn P, Munk ME, Andersen AB, et al. Reactivation of tuberculosis during immunosuppressive treatment in a patient with a positive QuantiFERON-RD1 test. *Scand J Infect Dis* 2004;36(6-7):499-501.
77. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(1):59-64.
78. Brock I, Weldingh K, Leyten EM, et al. Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2379-87.
79. Lalvani A, Nagvenkar P, Udawadia Z, et al. Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis* 2001;183:469-77.
80. Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P, et al. Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-g-secreting CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment. *J Immunol* 2001;167:5217-25.
81. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T-cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:824-28.
82. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS* 2002;16(17):2285-93.
83. Rolinck-Werninghaus C, Magdorf K, Stark K, et al. The potential of recombinant antigens ESAT-6, MPT63 and mig for specific discrimination of *Mycobacterium tuberculosis* and *M. avium* infection. *Eur J Pediatr* 2003;162(7-8):534-36.

84. Scholvinck E, Wilkinson KA, Whelan AO, et al. Gamma interferon-based immunodiagnosis of tuberculosis: comparison between whole-blood and enzyme-linked immunospot methods. *J Clin Microbiol* 2004;42(2):829-31.
85. Bellete B, Coberly J, Barnes GL, et al. Evaluation of a whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in 2 study populations. *Clin Infect Dis* 2002;34(11):1449-56.
86. WRAIR Study: a comparison of QuantiFERON-TB interferon-gamma test with the TST for detection of *M. tuberculosis* infection in military recruits. QuantiFERONTB-P010033. Summary of safety and effectiveness. U.S. Food and Drug Administration: FDA document on safety and effectiveness of QuantiFERON. URL: < <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/P010033b.pdf>>. Consulté le 2 novembre 2006.
87. Katial RK, Hershey J, Purohit-Seth T, et al. Cell-mediated immune response to tuberculosis antigens: comparison of skin testing and measurement of in vitro gamma interferon production in whole-blood culture. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(2):339-345.
88. Pai M, Gokhale K, Joshi R, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood, interferon-g assay with tuberculin skin testing. *JAMA* 2005;293(2746):2755.
89. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(1):65-9.
90. Piersimoni C, Callegaro A, Nista D, et al. Comparative evaluation of two commercial amplification assays for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1997;35(1):193-96.
91. Hill PC, Brookes RH, Fox A, et al. Large-scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection against a gradient of exposure in The Gambia. *Clin Infect Dis* 2004;38(7):966-73.
92. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361(9364):1168-73.
93. Richeldi L, Ewer K, Losi M, et al. T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(3):288-95.
94. Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S, et al. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(11):1242-47.

95. Shams H, Weis SE, Klucar P, et al. Enzyme-linked immunospot and tuberculin skin testing to detect latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1161-68.
96. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001;357:2017-21.
97. US Food and Drug Administration. QuantiFERONTB-P010033. Summary of safety and effectiveness, 2005. URL: <<http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p010033.html>>. Consulté le 2 novembre 2006.
98. Toman K. *Tuberculosis – case-finding and chemotherapy: questions and answers*. Geneva: World Health Organization, 1979.
99. Evans KD, Nakasone AS, Sutherland PA, et al. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium-M. intracellulare* directly from primary BACTEC cultures by using acridinium-ester labeled DNA probes. *J Clin Microbiol* 1992;30:2427-31.
100. Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors and U.S. Department of Health and Human Services PHS. *Mycobacterium tuberculosis: assessing your laboratory*. Atlanta, GA: Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors and Center for Disease Control and Prevention, 1999.
101. Salfinger M. Role of the laboratory in evaluating patients with mycobacterial disease. *Clin Microbiol News* 1995;17(14):108-111.
102. Roberts GD, Konerman EW, Kjr YK. Mycobacterium. In: Balows A, ed. *Manual of clinical microbiology*, 5th edition. Washington, D.C.: 1991 p. 304-339.
103. Cernoch PL, Enns RK, Saubolle MA, et al. Laboratory diagnosis of the mycobacterioses. In: Weissfeld AS, editor. *Cumitech 16*. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994.
104. Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ. Mycobacterium. In: Murry P, Baron EJ, Pfaller MA, et al, eds. *Manual of clinical microbiology* (7th edition). Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1999: 399-437.
105. Master RN, section ed. Mycobacteriology. In: Isenberg HD, ed. *Clinical microbiology procedures handbook*. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1992.
106. American Thoracic Society. Levels of laboratory services for Mycobacterial diseases. *Ann Rev Respir Dis* 1983;128:213.
107. Anderson C, Inhaber N, Menzies RI. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1570-74.

108. Carr DT, Karlson AG, Stilwell GG. A comparison of cultures of induced sputum and gastric washings in the diagnosis of tuberculosis. *Mayo Clin Proc* 1967;42:23-5.
109. Elliott RC, Reichel J. The efficacy of sputum specimens obtained by nebulization versus gastric aspirates in the bacteriologic diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1963;88:223-27.
110. Hensler MM, Spivey CC Jr, Dees TM. The use of hypertonic aerosol in production of sputum for diagnosis of tuberculosis. *Dis Chest* 1961;40(639):642.
111. Chawla R, Pant K, Jaggi OP, et al. Fiberoptic bronchoscopy in smear-negative pulmonary tuberculosis. *Euro Resp J* 1988;1:804-806.
112. So SY, Lam WK, Yu DYC. Rapid diagnosis of suspected pulmonary tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy. *Tubercle* 1982;63:195-200.
113. Wallace JM, Deutsch AL, Harrel JH, et al. Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. *Am J Med* 1981;70:1189-94.
114. Chan HS, Sun AJM, Hoheisel GB. Bronchoscopic aspiration and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Lung* 1990;168:215-20.
115. Bahammam A, Choudhri SH, Long R. Utility of gastric aspirates in screening for pulmonary tuberculosis in high risk subjects: the Manitoba experience. *Can J Infect Dis* 1999;10(1):69-73.
116. Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:735-38.
117. Gordin F, Slutkin G. The validity of acid-fast smears in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:1025-27.
118. Boyd JC, Marr JJ. Decreasing reliability of acid-fast smear techniques for detection of tuberculosis. *Ann Intern Med* 1975;82:489-92.
119. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, et al. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:264-68.
120. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Management of tuberculosis: a guide for low income countries (5th edition). Paris, 2000.
121. Burman WJ, Stone BL, Reves RR, et al. The incidence of false-positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:321-26.
122. Dunlap NE, Harris RH, Benjamin WHJ, et al. Laboratory contamination of *Mycobacterium tuberculosis* cultures. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1702-1704.

123. Salian NV, Rish JA, Eisenach KD, et al. Polymerase chain reaction to detect *Mycobacterium tuberculosis* in histologic specimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1150-55.
124. Schirm J, Oostendorp LA, Mulder JG. Comparison of Amplicor, in-house PCR, and conventional culture for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1995;33(12):3221-24.
125. Clarridge JE, Shawar RM, Shinnick TM, et al. Large-scale use of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in a routine mycobacteriology laboratory. *J Clin Microbiol* 1993;31(8):2049-56.
126. Forbes BA, Hicks KES. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens in a clinical laboratory by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993;31(7):1688-1694.
127. Eisenach KD, Sifford MD, Cave MD, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples using a polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1160-63.
128. Nolte FS, Metchock B, McGowan JE, et al. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum by polymerase chain reaction and DNA hybridization. *J Clin Microbiol* 1993;31(7):1777-82.
129. Bergmann JS, Woods GL. Clinical evaluation of the Roche AMPLICOR PCR *Mycobacterium tuberculosis* test for detection of *M. tuberculosis* in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1996;34(5):1083-85.
130. Carpentier E, Drouillard B, Dailloux M, et al. Diagnosis of tuberculosis by Amplicor *Mycobacterium tuberculosis* test: a multicenter study. *J Clin Microbiol* 1995;33(12):3106-10.
131. Bogard M, Vincelette J, Antinozzi R, et al. Multicenter study of a commercial, automated polymerase chain reaction system for the rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens in routine clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(10):724-31.
132. Scarparo C, Piccoli P, Rigon A, et al. Comparison of enhanced *Mycobacterium tuberculosis* amplified direct test with COBAS AMPLICOR *Mycobacterium tuberculosis* assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol* 2000;38(4):1559-62.
133. Bodmer T, Gurtner A, Schopfer K, et al. Screening of respiratory tract specimens for the presence of *Mycobacterium tuberculosis* by using the Gen-Probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test. *J Clin Microbiol* 1994;32(6):1483-87.
134. Piersimoni C, Scarparo C, Piccoli P, et al. Performance assessment of two commercial amplification assays for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex from respiratory and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol* 2002;40(11):4138-42.

135. O'Sullivan CE, Miller DR, Schneider PS, et al. Evaluation of Gen-Probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test by using respiratory and nonrespiratory specimens in a tertiary care center laboratory. *J Clin Microbiol* 2002;40(5):1723-27.
136. Piersimoni C, Callegaro A, Scarparo C, et al. Comparative evaluation of the new Gen-probe *Mycobacterium tuberculosis* amplified direct test and the semiautomated Abbott LCx *Mycobacterium tuberculosis* assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol* 1998;36(12):3601-3604.
137. Tortoli E, Lavinia F, Simonetti MT. Evaluation of a commercial ligase chain reaction kit (Abbott LCx) for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol* 1997;35(9):2424-26.
138. Ausina V, Gamboa F, Gazapo E, et al. Evaluation of the semiautomated Abbott LCx *Mycobacterium tuberculosis* assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1997;35(8):1996-2002.
139. Lindbrathen A, Gaustad P, Hovig B, et al. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical samples from patients in Norway by ligase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1997;35(12):3248-53.
140. Daniel TM, Debanne SM. The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1137-51.
141. Bothamley GH, Rudd R, Festenstein F, et al. Clinical value of the measurement of *Mycobacterium tuberculosis* specific antibody in pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1992;47:270-75.
142. Verbon A, Kulijper S, Jansen HM, et al. Antigens in culture supernatant of *Mycobacterium tuberculosis*: epitopes defined by monoclonal and human antibodies. *J Gen Microbiol* 1990;136:955-64.
143. Chan SL, Reggiardo Z, Daniel TM, et al. Serodiagnosis of tuberculosis using ELISA with antigen 5 and a hemagglutination assay with glycolipid antigens. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:385-90.

La tuberculose non respiratoire

Table des matières

Définition	102
Épidémiologie	102
Pathogenèse	103
Considérations diagnostiques	105
Tableau clinique	106
Adénopathie tuberculeuse périphérique	106
TB génito-urinaire	108
TB miliaire/disséminée	110
TB ostéo-articulaire	111
TB abdominale	113
TB du système nerveux central (SNC)	114
TB oculaire	116
Péricardite tuberculeuse	116
Autres localisations non respiratoires	117
Formes de TB qui peuvent être très rapidement mortelles	117
Traitement	118
Références	118

Définition

La classification diagnostique de la tuberculose (TB) au Canada s'inspire des 9^e et 10^e révisions de la *Classification internationale des maladies*. Pour chaque cas de TB, jusqu'à cinq diagnostics sont saisis aux fins de la présentation de rapports. Depuis 2003, la principale localisation diagnostique est déterminée dans l'ordre hiérarchique suivant : primo-infection tuberculeuse, TB pulmonaire, autres TB de l'appareil respiratoire, TB miliaire/disséminée, TB des méninges/système nerveux central, ganglions lymphatiques périphériques, et autres localisations.

La primo-infection tuberculeuse comprend la primo-infection tuberculeuse de l'appareil respiratoire et la pleurésie de la primo-infection tuberculeuse progressive (voir l'annexe C, Définition des termes, pour des définitions plus précises). Au Canada, la TB pulmonaire inclut la TB des poumons et des voies aériennes de conduction, ce qui englobe la fibrose tuberculeuse du poumon, la broncheectasie tuberculeuse, la pneumonie tuberculeuse, le pneumothorax tuberculeux, la TB trachéale et bronchique isolée et la laryngite tuberculeuse. Les autres TB de l'appareil respiratoire comprennent la pleurésie tuberculeuse, la TB des ganglions lymphatiques endothoraciques et la TB du médiastin, du rhinopharynx, du nez (cloison) et des sinus de la face (toute forme nasale).

Bien que les termes « pulmonaire » et « extrapulmonaire » soient plus souvent utilisés (p. ex. aux États-Unis), les termes « respiratoire » et « non respiratoire » sont jugés plus pratiques, car ils permettent de distinguer toutes les formes de la maladie qui sont potentiellement transmissibles et celles qui ne sont presque jamais transmissibles. Une certaine confusion peut régner également lorsqu'on compare des rapports qui concernent tant une localisation respiratoire qu'une localisation non respiratoire. Certaines sources ont décidé de ne signaler que les localisations principales ou dominantes. D'autres indiquent les deux, en mettant l'accent sur la localisation respiratoire à cause de ces répercussions sur la santé publique. Le Système canadien de déclaration des cas de tuberculose encourage le codage de tous les diagnostics applicables et l'identification de la principale localisation en suivant l'ordre hiérarchique mentionné précédemment.

Épidémiologie

Les données canadiennes du début des années 70 indiquaient qu'environ 17 % de tous les cas de TB souffraient principalement d'une atteinte non respiratoire^{1,2}. L'appareil génito-urinaire et les ganglions lymphatiques étaient les sièges non respiratoires les plus courants de la maladie. Ces deux localisations étaient plus fréquentes chez les Canadiens nés à l'étranger : la TB génito-urinaire était plus répandue chez les sujets nés en Europe et l'adénopathie tuberculeuse était plus souvent signalée chez les personnes nées en Asie³. Des données américaines ont montré que la proportion de maladies extrapulmonaires selon l'âge chez tous les patients atteints de TB était plus importante chez les enfants (et diminuait en général avec l'âge), qu'elle était plus forte chez les Noirs, les Asiatiques et les Amérindiens que chez les patients blancs d'origine non hispanique, était plus forte chez les femmes que chez les hommes, et plus forte chez les patients nés à l'étranger que chez les patients originaires des États-Unis⁴. Des données américaines plus récentes, y compris les résultats d'analyses de l'ADN d'isolats

de *M. tuberculosis*, ont révélé que le jeune âge, le sexe féminin et l'infection à VIH étaient des facteurs de risque indépendants de TB extrapulmonaire⁵.

Entre 1980 et 2004, le nombre de cas signalés de TB respiratoire au Canada a diminué de 49 %, alors que le nombre de cas de TB non respiratoire a baissé de 11 %. La proportion de l'ensemble des cas de TB non respiratoire est donc passée à 30 % en 2004, la localisation la plus fréquente étant de loin les ganglions lymphatiques superficiels⁶. Des tendances similaires ont été relevées aux États-Unis⁷.

Les raisons du déclin plus modeste du nombre de cas de TB non respiratoire ces dernières années n'ont pas été complètement élucidées. Ce phénomène pourrait s'expliquer en partie par l'augmentation au Canada de la proportion de cas de TB nés à l'étranger, qui rend compte d'un changement dans l'origine des immigrants, autrefois issus de pays où l'incidence de la TB était faible (Europe de l'Ouest), qui proviennent maintenant en plus grand nombre de pays où l'incidence de la TB est élevée (Afrique, Asie, Amérique centrale et Amérique du Sud, Europe de l'Est). Les personnes nées à l'étranger sont proportionnellement beaucoup plus nombreuses à être atteintes d'une TB non respiratoire que d'une TB respiratoire, comparativement aux personnes nées au Canada (tableau 1), observation qui témoigne en partie du fait qu'un dépistage actif de la maladie respiratoire mais non de la maladie non respiratoire est effectué chez les nouveaux immigrants au Canada. Une autre explication possible est l'impact de l'infection à VIH sur la morbidité liée à la TB. Les patients atteints de TB qui sont infectés par le VIH sont plus nombreux que les patients non infectés par le VIH à souffrir d'une TB non respiratoire isolée ou coexistant avec une TB respiratoire⁸⁻¹¹ (voir le chapitre 9, La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine).

Tableau 1
Localisation anatomique de la maladie et origine ethnique
des patients atteints de TB, Canada, 2004

Localisation	Autochtones*		Nés au Canada (autres)		Nés à l'étranger		Origine Inconnue		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Respiratoire	229	85	156	78	698	65	44	59	1 127	70
Non respiratoire	39	15	42	21	374	35	30	41	485	30
Inconnue	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	268	100	199	100	1 072	100	74	100	1 613	100

*Inclut les Indiens inscrits et non inscrits, les Métis et les Inuits.

†Inclut la primo-infection tuberculeuse, la TB pulmonaire, pleurale et les « autres » localisations respiratoires.

Pathogenèse

M. tuberculosis est un micro-organisme qui est presque exclusivement pathogène pour les humains. Sa survie en tant qu'espèce dépend de sa transmission d'un hôte humain à l'autre. Cette transmission est facilitée par la survenue d'une maladie respiratoire chez l'hôte. Du point de vue de l'agent pathogène, la maladie non respiratoire est considérée comme un échec de l'expression phénotypique, car elle n'entraînera presque jamais la transmission de l'agent à de nouveaux

hôtes. En revanche, du point de vue de l'hôte humain, la TB non respiratoire a des conséquences importantes. Un nombre proportionnellement beaucoup plus élevé de cas d'atteinte non respiratoire que de cas de maladie respiratoire peuvent être mortels, principalement parce que la TB est diagnostiquée tardivement ou ne l'est jamais. Bien que la maladie non respiratoire ne joue pas un rôle important dans la transmission de la TB, il est cependant fortement recommandé de prendre des mesures de lutte contre l'infection s'il existe un risque d'aérosolisation du bacille, comme cela peut être le cas notamment lors du soin de plaies, d'interventions chirurgicales et d'examen post mortem.

Comme nous l'avons décrit au chapitre 3, La transmission et la pathogenèse de la tuberculose, les localisations non respiratoires sontensemencées au moment de la primo-infection par suite d'un essaimage lymphatique, les bacilles pénétrant dans la circulation par le système lymphatique puis ensemencant des lits capillaires à distance. Dans la plupart des cas, l'immunité à médiation cellulaire (IMC) et l'hypersensibilité retardée (HR) stimulées par l'infection entraînent le confinement de ces foyers infectieux, et la maladie active ne se développe pas. Il arrive parfois chez les hôtes immunocompétents et il n'est pas rare chez les hôtes immunodéprimés que l'IMC et l'HR n'arrivent pas à contenir ces foyers d'infection, et une tuberculose localisée ou généralisée (disséminée) se développe un ou deux ans après la primo-infection¹². La majorité des cas de TB non respiratoire sont dus à la réactivation d'une infection latente⁵.

La dissémination des bacilles dans des localisations respiratoires et non respiratoires au moment de la primo-infection favorise les systèmes organiques bien irrigués où la tension en oxygène est élevée, tels que les apex pulmonaires, le cortex rénal, le cerveau et les extrémités en croissance des os longs¹². Pour des raisons inconnues, certains organes réticulo-endothéliaux, comme la rate, le foie et la moelle osseuse, peuvent être ensemencés, mais il est rare que la maladie s'y développe, probablement parce que les micro-organismes sont éradiqués efficacement, alors que dans les ganglions lymphatiques superficiels, la maladie est très fréquente. Cette observation ainsi que d'autres constats, tels que la forte incidence de l'adénite cervicale due à *Mycobacterium bovis* avant la pasteurisation du lait, ont soulevé la question du caractère local ou généralisé de l'atteinte des ganglions lymphatiques superficiels¹³.

Même si les foyers infectieux sont contenus lors de la primo-infection, une réactivation peut survenir bien des années plus tard après une longue période d'infection latente. De nombreux facteurs de risque de réactivation ont été décrits (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active), le plus important étant le VIH/sida. Les patients atteints d'une infection à VIH ou du sida qui sont co-infectés par le bacille tuberculeux présentent souvent une atteinte non respiratoire (habituellement en même temps qu'une maladie respiratoire) et des taux de guérison plus faibles^{8,14}. Certaines études ont mis au jour un lien entre ce phénomène et le nombre de lymphocytes CD4, alors que d'autres n'ont observé aucune corrélation de ce type¹⁵⁻¹⁷. En général, la TB non respiratoire est associée à un nombre plus faible de lymphocytes CD4^{15,18}. L'adénopathie tuberculeuse et la maladie disséminée sont des formes fréquentes de TB non respiratoire chez les personnes atteintes d'une infection à VIH ou du sida. L'atteinte de la moelle osseuse, de l'appareil génito-urinaire et du SNC est également fréquente. La TB non respiratoire est plus répandue

chez d'autres patients immunodéprimés, tels que les sujets souffrant d'une insuffisance rénale terminale¹⁹. Certaines données semblent indiquer que les personnes qui contractent une TB non respiratoire et sont manifestement immunocompétentes peuvent en fait présenter une réponse immunitaire innée anormale²⁰.

Considérations diagnostiques

Le maintien d'un degré élevé de suspicion est essentiel au diagnostic rapide de la TB non respiratoire. Compte tenu du fait que la TB non respiratoire est à l'origine de 30 % de tous les cas signalés de TB en 2004 au Canada, tout retard dans le diagnostic pourrait avoir pour conséquence d'accroître la morbidité chez une proportion importante de cas de TB²¹. Les retards dans le diagnostic de la TB non respiratoire peuvent être liés au tableau souvent non spécifique (p. ex. fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids) ou particulier à un organe auquel s'ajoute l'absence d'anomalie à la radiographie pulmonaire ou l'absence d'échantillons d'expectorations positifs. Lorsqu'on évalue des patients à risque qui présentent une fièvre d'origine inconnue, une fièvre et des signes et symptômes particuliers à une localisation ou encore des patients qui, à la biopsie, se sont révélés être porteurs d'une inflammation granulomateuse, des mesures adéquates devraient être prises pour confirmer le diagnostic de TB. Une fois le diagnostic de TB non respiratoire établi, une confirmation du statut à l'égard du VIH s'impose.

Dans la mesure du possible, on devrait tenter par tous les moyens d'obtenir des échantillons cliniques pour des analyses mycobactériologiques (frottis et culture pour la recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants [BAAR]) et des examens histopathologiques. L'étude de la sensibilité aux médicaments ne peut se faire sans culture viable, et les résultats peuvent avoir d'importantes répercussions sur le traitement. On ne saurait trop insister sur ce point : par suite de l'augmentation de l'incidence de *M. tuberculosis*, en particulier chez les personnes nées à l'étranger, il est difficile de dispenser un traitement adéquat lorsqu'on ne dispose pas des résultats des cultures mycobactériennes et de l'étude de la sensibilité aux médicaments. Un résultat positif au test cutané à la tuberculine confirme le diagnostic, mais son absence ne permet pas d'écarter ce dernier.

Les échantillons cliniques prélevés à des fins diagnostiques varieront selon le siège anatomique soupçonné de la maladie. En général, une biopsie tissulaire donne plus souvent des résultats positifs à la culture que la ponction de liquide, et ces deux techniques sont supérieures à l'écouvillonnage. Les pièces de biopsie pour les cultures de mycobactéries devraient être soumises à l'état frais ou dans une petite quantité de solution saline stérile. Pour l'examen histopathologique, l'échantillon doit être placé dans le formaldéhyde, ce qui détruit les mycobactéries et empêche de récupérer le micro-organisme pour réaliser d'autres cultures. Parmi les observations histopathologiques fréquentes figurent une inflammation granulomateuse nécrosante et non nécrosante, la présence de cellules géantes ou de cellules épithéloïdes, avec des nombres variables de BAAR. L'état immunitaire de l'hôte peut influencer sur les résultats histopathologiques, un déficit immunitaire se traduisant par une suppuration plus importante, des granulomes moins bien formés et la présence de nombreux BAAR²².

L'utilité des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) dans le cas des échantillons non respiratoires demeure encore mal comprise. Son principal avantage consiste à accélérer le diagnostic, qui peut être posé généralement en l'espace de 48 heures, et elle permet surtout de diagnostiquer tôt une maladie potentiellement mortelle comme la TB méningée²³⁻²⁵. Pour le moment, le diagnostic de la TB non respiratoire repose sur la perspicacité clinique et la confirmation par une culture.

Tableau clinique

Adénopathie tuberculeuse périphérique

Presque toutes les formes de TB touchent les vaisseaux et ganglions lymphatiques régionaux. Il n'est pas rare que les ganglions lymphatiques intrathoraciques soient atteints dans la primo-infection et la maladie pulmonaire avancée ainsi que chez les patients atteints d'une infection à VIH ou du sida. Chez les patients immunocompétents, il est rare que la maladie soit localisée principalement au niveau des ganglions intrathoraciques. L'adénopathie tuberculeuse périphérique intéresse les ganglions extrathoraciques, en particulier les ganglions du cou, qui sont de loin la localisation non respiratoire la plus fréquente³. Nous ne traiterons dans la présente section que de l'atteinte des ganglions lymphatiques extrathoraciques. On a diagnostiqué une adénopathie tuberculeuse périphérique dans 16 % de tous les cas de TB au Canada en 2004 (tableau 2).

Tableau 2
Nombre de cas de tuberculose et incidence pour 100 000
habitants selon la principale localisation, Canada, 2004

Localisation	Cas		Incidence pour 100 000 habitants
	<i>n</i>	%	
<i>Respiratoire</i>	1 127	70	3,5
<i>Non respiratoire</i>			
Ganglions lymphatiques périphériques	251	16	0,8
Miliaire/disséminée	30	2	0,1
Méninges/système nerveux central	19	1	0,1
Abdomen	38	2	0,1
Os et articulations	44	3	0,1
Appareil génito-urinaire	36	2	0,1
Autre*	67	4	0,2
<i>Inconnue</i>	1	0	0,0
Total	1 613	100	5,0

* Inclut 2 cas où plus d'une localisation extrapulmonaire a été détectée.

L'atteinte des ganglions lymphatiques peut être secondaire à une infection par *M. tuberculosis* de même que par une autre mycobactérie non tuberculeuse. *M. bovis* isolé dans les ganglions lymphatiques périphériques a été associé à l'ingestion de lait contaminé, source d'infection directe des ganglions lymphatiques par dissémination par contiguïté²⁶. Des mycobactéries atypiques ou non tuberculeuses (MNT) sont le plus souvent isolées dans les ganglions lymphatiques cervicaux et dans les ganglions sous-maxillaires des jeunes enfants de race blanche (< 5 ans)²⁷. La forte incidence de l'adénopathie tuberculeuse chez

les personnes nées à l'étranger peut refléter celle observée dans le pays d'origine, mais les raisons pouvant expliquer cette variabilité géographique demeurent obscures. Cela tient peut-être à la présence de souches de TB particulières dans le pays d'origine ou à une réponse génétiquement conditionnée à l'infection tuberculeuse.

L'adénopathie tuberculeuse périphérique a été détectée au niveau des chaînes antérieures et postérieures du cou, des régions sus-claviculaires et axillaires, de même que dans diverses autres localisations ganglionnaires (tableau 3)^{3,8,28}. Un seul ou plusieurs ganglions peuvent être touchés. Une étude récente de l'adénopathie tuberculeuse au Manitoba a révélé que 18 % des cas avaient reçu également un diagnostic concomitant de TB localisée ailleurs dans le corps²⁸. En général, la maladie est le plus souvent indolente et le patient présente habituellement une masse isolée, unilatérale et non douloureuse au cou. Avec le temps, les ganglions peuvent devenir mobiles et le liquide peut s'écouler par drainage spontané, avec fistulisation, peu importe le traitement administré. Le terme « scrofule » a été utilisé dans le passé pour décrire l'atteinte tuberculeuse d'un ganglion lymphatique cervical donnant lieu à la formation d'une fistule ou d'une ulcération. Les symptômes non ganglionnaires sont rares sauf chez les personnes atteintes d'une infection à VIH ou du sida^{9,10,13}. L'adénopathie périphérique est particulièrement fréquente chez les personnes originaires de pays d'Asie, comme la Chine, le Vietnam et les Philippines, qui immigreront au Canada^{28,29}. Parmi ces immigrants, les jeunes femmes sont particulièrement susceptibles de présenter une atteinte isolée des ganglions lymphatiques^{28,30}. Les taux élevés d'adénopathie tuberculeuse chez les personnes nées à l'étranger sont bien documentés dans les pays industrialisés^{13,30-32}. Au Manitoba, l'incidence de l'adénopathie périphérique est la plus forte chez les femmes autochtones âgées²⁸. Cet organotropisme lié à l'âge, au sexe et à l'origine ethnique n'a pas encore été expliqué.

Tableau 3
Localisation ganglionnaire et symptômes d'appel des cas
d'adénopathie tuberculeuse au Manitoba ($n = 147$)*

<i>Localisation anatomique</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Ganglions cervicaux	111	76
Sus-claviculaires	39	27
Axillaires	14	10
Inguinaux	9	6
Intra-abdominaux	9	6
<i>Symptômes : ganglions lymphatiques</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Tuméfaction	121	82
Douleur	32	22
Épanchement	16	11
Ulcération	6	4
<i>Symptômes : autres</i>		
Généraux	25	17
Autres	24	16

* Le total peut dépasser 100 % parce que certains patients présentaient des atteintes ganglionnaires et des symptômes multiples²⁸.

La meilleure intervention diagnostique est la biopsie-exérèse, qui permet de diagnostiquer 80 % des cas. La ponction à l'aiguille fine (PAF) est une intervention

initiale utile qui a un degré de sensibilité de 77 %, de spécificité de 93 % et dont l'exactitude diagnostique est de 62 %³³. Dans les pays en développement, la PAF est d'une grande utilité chez les sujets infectés par le VIH^{34,35}. Les biopsies incisionnelles sont découragées à cause du risque de formation d'un trajet fistuleux au niveau de la zone biopsiée. L'écouvillonnage n'est pas non plus encouragé à cause du matériel limité qu'elle permet d'obtenir et du fait que le caractère hydrophobe de la paroi cellulaire de la mycobactérie empêche le transfert de micro-organismes de l'écouvillon aux milieux de culture³⁶.

Comme nous l'avons souligné précédemment, les échantillons doivent être soumis pour une analyse mycobactériologique et histopathologique*. La différenciation de *M. tuberculosis* du complexe *M. avium* (CMA) est essentielle, car le traitement diffère alors grandement. L'excision chirurgicale d'un ganglion infecté par le CMA assure habituellement la guérison, alors que l'atteinte des ganglions lymphatiques superficiels par *M. tuberculosis* requiert une chimiothérapie antituberculeuse, qui entraîne la disparition sans complication de la maladie chez une proportion des patients pouvant atteindre 80 %²⁸. La durée optimale du traitement varie de 6 à 9 mois, selon les profils de résistance et la réponse au traitement³⁷⁻³⁹. Il importe de noter que jusqu'à 30 % des patients vont voir leurs adénopathies réapparaître ou augmenter de volume durant le traitement, ce qui peut être dû à une réponse immunitaire, mais celles-ci finiront habituellement par disparaître⁴⁰. À la fin du traitement, 10 % des patients pourraient avoir des adénopathies résiduelles. Après le traitement, les adénopathies peuvent devenir plus volumineuses ou réapparaître, mais ce phénomène est habituellement transitoire⁴¹. Ces manifestations ne signifient pas nécessairement une rechute non plus que la persistance des adénopathies ne laisse présager une rechute. Les interventions chirurgicales autres que diagnostiques ne devraient être pratiquées que pour soulager la gêne associée à des ganglions hypertrophiés ou tendus et mobiles⁴².

TB génito-urinaire

Jusqu'à 2 % de tous les cas de TB au Canada en 2004 avaient une localisation génito-urinaire (tableau 2). Lors de la primo-infection, ou dans le cas d'une dissémination associée à une réactivation, il y a essaimage de *M. tuberculosis* dans le cortex rénal vasculaire. Les lésions granulomateuses cicatrisées dans les glomérules peuvent se rompre et se vider dans le tubule rénal, leur contenu pouvant ensuite être entraîné mécaniquement dans l'anse de Henle; dans la portion médullaire de cette anse, les mécanismes de défense de l'hôte sont limités, et il risque de se produire une évolution granulomateuse, une nécrose et une cavitation. Bien que les deux reins soient habituellementensemencés, l'atteinte rénale sévère est souvent asymétrique ou unilatérale (25 %), de sorte que l'insuffisance rénale est rare⁴³⁻⁴⁵. Par la suite, l'infection descend, et l'infundibulum, l'uretère, la vessie, la prostate, l'épididyme et les testicules peuvent être atteints. L'association d'une maladie des voies excrétrices supérieures et d'une maladie des voies inférieures est très évocatrice d'une TB. La maladie des voies urinaires est également associée à une amyloïdose secondaire et à une néphrite interstitielle.

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

Le plus souvent, la maladie débute de façon insidieuse, et les patients présentent une pyurie aseptique asymptomatique, une hématurie macroscopique, une pollakiurie et une dysurie. Des douleurs rachidiennes ou lombaires, ressemblant à une pyélonéphrite aiguë, traduisent souvent une obstruction calicelle ou urétérale, bien que la colique néphrétique soit peu fréquente. D'autres symptômes peuvent être dus à des problèmes de concentration urinaire, à une atteinte vésicale entraînant une diminution de la capacité de la vessie et une vidange incomplète, ou à une complication infectieuse non mycobactérienne. Certains antibiotiques comme les fluoroquinolones, qu'on utilise pour traiter ce dernier type d'infection, peuvent empêcher le laboratoire de récupérer *M. tuberculosis* et devraient donc être administrés au plus tard 48 heures avant le prélèvement d'échantillons d'urine pour des tests mycobactériologiques.

Nombre de patients atteints de TB génito-urinaire demeurent asymptomatiques et ne présentent pas de signes radiologiques au début de la maladie, bien que le sédiment urinaire soit rarement normal⁴⁶. Le degré de suspicion clinique d'une TB génito-urinaire augmente chez un patient symptomatique ayant des antécédents de TB ou ayant obtenu un résultat positif au test cutané à la tuberculine. De 80 à 90 % des patients souffrant d'une maladie des voies urinaires obtiendront des résultats positifs à la culture, ce qui confirmera le diagnostic. Trois à six échantillons de la première miction matinale devraient être prélevés pour un frottis et une culture pour la recherche de BAAR afin d'obtenir le rendement le plus élevé (seulement de 30 à 40 % des échantillons individuels sont positifs)^{43,47,48}. La recherche de BAAR dans des frottis seulement est moins fiable, et une bactériurie ou une infection par une mycobactérie non pathogène concomitantes n'excluent pas le diagnostic de TB. L'administration antérieure de BCG par voie intravésicale devrait être envisagée au moment de poser un diagnostic de TB génito-urinaire.

La pyélographie intraveineuse (PIV) est l'intervention radiologique de choix, mais l'échographie, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont également utiles. Les premières lésions visibles à la PIV sont des érosions et des déformations calicelles, une nécrose papillaire manifeste, une cicatrisation et une calcification du parenchyme, qui peuvent imiter les changements observables dans la pyélonéphrite chronique^{47,49,50}. Dans les cas fortement suspects qui sont négatifs pour le bacille, il peut être parfois indiqué d'effectuer une biopsie à l'aiguille fine (BAF) échoguidée du rein. Les lésions granulomateuses, habituellement dans le tiers supérieur ou inférieur de l'uretère, peuvent causer un rétrécissement du système collecteur et des sténoses qui peuvent progresser malgré un traitement. Un suivi radiologique et une intervention pour maintenir la perméabilité peuvent s'imposer^{44,51}.

La TB de l'appareil génital peut résulter d'une propagation bacillaire à partir du rein; par conséquent, le diagnostic de TB génitale devrait inciter à rechercher une maladie des voies urinaires. La maladie de l'appareil génital féminin ou des vésicules séminales chez les hommes est le plus souvent due à une diffusion hémotogène ou directe du bacille en provenance des organes voisins. L'infection peut atteindre n'importe quelle partie de l'appareil génital féminin, mais pour des raisons qui demeurent inconnues, entre 90 et 100 % des patientes qui présentent une tuberculose génito-urinaire souffrent d'une infection des trompes de Fallope, et l'atteinte est habituellement bilatérale⁴³. La TB pelvienne

est le plus souvent diagnostiquée dans le cadre du bilan d'une infertilité ou d'une évaluation d'un saignement utérin anormal, de douleurs pelviennes ou de masses annexielles. Le diagnostic de TB génitale chez la femme combine diverses techniques microbiologiques, histologiques et radiologiques. Les résultats de l'hystérosalpingographie peuvent évoquer une TB, mais tout comme dans le cas de la TB rénale, l'imagerie est souvent non spécifique et les manifestations sont observées à un stade plus avancé de la maladie. Les cultures de *M. tuberculosis* peuvent être réalisées sur divers types d'échantillons, en particulier des pièces de biopsie de l'endomètre, le liquide menstruel, les écoulements vaginaux ou, plus rarement, le liquide péritonéal. Chez l'homme, la TB génitale se manifeste par un œdème du scrotum, parfois accompagné de douleurs rectales ou pelviennes et moins souvent par une épididymite, une hydrocèle ou une fistule avec écoulement (« périnée en arrosoir »). À l'examen, l'épididyme peut avoir une texture caoutchouteuse ou présenter des lésions nodulaires et l'on peut observer un épaississement de la prostate avec des nodules indurés. Un épaississement du canal déférent est palpable chez 50 à 75 % des patients. Il est souvent nécessaire pour établir le diagnostic de pratiquer une biopsie de l'épididyme ou de la prostate. La BAF a également été utilisée efficacement dans ce contexte. La détection précoce de la maladie et une sensibilité complète aux antituberculeux majeurs sont associées à un pronostic favorable.

TB miliaire/disséminée

Le terme miliaire a été utilisé au départ pour décrire les lésions pathologiques, puis radiologiques, de la maladie clinique causée par la dissémination hémotogène généralisée du bacille dans la plupart des organes du corps. Les bacilles pénètrent dans la circulation sanguine au moment de la primo-infection avant l'apparition d'une réponse immunitaire complète chez l'hôte, ou plus tard, durant la réactivation d'une infection latente⁵². La maladie peut se manifester par des anomalies radiologiques en forme de grains de mil ou, chez les patients qui ne présentent pas de lésions miliaries à la radiographie pulmonaire, par des résultats positifs pour *M. tuberculosis* à une ponction-biopsie de la moelle osseuse ou à l'hémoculture ou par une TB généralisée à l'autopsie⁵³. Pour les besoins de la présente analyse, les termes miliaire et disséminée sont interchangeables.

En 2004, 2 % de tous les cas de TB au Canada étaient des formes miliaries ou disséminées (tableau 2). Bien que l'incidence de la TB miliaire au Canada soit demeurée relativement stable au cours de la dernière décennie, elle a augmenté aux États-Unis, principalement à cause du VIH/sida. Lorsque l'incidence de la TB est élevée, la forme disséminée est diagnostiquée le plus souvent durant l'enfance (en particulier avant l'âge de 1 an). Lorsque l'incidence de la TB est faible, la maladie frappe surtout les adultes, en particulier les personnes âgées, les personnes mal nourries, infectées par le VIH et celles qui présentent d'autres troubles associés à une altération de l'immunité à médiation cellulaire, tels que la greffe d'un organe plein, l'insuffisance rénale et le recours aux stéroïdes. Fièvre, sueurs nocturnes, anorexie, perte de poids et faiblesses sont fréquents, alors que les symptômes respiratoires ou d'autres symptômes spécifiques à un organe le sont moins. Une proportion importante des cas présente une fièvre d'origine inconnue, et la radiographie thoracique de même que les tests tuberculiniques peuvent donner des résultats négatifs⁵³. La présence de tubercules choroidiens

décélés à l'examen du fond de l'œil peut évoquer le diagnostic. Le plus souvent, les manifestations sont subaiguës ou chroniques, bien que des formes fulminantes aiguës soient possibles, telles qu'un état de choc et un syndrome de détresse respiratoire⁵⁴. À cause du tableau non spécifique et souvent variable, le diagnostic est fréquemment tardif ou n'est pas posé, ce qui explique le taux élevé de mortalité⁵⁵.

Le diagnostic de TB miliaire n'est pas facile, et un degré élevé de suspicion doit être maintenu et un traitement instauré avant la confirmation du diagnostic afin de prévenir la morbidité et la mortalité⁵⁶. Les résultats de laboratoire ne sont pas spécifiques, mais les anomalies hématologiques sont fréquentes. Jusqu'au tiers des cas ne présentent pas les lésions micronodulaires ou « miliaires » discrètes classiques à la radiographie thoracique. La TDM haute résolution est plus sensible, mais pas nécessairement spécifique pour la TB miliaire⁵⁷. Une recherche rapide de BAAR dans un frottis et une culture d'échantillons cliniques prélevés à plusieurs endroits accroissent la probabilité d'obtenir un résultat positif et peut éviter d'avoir recours à des tests plus effractifs. Les biopsies transbronchiques, thoracoscopiques ou chirurgicales du poumon (si les résultats de l'imagerie sont anormaux) et une biopsie du foie (rendement maximal > 90 %) et de la moelle osseuse mettront souvent en évidence des granulomes caséeux ou des BAAR à des colorations spéciales, justifiant la mise en route rapide d'un traitement antituberculeux. Chez les enfants, le liquide de lavage gastrique peut être positif. Dans les cas où l'on soupçonne une dissémination hémotogène, en particulier dans les cas de co-infection par le VIH, les hémocultures peuvent être positives. Le rendement est inversement proportionnel au nombre absolu de lymphocytes CD4 et les cultures peuvent être positives chez jusqu'à 50 % des patients séro-positifs pour le VIH dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à $100 \times 10^6/L$. Il faut utiliser les milieux liquides de culture spécifiquement conçus pour cultiver *M. tuberculosis* (p. ex. BACTEC 13A), qui sont différents des bouteilles d'hémoculture employées pour l'isolement d'autres bactéries^{15,58*}.

Les régimes antituberculeux d'usage courant assureront une guérison microbiologique et clinique, mais un traitement de plus longue durée (c.-à-d. 12 mois) devrait être envisagé pour les enfants et les sujets immunodéprimés (p. ex. personnes atteintes d'une infection à VIH/sida), de même que pour les patients qui mettent du temps à répondre au traitement ou qui présentent une maladie pharmacorésistante. Malgré un traitement adéquat, la mortalité résultant d'une TB miliaire demeure élevée, pouvant atteindre 20 %^{59,60}. Au nombre des indicateurs pronostiques négatifs figurent l'atteinte des méninges, les anomalies hématologiques, une manifestation tardive, des maladies concomitantes et l'anergie.

TB ostéo-articulaire

La TB ostéo-articulaire est à l'origine d'environ 3 % de tous les cas signalés de TB au Canada en 2004 (tableau 2), proportion qui n'a pas beaucoup changé depuis des décennies. On pense que la plupart des cas de TB ostéo-articulaire débutent par une ostéomyélite qui se développe à partir de foyers granulomateux situés dans les cartilages de conjugaison des os, qui sont les plus

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

fortement vascularisés. Comme ces cartilages de conjugaison ou métaphyses sont habituellement situés près des articulations, l'infection peut alors se propager localement dans les interlignes articulaires, aboutissant à une arthrite tuberculeuse⁶¹. Les manifestations locales, comme la douleur, prédominant et des collections de pus dans les tissus mous (abcès froids) peuvent apparaître au niveau du foyer osseux et articulaire ou à proximité de celui-ci. Les symptômes généraux sont relativement peu fréquents. Une atteinte rachidienne ou vertébrale (mal de Pott) est observée dans environ 50 % des cas de TB ostéo-articulaire. Les plateaux vertébraux demeurent hypervascularisés jusqu'à l'âge adulte, ce qui explique la tendance de la TB ostéo-articulaire à se développer à cet endroit. Lorsque l'incidence de la TB est élevée, la forme ostéo-articulaire survient le plus fréquemment durant l'enfance, habituellement dans l'année qui suit la primo-infection; quand l'incidence de la TB est faible, c'est surtout une maladie de l'adulte associée à une réactivation.

Il existe deux formes distinctes d'atteinte rachidienne : la forme classique (spondylodiscite) et une forme atypique de plus en plus courante caractérisée par une spondylite sans atteinte discale^{62,63}. L'infection débute souvent au niveau de l'angle antéro-inférieur d'un corps vertébral, se propage sous le ligament longitudinal antérieur et la maladie peut se développer dans les plateaux vertébraux adjacents. Des abcès paravertébraux d'apparence habituellement fusiforme peuvent s'étendre à distance dans l'aîne. Chez les enfants et les adolescents, les vertèbres thoraciques inférieures sont le plus souvent atteintes. Chez les adultes, les vertèbres lombaires constituent la localisation principale. Une angulation rachidienne de même qu'une compression et une atteinte vasculaire de la moelle épinière peuvent se produire et avoir des conséquences dévastatrices. Il peut être nécessaire d'avoir recours à la chirurgie; ses indications ont récemment été passées en revue⁶⁴. En présence d'un cas suspect ou diagnostiqué de TB ostéo-articulaire, des précautions respiratoires adéquates doivent être prises dans le bloc chirurgical, de même que par les travailleurs de la santé qui soignent les plaies.

D'ordinaire, l'arthrite tuberculeuse est une monoarthrite atteignant les grosses articulations portantes, telles que la hanche ou le genou. Des lésions à foyers multiples sont observées dans 15 à 20 % des cas. Au nombre des symptômes figurent l'œdème, la douleur et la perte de fonction (« articulations froides »). Les signes en foyer généralement associés à l'arthrite septique, tels que l'érythème et la chaleur, sont invariablement absents, tout comme les symptômes généraux. L'érosion du cartilage, les déformations et les fistules ont été associées à une manifestation tardive. *M. tuberculosis* a également été mis en cause dans les infections sur prothèses articulaires. L'examen microscopique du liquide synovial est peu performant, mais les cultures se sont révélées positives dans 79 % des cas⁶⁵. Une biopsie synoviale suivie d'une culture peut être nécessaire et elle a un degré élevé de sensibilité diagnostique⁶⁶. L'ostéomyélite atteint rarement d'autres régions du squelette, mais des cas ont été signalés. Les atteintes multifocales peuvent être prises par erreur pour des métastases.

Plusieurs facteurs peuvent souvent retarder le diagnostic de la TB ostéo-articulaire : le caractère insidieux de la maladie, le fait que le médecin n'a pas envisagé un tel diagnostic, une co-infection par des bactéries ou des champignons et l'absence de prélèvements adéquats pour des épreuves de laboratoire. Les caractéristiques radiographiques de la TB ostéo-articulaire sont relativement peu spécifiques.

L'IRM est utile pour évaluer la compression de la moelle épinière. Comme dans toutes les autres formes de TB non respiratoire, le diagnostic est confirmé uniquement par la microscopie et la culture. Une ponction-biopsie à l'aiguille sous contrôle tomодensitométrique est l'approche recommandée pour obtenir des tissus aux fins des analyses. Les régimes antituberculeux d'usage courant assureront une guérison microbiologique et clinique, mais le traitement devrait durer plus longtemps (c.-à-d. 12 mois) à cause du risque de faible pénétration dans les tissus osseux. On a indiqué que des cures de plus courte durée (6 mois) avaient donné des résultats comparables à ceux de régimes de plus longue durée mais seulement lorsqu'ils étaient combinés à une résection chirurgicale radicale⁶⁷. Il convient de noter que les anomalies radiologiques propres à la maladie peuvent au départ sembler progresser malgré le traitement, mais cette progression ne devrait pas à elle seule inciter à modifier le régime thérapeutique⁶⁸.

TB abdominale

Environ 2 % de tous les cas signalés de TB au Canada en 2004 avaient une localisation abdominale (tableau 2), proportion qui n'a pas beaucoup changé depuis des décennies. La TB abdominale englobe l'atteinte de l'intestin, du péritoine et des ganglions mésentériques. La fréquence des atteintes intestinales et péritonéales est similaire. La pathogenèse de la TB abdominale a été associée à une infection directe par l'ingestion d'expectorations infectées ou de lait contaminé, la dissémination hématogène à partir de foyers primaires initiaux dans le poumon ou la dissémination ultérieure d'une maladie réactivée ou, dans des cas rares, la propagation par contiguïté d'un organe adjacent à l'autre.

L'atteinte gastro-intestinale se caractérise habituellement par une localisation iléo-cæcale, jéjuno-iléale ou anorectale. Dans une minorité de cas, l'atteinte se limite à une adénite mésentérique. Ces patients présentent souvent des masses abdominales. L'aspect macroscopique des lésions peut varier : lésions ulcératives (60 %), hypertrophiques (10 %) ou une combinaison des deux (ulcéro-hypertrophiques, 30 %). Les patients atteints de TB iléo-cæcale peuvent manifester des signes cliniques et radiographiques identiques à ceux de la maladie de Crohn, p. ex. douleurs abdominales chroniques (jusqu'à 90 % des cas), symptômes généraux et masse au quadrant supérieur droit (de 25 à 50 %). Il est difficile de distinguer la TB intestinale de la maladie de Crohn, mais il convient de noter que les patients souffrant de la maladie de Crohn présentent rarement une ascite ou des ulcères circonférentiels, alors que l'aspect « pavimenteux » de la muqueuse intestinale à la coloscopie est rarement observé dans la TB intestinale. Devant tout cas suspect de maladie de Crohn chez des Canadiens d'origine autochtone et des personnes nées à l'étranger, il faut toujours envisager la possibilité d'une TB intestinale. La confirmation du diagnostic approprié est essentielle, compte tenu des répercussions du traitement immunosuppresseur d'une pathologie soupçonnée d'être une maladie de Crohn qui se trouve en fait à être une TB. Les caractéristiques radiographiques de la TB intestinale ne sont pas spécifiques, bien que l'anomalie la plus courante à la TDM soit l'épaississement pariétal concentrique de la région iléo-cæcale (avec ou sans dilatation proximale) et une adénopathie mésentérique adjacente caractéristique avec des zones centrales hypodenses⁶⁹. S'il est vrai que la coloscopie et la biopsie pour un examen histopathologique et une culture peuvent être l'intervention

diagnostique de choix (rendement pouvant atteindre 80 %), il reste que le diagnostic est souvent posé seulement après la laparotomie⁷⁰. Il importe de noter que dans la maladie de Crohn, les granulomes caséux sont rares. Le traitement empirique est une option qui peut également être envisagée avant la laparotomie, car on peut alors suivre la réponse au traitement antituberculeux. Les travailleurs de la santé devraient porter du matériel de protection respiratoire adéquat dans les salles d'endoscopie ou les blocs opératoires si l'on soupçonne une TB intestinale.

Dans les atteintes péritonéales, les symptômes initiaux courants sont un œdème abdominal (en particulier chez les patients présentant une cirrhose alcoolique concomitante), des douleurs abdominales, de la fièvre, une perte de poids et une diarrhée⁷¹⁻⁷⁴. Les patients atteints de cirrhose et ceux qui sont soumis à une dialyse péritonéale ambulatoire continue courent un risque accru. Le péritoine devient parsemé de tubercules qui laissent s'épancher un liquide protéinique, identifié cliniquement comme étant une ascite. Les formes tardives de péritonite tuberculeuse peuvent être « sèches » et présenter surtout des caractéristiques fibro-adhésives. Le liquide d'ascite est exsudatif et les lymphocytes y prédominent, bien que lorsqu'une péritonite tuberculeuse complique la dialyse péritonéale chronique, les polynucléaires neutrophiles peuvent être plus abondants. Les bacilles cultivés dans un volume important de liquide d'ascite (1 L) après centrifugation sont nombreux (> 80 %), mais les frottis sont souvent négatifs⁷⁴. La laparoscopie accompagnée d'une biopsie péritonéale constitue la meilleure intervention diagnostique. Les biopsies ciblées des nodules blancs caractéristiques ou des tubercules visibles dans la péritonite tuberculeuse donnent des résultats positifs à l'examen histopathologique et aux frottis dans la majorité des cas. Les signes radiologiques sont non spécifiques, mais l'épaississement du péritoine, la présence d'un « gâteau épiploïque » et d'une ascite cloisonnée évoque le diagnostic de tuberculose.

Le traitement de la TB abdominale suit le protocole standard et est très efficace. La chirurgie est généralement recommandée uniquement s'il existe un risque de complications graves, telles que perforation, hémorragie ou obstruction.

TB du système nerveux central (SNC)

La TB du SNC englobe la méningite tuberculeuse, la myélite tuberculeuse et le tuberculome du cerveau ou des méninges. Au Canada, la TB du SNC représentait environ 1 % de tous les cas signalés de TB en 2004 (tableau 2).

Une méningite, avec ou sans tuberculome, est détectée chez environ 75 % des patients atteints de cette forme de TB alors qu'un tuberculome isolé est retrouvé chez 25 % d'entre eux⁷⁵. Les tuberculomes cérébraux sembleraient être plus fréquents chez les patients atteints d'une infection à VIH/sida et dans les pays en développement⁷⁶. Jusqu'à 15 à 20 % des cas de TB miliaire présentent une atteinte du SNC et dans jusqu'à 50 % de ces cas, la maladie est mortelle. La méningite tuberculeuse seule a souvent des conséquences dévastatrices : morbidité de 25 % (déficit neurologique permanent) et mortalité de 15 à 40 % même si un traitement est disponible^{75,77,78}. On croit que la lésion initiale est un tubercule dans la couche superficielle du cortex (sous-épendymaire) ou dans les méninges qui se rompt et se vide dans l'espace sous-arachnoïdien. L'atteinte du

cerveau et des nerfs crâniens résulte des effets d'un exsudat basal granulomateux (arachnoïdite proliférative), qui peut entraîner une hydrocéphalie obstructive et une élévation de la pression intracrânienne de même qu'une périartérite et une thrombose des vaisseaux sanguins, en particulier de ceux qui irriguent les ganglions de la base et le tronc cérébral^{78,79}. C'est la forme de TB qui progresse le plus rapidement : 50 % des cas sont malades pendant moins de 2 semaines avant le diagnostic. L'évolution clinique se caractérise par l'apparition d'une céphalée prodromique, de malaises, d'une fièvre et de changements de la personnalité, suivie d'un méningisme, de paralysies des nerfs crâniens et d'une confusion qui, faute de traitement, peuvent provoquer des convulsions, le coma et le décès en l'espace de quelques semaines. L'issue dépend de l'âge, de la présence ou non d'une hydrocéphalie au moment du diagnostic, des concentrations de protéines dans le liquide céphalorachidien (LCR) et, surtout, du stade clinique de la maladie lors du diagnostic^{80,81}.

Initialement, la pression du LCR est souvent normale. L'analyse du LCR révèle notamment de faibles concentrations de glucose (< 45 mg/dL ou < 2,5 mmol/L, normale de 50-80 mg/dL), une élévation des protéines (100-500 mg/dL ou 0,5-5 g/L; normale de 15-45 mg/dL) et une pléocytose modérée avec prédominance de lymphocytes (numération de 100-500 cellules/ μ L; normale de 0-5 leucocytes/ μ L et de 0 érythrocyte/ μ L). Bien qu'on ait régulièrement recours à des méthodes bactériologiques, celles-ci sont généralement considérées comme inadéquates pour le diagnostic précoce de la méningite tuberculeuse parce qu'il y a trop peu de bacilles dans le LCR pour permettre la mise en évidence constante de l'infection par frottis, et la culture peut prendre plusieurs semaines⁸². Le prélèvement d'une série d'échantillons de LCR pour la recherche de BAAR dans des frottis et une culture peut améliorer le rendement diagnostique (jusqu'à 87 % dans le cas d'une ponction lombaire quotidienne pendant 3 jours), et le traitement ne devrait pas être retardé de crainte d'influencer les résultats des frottis ou de la culture. La sensibilité des frottis pour les BAAR peut être améliorée si l'on utilise le dernier tube prélevé et si on obtient un échantillon volumineux (de 10 à 15 mL). Le TAAAN est disponible dans le commerce pour l'identification directe des mycobactéries à partir du LCR. Cette technique a pour principal avantage de permettre un diagnostic rapide, en général dans les 48 heures, et elle est très utile pour diagnostiquer la TB méningée²³⁻²⁵. Un résultat positif au TAAAN dans le LCR d'un patient fort probablement atteint de méningite tuberculeuse permet de classer ce dernier parmi les cas présumés, alors qu'on ne peut se fier à un résultat négatif dans ces circonstances pour exclure le diagnostic^{74,83}. Un traitement empirique devrait être mis en route immédiatement dès qu'on soupçonne une TB afin de prévenir les complications. La présence, à la TDM du cerveau, d'un rehaussement méningé au niveau des citernes de la base associé à une hydrocéphalie est fortement évocatrice d'une méningite tuberculeuse, alors que l'IRM aidera à préciser les anomalies au niveau de la moelle épinière, du tronc cérébral et de la fosse cérébrale postérieure.

Le traitement de la TB du SNC suit le protocole standard et est très efficace. L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide pénètrent tous bien à l'intérieur du LCR, et le traitement devrait durer au moins 12 mois dans le cas d'une maladie sensible aux médicaments. Une intervention neurochirurgicale peut être indiquée pour des complications comme l'hydrocéphalie ou, moins souvent, pour les gros abcès locaux. Un traitement d'appoint aux corticostéroïdes réduit l'incidence des

complications neurologiques et de la mortalité^{80,84,85}. Au nombre des indications spécifiques pour l'administration de stéroïdes figurent une symptomatologie sévère ou qui s'aggrave, une encéphalite aiguë, une élévation de la pression d'ouverture du LCR ou une hydrocéphalie, un œdème cérébral et des signes de détérioration clinique lors de la mise en route du traitement antituberculeux. Le recours aux corticostéroïdes dans la TB est abordé au chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse.

TB oculaire

L'épidémiologie de la TB oculaire n'a pas été bien décrite au Canada. Le diagnostic pose souvent problème en raison de la difficulté d'obtenir des échantillons cliniques pour les examens mycobactériologiques et histopathologiques^{86,87}. Des signes de TB ailleurs dans le corps peuvent aider à confirmer le diagnostic. La TB oculaire se caractérise par une infection directe des structures externes et internes de l'œil, de même que par une hypersensibilité inflammatoire à l'antigène mycobactérien, qui peut mener à une vasculite et à une perte progressive de la vision. L'infection peut résulter d'une dissémination hématogène au moment de la primo-infection ou d'une réactivation ou, plus rarement, d'une extension directe à partir d'un siège situé à l'extérieur de l'œil. Il est plus facile de prélever des échantillons cliniques des structures externes de l'œil, la maladie intraoculaire étant souvent un diagnostic clinique. La maladie intraoculaire, plus précisément la TB choroiidienne, est la forme la plus courante de TB oculaire. La TB choroiidienne peut être unilatérale ou bilatérale et peut mener à une rétinopathie. Les patients présentent habituellement une diminution de l'acuité visuelle et souvent des signes de TB généralisée (TB miliaire). Le prélèvement d'échantillons cliniques de liquide de la chambre antérieure pour réaliser une PCR⁸⁸ de même qu'un essai thérapeutique peuvent être utiles pour étayer le diagnostic. La TB oculaire peut être traitée notamment par des antituberculeux, bien que des stéroïdes à action générale soient souvent ajoutés dans le cas des patients atteints de rétinopathie.

Péricardite tuberculeuse

Dans les pays industrialisés, l'incidence de la péricardite tuberculeuse a chuté parallèlement à celle de la TB. La pathogenèse de la péricardite tuberculeuse a été attribuée à une dissémination hématogène à partir d'une primo-infection initiale ou à une dissémination ultérieure d'une maladie réactivée, ou encore à une propagation par contiguïté à partir des organes adjacents, tels que les ganglions médiastinaux. Elle coexiste habituellement avec une autre atteinte tuberculeuse. Le tableau clinique de la péricardite tuberculeuse débute par un épanchement exsudatif sérosanguin qui peut disparaître spontanément en quelques semaines, mais la guérison peut s'accompagner d'une constriction cardiaque. Des épanchements péricardiques abondants accompagnés de signes à la fois de tamponnade et d'inflammation ont été associés à la TB, mais de façon générale, les signes cliniques sont non spécifiques et subtils. Les techniques d'imagerie, notamment la radiographie et l'échocardiographie, ne sont pas des interventions diagnostiques. Il est plus facile d'établir le diagnostic si du liquide et du tissu péricardiques font l'objet d'un frottis et d'une culture pour la recherche de BAAR (positifs dans environ 50 % des cas) de même que d'une

analyse histopathologique, en particulier chez les patients symptomatiques. Le traitement antituberculeux a réduit l'incidence de la péricardite constrictive (de 10 à 20 % des cas traités) ainsi que la mortalité associée à la péricardite tuberculeuse. Un traitement empirique devrait être envisagé, notamment chez les sujets immunodéprimés. Un traitement d'appoint aux corticostéroïdes semble réduire l'incidence des complications et la mortalité⁸⁹⁻⁹². La posologie recommandée pour les stéroïdes chez les adultes est de 1 mg/kg par jour pendant 4 semaines, la dose étant réduite progressivement au cours des 8 semaines suivantes. Le recours aux corticostéroïdes dans la TB est abordé au chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse. Une péricardectomie précoce est à envisager chez les patients présentant des épanchements récurrents ou une élévation persistante des pressions veineuses centrales malgré le drainage du liquide péricardique et la prise d'antituberculeux.

Autres localisations non respiratoires

La TB peut intéresser n'importe quel organe ou système organique du corps, y compris la peau, le tissu glandulaire non ganglionnaire (p. ex. sein), les gros vaisseaux et la moelle osseuse⁹³. Il importe d'envisager une TB dans le diagnostic différentiel et de soumettre les échantillons adéquats au laboratoire. La TB de la peau englobe à la fois la TB cutanée (infection directe de la peau) et les tuberculides (réactions cutanées à une infection tuberculeuse non cutanée)⁹⁴. Une TB cutanée n'est pas fréquente, car le bacille préfère des températures plus élevées que celles que l'on retrouve à la surface du corps. Citons comme exemples de TB cutanée le lupus vulgaire, le scrofuloderme et la gomme tuberculeuse. La tuberculide papulo-nécrotique, l'érythème induré et l'érythème noueux sont des exemples de tuberculides. L'érythème noueux signe habituellement une infection récente et peut-être une infection qui risque davantage d'évoluer vers une TB active. Cela ne veut pas nécessairement dire qu'il existe une maladie évolutive sous-jacente. Il n'est pas rare que les patients atteints d'une TB pulmonaire présentent une maladie active ailleurs, ce qui peut souvent compliquer le traitement. Par exemple, une atteinte infraclinique du foie est fréquemment observée chez les patients souffrant d'une TB pulmonaire chronique alors qu'une TB hépatique primitive est une forme rare mais potentiellement mortelle de TB non respiratoire.

Formes de TB qui peuvent être très rapidement mortelles

La TB non respiratoire (autre que la TB ganglionnaire) risque plus de causer une complication potentiellement mortelle qu'une TB respiratoire, bien que cette dernière puisse être fatale lorsqu'elle prend la forme d'une insuffisance respiratoire résultant d'une maladie très avancée, d'un pneumothorax et d'une hémoptysie massive, en particulier si elle est associée à une maladie pulmonaire sous-jacente⁹⁵. Les TB ostéo-articulaire, disséminée, du SNC, péricardique et des surrénales représentent une fraction relativement modeste de tous les cas signalés de TB, mais elles sont responsables d'une bonne part de la morbidité et de la mortalité associées à la maladie. Une insuffisance surrénalienne devrait être envisagée chez tous les patients présentant une TB évolutive ou lointaine qui sont mal en point, notamment s'il y a hypotension, hyponatrémie ou hyperkaliémie⁹⁶. Dans certaines formes potentiellement mortelles de TB non respiratoire, telles que les TB du SNC, disséminée ou péricardique, un traitement

empirique devrait être amorcé après le diagnostic de présomption sans attendre de confirmation. L'issue favorable de ces formes et d'autres formes de TB non respiratoire dépend de façon critique de la rapidité du diagnostic et de la mise en route du traitement adéquat. Selon les médicaments qui demeurent disponibles pour le traitement et selon l'état immunitaire de l'hôte, une TB multirésistante dans n'importe quel siège peut également menacer immédiatement le pronostic vital.

Traitement

En règle générale, la TB non respiratoire répond aux mêmes régimes utilisés pour traiter la TB respiratoire^{97,98} (voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse). Par exemple, un régime prévoyant l'administration d'isoniazide et de rifampicine pendant 6 mois auxquels on ajoute le pyrazinamide durant les 2 premiers mois est aussi efficace qu'une cure de 9 mois à l'isoniazide et à la rifampicine complétée pendant les 2 premiers mois soit par le pyrazinamide ou l'éthambutol pour le traitement de l'adénopathie tuberculeuse. La TB du SNC, la TB disséminée et la TB ostéo-articulaire font cependant exception : une cure plus longue est suggérée, en particulier chez les enfants, qui devraient prendre pendant 2 mois au moins trois médicaments au cours de la phase initiale et durant 10 mois deux médicaments ou plus du cours de la phase de continuation, à condition que l'isolat initial soit entièrement sensible aux médicaments. Comme il est dit ailleurs, le traitement d'appoint aux corticostéroïdes peut réduire la réponse inflammatoire et améliorer l'issue de certaines formes de TB non respiratoire, en particulier les TB du SNC et du péricarde. Contrairement à la TB respiratoire, la TB non respiratoire requiert souvent une intervention chirurgicale, au départ pour obtenir des échantillons diagnostiques et ultérieurement pour prendre en charge les complications locales de la maladie.

Références

1. Long R, Njoo H, Hershfield E. Tuberculosis: 3. Epidemiology of the disease in Canada. *Can Med Assoc J* 1999;160:1185-90.
2. Enarson DA, Ashley MJ, Grzybowski S, et al. Non-respiratory tuberculosis in Canada: epidemiologic and bacteriologic features. *Am J Epidemiol* 1980;112:341-51.
3. Fanning A. Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease. *Can Med Assoc J* 1999;160:1597-603.
4. Rieder HL, Snider DE, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:347-51.
5. Ong A, Creasman J, Hopewell PC, et al. A molecular epidemiological assessment of extrapulmonary tuberculosis in San Francisco. *Clin Inf Dis* 2004;38:25-31.
6. Agence de santé publique du Canada. *La tuberculose au Canada* (rapport annuel 1996-2004). URL : <<http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>>.

7. U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. Surveillance reports. Atlanta (U.S.A.): U.S. Centers for Disease Control and Prevention; 2007 [cited 2007 Jan 29]. Available from: <<http://www.cdc.gov/tb/surv/default.htm>>.
8. Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Inf Dis* 1992;15:601-5.
9. Atomyia AN, Uip DE, Leite OH. Evaluation of disease patterns, treatment and prognosis of tuberculosis in AIDS patients. *Braz J Infect Dis* 2002;6:29.
10. Lee MP, Chan JW, Ng KK, et al. Clinical manifestations of tuberculosis in HIV-infected patients. *Respirology* 2000;5:423.
11. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective anti-retroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:7-12.
12. Bates J. Transmission, pathogenesis, pathology and clinical manifestations of tuberculosis. In: Kubica GP, Wayne LG, eds. *The mycobacteria: a sourcebook. Part B* (microbiology series, Vol. 15). Marcel Dekker, Inc., New York 1984;991-1005.
13. Artenstein AW, Kim JH, Williams WJ, et al. Isolated peripheral tuberculous lymphadenitis in adults: current clinical and diagnostic issues. *Clin Inf Dis* 1995;20:876-82.
14. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, et al. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency infection. *Medicine* 1991;70:384-97.
15. Jones BE, Summer M, Young M, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292-97.
16. Llibre JM, Tor J, Manterola JM, et al. Risk stratification for dissemination of tuberculosis in HIV-infected patients. *Q J Med* 1992;82:149-57.
17. Perrone C, Ghoubontni A, Leport C, et al. Should pulmonary tuberculosis be an AIDS-defining diagnosis in patients infected with HIV? *Tubercle Lung Dis* 1992;73:39-44.
18. Hill AR, Premkumar S, Brustein S, et al. Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome era. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1164.
19. Garay S. Pulmonary tuberculosis. In: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Little, Brown and Company, Toronto 1996:374.
20. Sterling TR, Dorman SE, Chaisson RE, et al. Human immunodeficiency virus \square seronegative adults with extrapulmonary tuberculosis have abnormal innate immune responses. *Clin Infect Dis* 2001;33:976-82.

21. Sen P, Kapila R, Salaki J, et al. The diagnostic enigma of extra-pulmonary tuberculosis. *J Chron Dis* 1977;30:331-50.
22. Jagirdar J, Zagzag D. Pathology and insights into pathogenesis of tuberculosis. In: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Little, Brown and Company, Toronto 1996;330.
23. Lang AM, Feris-Iglesias J, Pena C, et al. Clinical evaluation of the Gen-Probe Amplified Direct Test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998;36(8):2191-94.
24. Chedore P, Jamieson FB. Rapid molecular diagnosis of tuberculous meningitis using the Gen-Probe Amplified *Mycobacterium Tuberculosis* Direct Test in a large Canadian public health laboratory. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:913-9.
25. Bonington A, Strang JI, Klapper PE, et al. Use of Roche AMPLICOR *Mycobacterium tuberculosis* PCR in early diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 1998;36:1251.
26. Dankner WM, Davis CE. *Mycobacterium bovis* as a significant cause of tuberculosis in children residing along the United States-Mexico border in the Baja California region. *Pediatrics* 2000;105:1-5.
27. Martin T, Hoepfner V, Ring ED. Superficial mycobacterial lymphadenitis in Saskatchewan. *Can Med Assoc J* 1988;138:431-4.
28. Cook VJ, Manfreda J, Hershfield ES. The epidemiology and bacteriology of tuberculous lymphadenitis in Manitoba (1990 to 2000). *Canadian Respir J* 2004;11(4): 79-86.
29. Cowie RL, Sharpe JW. Extrapulmonary tuberculosis: a high proportion in the absence of HIV infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:159-62.
30. Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, et al. Assessment of lymph node tuberculosis in Northern Germany. *Chest* 2002;121(4):1177-82.
31. Fain O, Lortholary O, Djouab M, et al. Lymph node tuberculosis in the suburbs of Paris: 59 cases in adults not infected by the human immunodeficiency virus. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:162.
32. Wark P, Goldberg H, Ferson M, et al. Mycobacterial lymphadenitis in eastern Sydney. *Aust N Z J Med* 1998;28(4):453-58.
33. Lau SK, Wei WI, Hsu C, et al. Efficacy of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculous cervical lymphadenopathy. *J Laryngol Otol* 1990;104:24.
34. Pithie AD, Chicksen B. Fine-needle extrathoracic lymph-node aspiration in HIV-associated sputum-negative tuberculosis. *Lancet* 1992;340:1504.
35. Jha BC, Dass A, Nagarkar NM, et al. Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management. *Postgrad Med J* 2001;77:185.

36. Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ. Mycobacterium. In: Murray P, Baron EJ, Pfaller MA, et al., eds. *Manual of clinical microbiology* (7th edition). Washington, D.C., 1999;399-437.
37. Yuen AP, Wong SH, Tam CM, et al. Prospective randomized study of thrice weekly six-month and nine-month chemotherapy for cervical tuberculous lymphadenopathy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:189.
38. Van Loenhout-Rooyackers JH, Laheij RJ, Richter C, et al. Shortening the duration of treatment for cervical tuberculous lymphadenitis. *Eur Respir J* 2000;15:192.
39. McMaster P, Isaacs D. Critical review of evidence for short course therapy for tuberculous adenitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:401.
40. Campbell IA, Ormerod LP, Friend JAR, et al. Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. *Respir Med* 1993;87:621-3.
41. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1368-71.
42. Campbell IA. The treatment of superficial tuberculous lymphadenitis. *Tubercle* 1990;71:1-3.
43. Goldfarb DS, Saiman L. Tuberculosis of the genitourinary tract. In: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Little, Brown and Company, Toronto 1996;609-22.
44. Simon, HB, Weinstein, AJ, Pasternak, MS, et al. Genitourinary tuberculosis. Clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 1977;63:410.
45. Christensen, WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:377.
46. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1307.
47. Bentz RR, Dimcheff DG, Nemiroff MJ, et al. The incidence of urine cultures positive for *Mycobacterium tuberculosis* in a general tuberculosis patient population. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:647-50.
48. Lattimer JK, Reilly RJ, Segawa A. The significance of the isolated positive urine culture in genitourinary tuberculosis. *J Urol* 1969;102:610.
49. Tonkin AK, Witten DM. Genitourinary tuberculosis. *Semin Roentgenol* 1979;1:305-18.
50. Kollins SA, Hartman GW, Carr DT, et al. Roentgenographic findings in urinary tract tuberculosis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974;121:487.
51. Becker JA. Renal tuberculosis. *Urol Radiol* 1988;10:25.

52. Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD. Late generalized tuberculosis. *Medicine* 1980;59:352-66.
53. Long R, O'Connor R, Palayew M, et al. Disseminated tuberculosis with and without a miliary pattern on chest radiograph. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:52-8.
54. Mohan A, Sharma SK, Pande JN. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) in miliary tuberculosis: a twelve year experience. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1996;38:157.
55. Rieder HL, Kelly GD, Bloch AB, et al. Tuberculosis diagnosed at death in the United States. *Chest* 1991;100:678.
56. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, et al. Miliary TB: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5:415-30.
57. Optican RJ, Ost A, Ravin CE. High-resolution computed tomography in the diagnosis of miliary tuberculosis. *Chest* 1992;102:941.
58. von Gottberg A, Sacks L, Machala S, et al. Utility of blood cultures and incidence of mycobacteremia in patients with suspected tuberculosis in a South African infectious disease referral hospital. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:80-6.
59. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990;89:291.
60. Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome [see comments]. *Rev Infect Dis* 1990;12:583.
61. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;329:784-91.
62. Boachie-Adjei O, Squillante RG. Tuberculosis of the spine. *Orthop Clin North Am* 1996;27:95-103.
63. Pertuiset E, Beaudreuil J, Lioté F, et al. Spinal tuberculosis in adults. *Medicine* 1999;78:309-20.
64. Rezai AR, Lee M, Cooper PR, et al. Modern management of spinal tuberculosis. *Neurosurgery* 1995;36:87-97.
65. Wallace R, Cohen AS. Tuberculous arthritis. A report of two cases with review of biopsy and synovial fluid findings. *Am J Med* 1976;61:277-82.
66. Watts HG, Lifeso RM. tuberculosis of bones and joints. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:288-98.
67. Upadhyay SS, Saji MJ, Yau ACMC. Duration of antituberculous chemotherapy in conjunction with radical surgery in the management of spinal tuberculosis. *Spine* 1996;21:1898.

68. Boxer DI, Pratt C, Hine AL, et al. Radiological features during and following treatment of spinal tuberculosis. *Br J Radiol* 1992;65:476.
69. Balthazar EJ, Gordon R, Hulnick D. Ileocecal tuberculosis: CT and radiologic evaluation. *Am J Roentgenol* 1990;154:499.
70. Pulimood AB, Ramakrishna BS, Kurian G, et al. Endoscopic mucosal biopsies are useful in distinguishing granulomatous colitis due to Crohn's disease from tuberculosis. *Gut* 1999;45:537.
71. Jakubowski A, Elwood RK, Enarson DA. Clinical features of abdominal tuberculosis. *J Infect Dis* 1988;158:687-92.
72. Marrie TJ, Hershfield ES. Tuberculous peritonitis in Manitoba. *Can J Surg* 1978;21:533-6.
73. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993;88:989-99.
74. Singh MM, Bhargava AN, Jain KP. Tuberculous peritonitis. *N Engl J Med* 1969;281:1091-94.
75. Arvanitakis Z, Long R, Hershfield E, et al. *M. tuberculosis* molecular variation in CNS infection: evidence of strain dependent neurovirulence. *Neurology* 1998;50:1827-32.
76. Dube MP, Holtom PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992;93:520.
77. CDC. Tuberculosis morbidity - United States, 1997. *MMWR* 1998;47:253.
78. Thwaites GE, Tran TH. TB meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005;4:160-70.
79. Dastur DK, Lalitha VS. The many facets of neuro-tuberculosis: an epitome of neuropathology. In: Zimmerman HM, ed. *Progress in neuropathology*. New York, NY, Grune and Stratton, 1973;351-408.
80. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, et al. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997;99:226-31.
81. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979;241:264.
82. Shankar P, Manjunath N, Mohan KK, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Lancet* 1991;337:5-7.
83. Zuger A, Lowy AD. Tuberculosis of the brain, meninges and spinal cord. In: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Little, Brown and Company, Toronto, 1996;541-56.

84. Humphries M. The management of tuberculous meningitis. *Thorax* 1992;47:577.
85. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, et al. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:179.
86. Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol* 1993;38:229.
87. Bodaghi B, LeHoang P. Ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:443-48.
88. Ortega-Larrocea G, Bobadilla-del-Valle M, Ponce-de-Leon A, et al. Nested polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* DNA detection in aqueous and vitreous of patients with uveitis. *Arch Med Res* 2003;34(2):116-9.
89. Strang JIG, Gibson DG, Mitchison DA, et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988;2:759-64.
90. Trautner BW, Darouiche RO. Tuberculous pericarditis: optimal diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2001;33:954.
91. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD000526.
92. Long R, Younes M, Patton N, et al. Tuberculous pericarditis: long term outcome in patients who received medical therapy alone. *Am Heart J* 1989;117:1133-39.
93. Long R, Guzman R, Greenberg H, et al. Tuberculous mycotic aneurysm of the aorta. Review of published medical and surgical experience. *Chest* 1999;115:522-31.
94. Burgin S, Pomeranz MK, Orbuch P, et al. Mycobacteria and the skin. In: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Little, Brown and Company, Toronto 2004;593-608.
95. Penner CG, Roberts D, Kunimoto D, et al. Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:867-72.
96. Lowy J. Endocrine and metabolic manifestations of tuberculosis. In: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Little, Brown and Company, Toronto, 1996;669-74.
97. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1986;104:7-12.
98. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603.

Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse

Table des matières

Introduction	127
Fondement bactériologique de la chimiothérapie de courte durée	127
Régimes de traitement de la TB active	128
Tuberculose non respiratoire	131
Observance du traitement : une responsabilité du programme	131
Thérapie sous observation directe	132
Effets indésirables	134
INH	135
RMP	136
PZA	137
EMB	137
Autres voies d'administration	138
Mesures des concentrations sériques de médicaments	138
Situations particulières	138
Hospitalisation	138
TB et hépatopathies	139
TB et insuffisance rénale	139
Grossesse/allaitement maternel	140
Corticostéroïdes	141

Table des matières

Réponse au traitement et échec thérapeutique	141
Normes de performance du programme pour le traitement de la TB active	142
Autres aspects de la prise en charge de la TB	143
Achèvement du traitement	143
Prévention de la transmission	143
Suivi après le traitement	143
Régimes de traitement de l'infection tuberculeuse latente	144
Justification	144
Historique	144
Indications, posologie et durée	144
Résistance à l'INH seule ou associée à la RMP	147
Amélioration de l'observance du traitement de l'ITL	148
Grossesse	148
Insuffisance rénale/dialyse	148
Prise en charge des personnes exposées à une TB infectieuse après avoir été traitées pour une ITL	149
Effets indésirables associés au traitement de l'ITL	149
Prise en charge de l'ITL en cas de refus de traitement, de contre-indication ou d'arrêt avant la fin du traitement	151
Normes de performance du programme pour le traitement de l'ITL	151
Références	151

Introduction

Une chimiothérapie efficace administrée pendant une période assez longue est le principe de base sur lequel repose le traitement de toutes les formes de tuberculose (TB) – respiratoires et non respiratoires. L'objectif de la chimiothérapie antituberculeuse est d'obtenir une guérison permanente de la maladie tout en prévenant l'apparition d'une résistance aux médicaments. Le présent chapitre porte sur le traitement de la TB qu'on sait ou qu'on présume être causée par *Mycobacterium tuberculosis* et qui est sensible aux quatre antituberculeux majeurs : isoniazide (INH), rifampicine (RMP), pyrazinamide (PZA) et éthambutol (EMB)¹ (tableau 1). La streptomycine (SM) (qui n'est pas facilement accessible au Canada), la rifapentine et la rifabutine sont classées comme des antituberculeux mineurs au Canada*. La rifabutine est utilisée dans des circonstances spéciales, comme dans les cas d'infection à VIH/sida et de pharmacorésistance. La rifapentine et les fluoroquinolones sont des médicaments très prometteurs et pourront un jour être reclassées parmi les antituberculeux majeurs (voir le chapitre 7, La tuberculose pharmacorésistante, et le chapitre 9, La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine).

Fondement bactériologique de la chimiothérapie de courte durée

Les antituberculeux sont caractérisés d'un point de vue théorique par leur activité à trois égards :

- la prévention de la résistance aux médicaments
- la rapidité avec laquelle l'état du patient s'améliore
- la prévention des rechutes

L'efficacité des antituberculeux majeurs à ces trois égards est résumée au tableau 1, un puissant effet étant indiqué par un 3+ et l'absence d'effet par un 0.

L'un des objectifs d'une chimiothérapie efficace est de prévenir l'acquisition d'une pharmacorésistance. Une résistance est acquise durant le traitement lorsqu'un isolat développe une résistance à un ou plusieurs médicaments auxquels il était sensible au départ (voir le chapitre 7, La tuberculose pharmacorésistante). Il est possible de prévenir l'apparition d'une résistance en utilisant des médicaments qui éliminent toutes les populations de mycobactéries et empêchent ainsi l'émergence de micro-organismes résistants¹⁻³. La meilleure protection contre la résistance acquise est le recours à au moins deux médicaments bactéricides auxquels les bacilles sont sensibles.

L'activité bactéricide est la capacité d'un médicament de tuer rapidement des bactéries qui se reproduisent. À des doses thérapeutiques, les antituberculeux majeurs qui ont une activité bactéricide sont l'INH, la RMP et le PZA^{2,3}. L'activité bactéricide d'un médicament dépend de certains facteurs comme la tension en oxygène. Dans les régions extracellulaires où la tension en oxygène est élevée, les mycobactéries croissent rapidement et deviennent extrêmement nombreuses. Dans ces populations, les médicaments qui ont l'activité bactéricide

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

la plus marquée sont l'INH et la RMP, suivies par l'EMB à forte dose. Le PZA a une activité très faible, voire nulle, dans cette population et n'empêchera donc pas le développement d'une résistance (tableau 1)¹. Inversement, dans les régions où la tension en oxygène est faible, comme à l'intérieur des cellules (pH acide) et dans les zones de fibrose (pH neutre), les mycobactéries croissent plus lentement. Dans les populations intracellulaires, l'INH est le médicament qui a l'activité bactéricide la plus faible, puis viennent ensuite dans l'ordre d'activité croissante la RMP et le PZA. L'EMB à faible dose est bactériostatique. Dans les zones de fibrose, où l'on croit que les bacilles croissent par intermittence, la RMP est le seul médicament à avoir une activité bactéricide¹.

L'activité stérilisante est la capacité du médicament de tuer la dernière bactérie viable, souvent semi-quiescente, à l'intérieur de l'hôte. La mesure la plus juste de l'activité stérilisante est la proportion de patients dont les cultures sont négatives 2 mois après le traitement et la proportion de patients qui font une rechute au cours des 2 années qui suivent la fin du traitement². La RMP et le PZA sont les médicaments qui ont la meilleure activité stérilisante⁴, alors que l'INH a une activité intermédiaire et que l'EMB est le moins efficace (tableau 1).

Point clé :

- Les médicaments n'ont pas tous la même capacité de réduire le nombre de bactéries, de prévenir la résistance et de tuer le dernier bacille résistant. NIVEAU II

Tableau 1
Activité des antituberculeux majeurs

Médicament	Effet sur la résistance*	Effet bactéricide		Effet stérilisant
		Vitesse de réplication rapide	Vitesse de réplication lente	
INH	++	++	+	++
RMP	++	++	+	+++
EMB	+/-	+/-	+/-	0
PZA	0	0	++	+++

* L'effet de prévention de la résistance est similaire à l'effet bactéricide chez les bacilles qui se répliquent rapidement;

0 = aucun effet, 3+ = effet le plus marqué, +/- = peu ou pas d'effet.

Régimes de traitement de la TB active

On peut diviser le traitement en deux phases : 1) la phase initiale ou intensive, lorsqu'on utilise des associations de médicaments pour tuer les populations de *M. tuberculosis* qui se reproduisent rapidement et prévenir l'émergence d'une pharmacorésistance, suivie de 2) la phase de continuation, pendant laquelle on a recours à des médicaments qui pourront tuer les populations qui se répliquent lentement et par intermittence⁵⁻⁸. Durant la phase intensive, les médicaments doivent être pris tous les jours. L'effet bactéricide entraîne une négativation

rapide du frottis et l'atténuation des symptômes cliniques. Durant la phase de continuation, quand seulement l'INH et la RMP sont pris quotidiennement ou deux fois par semaine, l'effet stérilisant du traitement élimine les bacilles restants et prévient une rechute subséquente².

Le lecteur trouvera aux tableaux 2, 3 et 4 les différents régimes thérapeutiques qui peuvent être utilisés pour le traitement initial de la TB chez les adultes et les enfants. Les régimes qui font appel à l'INH et à la RMP mais non au PZA peuvent être interrompus après 9 mois¹⁰⁻¹², et les régimes à base d'INH, de RMP et de PZA peuvent être arrêtés après 6 mois^{5, 13-18}, à condition, dans les deux cas, que le patient ait bien observé le traitement. Les régimes d'une durée de 6 mois devraient être maintenus pendant 9 mois chez les patients qui souffrent d'une TB pulmonaire cavitaire et dont les cultures sont positives après 2 mois de traitement^{9, 19, 20}. Tout régime qui n'englobe pas à la fois l'INH et la RMP pendant toute sa durée devrait s'étendre sur au moins 12 mois. Si l'on a des doutes concernant la durée du traitement, il est recommandé de consulter un spécialiste de la TB, à savoir un médecin qui a habituellement mais pas toujours une formation en pneumologie ou en maladies infectieuses, s'est intéressé spécialement à la TB et est devenu expert dans la prévention et le traitement de cette maladie. Pour obtenir de l'aide en vue d'identifier un spécialiste de la TB, on peut consulter le programme local/provincial/territorial de lutte antituberculeuse ou les services de santé publique.

Tableau 2
Régimes possibles pour le traitement de la TB

Régime	Durée (mois)			Nombre de doses
	Intensif	Continu	Total	
INH/RMP/PZA ± EMB	2	4	6	95*
INH/RMP ± EMB	1-2	7-8	9	120†

*Voir le tableau 3

†Voir le tableau 4

Tableau 3
Options pour l'espacement des doses dans le cas des régimes associant l'INH, la RMP et le PZA*

Option 1 : 95 doses	Option 2 : 60 doses
Administration quotidienne d'INH, RMP et PZA pendant 2 mois, suivie de l'INH et de la RMP tous les jours ou 2 fois/sem. pendant 4 mois.	Administration quotidienne d'INH, RMP et PZA pendant 2 semaines, suivie de l'INH, de la RMP et du PZA 2 fois/sem. pendant 6 semaines, suivie de l'INH et de la RMP 2 fois/sem. pendant 4 mois†.

* Adaptation de la référence 9; l'administration de 2 doses par semaine n'est pas recommandée chez les patients infectés par le VIH qui comptent un petit nombre de CD4, soit < 100 x 10⁶/L (voir le chapitre 9, La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine).

† Tous les régimes bihebdomadaires (2 fois/sem.) devraient être administrés sous observation directe pendant toute la durée du traitement.

Les doses de médicaments pour le traitement quotidien et bihebdomadaire sont indiquées au tableau 4. Le traitement des patients qui courent un plus

grand risque de souffrir d'une maladie due à des bacilles résistants est décrit au chapitre 7, La tuberculose pharmacorésistante.

L'EMB devrait être ajouté au régime initial jusqu'à ce que les épreuves de sensibilité permettent d'établir que cela n'est pas nécessaire^{9,19} (un agent injectable ou une fluoroquinolone de la troisième ou de la quatrième génération peuvent être utilisés lorsqu'on ne peut administrer l'EMB), ou le traitement initial devrait être établi en fonction des profils de sensibilité aux antituberculeux observés dans la collectivité²¹. Il est donc essentiel d'interroger soigneusement tous les patients au sujet des facteurs de risque de résistance aux médicaments. Dans tous les cas où l'on soupçonne une résistance, il faut adresser le patient à un spécialiste de la TB.

Tableau 4
Options pour l'espace des doses dans le cas
des régimes associant l'INH et la RMP*

Option 1	Option 2	Option 3
Administration quotidienne d'INH et de RMP pendant 2 mois, suivie par l'INH et la RMP 2 fois/sem. pendant 7 mois [†]	Administration quotidienne d'INH et de RMP pendant 1 mois, suivie par l'INH et la RMP 2 fois/sem. pendant 8 mois [†]	Administration d'INH et de RMP chaque jour pendant 9 mois

* *Adaptation de la référence 9. Ces régimes ne devraient être envisagés que pour les patients chez qui la maladie est pleinement sensible aux antituberculeux ou que comme traitement initial (avant l'obtention des résultats des épreuves de sensibilité aux médicaments) et seulement si le taux de résistance primaire à l'INH est inférieur à 4%. L'administration de 2 doses par semaine n'est pas recommandée chez les patients infectés par le VIH qui comptent un petit nombre de CD4, soit < 100 x 10⁶/L.*

† *Tous les régimes hebdomadaires devraient être administrés sous observation directe pendant toute la durée du traitement.*

Points clés :

- Les régimes thérapeutiques de courte durée comprennent une phase intensive avec prise quotidienne de médicaments suivie d'une phase de continuation avec prise intermittente de médicaments. Pourvu que les patients y adhèrent
 - les régimes associant l'INH et la RMP peuvent être interrompus après 9 mois
 - les régimes associant l'INH, la RMP et le PZA peuvent être arrêtés après 6 mois. NIVEAU I-II
 - les régimes d'une durée de 6 mois devraient être maintenus pendant 9 mois chez les patients qui présentent une TB cavitaire et dont les cultures sont positives après 2 mois de traitement. NIVEAU III

Tuberculose non respiratoire

Bien qu'elles soient plus rares que la TB respiratoire, les formes non respiratoires (voir le chapitre 5, La tuberculose non respiratoire) représentent une proportion non négligeable de tous les cas de tuberculose au Canada, soit 30 % en 2004 (485 cas sur un total de 1 613 cas)²². La TB non respiratoire est encore plus fréquente chez les personnes souffrant d'une infection à VIH/sida²³ et les immigrants originaires d'Asie²⁴. Les principes fondamentaux sur lesquels repose le traitement de la TB respiratoire s'appliquent également aux formes non respiratoires de la maladie²⁵. Les rapports sur le traitement de la TB non respiratoire sont limités, mais les rapports sur la TB pleurale, lymphatique, rénale, abdominale, méningée et ostéo-articulaire montrent que des régimes similaires à ceux utilisés pour la TB respiratoire permettent d'obtenir des résultats comparables²⁶⁻³⁰. Toutefois, comme on n'a pas encore établi de façon certaine quelle était la chimiothérapie idéale pour la méningite tuberculeuse, la TB miliaire/disséminée, la TB de la colonne vertébrale avec complications neurologiques, certaines autorités ont recommandé des cures plus longues^{9,19,27}. S'il y a des doutes quant à la durée du traitement, il est recommandé d'adresser le patient à un spécialiste de la TB.

Point clé :

- Sauf peut-être dans le cas de la TB du système nerveux central (SNC), de la TB miliaire/disséminée et de la TB ostéo-articulaire, on a recours aux mêmes régimes pour traiter la TB non respiratoire et respiratoire. NIVEAU II

Observance du traitement : une responsabilité du programme

La responsabilité de s'assurer que le traitement est couronné de succès revient au programme de lutte antituberculeuse ou aux services de santé publique, en collaboration avec le médecin traitant, plutôt qu'au patient. Les objectifs généraux du traitement sont : 1) de guérir le patient et 2) de réduire au minimum la transmission de *M. tuberculosis* à d'autres personnes. Un traitement réussi apporte non seulement des bienfaits au patient mais aussi à la collectivité. Pour cette raison, il incombe au médecin traitant de prescrire un régime approprié, de préférence dans les 24 heures qui suivent le diagnostic, en particulier dans les cas contagieux. Il est recommandé de charger une personne de gérer le cas, soit le médecin ou l'infirmière hygiéniste, qui surveillera la réponse au traitement, l'observance du régime thérapeutique et la toxicité des médicaments au moins tous les mois ainsi qu'une fois le traitement terminé. Un des principes fondamentaux de la lutte antituberculeuse est de veiller à ce que le traitement soit mené à terme. Il y a plus de chances d'y parvenir si le traitement s'inscrit dans le cadre de soins complets qui englobent à la fois les aspects cliniques et sociaux. Le principe directeur des soins centrés sur le patient est l'élaboration d'un plan en fonction des circonstances particulières de chaque cas^{9,19}.

Même s'il existe des régimes thérapeutiques extrêmement efficaces, les taux de guérison de la TB ne sont pas toujours satisfaisants. La principale raison de ces

échecs thérapeutiques est le fait que les patients ne prennent pas régulièrement les médicaments qui leur sont prescrits ou encore ne les prennent pas assez longtemps³¹⁻³³. Plus particulièrement, il arrive souvent que les patients ne prennent pas régulièrement leurs médicaments pendant la phase initiale du traitement. Le fait de ramener la durée du traitement à 6 mois pourrait réduire quelque peu le taux de non-observance, mais cette solution n'a pas toujours permis à elle seule de corriger le problème.

Une autre forme de non-observance est la fidélité partielle à un régime thérapeutique prescrit. Lorsque la prise de certains médicaments est interrompue de façon sélective, le patient risque d'acquiescer une résistance aux médicaments. Ce risque est le plus élevé lorsque le patient ne prend qu'un médicament efficace (c.-à-d. un médicament auquel les bacilles sont sensibles) pendant la période où le nombre de bacilles est encore élevé³⁴. Les services de lutte antituberculeuse ou de santé publique et le médecin traitant ont la responsabilité de s'assurer que ce risque est réduit au minimum.

Les régimes prévoyant la prise quotidienne de médicaments pendant 6 mois seulement demeurent efficaces même si l'observance n'est pas parfaite en raison du nombre relativement élevé de doses. Par contre, les régimes à prise intermittente peuvent être moins efficaces si un certain nombre de doses sont omises. Nous traiterons plus loin d'autres causes moins probables d'échec thérapeutique, telles que la malabsorption de médicaments.

Point clé :

- L'échec thérapeutique de même que la rechute sont le plus souvent imputables à un traitement inadéquat. **NIVEAU II**

Thérapie sous observation directe

La mauvaise observance de la chimiothérapie antituberculeuse prescrite constitue la principale cause d'échec thérapeutique. Les soins centrés sur le patient englobent un plan d'observance qui met l'accent sur la thérapie sous observation directe (TOD); c'est une façon efficace de surveiller l'observance du traitement.

Dans la TOD, un travailleur de la santé ou une personne qui distribue les médicaments surveille le patient pendant qu'il avale chaque dose, ce qui contribue à augmenter les taux d'achèvement du traitement¹⁹. Il convient de noter que dans les programmes internationaux de lutte antituberculeuse, la stratégie de la TOD inclut d'autres éléments (voir le chapitre 18, La lutte contre la tuberculose au Canada et à l'échelle internationale).

On a fait état de plusieurs résultats thérapeutiques en utilisant des définitions variées de la TOD. La TOD peut être répartie en trois sous-classes : modifiée, standard ou améliorée. La TOD modifiée s'entend d'une TOD administrée pendant une partie de la période de traitement seulement, habituellement durant la phase initiale, suivie d'une auto-médication durant la phase de continuation; elle est associée à des taux d'achèvement d'environ 80 %¹⁹. La TOD standard désigne la TOD administrée tout au long de la phase initiale et de la phase de continuation, les taux d'achèvement avoisinant les 85 %¹⁹. Une TOD améliorée

est administrée pendant les deux phases mais comprend également des incitatifs et des mesures facilitatrices, et s'accompagne de taux d'achèvement d'environ 90 %¹⁹. Ces taux peuvent être comparés au taux d'achèvement après un traitement auto-administré, qui est d'environ 60 %¹⁹. Pour obtenir les meilleurs résultats, toutes les doses devraient être prises sous observation directe et des incitatifs et des mesures facilitatrices devraient être offerts au besoin pour aider le patient à mener à terme le traitement.

En plus d'être associée à des taux d'achèvement beaucoup plus élevés, la TOD réduit le taux de pharmacorésistance et de rechute comparativement au traitement auto-administré^{35,36}. La TOD peut être administrée chaque jour ou deux ou trois fois par semaine^{9,37-40}. Les régimes intermittents sont efficaces sur le plan clinique et présentent la même toxicité que les régimes quotidiens³⁷⁻⁴². La TOD permet de réduire le nombre de doses et, surtout, d'identifier rapidement les patients qui n'observent pas le traitement. Tous les régimes intermittents doivent être administrés sous observation directe*. Si l'auto-médication est la seule option possible, les médicaments doivent être pris chaque jour*.

La TOD associée à un régime thérapeutique convenable devrait idéalement prévenir l'émergence de la pharmacorésistance. Étant donné que des taux de résistance de $\leq 2,1$ % ont été signalés dans les évaluations de programmes de TOD^{35,43}, ce taux est devenu la norme recommandée pour les programmes et les taux d'observance devraient correspondre à au moins 80 % des doses prescrites totales¹². Le traitement devrait donc se poursuivre jusqu'à ce qu'*au moins* 76 doses aient été prises dans le cas d'un régime comprenant 95 doses pendant 6 mois ou 96 doses pour un régime comprenant 120 doses étalées sur 9 mois, même si le régime se prolonge au-delà des 6 ou 9 mois prévus.

Dans certaines circonstances, des programmes de TOD n'ont pas réussi à améliorer l'issue du traitement^{43,44}. La TOD peut être utilisée de façon sélective lorsque les patients ne sont pas tous soumis à une TOD mais qu'au moins 90 % d'entre eux terminent le traitement (aucune culture effectuée à la fin du traitement) ou sont guéris (culture négative à la fin du traitement)⁴⁴. Lorsqu'il est difficile de prédire l'observance^{45,46}, la méthode la plus efficace d'administration de médicaments est la TOD plutôt que le traitement auto-administré. S'il est impossible d'offrir la TOD à tous les patients à cause d'un manque de ressources, il faudra accorder la priorité aux groupes suivants :

- pharmacorésistance soupçonnée ou démontrée
- échec thérapeutique
- retraitement documenté
- utilisateurs de drogues par injection/sans-abri
- non-observance actuelle ou antérieure soupçonnée
- psychopathologie
- frottis d'expectorations positif pour des bactéries acido-alcooloresistantes⁴⁴
- infection à VIH
- enfants

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

Lorsqu'une TOD n'est pas possible dans ces circonstances, les cliniciens peuvent envisager d'avoir recours aux associations médicamenteuses à doses fixes (ajustées en fonction du poids corporel) chaque fois que les médicaments sont auto-administrés. Les associations à doses fixes d'INH/RMP (non accessibles au Canada sauf par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada) et d'INH/RMP/PZA (accessibles au Canada) rendent impossible la monothérapie sélective et éliminent ainsi le risque potentiel que le patient ne prenne qu'une partie de ses médicaments.

Un programme complet de traitement centré sur le patient consiste en un régime thérapeutique personnalisé et fait intervenir d'autres considérations, comme l'intégration du traitement dans la routine quotidienne du patient (prise du médicament au coucher à cause de la somnolence; heures flexibles pour les consultations; temps suffisant pour répondre aux questions; coordination des services sociaux pour la garde d'enfants, les lunettes et d'autres rendez-vous médicaux; mesures pour encourager la poursuite du traitement; aide pour le logement; orientation du patient vers des services de désintoxication; et services de transport lorsque c'est possible). Il est fortement déconseillé de remettre des ordonnances pour une période supérieure à un mois et donc d'espacer les visites de contrôle de plus d'un mois.

Point clé :

- Il est fortement recommandé que toutes les doses de médicaments soient prises sous observation directe dans le cadre d'un plan de traitement centré sur le patient lorsque le traitement auto-administré n'est pas conforme aux normes thérapeutiques.
- NIVEAU II - III

Effets indésirables

La reconnaissance rapide des effets indésirables des médicaments et une intervention appropriée sont des éléments essentiels du programme de traitement, et les médecins et les infirmières responsables de la chimiothérapie antituberculeuse devraient bien connaître ces réactions (tableau 5). En cas de toxicité ou de réactions d'hypersensibilité, il faut cesser immédiatement la prise du médicament en cause. Il importe cependant d'évaluer soigneusement la réaction et d'identifier le ou les médicaments ayant provoqué la réaction afin d'éviter d'arrêter inutilement la prise d'un antituberculeux majeur. Au Canada, c'est l'intolérance aux médicaments plus souvent que la pharmacorésistance qui pousse les médecins à retirer un médicament de l'arsenal thérapeutique. En pratique, l'effet sur la planification du traitement est le même.

Dans un certain nombre d'essais sur le terrain des traitements de courte durée, des chercheurs ont signalé des effets indésirables importants^{5,11-13,17,18,35-42,47-51}. Les effets les plus courants sont énumérés ci-après par ordre décroissant de fréquence : éruption cutanée, hépatite, dérangement gastro-intestinal, thrombopénie, syndrome grippal, symptômes vestibulaires, fièvre, arthralgie et symptômes neuropsychiatriques. Les patients dont le régime comprend de la SM sont ceux

qui affichent le taux le plus élevé pour chacun des effets indésirables (jusqu'à 22 %) de même que le taux le plus élevé d'abandon d'un ou de plusieurs médicaments (jusqu'à 5,3 %). Les régimes qui contiennent de l'INH, de la RMP et du PZA sans SM s'accompagnent de taux plus faibles d'effets indésirables (jusqu'à 18 %), mais d'un taux similaire d'abandon d'un médicament (jusqu'à 4,7 %). Enfin, les régimes comportant la prise d'INH et de RMP sans PZA ni SM sont assortis des taux les plus faibles pour toutes les réactions indésirables (7 %).

Tableau 5
Doses et effets indésirables courants des antituberculeux

Médicament	Dose quotidienne, adultes [enfants] mg/kg*	Dose quotidienne habituelle, adultes, mg*	Dose bihebdomadaire, mg*	Effets indésirables courants [†]
INH	5 [10-15]	300	900	Élévation asymptotique des aminotransférases, hépatite, paresthésies
RMP	10 [10-20]	600	600	Hépatite, syndrome grippal, coloration orange des liquides corporels, interactions médicamenteuses
PZA	18-26 [15-30]	1000-2000	2000-4000	Hépatite, élévation des concentrations d'acide urique, arthralgie
EMB	18-26 [15-20]	800-1600	2000-4000	Névrite rétrobulbaire

* *Recommandations de l'American Thoracic Society basées sur la masse maigre de l'organisme⁹. Preuves de niveau III. L'administration quotidienne de doses durant la phase initiale et de doses une ou trois fois par semaine durant la phase de continuation est recommandée chez les patients infectés par le VIH qui comptent un petit nombre de CD4, soit < 100 × 10⁶/L. Voici les doses habituelles à prendre par les adultes trois fois par semaine : INH, 600 mg; RMP, 600 mg; PZA, 1500-300 mg; EMB, 1200-2400 mg.*

† *Tous les médicaments peuvent causer une éruption cutanée, des nausées et de la fièvre.*

INH

L'INH peut provoquer des troubles hépatiques, allant d'une légère élévation asymptotique des transaminases sériques à une hépatite fulminante entraînant une insuffisance hépatique⁵². L'incidence de ces effets hépatotoxiques augmente avec l'âge et avec la consommation quotidienne d'alcool⁹. Une sensation de malaise peut être le premier signe avant-coureur d'une hépatite imminente, et il faut enjoindre les patients de signaler ces symptômes sans tarder pour qu'on puisse mesurer leurs enzymes hépatiques. L'INH de même que d'autres médicaments hépatotoxiques (voir RMP et PZA) devraient être retirés du régime lorsque les concentrations sériques de transaminases (aspartate aminotransférase [AST] ou alanine aminotransférase [ALT]) sont cinq fois plus élevées que la limite supérieure de la normale ou si un ictère apparaît⁹. Pendant qu'on tente de déterminer quel médicament a provoqué ces effets indésirables, et en particulier si le patient est contagieux, on peut commencer à administrer un agent injectable, une fluoroquinolone et/ou de l'EMB. Une fois que les enzymes

hépatiques sont redevenues normales, on peut introduire séquentiellement chaque médicament afin d'identifier celui qui est en cause. Souvent, seulement un des trois médicaments hépatotoxiques sera mis en cause, et l'on pourra poursuivre un régime modifié. Une légère élévation des enzymes hépatiques peut être observée chez 10 à 20 % des patients, et elle disparaît habituellement même si le traitement se poursuit⁹. Une surveillance systématique n'est pas nécessaire. Toutefois, dans le cas des patients qui souffrent d'une maladie du foie préexistante, qui prennent d'autres hépatotoxines ou qui présentent un trouble hépatique ne nécessitant pas l'arrêt du médicament, il convient d'évaluer la fonction hépatique tous les mois ou lorsque des symptômes se manifestent⁹.

L'INH peut inhiber le métabolisme de la pyridoxine et provoquer une neuropathie périphérique et d'autres réactions importantes (p. ex. des épisodes psychotiques). Il faut ajouter systématiquement 25 mg de pyridoxine (vitamine B6) chaque jour lorsqu'on prescrit de l'INH aux patients qui présentent un diabète, une insuffisance rénale, une malnutrition, une toxicomanie ou des troubles convulsifs, ou aux femmes qui sont enceintes ou qui allaitent, à cause du risque accru de symptômes liés au déficit en pyridoxine chez ces patients⁵³. Une dose de 25 mg de pyridoxine suffit; des doses plus fortes peuvent inhiber l'activité de l'INH⁵³. L'interaction de l'INH et de la phénytoïne peut entraîner une élévation des taux sériques des deux médicaments²⁵. Dans ce cas, il faut contrôler les taux sériques de phénytoïne et ajuster la posologie de ce médicament en conséquence.

On observe d'autres réactions moins fréquentes ou moins importantes sur le plan clinique. Des réactions allergiques cutanées peuvent survenir. En cas de réactions graves, le traitement à l'INH devrait être interrompu. Si les réactions sont bénignes, le traitement peut être jumelé à la prise d'antihistaminiques. Des nausées et des vomissements sont également possibles pendant le traitement, en particulier dans le cas des régimes bihebdomadaires administrés en association avec la RMP. Enfin, les patients peuvent aussi se plaindre de fatigue, de somnolence, de céphalées et d'une légère chute des cheveux. Les patients qui ont des antécédents de réactions indésirables importantes à l'INH ne devraient pas recevoir ce médicament.

RMP

Les réactions indésirables à la RMP englobent les effets hépatotoxiques et néphrotoxiques, les troubles mnésiques et une perturbation des réponses immunitaires. Parmi les réactions d'hypersensibilité à la RMP figurent une éruption cutanée, la fièvre, les douleurs abdominales, la thrombopénie et une réaction hypotensive rare semblable au choc anaphylactique⁴⁸. Il importe d'informer les patients qui reçoivent de la RMP que leur salive et leur urine peuvent prendre une coloration rouge orangé, mais que cela ne présente aucun danger. Ceux qui portent des lentilles cornéennes souples devraient être avisés que la RMP peut entraîner la coloration permanente des lentilles par les larmes pigmentées. Lorsque la RMP est associée à l'INH, l'incidence de la toxicité hépatique est légèrement supérieure à ce qui est observé lorsque les deux médicaments sont pris séparément⁵⁴.

Parce que la RMP induit les enzymes microsomaux hépatiques, elle peut accélérer la clairance de certains médicaments métabolisés par le foie,

notamment : œstrogènes, warfarine, anticonvulsivants, glucocorticoïdes, digoxine, antiarhythmiques, sulfonyles, théophylline, cyclosporine, méthadone, kétoconazole, etc.⁹ En accélérant le métabolisme des œstrogènes, la RMP peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. On devrait s'il y a lieu conseiller aux patientes d'utiliser une autre forme de contraception pendant qu'elles prennent de la RMP.

PZA

Des effets hépatotoxiques peuvent survenir avec le PZA et devraient être traités de la manière indiquée dans la section portant sur l'INH. Le PZA peut provoquer une élévation des taux sériques d'acide urique en inhibant la sécrétion tubulaire rénale de cet acide. Bien qu'une hyperuricémie puisse survenir chez jusqu'à 64 % des patients, des arthralgies ne se sont signalées que dans 11 % des cas et une crise de goutte est rare¹³. Une surveillance systématique n'est pas requise. Le PZA peut également entraîner des réactions d'hypersensibilité et des troubles gastro-intestinaux.

EMB

Une névrite optique se manifestant soit par une baisse de l'acuité visuelle, une réduction du champ visuel ou une achromatopsie constitue l'effet indésirable le plus important de l'EMB et ne survient habituellement qu'après plusieurs mois de traitement⁵⁵. Cet effet indésirable est le plus souvent observé chez les patients qui reçoivent une dose quotidienne de ≥ 25 mg/kg mais peut aussi se produire chez les patients qui prennent une dose journalière de 15 mg/kg (< 1 %), en particulier chez les insuffisants rénaux⁹. Il faut aviser les patients de signaler sans tarder tout changement de leur vision et, idéalement, il est recommandé de les adresser à un ophtalmologiste dès le début du traitement pour obtenir une évaluation de base exacte de l'acuité visuelle, de la perception des couleurs et du champ visuel^{55,56}. Une évaluation mensuelle de l'acuité visuelle et de la discrimination des couleurs dans l'axe rouge-vert est recommandée pendant que le patient poursuit le traitement à l'EMB⁵⁵. Heureusement, la névrite optique associée à l'EMB régresse habituellement en l'espace de quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement⁵⁵⁻⁵⁷. Il faut administrer l'EMB avec prudence chez les enfants qui sont trop jeunes pour faire l'objet d'une surveillance, bien qu'une recension récente semble indiquer que le médicament peut être utilisé en toute sécurité chez les enfants⁵⁸.

D'autres effets indésirables, comme des réactions cutanées, peuvent également se produire. Parce que l'EMB est éliminée par voie rénale, la dose devrait être ajustée chez les insuffisants rénaux^{9,59}.

Si l'on n'est pas sûr de la façon indiquée de traiter les effets indésirables, il est recommandé de consulter un spécialiste de la TB.

Point clé :

- Pour connaître les effets indésirables des antituberculeux majeurs, prière de consulter le tableau 5. NIVEAU II

Autres voies d'administration

Le traitement de la TB est efficace et est le plus souvent administré par voie orale. Au besoin, toutes les formes orales d'antituberculeux peuvent être administrées au moyen d'une sonde naso-gastrique ou d'une sonde d'alimentation⁶⁰. Les comprimés peuvent être écrasés ou l'on peut préparer des suspensions pour faciliter l'administration des médicaments. Seuls l'INH, la RMP, les agents injectables et les fluoroquinolones sont disponibles sous forme de préparations injectables. Dans le cas des patients qui ne peuvent prendre les médicaments par voie orale, il est recommandé de consulter un spécialiste de la TB.

Mesures des concentrations sériques de médicaments

Dans plusieurs situations cliniques, il peut être utile de surveiller la concentration sérique des médicaments. Citons entre autres les cas d'infection à VIH/sida, de multirésistance ou de résistance acquise aux médicaments (voir le chapitre 7, La tuberculose pharmacorésistante), les troubles hépatiques et rénaux sévères et les maladies ou la malabsorption gastro-intestinales. Pour le moment, le Canada n'a pas les ressources pour mesurer les concentrations sériques de médicaments. Les échantillons de sérum doivent être expédiés au National Jewish Medical and Research Center à Denver, Colorado. On peut trouver de l'information sur le moment où il faut effectuer les prélèvements de sang, le traitement et l'expédition des échantillons à Denver dans la littérature et sur le site Web suivant : <http://www.njc.org>.

Situations particulières

Hospitalisation

Bien qu'elle soit fréquemment diagnostiquée à l'hôpital, la TB est le plus souvent traitée en consultation externe. Avec l'âge, les patients atteints de TB risquent plus de souffrir d'une maladie grave ou d'avoir besoin de services médicaux additionnels non directement associés à la TB et doivent donc être traités à l'hôpital. Au Canada, 371 patients de 65 ans et plus étaient atteints de TB en 2004 (23 % des 1 575 patients)²². Les patients tuberculeux hospitalisés devraient être admis dans des établissements conçus pour le traitement de la TB infectieuse et capables de fournir un isolement respiratoire adéquat (voir le chapitre 16, La lutte contre la tuberculose dans les établissements). Il importe que ces établissements disposent d'un personnel bien renseigné qui a de l'expérience dans la prise en charge de la TB.

Voici quelques-unes des indications pour l'hospitalisation de ces patients :

- investigation ou traitement des symptômes, c.-à-d. fièvre, hémoptysie menaçant le pronostic vital, malaise/cachexie;
- établissement d'un régime thérapeutique acceptable chez les patients qui présentent des effets indésirables importants associés aux médicaments ou une pharmacorésistance connue ou soupçonnée;
- raisons socio-économiques, p. ex. sans-abri;

- prise en charge d'affections connexes qui compliquent le diagnostic de la TB, p. ex. insuffisance cardiaque congestive, infection à VIH, insuffisance respiratoire;
- nécessité d'un isolement respiratoire si cet isolement ne peut être assuré en consultation externe (une admission non volontaire peut être nécessaire lorsque d'autres mesures comme la TOD sont inefficaces);
- désensibilisation aux médicaments.

TB et hépatopathies

Étant donné le risque d'hépatotoxicité associé à la prise d'INH, de RMP et de PZA, il faut se montrer prudent quand on envisage d'administrer ces médicaments, et les patients doivent être suivis de près lorsqu'ils présentent une hépatopathie*. Les patients atteints d'une TB contagieuse ou potentiellement mortelle et d'une hépatite grave peuvent recevoir soit de l'INH ou de la RMP en plus de l'EMB et habituellement soit une fluoroquinolone ou un agent injectable. Les cas de TB non contagieuse ou non critique qui souffrent d'une hépatite grave peuvent être traités à l'aide d'un agent injectable, de l'EMB et d'une fluoroquinolone²⁵. Dans tous les cas, une surveillance étroite des enzymes hépatiques est recommandée. Une approche similaire est recommandée chez les personnes âgées, les antituberculeux pouvant avoir un index thérapeutique étroit dans ce groupe. Lorsque l'INH ou la RMP ne sont pas tolérés, le patient devrait être adressé à un spécialiste de la TB.

TB et insuffisance rénale

L'INH et la RMP sont administrés selon les posologies habituelles étant donné que ces deux médicaments sont essentiellement métabolisés par le foie⁶¹. L'usage d'aminoglycosides (streptomycine, amikacine, kanamycine) et de polypeptides (capréomycine) devrait être évité si possible chez les insuffisants rénaux. L'utilisation systématique d'EMB est également déconseillée, parce que la clairance de ces médicaments diminue chez les insuffisants rénaux, ce qui les prédispose à des effets toxiques. Il importe cependant de poursuivre le traitement à l'EMB malgré l'insuffisance rénale, la dose devrait être ajustée (doses standard mais administrées trois fois par semaine) et les concentrations sériques devraient être surveillées de près^{9,61}. Chez les dialysés, l'INH et la RMP peuvent être administrés aux doses habituelles vu que la dialyse n'a pas d'effets marqués sur la concentration de ces médicaments. Par contre, dans le cas de l'EMB^{61,62}, des doses standard sont administrées trois fois par semaine. Le PZA est dialysable et, par conséquent, comme dans le cas de l'EMB, un plus long intervalle entre les doses et un régime prévoyant l'administration de trois doses par semaine sont recommandés; c.-à-d. une dose de 25 à 35 mg/kg trois fois par semaine après la dialyse. Idéalement, toutes les doses devraient être données après la dialyse afin de maintenir la TOD. En cas de doute, le patient devrait être adressé à un spécialiste de la TB.

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

Co-infection TB-VIH (voir le chapitre 9, La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine)

En ce qui concerne le traitement de la TB proprement dit, l'administration de doses quotidiennes est recommandée durant la phase initiale et de doses trois fois par semaine durant la phase de continuation chaque fois que le nombre de CD4 est $< 100 \times 10^6/L$ (voir le tableau 5). Le recours à une polythérapie antirétrovirale durant le traitement de la TB est plus difficile à cause 1) du problème d'observance, 2) du chevauchement des effets indésirables des antituberculeux, des antirétroviraux et des médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les infections opportunistes, 3) des interactions médicamenteuses et 4) de la survenue de syndromes inflammatoires de reconstitution immunitaire.

Grossesse/allaitement maternel

Pour la femme enceinte et le fœtus, le risque que représente une TB non traitée est grandement supérieur au risque d'effets toxiques associés aux antituberculeux^{63,64}. Chez une femme enceinte atteinte de TB, il est essentiel d'administrer sans tarder une chimiothérapie efficace. La TB n'est pas une raison pour interrompre la grossesse.

L'usage de l'INH, de la RMP et de l'EMB pendant la grossesse a été bien étudié et il a été établi que les trois médicaments étaient sûrs dans ce contexte⁶⁴. L'administration d'aminoglycosides (streptomycine, amikacine, kanamycine) et de capréomycine (un polypeptide) durant la grossesse est contre-indiquée à cause de leurs effets sur le fœtus, notamment une paralysie des huitièmes nerfs crâniens, la surdité et les effets tératogènes⁶⁵. Aucune étude n'a évalué l'innocuité du PZA durant la grossesse. Aussi, bien que son usage systématique ait été approuvé par des organismes internationaux de lutte contre la TB, il est impossible de recommander l'usage généralisé du PZA pendant la grossesse à cause du manque de données sur la tératogénicité de ce médicament¹⁸. On dispose de peu de données sur l'innocuité des antituberculeux mineurs durant la grossesse. On ne devra envisager de recourir à ces médicaments que dans des circonstances particulières après avoir consulté un spécialiste de la TB.

Chez la femme enceinte, le régime thérapeutique initial devrait comprendre l'INH, la RMP et l'EMB⁹ à moins que le taux existant de résistance primaire à l'INH soit inférieur à 4 %, auquel cas il n'est pas nécessaire de poursuivre le traitement à l'EMB (voir ci-dessus Régimes de traitement de la TB active). Il est recommandé d'administrer de la pyridoxine aux femmes enceintes et allaitantes qui reçoivent de l'INH⁵³.

Il n'y a pas lieu de déconseiller aux femmes d'allaiter leur enfant, car les concentrations infimes d'antituberculeux dans le lait maternel n'ont pas d'effets toxiques sur le nouveau-né. Il convient également de souligner que la petite quantité de médicaments qui peut être présente dans le lait maternel ne devrait pas être considérée comme un traitement ou une prophylaxie efficace chez un nourrisson⁶⁶.

Point clé :

- ▶ Dans certaines circonstances spéciales ou peu fréquentes, les patients devraient être adressés à un spécialiste de la TB pour leur traitement. NIVEAU II-III

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes ne devraient être utilisés qu'en association avec une chimiothérapie antituberculeuse adéquate⁶⁷. Des essais comparatifs randomisés ont révélé que la prise de corticostéroïdes contribuait à l'amélioration de la survie chez les personnes atteintes de méningite tuberculeuse, peu importe le degré de gravité⁶⁸⁻⁷⁰, de même qu'à l'amélioration de la survie et à la réduction du nombre de péricardectomies chez les patients atteints de péricardite tuberculeuse^{71,72}. Les corticostéroïdes peuvent également présenter un intérêt clinique dans les cas d'insuffisance surrénale causée par la TB et de TB disséminée potentiellement mortelle, en particulier s'il y a un risque d'insuffisance surrénale⁶⁸. S'il est vrai que chez les patients atteints de pleurésie tuberculeuse, les symptômes et le liquide pleural accumulé peuvent se résorber plus rapidement avec des corticostéroïdes, il reste que leur administration dans ce contexte n'apporte aucun avantage à long terme. Deux recensions semblent indiquer que la prednisone à des doses de 40 à 80 mg/jour pendant 6 à 12 semaines est probablement efficace^{68,72}, mais la dose optimale et la durée du traitement n'ont pas encore été établies.

Points clés :

- ▶ Un traitement d'appoint à base de corticostéroïdes peut
 - améliorer la survie dans les cas de méningite tuberculeuse, peu importe le degré de gravité NIVEAU I
 - améliorer la survie et réduire la morbidité dans les cas de péricardite NIVEAU I-II
 - présenter un avantage thérapeutique dans les cas de TB potentiellement mortelle NIVEAU III

Réponse au traitement et échec thérapeutique

Afin de surveiller la négativation de l'expectoration et le résultat du traitement, il faut procéder à des examens répétés des expectorations à la fin du deuxième mois de traitement pour tous les patients ayant obtenu des résultats positifs au frottis et à la culture². Environ 80 % des cas de TB pulmonaire sensible aux médicaments qui entreprennent un traitement associant quatre médicaments auront alors obtenu un résultat négatif à la culture des expectorations⁹. Si la culture demeure positive, on la répétera après 4 mois de traitement. Pour pouvoir dire que le résultat du traitement est une « guérison », on doit obtenir

une culture négative à la fin du traitement*. Si l'on ne peut prélever alors des expectorations, l'issue du traitement est classée dans la catégorie « traitement terminé ». Une surveillance plus fréquente est recommandée lorsque la réponse clinique ou radiologique n'est pas favorable.

Bien qu'il soit en théorie possible de guérir tous les cas de TB ou, à tout le moins, de mener à bien leur traitement, en pratique, on observe des échecs. Parmi les causes les plus fréquentes d'échecs, il y a le fait de ne pas prendre les médicaments prescrits (non-observance ou arrêt à cause des effets indésirables), l'apparition d'une pharmacorésistance, l'administration de régimes inadéquats (autre forme de non-observance) et, dans de rares cas, la malabsorption^{43,73,74}.

L'échec thérapeutique est défini comme l'obtention de cultures positives d'expectorations après un traitement d'une durée de 4 mois ou plus⁹ ou de deux cultures positives d'expectorations réalisées pendant des mois différents au cours des 3 derniers mois de traitement, même si la culture finale est négative^{5,13,75}. On devrait soupçonner un échec thérapeutique avant la date prévue d'achèvement du traitement. La persistance de symptômes ou de signes radiologiques ou le fait que des frottis et des cultures ne se négativent pas devraient faire soupçonner un échec thérapeutique dès le troisième mois du traitement. Dans ces cas, il importe de déterminer la raison de l'échec et de répéter les épreuves de sensibilité aux médicaments. Si le patient est résistant à l'INH ou à la RMP ou ne tolère pas l'un ou l'autre de ces médicaments, il est presque toujours nécessaire d'évaluer la sensibilité aux antituberculeux mineurs. Si l'on soupçonne une résistance aux médicaments, le régime thérapeutique devra être modifié (voir le chapitre 7, La tuberculose pharmacorésistante). Dans tous les cas où un échec thérapeutique est soupçonné ou confirmé, il est recommandé d'adresser le patient à un spécialiste de la TB.

Normes de performance du programme pour le traitement de la TB active

Idéalement, le régime de traitement à base d'antituberculeux et le système d'administration de médicaments devraient dans tous les cas permettre d'obtenir au moins les résultats suivants :

- la négativation des cultures d'expectorations après 4 mois de traitement;
- des taux de retraitement inférieurs à 3 % dans les 2 ans qui suivent la fin du traitement;
- des taux de pharmacorésistance acquise de 0 %;
- une rentabilité intéressante (étant donné que la TOD représente le mode optimal d'administration des médicaments, les régimes intermittents de 120 doses [9 mois] ou de 95 doses [6 mois] sont recommandés);
- une bonne tolérance de la part des patients (< 5 % des patients arrêteront ou modifieront le traitement à cause d'effets indésirables);

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

- taux de guérison (culture d'expectorations négatives à la fin du traitement) ou d'achèvement du traitement (traitement terminé mais aucune culture d'expectorations à la fin du traitement) d'au moins 90 % dans les 12 mois suivant le début du traitement chez les patients qui ne sont pas décédés ni n'ont été transférés durant le traitement.
- On se fondera sur ces principes pour choisir les régimes thérapeutiques et évaluer leur efficacité.

Autres aspects de la prise en charge de la TB

Achèvement du traitement

Les programmes de lutte antituberculeuse devraient non seulement repérer rapidement les patients atteints de TB active, mais également les convaincre de suivre le traitement jusqu'à la fin de manière à assurer leur guérison. Le recours à des incitatifs, une plus grande sensibilisation aux facteurs psychologiques, culturels et comportementaux⁷⁶ et l'usage accru de la TOD peuvent faire en sorte que les patients poursuivent leur traitement plus longtemps afin d'obtenir une guérison durable. Les régimes thérapeutiques devraient se poursuivre pendant 6 ou 9 mois ou jusqu'à ce qu'au moins 80 % des doses prescrites aient été prises¹³.

Prévention de la transmission

Il est important de reconnaître que la prise en charge des patients atteints de TB ne se limite pas à l'administration d'une chimiothérapie efficace. S'il est vrai que les tuberculeux sont essentiellement traités en consultation externe, il y a quand même lieu de prendre certaines mesures pour réduire le risque de transmission de l'infection. Il est essentiel de procéder sans tarder à la recherche des contacts. Il faut en outre assurer une éducation adéquate du patient et de sa famille. Dans certains cas, cette éducation doit s'étendre au-delà de la famille pour englober les collègues de travail et les employeurs. Ces aspects particuliers de la prise en charge peuvent être assumés de façon optimale par un programme de lutte antituberculeuse multidisciplinaire, centralisé et intégré qui reconnaît l'importance d'établir un lien étroit entre le volet clinique et le volet santé publique.

Suivi après le traitement

En règle générale, les patients qui sont guéris ou ont terminé leur traitement (voir l'annexe C, Définition des termes) n'ont pas besoin de suivi après le traitement⁷⁷. Le recours à la TOD tout au long du traitement réduit la probabilité d'une rechute par la suite. Dans le cas des patients dont le régime thérapeutique est inadéquat ou qui ne respectent pas leur régime, un suivi régulier soit tous les 6 mois ou une fois par année pendant au plus 3 ans est recommandé. Un suivi régulier devrait également être offert aux patients qui souffrent d'un nouvel épisode de TB polyrésistante, multirésistante ou ultrarésistante (voir le chapitre 7, La tuberculose pharmacorésistante, ainsi que l'annexe C pour la définition de la TB pharmacorésistante) et être envisagé dans le cas de ceux qui sont co-infectés par le VIH. Enfin, tout patient qui indique éprouver des symptômes

évoqueurs d'une rechute, tels qu'une toux persistante ou de la fièvre, devrait subir un examen de contrôle.

Régimes de traitement de l'infection tuberculeuse latente

Les termes chimioprophylaxie ou traitement préventif désignent le traitement de l'infection tuberculeuse avant l'apparition de la maladie. Le terme infection tuberculeuse latente (ITL) remplace celui de tuberculose-infection, et le terme traitement de l'ITL remplace celui de chimioprophylaxie ou de traitement préventif. Le traitement de l'ITL est mis en route uniquement lorsqu'une TB active a été exclue. Sinon, une résistance aux antituberculeux pourrait apparaître.

Justification

Chez les personnes infectées par le bacille tuberculeux, le risque de TB active varie selon le laps de temps écoulé depuis l'infection, l'âge et d'autres facteurs. En l'absence de facteurs de risque, environ 10 % des adultes infectés, autrement en bonne santé, développeront la maladie au cours de leur vie, dont 5 % dans les 2 ans qui suivent l'infection et 5 % après 2 ans⁷⁸. Chez les jeunes enfants, le risque de TB après une infection est inversement lié à l'âge, le risque étant très élevé (atteignant 40 %) chez les nourrissons⁷⁹. Chez les enfants comme chez les adultes, un certain nombre de troubles immunitaires accroîtront le risque de TB après une infection (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active). Si l'on traite l'ITL, le nombre de personnes qui développeront une TB peut être grandement réduit.

Historique

La prévention de la TB constitue la pierre angulaire de la lutte antituberculeuse dans les pays industrialisés depuis plus de 45 ans. L'efficacité de la prise exclusive d'INH pour traiter l'ITL a été signalée pour la première fois en 1957 par Ferebee et coll.⁷⁹ et confirmée par d'autres auteurs par la suite⁸⁰⁻⁸³. L'INH était un médicament adéquat parce qu'il était sûr, peu coûteux, facile à prendre, bien toléré et efficace. L'efficacité était cependant fonction de l'observance et de la durée du traitement. Chez les patients ayant observé/terminé le traitement (≥ 80 % des doses), la prise quotidienne d'INH pendant 1 an a été associée à un degré de protection de 93 % contre 69 % lorsque le traitement à l'INH durait seulement 6 mois⁸³.

Indications, posologie et durée

Il est recommandé de traiter l'ITL chez les personnes qui courent le plus grand risque de développer la maladie (tableau 6). La posologie recommandée pour l'INH est une dose de 10 à 15 mg/kg par jour chez les enfants, jusqu'à concurrence de 300 mg par jour. Dans le cas des adultes, la posologie est de 5 mg/kg, jusqu'à concurrence de 300 mg par jour. Le traitement bihebdomadaire, en particulier lorsque l'observance peut être un problème, est également efficace; la posologie est alors de 20 à 30 mg/kg, jusqu'à concurrence de 900 mg par dose chez les enfants et de 900 mg par dose chez les adultes. L'ajout d'une dose de

25 mg de vitamine B6 (pyridoxine) est indiqué en cas de mauvaise nutrition, d'alcoolisme, de co-infection par le VIH, de grossesse, de diabète ou d'urémie, ou encore d'autres troubles qui peuvent prédisposer aux neuropathies⁸⁴. Comme la vitamine B6 à faibles doses ne comporte aucun effet indésirable, de nombreux centres la prescrivent systématiquement pour prévenir le développement d'une neuropathie.

Tableau 6
Test cutané à la tuberculine (TCT) : valeurs limites pour le traitement de l'ITL chez les groupes à risque élevé

Résultat du TCT	Indication
< 5 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Infection à VIH et risque élevé d'infection tuberculeuse (contact avec un cas de TB infectieuse, origine d'un pays où l'incidence de la TB est élevée ou anomalie à la radiographie pulmonaire) • Autre immunodépression sévère et risque élevé d'infection tuberculeuse • Enfant de moins de 5 ans et risque élevé d'infection tuberculeuse*
≥ 5 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Infection à VIH • Contact récent avec un cas de TB infectieuse • Maladie fibronodulaire visible à la radiographie pulmonaire (TB guérie mais non traitée antérieurement ou si traitée, non traité adéquatement) • Greffe d'organes (associée à un traitement immunosuppresseur) • Autres médicaments immunosuppresseurs, p. ex. corticoïdes (l'équivalent de ≥ 15 mg/jour de prednisone pendant 1 mois ou plus; le risque de TB active augmente avec la dose et la durée du traitement)
≥ 10 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Virage (dans les 2 ans) • Autre déficit immunitaire <ul style="list-style-type: none"> • silicose • insuffisance rénale terminale • cancer de la tête et du cou[†] • Envisager de traiter ceux qui ont séjourné ou voyagé dans un pays où l'incidence de la TB est élevée (voir le chapitre 13, La surveillance et le dépistage dans le cadre de la lutte antituberculeuse) ou dans une communauté autochtone au Canada au cours des 2 dernières années, les utilisateurs de drogues par injection séronégatifs pour le VIH, les travailleurs ou les résidents d'un établissement de santé ou d'un établissement correctionnel ou les sans-abri qui peuvent être traités dans le cadre d'une prophylaxie sous observation directe[‡]. • Une traitement peut être envisagé, à la discrétion du médecin traitant, pour d'autres patients, non mentionnées ci-dessus, par exemple ceux considérés comme à « risque accru » au tableau 2, chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active.

* Administrer immédiatement le test cutané et répéter au moins 8 semaines après la dernière exposition à un cas de TB infectieuse. Amorcer le traitement sur-le-champ. Le traitement peut être interrompu chez un enfant en santé si un deuxième TCT se révèle négatif. Chez les enfants de moins de 6 mois, le système immunitaire peut ne pas être assez développé pour produire un TCT positif, même s'ils sont infectés.

† La présence d'autres tumeurs, comme les lymphomes T, peut également accroître le risque de réactivation de l'ITL (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active).

‡ L'âge à lui seul (p. ex. ≥ 35 ans) n'est pas une contre-indication du traitement de l'ITL si le risque de progression à une TB active est supérieur au risque de réactions indésirables graves au traitement.

Un régime thérapeutique qui prévoit la prise quotidienne d'INH pendant 9 mois est plus efficace qu'un régime d'une durée de 6 mois, mais un régime de 12 mois n'est pas beaucoup plus efficace qu'un régime de 9 mois (tableaux 7 et 8). La protection est probablement optimale après 9 mois, et c'est la norme de référence. La variable importante est le nombre total de doses plutôt que la continuité;

autrement dit, le traitement doit durer assez longtemps pour équivaloir à une thérapie de 9 mois avec un taux d'observance de 100 % (270 doses)⁸⁵. Un régime quotidien à base d'INH d'une durée de 6 mois (180 doses) est une solution de rechange acceptable lorsqu'un régime quotidien de 9 mois n'est pas possible⁸³. La prise bihebdomadaire d'INH pendant 9 mois (78 doses) peut remplacer un régime quotidien de 9 mois. La prise d'INH deux fois par semaine pendant 6 mois (52 doses) est acceptable lorsqu'un régime de 9 mois n'est pas pratique. Pour garantir l'efficacité du traitement, une prophylaxie sous observation directe (POD) est recommandée pour tous les régimes intermittents (tableau 7).

Des régimes à base de RMP ont également été utilisés pour traiter l'ITL⁸⁶⁻⁸⁸. La prise quotidienne d'INH pendant 6 mois ou de RMP pendant 3 mois chez des adultes atteints de silicose a été associée à un taux de protection de 41 % et de 51 %, respectivement⁸⁷. Un régime bihebdomadaire sous observation directe pendant 6 mois à base d'INH et de RMP a conféré un taux de protection de 90 %⁸⁹. Il a été établi que ce régime était adéquat. L'administration quotidienne de RMP pendant 4 mois est une solution de rechange acceptable si l'INH ne peut être utilisée à cause de ses effets toxiques, si une personne est exposée à un cas source résistant à l'INH ou si un régime de plus longue durée n'est pas possible^{84,90,91}. Le tableau 7 compare ces régimes (médicaments, durée, nombre de doses) et le tableau 8 compare les effets protecteurs.

Chez les personnes séropositives pour le VIH, l'administration quotidienne pendant 2 mois de RMP et de PZA a donné des résultats comparables à la prise quotidienne d'INH pendant 12 mois pour ce qui est de la protection contre la TB et il ne semblait pas y avoir de risque accru d'effets toxiques^{92,93}. Sur la foi de ces résultats, le régime associant RMP et PZA pendant 2 mois a été recommandé par l'American Thoracic Society et les U.S. Centers for Disease Control and Prevention (ATS/CDC) comme solution de rechange chez les personnes séronégatives pour le VIH⁸⁴. Toutefois, l'administration de ce régime à des personnes séronégatives a été associée à des taux d'hépatite et de mortalité beaucoup plus élevés que dans le cas des régimes à base d'INH^{94,95}. Les lignes directrices révisées de l'ATS/CDC recommandent de ne pas utiliser ce régime ni chez les personnes négatives ni chez les personnes positives pour le VIH^{19,94,95}. Si un patient court un grand risque de développer une TB et s'il est peu probable qu'il termine un traitement plus long de l'ITL, on devrait l'adresser à un spécialiste de la TB. Pour plus de détails sur les lignes directrices américaines, le lecteur est prié de consulter les références citées^{19,94,95}.

Tableau 7
Régimes de traitement de l'infection tuberculeuse latente

Médicaments	Durée	Intervalle	Mode*	Niveau de preuve ¹
INH	9 mois	Chaque jour	TPAA	I
INH	6 mois	Chaque jour	TPAA	I
INH	9 mois	2 fois/sem.	TPOD	III
INH	6 mois	2 fois/sem.	TPOD	III
RMP [‡]	4 mois	Chaque jour	TPAA, ± TPOD	III
INH, RMP	6 mois	2 fois/sem.	TPOD	II

* TPAA = traitement préventif auto-administré; TPOD = traitement préventif sous observation directe.

† I = essai comparatif randomisé, II = essai non randomisé, III = opinion d'experts.

‡ En cas de résistance ou d'intolérance à l'INH.

Tableau 8
Résultat du traitement de l'ITL chez les personnes séronégatives pour le VIH ou dont le statut à l'égard du VIH n'est pas connu

Régime	Durée, mois	Observance, %	Protection, %	Suivi, mois	Groupe étudié	Niveau de preuve
INH*	12	68	75	60	20-64 ans	I
INH*	12	> 80	93	60	20-64 ans	I
INH*	6	78	65	60	20-64 ans	I
INH*	6	> 80	69	60	20-64 ans	I
INH†	6	Inconnue	41	60	26-34ans silicose	I
RMP‡	6	Inconnue	100	30	20-50ans virages	II
RMP‡	3	Inconnue	51	60	25-64ans silicose	I
INH, RMP§	6,9	Inconnue	88	15	0-15 ans	II
INH, RMP¶	6	> 80	90	40	0-35 ans	II
INH, RMP‡	4	Inconnue	100	30	20-50ans virages	II
INH, RMP†	3	Inconnue	37	60	25-64ans silicose	I
RMP¶	6	Inconnue	100	24	15-23 ans étudiants	III

* UICT⁸²

† Hong Kong, pharmacorésistance inconnue¹⁰

‡ Résistance à l'INH, statut à l'égard du VIH inconnu¹¹

§ Enfants⁹

¶ Autochtones canadiens¹²

¶ Résistance à l'INH, protection présumée¹³

Résistance à l'INH seule ou associée à la RMP

On peut prévoir une résistance à l'INH chez les contacts d'un cas source résistant à l'INH. D'autres régimes ont été proposés, comme la RMP ou l'INH combinée à la RMP, mais leur efficacité n'a pas été suffisamment étudiée. La prise quotidienne de RMP pendant 6 mois a été associée à un degré de protection de 100 % sur 27 mois et l'association INH-RMP pendant 4 mois a conféré une protection de 100 % sur 29 mois chez 86 adultes sans abri qu'on pensait être infectés par des bacilles résistants à l'INH⁸⁸. Chez les personnes qui sont porteuses d'une infection résistante à l'INH et qui risquent grandement de développer une TB active, l'administration quotidienne de RMP pendant au moins 4 mois est un traitement de rechange acceptable^{84,91}.

Les agents bactériostatiques ne doivent pas être utilisés pour le traitement de l'ITL parce qu'ils ne stérilisent pas la lésion¹. Pour le traitement de l'ITL chez

les personnes soupçonnées d'être infectées par une souche résistante à l'INH et à la RMP, on se reportera au chapitre 7, La tuberculose pharmacorésistante.

Amélioration de l'observance du traitement de l'ITL

La piètre observance du régime thérapeutique constitue la principale raison de l'échec du traitement destiné à prévenir la TB active. La POD, aussi appelée traitement préventif sous observation directe (TPOD), est une méthode d'administration des médicaments qui vise à améliorer l'observance⁹⁶, en particulier chez les personnes infectées qui courent un très grand risque de développer la maladie, telles que les sujets co-infectés par le VIH et les enfants de moins de 5 ans.

Il est cependant possible d'améliorer considérablement l'observance en établissant une relation basée sur la confiance et le soutien entre le travailleur de la santé et le patient, qui tient compte des différences culturelles⁹⁷. Il est recommandé d'intégrer la prise des médicaments dans la routine quotidienne du patient, p. ex. faire prendre les médicaments au coucher lorsque ceux-ci provoquent la somnolence, prévoir des horaires flexibles pour les consultations, prendre le temps nécessaire pour répondre aux questions, coordonner les solutions à d'autres problèmes (comme la garde d'enfants, les lunettes, les rendez-vous avec d'autres médecins) et fournir le transport lorsque c'est possible.

Il est fortement déconseillé de prescrire des médicaments pour une période plus longue qu'un mois et d'espacer les contrôles cliniques de plus d'un mois.

Grossesse

Le traitement de l'ITL durant la grossesse n'est pas recommandé, sauf chez les patientes co-infectées par le VIH ou celles qui viennent de contracter une infection tuberculeuse^{84,98}. Pour les patientes qui ne font pas partie de ces deux catégories, les modestes avantages d'un traitement à l'INH de l'ITL durant la grossesse ne semblent pas compenser les faibles risques associés à l'administration du médicament^{64,84,99}. Il convient de réexaminer la possibilité de traiter l'ITL durant la période postnatale, à condition bien sûr qu'une TB active ait été exclue. Aucune donnée concluante n'indique que les femmes enceintes ou les femmes qui ont accouché dans les 12 derniers mois courent un plus grand risque d'hépatotoxicité liée à l'INH⁹⁸. Néanmoins, les femmes enceintes, les femmes ayant accouché au cours de l'année écoulée et les femmes allaitantes auxquelles un régime à base d'INH est prescrit devraient faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique soigneuse visant à déceler la présence d'une hépatite⁸⁴. Elles devraient aussi prendre de la pyridoxine (vitamine B6).

Insuffisance rénale/dialyse

Le régime standard est recommandé chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale ou qui sont dialysés. L'INH comme la RMP sont métabolisées dans le foie, de sorte que les concentrations sériques de ces deux médicaments n'augmentent pas en cas d'insuffisance rénale. Les deux médicaments n'étant pas dialysés, le régime n'a pas besoin d'être modifié.

Prise en charge des personnes exposées à une TB infectieuse après avoir été traitées pour une ITL

Les personnes gravement immunodéprimées et à très haut risque (p. ex. co-infectées par le VIH) qui sont réexposées à un cas de TB infectieuse après avoir terminé une cure satisfaisante contre l'ITL dans le passé devraient suivre une deuxième cure (voir le chapitre 9, La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine). En cas de doute concernant le risque de TB à la suite d'une ITL répétée, on adressera le cas à un spécialiste de la TB.

Effets indésirables associés au traitement de l'ITL

INH

L'INH a été associée à la survenue d'une hépatite, définie par une concentration d'AST ou d'ALT cinq fois plus élevée que la limite supérieure de la normale en l'absence de symptômes ou trois fois plus élevée que la limite supérieure de la normale en présence de symptômes, et rarement à des décès^{98,100,101}. L'hépatite survient le plus souvent chez les adultes, mais des cas ont néanmoins été signalés chez des enfants d'à peine 2 ans¹⁰². Les lignes directrices pour le traitement précoce de l'INH ont été modifiées pour réduire le risque d'hépatite¹⁰³.

Bien qu'on sache que l'âge avancé au moment de l'administration du traitement, une maladie du foie préexistante et l'alcoolisme accroissent le risque d'hépatite, il n'est pas toujours possible de prédire si cette maladie surviendra^{104,105}. L'hépatite est rare chez les personnes de moins de 20 ans, mais son incidence dépasse 2 % chez les patients de plus de 50 ans. Elle est plus fréquente chez les personnes qui consomment chaque jour de l'alcool^{32,33} ou qui sont atteints d'une hépatite virale^{106,107}. L'hépatite se résorbe habituellement, mais pas toujours, après l'arrêt du traitement¹⁰⁸. Elle s'accompagne de nausées, d'une anorexie et d'une élévation des enzymes hépatocellulaires (AST ou ALT).

Les patients qui présentent une hépatite induite par l'INH, en particulier ceux qui développent par la suite une insuffisance hépatique, disent souvent ne pas avoir arrêté le traitement malgré la présence de symptômes ou déclarent n'avoir pas fait l'objet d'un suivi adéquat par l'infirmière hygiéniste ou le médecin¹⁰⁸.

Au nombre des effets indésirables qui ont motivé l'arrêt du médicament chez 143 patients parmi les 1 000 à qui on avait prescrit l'INH⁵² et, dans une autre étude, chez 4 patients sur 38⁸⁸, citons une éruption cutanée, des nausées, un malaise, de la fièvre, de la nervosité, des céphalées et la grossesse. Il ne faudrait pas administrer d'INH aux patients qui ont des antécédents de réactions indésirables au médicament. Celui-ci devrait être évité en présence d'une maladie hépatique aiguë. Chez les patients qui reçoivent de la phénytoïne (p. ex. Dilantin^{MC}) ou de la carbamazépine (p. ex. Tegreto^{MC}), il faudra ajuster la posologie de ces agents parce que l'INH inhibe les enzymes responsables de leur métabolisme¹⁰⁹.

RMP

Parmi les effets indésirables qui ont motivé l'arrêt de la RMP chez 2/157 patients⁹⁰, mentionnons l'anorexie, les troubles gastro-intestinaux, les douleurs abdominales, la diarrhée, la fatigue, les céphalées, les étourdissements, une vision floue, une éruption cutanée, les douleurs articulaires, les ecchymoses (probablement dues à une thrombopénie) et un ictère scléral. D'autres effets indésirables étaient liés à l'induction d'enzymes hépatiques et à une accélération de la clairance des œstrogènes, des cyclosporines, du coumadin, des glucocorticoïdes et des sulfonyles¹¹⁰. Lorsqu'on prescrit de la RMP, il faut ajuster la posologie de ces médicaments ou, dans le cas des œstrogènes, il faut utiliser une autre méthode de contraception.

INH et RMP

La médication a été interrompue chez 8/167⁸⁷, 6/37⁸⁸ et 39/591⁸⁹ patients pour divers effets indésirables, dont l'hépatite, les troubles gastro-intestinaux, la fatigue, une éruption cutanée, des étourdissements, des céphalées, la somnolence, l'insomnie et la paresthésie.

Surveillance

Il est recommandé de procéder à une exploration fonctionnelle hépatique (concentration d'AST ou d'ALT) avant de mettre en route le traitement à l'INH et au moins tous les mois durant le traitement des patients qui souffrent d'une maladie hépatique préexistante, qui prennent en même temps des médicaments hépatotoxiques, qui ont des antécédents d'abus d'éthanol ou d'hépatite due à l'INH, qui sont âgés de plus de 34 ans ou des femmes enceintes ou ayant accouché il y a moins de 3 mois. Il importe d'informer le patient du risque de toxicité et de lui demander de signaler les symptômes, comme les nausées, l'anorexie, une coloration foncée de l'urine ou un ictère scléral. S'il présente ces symptômes mais ne peut communiquer avec un membre du personnel soignant, il devrait cesser de prendre l'INH de son propre chef. Des élévations mineures des concentrations de transaminases sont fréquentes pendant la prise d'INH et ne justifient pas l'interruption du traitement à moins que le patient ne présente des symptômes. La reprise du traitement à l'INH, malgré une élévation antérieure des concentrations d'enzymes, est souvent efficace. Dans le cas des personnes qui suivent un traitement auto-administré de l'ITL, on ne devrait prescrire que le nombre de doses nécessaires pour 1 mois.

L'INH ne devrait pas être administrée si la concentration d'AST ou d'ALT dépasse de cinq fois la limite supérieure de la normale en l'absence de symptômes ou de trois fois la limite supérieure de la normale en présence de symptômes^{84,111}.

Prise en charge de l'ITL en cas de refus de traitement, de contre-indication ou d'arrêt avant la fin du traitement

Chez les patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas entreprendre ou terminer un traitement préventif mais dont le risque de TB active est élevé, un suivi régulier pendant 2 ans est recommandé (par exemple après 6, 12 et 24 mois). C'est la période où le risque est à son maximum.

Normes de performance du programme pour le traitement de l'ITL

Idéalement, le régime de traitement de l'ITL et le programme d'administration de médicaments devraient permettre dans tous les cas d'obtenir au moins les résultats suivants :

- taux d'acceptation du traitement de 80 % chez les personnes présentant une ITL qui courent un grand risque de développer une TB active et qui ne présentent aucune contre-indication pour l'INH ou la RMP;
- prise du nombre requis de doses par au moins 80 % des patients;
- taux d'interruption de la médication en raison d'effets indésirables de moins de 5 %;
- taux de moins de 5 cas de TB active pour 1 000 patients traités adéquatement après 2 ans de suivi.

Références

1. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985;66:219-25.
2. Grosset J. Bacteriologic basis of short course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980;1:231.
3. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, et al. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1980;121:939-49.
4. Grosset J. The sterilizing value of rifampicin and pyrazinamide in experimental short course chemotherapy. *Tubercle* 1978;59:287-97.
5. British Thoracic Society and Tuberculosis Association. A controlled trial of six months of chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1982;126:460-62.
6. East African/British Medical Research Council Study. Results at 5 years of a controlled comparison of a 6-month and a standard 18-month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1977;115:3-8.

7. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1979;119:579-85.
8. Snider DE, Rogowski J, Zierski M, et al. Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in 6 months; a cooperative study in Poland. *Am Rev Resp Dis* 1982;125:265-67.
9. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167:603-62.
10. British Thoracic Society. A controlled trial of 6 months chemotherapy in pulmonary tuberculosis final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest* 1984;78:330-36.
11. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
12. Dutt AK, Jones L, Stead WW. Short course chemotherapy for tuberculosis with largely twice-weekly isoniazid-rifampin. *Chest* 1979;75:441-47.
13. Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, et al. A 62 dose, 6 month therapy for PTB and NPTB: a twice weekly, directly observed, and cost effective regimen. *Ann Intern Med* 1990;112:407-15.
14. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1986;133:779-83.
15. Singapore Tuberculosis Services/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1988;137:1147-50.
16. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1991;143:707-12.
17. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1987;136:1339-42.
18. Snider DE, Graczyk J, Bek E, et al. Supervised six-month treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampin and pyrazinamide with and without streptomycin. *Am Rev Resp Dis* 1984;130:1091-94.

19. Blumberg MH, Leonard MK, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005;293:2776-84.
20. The Tuberculosis Trials Consortium. 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 randomized clinical trial. *Lancet* 2002;360:528-34.
21. Schluger NW, Harkin TJ, Rom WN. Principles of therapy of tuberculosis in the modern era. In: Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Little, Brown and Company, Boston, 1996.
22. Public Health Agency of Canada. *Tuberculosis in Canada 2004*. Ottawa (Canada): Public Health Agency of Canada; 2007.
23. Pitchenik AE, Cole C, Russell BW, et al. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in south Florida. *Ann Intern Med* 1984;101:641-45.
24. Saraya M, Binkin NJ. Tuberculosis among immigrants. In: Reichman LB, Herschfield ES, eds. *Tuberculosis – a comprehensive international approach. Lung biology in health and disease*, Vol 144. Marcel Dekker Inc., New York, 2000.
25. Brien RJ. The treatment of tuberculosis. In: Reichman LB, Herschfield ES, eds. *Tuberculosis – a comprehensive international approach. Lung biology in health and disease*, Vol 66. Marcel Dekker Inc., New York, 1993.
26. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. A controlled trial of six-month and nine-month regimens of chemotherapy in patients undergoing radical surgery for tuberculosis of the spine in Hong Kong. *Tubercle* 1986;67:243-59.
27. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short-course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1986;104:7-12.
28. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Tuberculous pleural effusion: 6-month therapy with isoniazid and rifampin. *Am Rev Resp Dis* 1992;145:1429-32.
29. Ormerod LP, McCarthy OR, Rudd RM, et al. Short-course chemotherapy for tuberculous pleural effusion and culture-negative pulmonary tuberculosis. *Lung Dis* 1995;76:25-7.
30. Goel A, Pandya SK, Satoskar AR. Whither short-course chemotherapy for tuberculosis meningitis? *Neurosurgery* 1990;27:418-21.
31. Fox W. The problem of self-administration of drugs; with particular reference to pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1958;39:269-74.
32. Fox W. Self administration of medicaments. A review of published work and a study of the problems. *Bull Int Union Tuberc* 1961;31:307-31.

33. Addington WW. Patient compliance: the most serious remaining problem in the control of tuberculosis in the United States. *Chest* 1979;76(suppl):741-43.
34. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:10-15.
35. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1179-84.
36. Wilkinson D. High-compliance tuberculosis treatment programme in a rural community. *Lancet* 1994;343:647-48.
37. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. A concurrent comparison of intermittent (twice-weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis. *Bull WHO* 1964;31:247-71.
38. Desopo ND. Clinical trials in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1982;125:85-93.
39. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. Controlled comparison of oral twice-weekly and oral daily isoniazid plus PAS in newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1973;2:7-11.
40. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong: the results up to 30 months. *Am Rev Resp Dis* 1977;115:727-35.
41. British Thoracic and Tuberculosis Association. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1975;1:119-24.
42. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Adverse reactions to short-course regimens containing streptomycin, isoniazid, pyrazinamide and rifampicin in Hong Kong. *Tubercle* 1976;57:81-95.
43. Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, et al. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;170:561-66.
44. Ormerod LP, Horsfield N, Green RM. *Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988-2000*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:662-665.
45. Menzies R, Rocher I, Vissandjee B. Factors associated with compliance in treatment of tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1993;74:32-7.
46. Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails – a social behavioral account of patient adherence. *Am Rev Resp Dis* 1993;147:1311-20.

47. Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic reactions. *Medicine* 1999;78:361-69.
48. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin and pyrazinamide. *Am Rev Resp Dis* 1991;143:700-706.
49. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 months. *Tubercle* 1981;62:95-102.
50. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1985;132:374-87.
51. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1991;707-712.
52. Kopanoff DE, Sinder DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1978;99:1-1001.
53. Snider ER. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980;61:191-96.
54. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. *Chest* 1991;99:465-71.
55. Sivakumaran P, Harrison AC, Marschner J, et al. Ocular toxicity from ethambutol: a review of four cases and recommended precautions. *N Z Med J* 1998;111:428-30.
56. Russo PA, Chaglasian MA. Toxic optic neuropathy associated with ethambutol: implications for current therapy. *J Am Optom Assoc* 1994;65:332-38.
57. Woung LC, Jou JR, Liaw SL. Visual function in recovered ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 1995;11:411-9.
58. Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:12-5.
59. Varughese A, Brater DC, Benet LZ, et al. Ethambutol kinetics in patients with impaired renal function. *Am Rev Resp Dis* 1986;134:34-8.

60. Reid J, Marciniuk DD, Peloquin CA, et al. Pharmacokinetics of antituberculosis medications delivered via percutaneous gastrojejunostomy tube. *Chest* 2002;121:281-84.
61. Malone RS, Fish DN, Speigel DM, et al. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1580-84.
62. Andrew O, Schoenfeld P, Hopewell P, et al. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980;68:59-65.
63. Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am J Perinatol* 1998;15:303-306.
64. Snider DE, Layde RM, Johnson MW, et al. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Resp Dis* 1980;122:65-79.
65. Varpela E, Hietalalahti J, Aro M. Streptomycin and dihydrostreptomycin during pregnancy and their effect on the child's inner ear. *Scand J Resp Dis* 1969;50:101-109.
66. Snider DE, Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? *Arch Intern Med* 1984;144:589.
67. Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. *Tuberc Lung Dis* 1993;74:6-11.
68. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, et al. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculosis meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1991;10:179-83.
69. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, et al. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic finding, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997;99:226-31.
70. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-51.
71. Girling DJ, Darbyshire JH, O'Mahoney G. Extra-pulmonary tuberculosis. *Brit Med Bull* 1988;44:739-56.
72. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988;2:759-64.
73. Berning SE, Huitt GA, Iseman MD, et al. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. *N Engl J Med* 1992;327:1817-18.
74. Patel KB, Belmonte R, Crowe HM. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 1995;332:336-37.

75. Fox W, Jindani A, Nunn AJ, et al. Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:471-75.
76. Hoepfner VH, Marciniuk DD. Tuberculosis in aboriginal Canadians. *Can Resp J* 2000;7:141-46.
77. Santha T. How important is follow-up and what is the frequency of relapse after completion of treatment? In: Frieden TR, ed. *Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring*. (2nd edition). Geneva: WHO, 2004;267-69.
78. Murray JF. The white plague: down and out or up and coming? *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1788-95.
79. Ferebee SH, Mount FW, Anastasiades AA. Prophylactic effects of INH on primary tuberculosis in children. *Am Rev TB Pulm Dis* 1957;76:942-63.
80. Mount FW, Ferebee SH. Preventive effects of INH in the treatment of primary tuberculosis in children. *N Engl J Med* 1961;265:713-21.
81. Ferebee SH, Mount FW. TB morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of INH among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:490-510.
82. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide INH prophylaxis in Alaska. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:935-43.
83. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of INH preventive therapy for TB: 5 years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982;60:555-64.
84. ATS/CDC Standards. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247.
85. Comstock G.W. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-50.
86. Ormerod P. Reduced incidence of tuberculosis prophylactic chemotherapy in subjects showing strong reactions to tuberculin testing. *Arch Dis Child* 1987;62:1005-1008.
87. Girling DJ, Darbyshire JH, Fox W, et al. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
88. Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1473-77.

89. McNab BD, Marciniuk DD, Alvi RA, et al. Twice weekly isoniazid and rifampin treatment of latent tuberculosis infection in Canadian plains aborigines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:989-93.
90. 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;155:1735-38.
91. Reichman LB, Lardizabal AA, Hayen CH. Considering the role of four months of rifampin in the treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;170:832-35.
92. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, et al. Randomized trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:786-92.
93. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. *JAMA* 2000;283:1445-50.
94. Stout JE, Engemann JJ, Cheng AC, et al. Safety of 2 months of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167: 824-27.
95. American Thoracic Society and Centers for Disease Control. Adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection – United States, 2003. *MMWR* 2003;52:735-39.
96. Wobeser W, To T, Hoepfner VH. The outcome of chemoprophylaxis on tuberculosis prevention in the Canadian Plains Indians. *Clin Invest Med* 1989;12:149-53.
97. Rideout M, Menzies R. Factors affecting compliance with preventive treatment for tuberculosis at Mistassini Lake, Quebec, Canada. *Clin Invest Med* 1994;17:31-6.
98. Snider DE, Caras GJ. INH-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:494-97.
99. Monnet P, Kalb JC, Pujol L, et al. Doit-on craindre une influence tératogène éventuelle de l'isoniazide? *Rev Tubercul (Paris)* 1967;31:845-48.
100. Byrd RB, Horn BR, Solomon DA, et al. Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. *JAMA* 1979;241:1239-41.
101. Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, et al. Isoniazid-associated hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:357-65.
102. Stein MT, Liang D. Clinical hepatotoxicity of isoniazid in children. *Pediatrics* 1979;64:499-505.

103. Comstock GW, Edwards PQ. The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:573-77.
104. Centers for Disease Control, Department of Health, Education, and Welfare. Report of the Ad Hoc Committee on isoniazid and liver disease. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:454-59.
105. Fountain FF, Tolly E, Chrisman CR, et al. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection. *Chest* 2005;128:116-23.
106. Fernandez-Villar A, Fernandez-Villar J, Vazquez-Gallardo R, et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;8:1499-1505.
107. Wu JC, Lee SD, Yeh PF, et al. Isoniazid-rifampin-induced hepatitis in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 1990;98:502-4.
108. Mitchell I, Wendon J, Fitt S, et al. Anti-tuberculosis therapy and acute liver failure. *Lancet* 2005;345:555-56.
109. Miller RR, Porter J, Greenblatt DJ. Clinical importance of the interaction of phenytoin and isoniazid. *Chest* 1979;75:356-58.
110. Baciewicz AM, Self TH, Bakermeyer WB. Update on rifampin drug interactions. *Arch Intern Med* 1987;147:565-68.
111. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RL et al; ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935-952.

La tuberculose pharmacorésistante

Table de matières

Introduction	161
Surveillance de la résistance aux antituberculeux au Canada	161
Théorie de la résistance aux médicaments	170
Prédicteurs de la pharmacorésistance	173
Prise en charge de la TB pharmacorésistante	176
Résistance à l'INH avec ou sans résistance à la streptomycine	177
Résistance isolée à la rifampicine	178
Résistance isolée au pyrazinamide ou à l'éthambutol	179
Résistance à deux antituberculeux majeurs ou plus (TB polyrésistante) autre que la TB-MR	179
TB multirésistante et TB ultrarésistante (TB-UR)	179
Prise en charge de la TB-MR	183
Cas suspects de TB-MR	184
Régimes thérapeutiques conseillés chez les cas suspects ou avérés de TB-MR	185
Traitement chirurgical de la TB-MR	188
Prise en charge des contacts d'un cas de TB-MR	189
Références	190

Introduction

Depuis leur découverte au milieu du XX^e siècle, les antituberculeux ont accéléré la baisse naturelle de l'incidence de la tuberculose (TB) lors d'épidémies. Dernièrement, deux facteurs ont uni leurs forces pour inverser cette tendance. Le premier est un phénomène naturel, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le deuxième est un phénomène créé par l'homme, la résistance aux antituberculeux¹. On parle de TB pharmacorésistante lorsque la souche de *Mycobacterium tuberculosis* responsable de la maladie est résistante à un ou plusieurs des quatre antituberculeux majeurs (ou de première intention) : isoniazide (INH), rifampicine, pyrazinamide et éthambutol. La streptomycine n'est plus considérée comme un antituberculeux majeur au Canada. L'impact de la pharmacorésistance sur l'issue d'un traitement de la TB varie selon le médicament ou l'association de médicaments qui suscite une résistance et il témoigne du rôle différent mais complémentaire de chaque agent dans le traitement de la TB².

Le troisième rapport mondial intitulé *Anti-tuberculosis drug resistance in the world*, produit par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR), décrit les profils de résistance dans 77 régions géographiques situées dans 62 pays entre 1999 et 2002. La prévalence médiane de la résistance à l'INH, à la rifampicine, à l'éthambutol ou à la streptomycine s'élevait à 10,4 % : 10,2 % chez les nouveaux cas et 18,4 % chez les cas déjà traités. La prévalence médiane de la multirésistance (MR) (définie comme la résistance à au moins l'INH et la rifampicine, les deux principaux antituberculeux) s'établissait à 1,7 % : 1,1 % chez les nouveaux cas et 7,0 % chez les cas déjà traités³. Les données du deuxième rapport mondial⁴ de même que les résultats d'une régression logistique multiple ont été utilisés pour estimer le nombre de cas de TB-MR dans les pays où aucune enquête sur la résistance n'avait été effectuée. Dans l'ensemble, 3,2 % de tous les nouveaux cas de TB en 2000 étaient multirésistants⁵.

Surveillance de la résistance aux antituberculeux au Canada

La résistance aux antituberculeux est surveillée par l'Agence de la santé publique du Canada au moyen de deux systèmes :

1. Le Système canadien de déclaration des cas de tuberculose (pour la déclaration des nouveaux cas de TB et des cas de retraitement)*

Entre 2000 et 2004, une pharmacorésistance était le plus souvent signalée chez les sujets ayant des antécédents de TB (cas de « rechute » – environ l'équivalent des cas déjà traités – voir ci-dessous) et les personnes nées à l'étranger (tableaux 1 et 2)⁶. Sur les 5 542 nouveaux cas de TB active, 5,0 % étaient infectés par une souche résistante à l'INH mais sensible à

* Avant 2008, les cas étaient déclarés comme des cas nouveaux ou des cas de rechute. À partir de 2008, ils seront déclarés comme des cas nouveaux ou des cas de retraitement (voir l'annexe B, Systèmes canadiens de surveillance de la tuberculose, et l'annexe C, Définition des termes).

la rifampicine, et 0,7 % par une souche MR. Parmi les 501 cas de rechute, 7,6 % étaient dus à une souche résistante à l'INH mais sensible à la rifampicine et 4,8 % souffraient d'une TB-MR. Entre 2000 et 2004, les personnes nées à l'étranger qui étaient atteintes de TB étaient 3,5 fois plus nombreuses à afficher une résistance à l'INH et environ 4 fois plus nombreuses à souffrir d'une TB-MR que les personnes nées au Canada. Des taux plus élevés de pharmacorésistance chez les personnes nées à l'étranger font écho aux taux plus élevés de pharmacorésistance dans leur pays ou région d'origine⁷. Les pays où la majorité de la population a accès à des thérapies sous observation directe (TOD) (voir le chapitre 18, La lutte contre la tuberculose au Canada et à l'échelle internationale) présentent des taux plus faibles de résistance aux médicaments³. La plupart des cas de TB (74,6 %) et de TB-MR (88,7 %) au Canada ont été recensés dans trois provinces : la Colombie-Britannique, l'Ontario et le Québec.

Tableau 1
Profils de sensibilité et de résistance à l'isoniazide et
à la rifampicine de la culture initiale positive provenant
de cas de TB, selon le type de maladie et le pays de
naissance des patients, Canada, 2000-2004*

Profil de résistance	Type de maladie	Pays de naissance			Total N ^{bre} (%)
		Nés au Canada N ^{bre} (%)	Nés à l'étranger N ^{bre} (%)	Inconnu N ^{bre} (%)	
<i>Sensibilité à l'INH et à la RMP</i>	Nouveau cas actif	1 639 (85,1)	3 366 (82,8)	114 (75,0)	5 119 (83,4)
	Rechute	188 (9,8)	235 (5,8)	4 (2,6)	427 (7,0)
	Inconnu	13 (0,7)	65 (1,6)	29 (19,1)	107 (1,7)
<i>Résistance à l'INH avec ou sans résistance à un autre médicament sauf la RMP</i>	Nouveau cas actif	31 (1,6)	276 (6,8)	3 (2,0)	310 (5,0)
	Rechute	9 (0,5)	29 (0,7)	0 (0,0)	38 (0,6)
	Inconnu	0 (0,0)	3 (0,1)	1 (0,7)	4 (0,1)
<i>Résistance à l'INH et à la RMP avec ou sans résistance à un autre médicament (TB-MR)</i>	Nouveau cas actif	2 (0,1)	35 (0,9)	0 (0,0)	37 (0,6)
	Rechute	5 (0,3)	19 (0,5)	0 (0,0)	24 (0,4)
	Inconnu	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)
<i>Inconnu</i>	Nouveau cas actif	34 (1,8)	29 (0,7)	0 (0,0)	63 (1,0)
	Rechute	5 (0,3)	5 (0,1)	0 (0,0)	10 (0,2)
	Inconnu	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,0)
Total		1 926 (100)	4 063 (100)	152 (100)	6 141 (100)

* Basé sur le Système canadien de déclaration des cas de tuberculose, Agence de la santé publique du Canada.

Tableau 2
Type de résistance aux antituberculeux selon le pays de naissance
des nouveaux cas et des cas de rechute au Canada et taux de TB-
MR signalés à l'échelle internationale par pays

Nouveaux cas diagnostiqués au Canada : 2000-2004*					
Pays de naissance	Cultures positives Total [†]	Tout type de résistance [‡]	Résistance à l'INH/sensibilité à la RMP		Taux internationaux de TB-MR par pays, 2004 [§]
		Cas (%)	Cas (%)	TB-MR Cas (%)	
TOTAL	5 542	525 (9,5)	310 (5,6)	37 (0,6)	–
Afghanistan	47	9 (19,1)	4 (8,5)	2 (4,3)	1,7
Afrique du Sud	6	0	0	0	1,8
Albanie	1	0	0	0	1,4
Algérie	7	0	0	0	1,2
Allemagne	11	2	0	0	0,8
Andorre	0	0	0	0	0,0
Angola	7	1 (14,3)	1 (14,3)	0	1,6
Antigua-et-Barbuda	0	0	0	0	1,3
Arabie saoudite	3	2 (66,7)	2 (66,7)	0	1,2
Argentine	3	0	0	0	1,8
Arménie	0	0	0	0	6,0
Australie	1	0	0	0	0,8
Autriche	1	0	0	0	0,4
Azerbaïdjan	2	1 (50)	1 (50)	0	14,8
Bahamas	0	0	0	0	1,2
Bahreïn	0	0	0	0	1,2
Bangladesh	41	2 (48,8)	0	0	1,8
Barbade	1	0	0	0	–
Bélarus	0	0	0	0	7,4
Belgique	1	0	0	0	1,2
Belize	0	0	0	0	1,5
Bénin	1	0	0	0	0,3
Bhoutan	0	0	0	0	1,8
Bolivie	1	0	0	0	1,2
Bosnie-Herzégovine	1	0	0	0	0,1
Botswana	2	0	0	0	0,8
Brésil	5	2 (40,0)	1 (20,0)	0	0,9
Brunei Darussalam	1	0	0	0	1,2
Bulgarie	2	0	0	0	5,6
Burkina Faso	2	0	0	0	2,0
Burundi	14	0	0	0	1,6
Cambodge	39	3 (7,7)	3 (7,7)	0	0,0
Cameroun	12	1	0	1 (8,3)	1,6
Canada	1 712	75 (4,3)	31 (1,8)	2 (0,1)	0,7
Cap-Vert	0	0	0	0	1,6
Centrafricaine, République	1	0	0	0	1,1
Chili	5	1 (20,0)	0	0	0,7
Chine	458	57 (12,4)	37 (8,1)	4 (0,9)	5,3
Chine, Hong Kong	159	14 (8,8)	5 (3,1)	0	0,8
Chine, Macao	5	0	0	0	1,4
Chypre	0	0	0	0	0,9
Cisjordanie et bande de Gaza	0	0	0	0	1,6
Colombie	7	1 (14,3)	0	0	1,5
Comores	0	0	0	0	1,6
Congo	30	2 (6,7)	1 (3,3)	0	1,5
Congo, République démocratique du	11	5 (45,5)	5 (45,4)	0	2
Corée, République de (Corée du Sud)	56	10 (17,9)	8 (14,3)	1 (1,8)	2,2
Corée, République populaire démocratique de (Corée du Nord)	30	5 (16,7)	4 (13,3)	0	2,8

Costa Rica	3	0	0	0	1,2
Côte d'Ivoire	3	0	0	0	5,3
Croatie	1	0	0	0	0,1
Cuba	1	0	0	0	0,3
Danemark	2	1 (50,0)	0	0	0,3
Djibouti	2	1 (50,0)	1 (50,0)	0	1,6
Dominicaine, République	6	0	0	0	6,6
Dominique	1	0	0	0	1,5
Égypte	4	1 (25,0)	1 (25,0)	0	2,2
El Salvador	10	2 (20,0)	2 (20,0)	0	0,3
Émirats arabes unis	1	0	0	0	1,2
Équateur	4	0	0	0	4,9
Érythrée	6	0	0	0	1,7
Espagne	5	0	0	0	1,2
Estonie	0	0	0	0	17,1
États-Unis d'Amérique	17	0	0	0	1,1
Éthiopie	44	14 (31,8)	7 (15,9)	0	1,7
Éthiopie (ancienne)	51	9 (17,6)	4 (7,8)	0	-
Fidji	9	0	0	0	1,4
Finlande	3	0	0	0	0,3
France	10	1 (10,0)	1 (10,0)	0	0,8
Gabon	0	0	0	0	1,3
Gambie	2	0	0	0	0,5
Géorgie	0	0	0	0	15,6
Ghana	2	0	0	0	1,6
Grèce	13	1 (7,7)	1 (7,7)	0	1,0
Grenade	1	0	0	0	-
Guam	0	0	0	0	1,2
Guatemala	4	0	0	0	3,0
Guinée	4	0	0	0	0,6
Guinée-Bissau	1	0	0	0	2,1
Guyana	15	0	0	0	1,5
Haïti	113	9 (8,0)	9 (8,0)	0	1,4
Honduras	4	0	0	0	1,8
Hongrie	5	2 (40,0)	0	0	1,7
Inde	583	47 (8,1)	28 (4,8)	4 (0,7)	2,4
Indonésie	15	1 (6,7)	1 (6,7)	0	1,6
Iran	14	2 (14,3)	0	0	5,0
Iraq	5	0	0	0	1,7
Irlande	4	0	0	0	0,7
Israël	1	0	0	0	2,0
Italie	32	0	0	0	1,2
Jamaïque	10	0	0	0	1,2
Japon	9	0	0	0	0,9
Jordanie	0	0	0	0	1,5
Kazakhstan	1	0	0	0	14,2
Kenya	35	0	0	0	0,0
Kirghizistan	0	0	0	0	8,2
Kiribati	0	0	0	0	1,5
Koweït	0	0	0	0	1,0
Lao, République démocratique	16	3 (18,8)	1 (6,3)	0	2,0
Latvie	2	0	0	0	9,3
Lesotho	0	0	0	0	0,9
Liban	9	1 (11,1)	0	1 (11,1)	1,2
Liberia	2	0	0	0	-
Libyenne, Jamahiriya arabe	0	0	0	0	1,1
Lithuanie	2	0	0	0	9,4
Luxembourg	0	0	0	0	0,0
Macédoine ARYM	0	0	0	0	1,6
Madagascar	3	0	0	0	1,8
Malawi	1	0	0	0	1,7
Malaisie	9	0	0	0	0,1
Maldives	0	0	0	0	1,5
Mali	2	0	0	0	1,4
Malte	0	0	0	0	0,0

Mariannes du Nord, îles	0	0	0	0	2,0
Maroc	22	1 (4,5)	0	0	2,2
Marshall, îles	0	0	0	0	1,6
Maurice	0	0	0	0	1,1
Mexique	10	0	0	0	2,4
Micronésie	0	0	0	0	2,5
Moldavie, République de	0	0	0	0	15,2
Mongolie	0	0	0	0	1,0
Mozambique	0	0	0	0	3,5
Myanmar	22	1 (4,5)	1 (4,5)	00	4,4
Namibie	0	0	0	0	1,3
Népal	4	3 (75,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	1,3
Nicaragua	3	0	0	0	1,2
Niger	0	0	0	0	2,1
Nigeria	17	1 (5,9)	1 (5,9)	0	1,7
Norvège	0	0	0	0	1,9
Nouvelle-Calédonie	0	0	0	0	0,0
Nouvelle-Zélande	0	0	0	0	0,0
Oman	0	0	0	0	0,0
Ouganda	11	0	0	0	9,5
Ouzbékistan	0	0	0	0	13,2
Pakistan	128	11 (8,6)	5 (3,9)	1 (0,8)	1,9
Palau	0	0	0	0	1,9
Panama	1	0	0	0	1,7
Papouasie-Nouvelle-Guinée	1	0	0	0	2,3
Paraguay	0	0	0	0	2,1
Pays-Bas	11	3 (27,3)	1 (9,1)	0	0,9
Pérou	28	2 (7,1)	1 (3,6)	0	3,0
Philippines	450	70 (15,6)	57 (12,7)	8 (1,8)	1,5
Pologne	30	1 (3,3)	1 (3,3)	0	1,2
Polynésie française	0	0	0	0	1,7
Porto Rico	0	0	0	0	2,0
Portugal	18	2 (11,1)	0	0	1,7
Qatar	0	0	0	0	0,4
Roumanie	38	2 (5,3)	1 (2,6)	0	2,8
Royaume-Uni	27	2 (7,4)	1 (3,7)	1 (3,7)	0,9
Russie, Fédération de	6	1 (6,7)	1 (6,7)	0	10,0
Rwanda	15	1 (6,7)	1 (6,7)	0	1,9
Sainte-Lucie	0	0	0	0	1,6
Saint-Vincent	0	0	0	0	1,6
Samoa	0	0	0	0	2,4
Sénégal	3	0	0	0	1,9
Servie-Monténégro	1	0	0	0	0,4
Seychelles	0	0	0	0	1,1
Sierra Leone	9	2 (22,2)	2 (22,2)	0	0,9
Singapour	1	0	0	0	0,5
Slovaquie	0	0	0	0	1,1
Slovénie	0	0	0	0	0,0
Solomon, îles	0	0	0	0	1,7
Somalie	92	16 (17,4)	12 (13,0)	1 (1,1)	1,4
Soudan	22	4 (18,2)	1 (4,5)	0	1,6
Sri Lanka	65	7 (10,8)	4 (6,2)	0	1,7
Suède	0	0	0	0	1,2
Suisse	1	1 (100,0)	1 (100,0)	0	0,0
Suriname	1	0	0	0	-
Swaziland	0	0	0	0	0,9
Syrienne, République arabe	1	0	0	0	1,6
Tadjikistan	0	0	0	0	8,6
Taïwan	22	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	-
Tanzanie, République Unie de	9	0	0	0	1,8
Tchad	6	0	0	0	1,6
Tchèque, République	1	0	0	0	1,1
Thaïlande	10	0	0	0	0,9
Timor-Leste	1	0	0	0	1,6
Togo	2	0	0	0	1,7

Tonga	1	0	0	0	2,4
Trinidad-et-Tobago	7	1 (14,3)	0	0	-
Tunisie	2	0	0	0	1,4
Turkménistan	2	0	0	0	3,8
Turquie	13	3 (23,1)	2 (15,4)	0	2,8
U.R.S.S. (ancienne)	17	4 (23,5)	1 (5,9)	2 (11,8)	-
Ukraine	9	0	0	0	10,1
Uruguay	3	0	0	0	0,3
Vanuatu	0	0	0	0	1,5
Venezuela	0	0	0	0	0,5
Vietnam	331	77 (23,3)	46 (13,9)	4 (1,2)	2,3
Yémen	2	0	0	0	1,8
Zambie	2	1 (50,0)	0	1 (50,0)	1,8
Zimbabwe	14	2 (14,2)	1 (7,1)	1 (7,1)	1,9
Tous les autres pays	262	18 (7,3)	8 (3,2)	1 (0,4)	-

* Basé sur le Système canadien de déclaration des cas de tuberculose, Agence de la santé publique du Canada.

† Les totaux pour les cultures positives ne seront pas les mêmes dans les tableaux 1 et 2. Le tableau 2 n'inclut pas les données sur les 112 patients dont on ne connaissait pas le type de maladie.

‡ Certains laboratoires ne signalent pas systématiquement la résistance au pyrazinamide ou à la streptomycine.

§ Zignol M, Hosseini MS, Wright A et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006;194:479-85.

Cas de RECHUTE diagnostiqués au Canada : 2000-2004*					
Pays de naissance	Cultures positives Total [†]	Tout type de résistance [‡]	Résistance à l'INH/sensibilité à la RMP	TB-MR	Taux internationaux de TB-MR par pays, 2004 [§]
		Cas (%)	Cas (%)	Cas (%)	%
TOTAL	488	81 (16,6)	38 (7,8)	24 (4,9)	-
Afghanistan	7	3 (42,9)	3 (42,9)	0	28,3
Afrique du Sud	1	1 (100,0)	0	0	6,7
Albanie	1	0	0	0	8,8
Algérie	0	0	0	0	8,7
Allemagne	0	0	0	0	5,9
Andorre	0	0	0	0	8,8
Angola	0	0	0	0	8,3
Antigua-et-Barbuda	0	0	0	0	9,0
Arabie saoudite	0	0	0	0	28,2
Argentine	0	0	0	0	9,4
Arménie	0	0	0	0	28,5
Australie	0	0	0	0	8,6
Autriche	0	0	0	0	1,5
Azerbaïdjan	0	0	0	0	30,5
Bahamas	0	0	0	0	8,4
Bahreïn	0	0	0	0	28,2
Bangladesh	2	0	0	0	14,4
Bélarus	0	0	0	0	28,9
Belgique	0	0	0	0	5,1
Belize	0	0	0	0	8,5
Bénin	0	0	0	0	8,6
Bhoutan	0	0	0	0	14,5
Bolivie	0	0	0	0	4,7
Bosnie-Herzégovine	0	0	0	0	2,0
Botswana	1	0	0	0	10,4
Brésil	0	0	0	0	5,4
Brunei Darussalam	0	0	0	0	14,5
Bulgarie	0	0	0	0	28,7
Burkina Faso	0	0	0	0	8,1
Burundi	1	1 (100,0)	0	1 (100,0)	7,6
Cambodge	1	1 (100,0)	0	1 (100,0)	3,1

Cameroun	0	0	0	0	7,8
Canada	207	19 (9,1)	9 (4,3)	5 (2,4)	3,4
Cap-Vert	0	0	0	0	8,9
Centrafricaine, République	0	0	0	0	18,2
Chili	1	0	0	0	3,8
Chine	67	11 (16,4)	7 (10,4)	2 (3,0)	27,2
Chine, Hong Kong	25	5 (20,0)	2 (8,0)	1 (4,0)	11,2
Chine, Macao	0	0	0	0	14,7
Chypre	0	0	0	0	8,7
Cisjordanie et bande de Gaza	0	0	0	0	28,2
Colombie	0	0	0	0	8,6
Comores	0	0	0	0	8,8
Congo	1	0	0	0	8,0
Congo, R.D.	1	1 (100,0)	0	1 (100,0)	8,1
Corée, République de (Corée du Sud)	10	3 (30,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	7,1
Corée, République populaire démocratique de (Corée du Nord)	6	0	0	0	15,1
Costa Rica	0	0	0	0	8,7
Côte d'Ivoire	0	0	0	0	7,8
Croatie	0	0	0	0	1,0
Cuba	0	0	0	0	2,6
Danemark	0	0	0	0	3,0
Djibouti	1	0	0	0	8,4
Dominicaine, République	0	0	0	0	19,7
Dominique	0	0	0	0	9,0
Égypte	1	1 (100,0)	1 (100,0)	0	38,2
El Salvador	0	0	0	0	7,0
Émirats arabes unis	0	0	0	0	28,2
Équateur	0	0	0	0	24,3
Érythrée	0	0	0	0	8,2
Espagne	0	0	0	0	11,1
Estonie	0	0	0	0	35,4
États-Unis d'Amérique	3	0	0	0	5,2
Éthiopie	1	0	0	0	8,2
Éthiopie (ancienne)	3	1 (33,3)	0	0	-
Fidji	2	0	0	0	14,3
Finlande	1	0	0	0	3,4
France	1	0	0	0	8,5
Gabon	0	0	0	0	7,8
Gambie	0	0	0	0	0,0
Géorgie	0	0	0	0	30,5
Ghana	0	0	0	0	8,2
Grèce	0	0	0	0	8,6
Guam	0	0	0	0	14,3
Guatemala	0	0	0	0	26,5
Guinée	1	0	0	0	28,1
Guinée-Bissau	0	0	0	0	8,2
Guyana	1	0	0	0	8,3
Haiti	4	0	0	0	7,7
Honduras	2	0	0	0	6,9
Hongrie	0	0	0	0	9,1
Inde	22	7 (31,8)	1 (4,5)	1 (4,5)	14,7
Indonésie	1	0	0	0	14,3
Iran	0	0	0	0	48,2
Iraq	0	0	0	0	28,5
Irlande	0	0	0	0	3,8
Israël	0	0	0	0	28,2
Italie	2	0	0	0	24,1
Jamaïque	0	0	0	0	8,5
Japon	4	0	0	0	19,7
Jordanie	0	0	0	0	28,2
Kazakhstan	1	0	0	0	56,4
Kenya	2	0	0	0	0,0
Kirghizistan	0	0	0	0	28,9
Kiribati	0	0	0	0	14,3

Koweït	0	0	0	0	27,9
Lao, République démocratique populaire	1	0	0	0	14,5
Latvie	0	0	0	0	27,1
Lesotho	0	0	0	0	5,7
Liban	0	0	0	0	28,0
Libyenne, Jamahiriya arabe	0	0	0	0	27,8
Lithuanie	0	0	0	0	53,3
Luxembourg	0	0	0	0	0,0
Macédoine ARYM	0	0	0	0	9,0
Madagascar	0	0	0	0	8,5
Malawi	0	0	0	0	7,1
Malaisie	1	0	0	0	0,0
Maldives	0	0	0	0	14,5
Mali	0	0	0	0	8,2
Malte	0	0	0	0	0,0
Mariannes du Nord, îles	0	0	0	0	15,0
Maroc	0	0	0	0	28,2
Marshall, îles	0	0	0	0	14,6
Maurice	0	0	0	0	8,7
Mexique	0	0	0	0	22,4
Micronésie	0	0	0	0	15,1
Moldavie, République de	0	0	0	0	30,3
Mongolie	0	0	0	0	14,5
Mozambique	0	0	0	0	3,3
Myanmar	3	1 (33,3)	0	1 (33,3)	15,5
Namibie	0	0	0	0	6,8
Népal	0	0	0	0	20,5
Nicaragua	0	0	0	0	8,9
Niger	0	0	0	0	8,7
Nigeria	0	0	0	0	7,9
Norvège	1	1 (100,0)	1 (100,0)	0	0,0
Nouvelle-Calédonie	0	0	0	0	0,0
Nouvelle-Zélande	1	0	0	0	0,0
Oman	0	0	0	0	58,3
Ouganda	2	0	0	0	4,4
Ouzbékistan	0	0	0	0	40,2
Pakistan	5	1 (20,0)	0	1 (20,0)	28,3
Palaos	0	0	0	0	15,0
Panama	1	0	0	0	8,9
Papouasie-Nouvelle-Guinée	0	0	0	0	14,6
Paraguay	0	0	0	0	3,9
Pays-Bas	2	0	0	0	1,1
Pérou	2	0	0	0	12,3
Philippines	30	11 (36,7)	5 (16,7)	6 (2,0)	14,4
Pologne	2	0	0	0	8,5
Polynésie française	0	0	0	0	14,9
Porto Rico	0	0	0	0	8,9
Portugal	2	1 (50,0)	0	1 (50,0)	18,8
Qatar	0	0	0	0	28,2
Roumanie	5	1 (20,0)	0	1 (20,0)	14,4
Royaume-Uni	4	2 (50,0)	2 (50,0)	0	4,2
Russie, Fédération de	0	0	0	0	47,8
Rwanda	1	0	0	0	8,0
Sainte-Lucie	0	0	0	0	9,0
Saint-Vincent	0	0	0	0	9,0
Salomon, îles	0	0	0	0	14,5
Samoa	0	0	0	0	15,0
Sénégal	0	0	0	0	8,8
Servie-Monténégro	0	0	0	0	0,0
Seychelles	0	0	0	0	8,8
Sierra Leone	0	0	0	0	23,1
Singapour	0	0	0	0	0,8
Slovaquie	0	0	0	0	1,8
Slovénie	0	0	0	0	0,0

Somalie	4	0	0	0	8,5
Soudan	1	1 (100,0)	1 (100,0)	0	8,4
Sri Lanka	0	0	0	0	14,5
Suède	0	0	0	0	4,5
Suisse	0	0	0	0	1,8
Swaziland	0	0	0	0	9,1
Syrienne, République arabe	0	0	0	0	28,3
Tadjikistan	0	0	0	0	28,9
Taïwan	4	1 (25,0)	1 (25,0)	0	-
Tanzanie, République Unie de	1	0	0	0	7,6
Tchad	0	0	0	0	8,0
Tchèque, République	0	0	0	0	9,1
Thaïlande	1	1 (100,0)	1 (100,0)	0	20,3
Timor-Leste	0	0	0	0	14,3
Togo	0	0	0	0	8,2
Tonga	0	0	0	0	15,0
Tunisie	1	0	0	0	28,1
Turkménistan	0	0	0	0	18,4
Turquie	1	0	0	0	9,5
U.R.S.S. (ancienne)	4	0	0	0	-
Ukraine	1	0	0	0	28,9
Uruguay	0	0	0	0	8,8
Vanuatu	0	0	0	0	14,4
Venezuela	0	0	0	0	13,5
Vietnam	17	4 (23,5)	2 (11,8)	0	14,5
Yémen	0	0	0	0	28,2
Yougoslavie (ancienne)	5	0	0	0	-
Zambie	0	0	0	0	2,3
Zimbabwe	0	0	0	0	8,3
Tous les autres pays	13	2 (15,4)	0	1 (7,7)	-

* Basé sur le Système canadien de déclaration des cas de tuberculose, Agence de la santé publique du Canada.

† Les totaux pour les cultures positives ne seront pas les mêmes dans les tableaux 1 et 2. Le tableau 2 n'inclut pas les données sur les 112 patients dont on ne connaissait pas le type de maladie.

‡ Certains laboratoires ne signalent pas systématiquement la résistance au pyrazinamide ou à la streptomycine.

§ Zignol M, Hosseini MS, Wright A et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006;194:479-85.

2. Le Système canadien de surveillance des laboratoires de tuberculose

En 1998, la Section de la lutte antituberculeuse de l'Agence de la santé publique du Canada, en collaboration avec le Réseau technique canadien des laboratoires de tuberculose et les laboratoires participant au Système canadien de surveillance des laboratoires de tuberculose (qui représentent toutes les provinces et tous les territoires) ont créé un système national de surveillance en laboratoire pour suivre les profils de la résistance aux antituberculeux au Canada. On se reportera au tableau 3 pour un aperçu général des profils de résistance aux antituberculeux au Canada entre 2000 et 2004, basé sur les rapports publiés par ce système. Pour obtenir d'autres rapports, prière de consulter le site <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose> où est affiché le rapport annuel *La résistance aux antituberculeux au Canada*.

Pour détecter une pharmacorésistance, on effectue des études in vitro de la sensibilité aux médicaments sur des cultures pures du complexe *M. tuberculosis* provenant d'échantillons cliniques prélevés chez les patients

(voir le chapitre 2, Les normes pour les laboratoires de mycobactériologie : services et politiques). Il est crucial que les résultats de laboratoire soient communiqués dans un court délai si l'on veut diagnostiquer rapidement et traiter comme il convient une TB pharmacorésistante. Les progrès récents en biologie moléculaire ont permis l'identification des locus génétiques et des mécanismes biologiques de la résistance à chacun des antituberculeux majeurs⁸⁻¹¹. De nouveaux tests, tels que des balises moléculaires, la technique LiPA (*line probe assays*) et les tests basés sur les bactériophages, laissent entrevoir la possibilité de détecter plus tôt la résistance aux médicaments¹².

On trouvera dans les pages qui suivent un bref aperçu de la théorie de la résistance aux médicaments, un résumé des prédictors de la TB pharmacorésistante et un survol du traitement de la TB pharmacorésistante.

Tableau 3
Profil général de la résistance signalée aux antituberculeux au Canada pour les cultures initiales et de contrôle (2000-2004)*

	2000		2001		2002		2003		2004	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
Nombre total d'isolats	1 491	100,0	1 476	100,0	1 420	100,0	1 428	100,0	1 358	100,0
Isolats sensibles	1 323	88,7	1 328	90,0	1 241	87,4	1 248	87,4	1 190	87,6
Tout type de résistance†										
INH	111	7,4	102	6,9	116	8,2	135	9,5	100	7,4
RMP	18	1,2	16	1,1	25	1,8	25	1,8	14	1,0
EMB	21	1,4	10	0,7	27	1,9	17	1,2	11	0,8
PZA	24	1,6	20	1,4	31	2,2	29	2,0	26	2,4
SM	65	5,6	68	5,7	74	7,2	73	6,2	88	7,8
Résistance à un ou plusieurs médicaments	168	11,3	148	10,0	179	12,6	180	13,1	168	12,4
Monorésistance	121	8,1	101	6,8	131	9,2	117	8,5	113	8,3
TB-MR	15	1,0	15	1,0	22	1,5	23	1,7	12	0,9
Autres profils	32	2,1	32	2,2	26	1,8	40	2,9	43	3,2

INH = isoniazide, RMP = rifampicine, EMB = éthambutol, PZA = pyrazinamide, SM = streptomycine

* Basé sur les résultats du Système canadien de surveillance des laboratoires de tuberculose pour la sensibilité aux médicaments des isolats cliniques de *Mycobacterium tuberculosis*. Ces chiffres sont plus élevés que dans le tableau 1 (sensibilité de la culture positive initiale) car ils incluent également les résultats de l'étude de sensibilité des cultures de contrôle.

† Certains laboratoires ne signalent pas systématiquement la résistance au pyrazinamide ou à la streptomycine.

Théorie de la résistance aux médicaments

Du point de vue épidémiologique, il existe trois types de résistance aux médicaments chez les cas de TB¹³.

1. Résistance primaire* : quand on découvre que des patients non antérieurement traités sont porteurs de micro-organismes résistants, vraisemblablement parce qu'ils ont été infectés par une source extérieure de bacilles résistants.

2. *Résistance acquise*^{**} : quand des patients qui étaient d'abord porteurs de bacilles tuberculeux sensibles aux médicaments ont acquis plus tard une résistance par suite d'un traitement inadéquat, mal adapté ou irrégulier ou, le plus souvent, de la non-observance du régime thérapeutique.
3. *Résistance initiale* : quand on observe une résistance aux médicaments chez des patients qui nient avoir déjà été traités mais dont les antécédents pharmacologiques ne peuvent être vérifiés. En réalité, il s'agit d'une résistance primaire véritable pour certains cas et, pour d'autres cas, d'une résistance acquise non divulguée. Il est rare que des personnes nées au Canada présentent une résistance primaire à moins qu'elles n'aient voyagé dans un pays où l'incidence de la TB est élevée. La résistance acquise est également peu fréquente chez les personnes nées au Canada, peut-être parce qu'on utilise la TOD pour garantir l'observance¹⁵. Chez les immigrants qui nient avoir déjà été traités, il est préférable de parler de résistance *initiale* plutôt que de résistance primaire, à moins qu'on puisse vérifier les antécédents de prise de médicaments. La théorie qui suit a trait à la résistance *acquise* aux antituberculeux.

Pour prévenir la tuberculose pharmacorésistante, il est essentiel de bien comprendre la théorie de la résistance acquise. Dans toute population importante de bacilles tuberculeux, on trouvera plusieurs mutants naturels qui sont résistants aux médicaments^{16,17}. Des mutations aléatoires qui confèrent une résistance à chacun des antituberculeux majeurs surviennent à des fréquences prévisibles dans les populations *non traitées* de bacilles tuberculeux (tableau 4). Une cavité tuberculeuse de 2 cm qui abrite 10^8 bacilles peut contenir quelques bacilles (10-1000) résistants à l'INH, quelques-uns (0-10) qui sont résistants à la rifampicine, quelques-uns (10-1000) qui sont résistants à l'éthambutol et quelques-uns (10-1000) qui sont résistants à la streptomycine, etc. Cela ne signifie pas que lorsqu'un échantillon de cette population de bacilles sera cultivé en laboratoire, on établira qu'il est résistant à ces médicaments. Pour que le laboratoire déclare que l'échantillon est résistant, il faut qu'au moins 1 % de la population de bacilles soient résistants au médicament. Lorsque 1 % ou plus de la population de bacilles sont résistants à un médicament donné, un traitement qui dépend de ce médicament a moins de chances de succès sur le plan clinique^{16,18,19}.

* La TB pharmacorésistante dans les régions **épidémiques** (à l'extérieur du Canada) a été reclassifiée récemment¹⁴. Le terme « résistance primaire » a été remplacé par « résistance parmi les nouveaux cas », et le terme « résistance acquise » a été remplacé par « résistance parmi les cas déjà traités ». Cette reclassification a été rendue nécessaire parce qu'on ne pouvait pas être certain si les patients déjà traités avaient toujours été infectés par des souches résistantes, étaient devenus résistants pendant un traitement ou avaient été réinfectés par une nouvelle souche résistante, à moins qu'une étude de la sensibilité aux médicaments et des analyses de l'ADN des isolats originaux et subséquents n'aient été effectuées. Au Canada, les termes « nouveau cas actif » et « cas de rechute » ont été utilisés jusqu'à la fin de 2007 pour décrire le type de maladie, les « cas de rechute » étant environ l'équivalent des « cas déjà traités ». À partir de 2008, les termes « nouveau cas actif » et « cas de retraitement » seront employés pour décrire le type de maladie au Canada (voir l'annexe C, Définition des termes).

Les sites de résistance à l'intérieur des mutants sont situés sur les chromosomes et ne sont pas reliés. Aussi, le risque qu'un bacille développe *spontanément* une résistance à deux agents non apparentés est le produit de probabilités : par exemple, dans le cas de la résistance à l'INH et à la rifampicine, 1 sur 10^6 multiplié par 1 sur 10^8 égale 1 sur 10^{14} . Parce que le nombre total de bacilles dans l'organisme, même dans le cas de la tuberculose cavitaire très avancée, atteint rarement ce nombre (10^{14}), l'apparition spontanée d'un bacille multirésistant est un phénomène très rare. Comme l'ont indiqué si clairement Iseman et Madsen¹⁹ : [TRADUCTION] « C'est là le principe directeur de la chimiothérapie antituberculeuse moderne. Parce qu'une résistance spontanée à deux médicaments est très rare, le traitement associant deux médicaments (ou plus) prévient l'émergence d'une résistance progressive de la manière suivante : certains bacilles de la population seront résistants au médicament A et d'autres seront résistants au médicament B, mais aucun ne sera simultanément résistant aux deux médicaments. Ainsi, le médicament B tuera les bacilles qui sont résistants au médicament A et vice versa. En principe, cela signifie qu'un régime associant deux médicaments devrait permettre de traiter un cas courant de tuberculose sensible aux médicaments. En raison de la faiblesse relative de la streptomycine et de l'acide *para*-aminosalicylique, la trithérapie plutôt que la bithérapie était la norme jusqu'à la découverte de la rifampicine. Le succès du régime « Arkansas »²⁰ (INH et rifampicine) a largement validé le modèle précédent pour la tuberculose sensible aux médicaments. »

Tableau 4
Survenue spontanée de mutants pharmacorésistants dans les souches sauvages de *Mycobacterium tuberculosis*

Médicament	Probabilité d'une résistance
Rifampicine	10^{-8}
Isoniazide, streptomycine, éthambutol, kanamycine, acide <i>para</i> -aminosalicylique	10^{-6}
Éthionamide, capréomycine, viomycine, cyclosérine, thiacétazone	10^{-3}

Bien qu'on puisse traiter une maladie sensible aux médicaments au moyen de deux médicaments (INH et rifampicine), le traitement standard de courte durée à base de pyrazinamide est généralement privilégié (voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse).

Lorsqu'un cas souffre d'une infection tuberculeuse latente (ITL) et non de la maladie, on peut présumer sans danger qu'une petite population de bacilles (probablement moins de 10^6) sont présents dans l'organisme et qu'un seul médicament, habituellement l'INH, peut être administré.

L'émergence d'une résistance aux médicaments est attribuable à la sélection de mutants résistants préexistant dans la population bactérienne originale par suite de la « pression exercée par les médicaments ». Par exemple, si l'INH seulement est prescrite à un malade atteint de TB pulmonaire cavitaire (ou si c'est le seul médicament dans une polythérapie qui est pris fidèlement), elle tuera tous les organismes qui lui sont sensibles, y compris les mutants aléatoires qui sont résistants à des médicaments comme la rifampicine et l'éthambutol, mais elle ne tuera pas les mutants résistants à l'INH. Ceux-ci continueront

donc à se multiplier et finiront par prédominer dans la population de bacilles parce qu'ils ont un avantage sélectif en présence du médicament et l'INH sera éliminée de l'arsenal thérapeutique. La probabilité que s'opère cette sélection dépend de la durée de cette monothérapie : elle s'élève à 25 % chez les patients qui reçoivent uniquement de l'INH pendant 2 semaines, à 60 % chez ceux qui prennent ce médicament pendant 6 mois et à 80 % chez ceux qui le prennent pendant 2 ans²¹. Si l'on ajoute maintenant uniquement de la rifampicine au régime, le même mécanisme s'opérera et l'on assistera à l'émergence d'une souche MR (résistance à l'INH et à la rifampicine); la rifampicine tuera les bactéries résistantes à l'isoniazide, mais elle ne tuera pas les quelques mutants aléatoires dans la nouvelle population qui sont résistants à la fois à l'INH et à la rifampicine. Les combinaisons de doses fixes réduisent la probabilité de résistance à la monothérapie. Ces combinaisons ne sont pas actuellement offertes au Canada et il n'a pas encore été établi si elles réduisaient le risque de pharmacorésistance.

Cette théorie classique de la résistance dans les cas de TB présuppose une suite d'événements au cours desquels le patient reçoit effectivement une monothérapie. Elle n'explique pas comment la résistance peut apparaître seulement à cause du manque de régularité dans la prise des médicaments et sans monothérapie. D'autres mécanismes ont été proposés pour expliquer la résistance dans ces situations²²⁻²⁴. Il faut essentiellement plusieurs cycles de destruction (pendant la prise de médicaments) et de croissance nouvelle (quand cesse la prise de médicaments). Pendant chacun de ces cycles, il s'opère une sélection en faveur des mutants résistants par rapport à la population de bacilles sensibles aux médicaments. Un nouveau cycle de croissance peut se produire jusqu'à ce que la taille de la population originale soit atteinte et il en résulte des proportions croissantes de bacilles résistants au début de chaque nouveau cycle.

Prédicteurs de la pharmacorésistance

Il faut envisager une pharmacorésistance au moment où on prélève les échantillons et choisit le régime thérapeutique initial. Si l'on ne tient pas compte de cette possibilité avant d'obtenir les résultats de l'étude de la sensibilité aux médicaments des semaines à des mois plus tard, il se peut qu'on prescrive inutilement des régimes thérapeutiques inadéquats.

Voici les principaux prédicteurs d'une pharmacorésistance chez les patients qui n'ont pas encore commencé à prendre leurs antituberculeux :

1. Un épisode antérieur de traitement d'une TB active ou de traitement d'une ITL, même si ce traitement n'a duré que 1 mois.

Si le traitement reçu dans le passé a été prescrit pour une TB pulmonaire cavitaire, si le régime thérapeutique était inadéquat ou auto-administré, ou encore si le patient n'a pas respecté le traitement, le degré de suspicion d'une pharmacorésistance devrait être particulièrement élevé. En revanche, si le patient n'a pas respecté sa TOD comportant plusieurs médicaments (p. ex. il cesse de prendre tous les médicaments en même temps) ou a connu une rechute après avoir terminé un régime standardisé sous observation

directe, alors la probabilité que l'isolat soit pharmacorésistant est beaucoup plus faible²⁵.

Comme le Francis J. Curry National Tuberculosis Center²⁶ l'a indiqué, [TRADUCTION] « le recueil des antécédents de traitement d'une TB antérieure demande beaucoup de patience et d'attention au détail. Dans un milieu où la confidentialité est importante et où les valeurs culturelles doivent être prises en compte, il faut prévoir suffisamment de temps, avoir recours (au besoin) à un interprète compétent et objectif et être prêt à répéter ou à reformuler une question pour obtenir l'information. Il faut inciter le patient à fournir des informations exactes en lui posant des questions et en formulant des réponses sans porter de jugement de valeur. On doit demander au patient s'il a des renseignements écrits concernant son traitement, d'anciennes radiographies, etc. ». Dans le cas de patients nés au Canada, les dossiers concernant le traitement antérieur peuvent avoir été conservés par le programme provincial/territorial/local de lutte anti-tuberculeuse. Les personnes nées à l'étranger qui ont été orientées vers des services de surveillance médicale par Citoyenneté et Immigration Canada (CIC) à cause d'une TB pulmonaire inactive, d'antécédents de TB ou d'une autre affection qui accroît leur risque de souffrir d'une TB active peuvent posséder des dossiers à l'étranger concernant un traitement antérieur qui peuvent être récupérés par la Direction de la gestion de la santé de CIC (voir le chapitre 15, L'immigration et la lutte antituberculeuse au Canada).

2. Le fait d'être originaire d'un pays ou d'une région où les taux de pharmacorésistance sont élevés, d'avoir des antécédents de résidence ou d'avoir fait des voyages fréquents ou prolongés (1 mois ou plus) dans un tel pays ou une telle région.

Bien que les personnes nées à l'étranger soient plus nombreuses à présenter des souches pharmacorésistantes, il est relativement peu fréquent que des souches sensibles ou résistantes soient transmises au Canada par des personnes nées à l'étranger à des personnes nées au Canada^{15,27}.

3. L'exposition à un individu souffrant d'une TB contagieuse pharmacorésistante, y compris l'exposition dans des établissements où une résistance aux médicaments a été observée, p. ex. des établissements correctionnels, des refuges pour sans-abri ou d'autres lieux de rassemblement.

Bien que certaines données semblent indiquer que les bacilles pharmacorésistants sont moins transmissibles ou moins pathogènes une fois transmis que les bacilles sensibles aux médicaments²⁸⁻³⁷, d'autres données laissent entendre que toute réduction de la virulence des bacilles résistants est contrebalancée par des périodes plus longues de contagiosité des cas résistants^{37,38} ou par la survenue de mutations compensatoires dans les bacilles pharmacorésistants³⁹. Sur le plan pratique, c.-à-d. pour la prescription des régimes thérapeutiques ou la recherche des contacts, les bacilles pharmacorésistants devraient être considérés comme étant tout aussi transmissibles et tout aussi pathogènes que les bacilles sensibles aux médicaments.

4. L'exposition à une personne souffrant de TB active qui a déjà été traitée pour une TB et qui a connu un échec thérapeutiques ou une rechute et dont on ne connaît pas les résultats aux épreuves de sensibilité.

Suivant les circonstances de chaque cas (p. ex. probabilité de résistance à plus d'un antituberculeux majeur, gravité de la maladie), un régime thérapeutique empirique, étendu peut être justifié d'entrée de jeu.

Des enquêtes internationales donnent à penser que le VIH n'est pas un facteur de risque indépendant d'apparition d'une pharmacorésistance⁷. Toutefois, de nombreuses éclosions de TB-MR ont été recensées chez des patients infectés par le VIH, et dans certaines régions du monde, le VIH est un facteur de risque de TB-MR⁴⁰.

Une souche sensible peut devenir pharmacorésistante ou une souche mono-résistante peut devenir polyrésistante (voir ci-dessous) durant le traitement. Un tel phénomène est plus probable dans les circonstances suivantes :

- lorsque le régime thérapeutique est inadéquat dès le départ,
- lorsque l'ingestion des antituberculeux prescrits est intermittente ou irrégulière,
- lorsque le patient absorbe mal un ou plusieurs des médicaments prévus dans le régime thérapeutique,
- lorsqu'un patient souffre d'une TB pulmonaire cavitaires – les cavités contiennent un grand nombre de bacilles, et là où il y a de grandes quantités de bacilles, on retrouve naturellement de nombreux mutants résistants,
- lorsque la maladie du patient est confinée, p. ex. dans le cas d'un empyème tuberculeux, affection rare où des différences dans la pénétration des antituberculeux aboutissent en fait à une monothérapie.

De rares cas d'infection mixte, accompagnée d'une sélection d'une sous-population de bacilles résistants aux médicaments, ont été signalés durant le traitement par des antituberculeux majeurs d'une population dominante sensible aux médicaments. On a également observé des cas de réinfection par une souche résistante durant le traitement d'une maladie due à une souche sensible.

Environ 80 % des patients qui sont atteints de TB pulmonaire causée par des micro-organismes sensibles et qui commencent un traitement standard associant quatre médicaments obtiendront des résultats négatifs à la culture d'expectorations effectuée 2 mois après le début du traitement. Une détérioration clinique ou radiographique progressive ou l'absence de négativation rapide des cultures pendant que le patient reçoit son traitement devrait laisser entrevoir un échec thérapeutique (défini comme la persistance ou la récurrence de cultures positives après 4 mois ou plus de traitement chez les patients dont la prise de médicaments a été confirmée⁴¹) et le développement d'une résistance acquise. Les résultats aux épreuves de sensibilité antérieures devraient être passés en revue et ces tests devraient être répétés. Tout traitement auto-administré devrait être abandonné en faveur d'une TOD et, au cas où les médicaments seraient

mal absorbés, leurs concentrations sériques devraient être mesurées⁴¹. Selon les circonstances, on envisagera un changement ou une expansion du régime thérapeutique. Si l'on décide de renforcer le régime, au moins deux nouveaux médicaments devraient être ajoutés – on ne devrait jamais ajouter un médicament unique à un régime inefficace. Les nouveaux médicaments devraient faire partie de ceux auxquels le patient est sensible ou qu'il n'a jamais pris^{26*}.

Point clé :

- Dans les programmes, il importe d'accorder la préséance à la prévention et non au traitement de la TB pharmacorésistante. Si l'on veut prévenir l'apparition d'une résistance, il faut (a) prescrire des doses appropriées d'au moins deux et, idéalement, de trois médicaments auxquels l'isolat est *certainement ou probablement sensible*, (b) s'assurer que le régime prescrit est observé et que les patients qui ne suivent pas le traitement sont identifiés sans tarder (la meilleure façon d'obtenir cette assurance est de surveiller la prise de chaque dose), et (c) ne jamais introduire un médicament unique dans un régime qui s'avère inefficace..

Prise en charge de la TB pharmacorésistante

La prise en charge optimale de la TB pharmacorésistante, en particulier de la TB-MR, suppose l'accès rapide aux techniques les plus récentes de détermination de la sensibilité aux médicaments de même qu'un approvisionnement ininterrompu en antituberculeux majeurs et mineurs (voir ci-dessous), la capacité d'offrir une TOD et l'accès à un médecin et à une équipe ayant de l'expérience dans la prise en charge de la TB pharmacorésistante. Il importe de prendre des mesures pour s'assurer d'un approvisionnement ininterrompu en médicaments 6 mois ou plus avant qu'on pense en avoir besoin et les besoins en médicaments devraient être estimés le plus exactement possible⁴⁰.

Une étude de la sensibilité aux antituberculeux mineurs devrait être commandée pour tout patient dont la souche de *M. tuberculosis* est résistante à l'INH et à la rifampicine ou qui est incapable de prendre de l'INH et de la rifampicine à cause de leurs effets secondaires, etc.

On n'a pas effectué d'études randomisées ou comparatives définitives sur les divers profils de résistance aux médicaments. Les recommandations relatives au traitement se fondent sur des principes généraux, des extrapolations et l'opinion d'experts. À quelques exceptions près, les régimes thérapeutiques pour la TB non respiratoire pharmacorésistante sont les mêmes que ceux prescrits pour la TB respiratoire⁴⁰. Ces régimes présupposent que le profil de résistance aux médicaments n'a pas changé entre le moment où l'échantillon a été soumis à une épreuve de sensibilité aux médicaments et le moment où la pharmacorésistance a été signalée. S'il y a des raisons de croire que cette présomption est incorrecte,

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

il faut alors ajuster le régime en fonction de la situation. Nous ne fournissons pas dans le présent document de renseignements détaillés sur le traitement de la TB pharmacorésistante dans certaines situations spéciales; on pourra consulter à cet égard des recensions récentes^{26,40}.

Résistance à l'INH avec ou sans résistance à la streptomycine

Au Canada, on évalue la sensibilité à l'INH, à la rifampicine et à l'éthambutol de l'isolat initial de *M. tuberculosis* provenant de tous les nouveaux cas diagnostiqués de TB. L'étude systématique de la résistance au pyrazinamide est fortement encouragée (voir le Chapitre 2, Les normes pour les laboratoires de mycobactériologie : services et politiques). La résistance à l'INH est plus fréquente que la résistance à tout autre antituberculeux majeur; les cas de rechute et les personnes nées à l'étranger courent un plus grand risque de présenter une résistance à l'INH (tableau 1). La résistance à l'INH est importante parce qu'il s'agit d'un médicament bactéricide puissant, capable de détruire une population méta-boliquement active et potentiellement transmissible de bacilles dans les cavités². La résistance à l'INH est due à des mutations sur l'un des deux principaux sites soit du gène *katG* ou du gène *inhA*^{8,9}.

En général, les patients soupçonnés d'être atteints d'une TB résistante à l'INH (administrée avec ou sans streptomycine) devraient entreprendre un traitement associant au moins quatre antituberculeux majeurs en attendant les résultats de l'étude de la sensibilité aux médicaments. Un régime initial combinant quatre médicaments devrait également être administré chaque fois que le taux existant de résistance à l'INH chez les patients qui n'ont aucun antécédent de prise d'antituberculeux est de 4 % ou plus (voir les tableaux 1 et 2)⁴².

Il a été démontré qu'un certain nombre de régimes peuvent guérir la TB résistante à l'INH (voir le tableau 5). La présence d'une résistance à la streptomycine n'influe pas sur l'efficacité de ces régimes. Idéalement, chacun de ces régimes devrait être considéré comme le traitement efficace *minimal* et être administré sous observation directe. L'observation directe d'un traitement est particulièrement importante chez les patients souffrant d'une maladie pulmonaire à frottis positif ou co-infectés par le VIH. Certaines souches de *M. tuberculosis* présentent une résistance à de faibles concentrations d'INH (0,2 µg/mL en milieu solide [antibiogramme par dilution en milieu gélosé]; 0,1 µg/mL en milieu liquide [méthode indirecte]) mais sont sensibles à des concentrations plus fortes (1,0 µg/mL en milieu solide, 0,4 µg/mL en milieu liquide). Dans ces situations, un traitement intermittent à fortes doses (900 mg) peut être indiqué²⁶.

Tableau 5
Régimes pour le traitement de la TB résistante à l'INH

Phase initiale	Phase de continuation
2 mois, chaque jour ou trois fois par semaine, de (H) RZE**	4 mois, chaque jour ou trois fois par semaine, de RZE ⁴³
2 mois, chaque jour, de (H) RZE**	7 mois, 2 fois par semaine, de RZE ^{44,45}
2 mois, chaque jour, de (H) RZE**	10 mois, chaque jour ou régime intermittent, de RE ⁴⁶⁻⁴⁸

H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, E = éthambutol

** Si le traitement a débuté par un régime standard associant 4 médicaments, on peut arrêter l'INH lorsqu'on a des preuves d'une résistance.*

Si le patient souffre d'une TB étendue, une fluoroquinolone peut être ajoutée au régime, en particulier durant la phase initiale du traitement.

² Le pyrazinamide est recommandé ici, mais dans la plupart des essais sur le terrain, ce médicament n'a pas été inclus dans le régime.

Résistance isolée à la rifampicine

La résistance à la rifampicine est presque toujours due à des mutations ponctuelles dans le gène *rpo* situé dans la sous-unité β de l'ARN polymérase dépendante de l'ADN¹⁰. La monorésistance à la rifampicine est rare, la seule exception étant la résistance acquise aux rifamycines chez les patients infectés par le VIH. Une telle résistance a été décrite chez des sidéens prenant de la rifabutine comme agent prophylactique contre le complexe *M. avium*⁴⁹ et chez les patients co-infectés par le VIH et le bacille tuberculeux, chez lesquels on retrouve des associations constantes entre une infection à VIH avancée (les nombres de CD4 chez les cas de résistance acquise aux rifamycines étaient tous inférieurs à 200 cellules $\times 10^6/L$ et habituellement inférieurs à 50 cellules $\times 10^6/L$) et l'utilisation d'un régime intermittent durant la phase initiale du traitement⁵⁰⁻⁵⁵. De façon générale, un traitement intermittent de deux ou trois doses par semaine devrait être évité durant la phase initiale, et le traitement intermittent bihebdomadaire devrait être évité durant la phase de continuation du traitement des patients co-infectés par le VIH et le bacille tuberculeux, en particulier ceux qui souffrent d'une infection à VIH ou d'une TB avancées. Les options thérapeutiques dans le cas des patients présentant une monorésistance à la rifampicine sont décrites au tableau 6.

Tableau 6
Régimes pour le traitement de la TB dans les cas de monorésistance à la rifampicine

Phase initiale	Phase de continuation
2 mois de HZEF*	10-16 mois de HEF ^{26,41}
2 mois de HZS (ou d'un autre aminoglycoside/polypeptide chaque jour ou trois fois par semaine)	7 mois de HRS chaque jour ou trois fois par semaine ⁵⁶
2 mois de HZE chaque jour [†]	16 mois de HRS chaque jour ou trois fois par semaine ^{57,58}

H = isoniazide, Z = pyrazinamide, E = éthambutol, S = streptomycine, F = fluoroquinolone

** Chez les patients qui souffrent d'une maladie cavitaires étendue ou pour réduire la durée du traitement (p, ex, 12 mois), l'ajout d'un agent injectable durant les 2 premiers mois au moins est recommandé.*

† Un agent injectable peut renforcer le régime chez les patients qui présentent une maladie étendue.

Résistance isolée au pyrazinamide ou à l'éthambutol

Une résistance isolée au pyrazinamide ou à l'éthambutol est rare. Une résistance génotypique isolée au pyrazinamide est observable chez *M. bovis*. Récemment, une monorésistance au pyrazinamide a été décrite chez des isolats de *M. tuberculosis* provenant du Québec⁵⁹. Chez les patients atteints d'une maladie causée par des souches résistantes au pyrazinamide, la durée totale du traitement doit être d'au moins 9 mois*. Une monorésistance à l'éthambutol ne modifiera pas l'efficacité ni la durée du traitement faisant appel aux régimes standard.

Résistance à deux antituberculeux majeurs ou plus (TB polyrésistante) autre que la TB-MR

La polyrésistance désigne la résistance à deux ou plusieurs antituberculeux majeurs. Elle n'est pas fréquente au Canada (voir le tableau 2); l'éventail des profils de résistance possibles et des options thérapeutiques a été décrit dans plusieurs recensions récentes^{26,40,41}.

TB multirésistante et TB ultrarésistante (TB-UR)

La TB est dite multirésistante lorsque le bacille résiste à l'INH et à la rifampicine avec ou sans résistance à d'autres antituberculeux majeurs ou mineurs. La TB-MR représente un grave problème pour la lutte antituberculeuse. Aux États-Unis, à la fin des années 80 et au début des années 90, la propagation nosocomiale de la TB-MR a suscité un regain d'intérêt pour la recherche sur la TB et la mise au point d'antituberculeux⁶⁰. Deux séries de cas de TB-MR ont été signalées au Canada⁶¹⁻⁶³. Dans les deux séries, une forte proportion de cas étaient nés à l'étranger et une forte proportion avaient acquis une résistance aux médicaments (tableau 7). Une co-infection par le VIH était plus fréquente parmi les cas de TB-MR dans les régions étudiées. Des cas de TB-MR non liée au VIH ont été signalés chez des réfugiés tibétains en Ontario⁶⁴. Des antituberculeux mineurs sont utilisés pour traiter la TB-MR, mais ils sont plus coûteux, moins efficaces, doivent être administrés pendant de plus longues périodes et comportent un plus grand nombre d'effets secondaires que les antituberculeux majeurs (voir le tableau 8)^{40,41,65-68}. Aux États-Unis et à Hong Kong, 30 % et 19 %, respectivement, des patients atteints de TB-MR avaient dû cesser de prendre leurs médicaments, ceux-ci étant soupçonnés de causer des événements indésirables^{69,70}.

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

Tableau 7
Expérience de la TB-MR au Canada

Référence	Province ou territoire (période)	N ^{bre} de cas	N ^{bre} (%) nés à l'étranger	N ^{bre} (%) qui ont acquis une résistance	N ^{bre} (%) co-infectés par le VIH	N ^{bre} moyen d'anti-tuberculeux majeurs auxquels l'isolat était résistant*
61,62	Alb, et C.-B. (janvier 1989 à juin 1998)	24	20 (83,3)†	16 (67,7)	1/17 (5,9)	3,25
63	Ont, (janvier 1986 à juin 1999)	40	38 (95,0)	26 (65,0)	6/46 (13,0)‡	3,20

Alb, = Alberta, B.-C. = Colombie-Britannique, Ont. = Ontario

* Les antituberculeux majeurs incluaient l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide, l'éthambutol et la streptomycine.

† Deux cas nés au Canada ont été infectés par une souche MR pendant un voyage à l'étranger

‡ Cette étude ne présentait des données que sur des patients non infectés par le VIH; parmi tous les patients étudiés pendant la même période (n = 82), 46 ont subi un test de détection du VIH et 6 étaient positifs.

Tableau 8
Posologies et effets indésirables courants des antituberculeux mineurs^{26,40,41}

Médicament*	Posologie quotidienne habituelle chez l'adulte (doses pour enfants)	Concentration sérique maximale ug/mL	Surveillance régulière recommandée	Effets indésirables
Streptomycine	15 mg/kg (20-40 mg/kg/jour) (MAX 1 g)	35-45	Fonction vestibulaire, audiométrie, créatinine, électrolytes, magnésium et calcium	Toxicité auditive, vestibulaire et rénale. Si possible, éviter pendant la grossesse.
Amikacine	15 mg/kg (15-30 mg/kg/jour) (MAX 1 g)	35-45	Fonction vestibulaire, audiométrie, créatinine, électrolytes, magnésium et calcium	Toxicité auditive, vestibulaire et rénale. Si possible, éviter pendant la grossesse.
Kanamycine	15 mg/kg (15-30 mg/kg/jour) (MAX 1 g)	35-45	Fonction vestibulaire, audiométrie, créatinine, électrolytes, magnésium et calcium	Toxicité auditive, vestibulaire et rénale. Si possible, éviter pendant la grossesse.
Capréomycine	15 mg/kg (15-30 mg/kg/jour) (MAX 1 g)	35-45	Fonction vestibulaire, audiométrie, créatinine, électrolytes, magnésium et calcium	Toxicité auditive, vestibulaire et rénale. Si possible, éviter pendant la grossesse.
Éthionamide	250 mg BID ou TID (15-20 mg/kg/jour fractionnés BID) (MAX 1 g)	1-5	Enzymes hépatiques, glucose, TSH	Troubles GI, hépatotoxicité, effets endocriniens, neurotoxicité. Éviter pendant la grossesse.
Acide para-amino salicylique	4 g BID ou TID (200-300 mg/kg/jour en 2-4 doses fractionnées) (MAX 10 g)	20-60	Enzymes hépatiques, électrolytes, TSH	Troubles GI, dysfonctionnement hépatique, hypothyroïdie. Éviter en cas d'allergie à l'aspirine.
Cyclosérine	250 mg BID ou TID (10-15 mg/kg/jour fractionnés BID) (MAX 1 g)	20-35	État mental, pharmacocinétique de la cyclosérine	Éviter chez les patients souffrant d'épilepsie, de maladie mentale ou d'alcoolisme.†
Ciprofloxacine	750 mg BID (20-40 mg/kg/jour fractionnés BID) (MAX 2 g)	3-5	Enzymes hépatiques, symptômes	Troubles GI, céphalée, anxiété, tremblements, intervalle QT allongé. Éviter chez les femmes enceintes ou les enfants en période de croissance.
Ofloxacine	400 mg BID (15-20 mg/kg/jour fractionnés BID) (MAX 800 g)	8-10		

Médicament*	Posologie quotidienne habituelle chez l'adulte (doses pour enfants)	Concentration sérique maximale ug/mL	Surveillance régulière recommandée	Effets indésirables
Lévofloxacine	500-1000 mg OD (< 5 ans, 15-20 mg/kg/jour fractionnés BID) (> 5 yrs, 10 mg/kg OD) (MAX 500 mg)	8-12		
Moxifloxacine	400 mg OD (10 mg/kg/jour OD) (MAX 400 mg)	2,5-4,5		
Gatifloxacine	400 mg OD (10 mg/kg/jour OD) (MAX 400 mg)	3,5		
Rifabutine	300 mg OD		Enzymes hépatiques, numération sanguine	Hépatotoxicité, uvéite, thrombocytopénie, interactions médicamenteuses.
Clofazimine	100-300 mg OD	0,5-2,0	Modifications pigmentaires maculaires, symptômes	Décoloration de la peau, de la conjonctive, de la cornée, ichthyose, intolérance GI (parfois grave), changements oculaires rares.

BID = deux fois par jour, TID = trois fois par jour, OD = une fois par jour, TSH = thyrotrophine, GI = gastro-intestinal
 * Les antituberculeux mineurs sont plus difficiles à gérer que les antituberculeux majeurs. Ils devraient être administrés et surveillés par un professionnel de la santé qui connaît bien la façon de les utiliser. En général, la dose d'antituberculeux devrait être établie en fonction du poids corporel. La surveillance mensuelle du poids corporel est donc particulièrement importante chez les enfants, les doses étant ajustées à mesure que les enfants prennent du poids.^{66,67}

† La prise de vitamine B6 est recommandée pour prévenir la toxicité pour le système nerveux central de la cyclosérine; 50 mg de vitamine B6 pour chaque dose de 250 mg de cyclosérine chez l'adulte; une dose de vitamine B6 adaptée au poids chez l'enfant.

Il existe au Canada des méthodes standardisées et validées pour évaluer la sensibilité aux antituberculeux injectables (streptomycine, amikacine, kanamycine et capréomycine), à l'ofloxacine, à l'éthionamide, à l'acide *para*-aminosalicylique et à la rifabutine. On ne s'entend pas cependant à l'échelle internationale sur la méthodologie d'évaluation de la sensibilité aux antituberculeux mineurs⁷¹.

Point clé :

- Le traitement de la TB-MR est une intervention complexe qui demande de l'expérience et une expertise spéciale. On recommande fortement d'adresser les patients à des médecins ou à des centres qui possèdent cette expérience et cette expertise.

Les sondes génétiques qui détectent la résistance à la rifampicine ont un degré d'efficacité supérieur à 95 % et donnent de très bonnes indications de la présence d'une TB-MR. Moins de 10 % des cas de résistance à la rifampicine sont monorésistants; la résistance à la rifampicine est donc un marqueur de la TB-MR chez plus de 90 % des cas¹¹.

En Europe, et à quelques exceptions près ailleurs, le plus puissant déterminant de la TB-MR est l'administration d'un traitement antérieur⁷². Il est probable que la combinaison d'une erreur du médecin et de la non-observance du traitement par le patient a transformé des organismes pleinement sensibles, ou ceux qui avaient des profils de résistance moins complexes, en bacilles multirésistants. Il convient à cet égard de noter que, chez les patients dirigés vers le National Jewish Medical and Research Center (Denver, Colorado) et atteints de TB-MR, on comptait en moyenne pour chaque cas 3,9 erreurs thérapeutiques commises par un

médecin⁷³. Les erreurs les plus fréquentes étaient l'ajout d'un seul médicament à un régime inefficace, le fait de ne pas avoir décelé une résistance préexistante ou acquise et l'administration d'un régime initial inadéquat en ce qui a trait au nombre de médicaments ou à la durée du traitement, ou les deux. Les patients atteints de TB-MR qui n'ont jamais suivi de traitement auparavant répondent mieux au traitement que les patients qui ont déjà été traités⁷⁴⁻⁷⁶.

La TB-MR a été associée à une réduction des taux de guérison et d'observance du régime thérapeutique et à une augmentation des taux de mortalité et de rechute^{77,78}. Dans la série originale de Gobel, Iseman et Madsen⁶⁹, le taux global de réponse était de 56 % seulement. Au nombre des facteurs associés à une issue défavorable dans l'analyse unidimensionnelle figuraient l'usage antérieur d'un plus grand nombre de médicaments, une résistance *in vitro* à d'autres médicaments, des régimes contenant un moins grand nombre de médicaments non déjà utilisés et le sexe masculin⁶⁹.

Plus récemment, le terme « TB ultrarésistante aux médicaments » (TB-UR) a été proposé. Au départ, ce terme servait à décrire les patients tuberculeux dont les isolats étaient résistants à l'INH, à la rifampicine et à au moins trois des six principales classes d'antituberculeux mineurs (aminoglycosides, polypeptides, fluoroquinolones, thioamides, cyclosérine et acide *para*-aminosalicylique)⁷⁹⁻⁸². Dernièrement, le terme a été utilisé pour décrire les cas de TB dont les isolats présentaient une résistance au moins à l'INH et à la rifampicine parmi les antituberculeux majeurs en plus d'une résistance à toutes les fluoroquinolones et à au moins un des trois antituberculeux mineurs injectables (capréomycine, kanamycine et amikacine)⁸³. La TB-UR est associée à un pronostic plus défavorable que la TB-MR⁷⁹. La distribution mondiale et l'épidémiologie moléculaire de la TB-UR demeurent obscures et devraient être évaluées de toute urgence. De même, la capacité des laboratoires doit être grandement renforcée à l'intérieur d'un réseau de sites sentinelles.

Les patients souffrant d'une TB-MR peuvent être guéris si l'on détecte tôt la maladie et administre rapidement un traitement approprié faisant appel aux antituberculeux mineurs et à tout antituberculeux majeur restant. Les meilleurs résultats, soit des taux de guérison entre 70 et 90 %, ont été associés à l'absence de traitements antérieurs, à la résistance à un moins grand nombre de médicaments au départ, à l'inclusion d'une fluoroquinolone et à la séronégativité pour le VIH^{63, 70,76,84-87}. Inversement, les résultats les plus défavorables ont été associés au fait d'avoir déjà été traités pour une TB-MR, à une résistance aux fluoroquinolones et à un faible indice de masse corporelle (< 18,5 kg/m²), marqueur d'une maladie avancée^{87,88}. Aux États-Unis, le taux de mortalité des cas de TB-MR infectés par le VIH était initialement de 100 %, mais grâce au traitement antirétroviral hautement actif, à une plus grande sensibilisation et à un diagnostic plus précoce, des taux de survie atteignant 60 % ont été signalés⁸⁹. Alors que la résistance à l'INH ou à la streptomycine n'a pas probablement d'effet délétère sur l'issue de la méningite tuberculeuse lorsque les patients sont traités au moyen d'antituberculeux majeurs, l'association d'une résistance à l'INH et d'une résistance à la rifampicine est un puissant prédicteur de décès dans cette population⁹⁰.

Prise en charge de la TB-MR

De nombreuses questions liées à la prise en charge de la TB-MR demeurent sans réponse⁹¹. Toutefois, on s'accorde en général pour dire que la personnalisation du traitement en fonction des résultats à l'épreuve de sensibilité aux médicaments et l'adaptation de la stratégie thérapeutique à la situation clinique changeante sont les éléments clés d'une prise en charge réussie⁹². Aucun régime de traitement de la TB-MR ne sera efficace si le patient ne prend pas bel et bien ses médicaments. Pour cette raison, tous les patients atteints d'une TB-MR devraient être soumis à une TOD. La plupart des médicaments doivent être administrés chaque jour (une TOD 5 jours par semaine et une auto-médication les fins de semaine) sont acceptables s'il n'y a aucun problème d'observance les fins de semaine). L'efficacité des régimes intermittents pour le traitement de la TB-MR n'a pas encore été établie.

Point clé :

- La personnalisation du traitement et la capacité d'adapter la stratégie thérapeutique à la situation clinique changeante sont les éléments clés d'une prise en charge réussie de la TB-MR⁹². Aucun régime de traitement de la TB-MR ne sera efficace si le patient ne prend pas bel et bien ses médicaments. Pour cette raison, essentiellement tous les patients atteints d'une TB-MR devraient être soumis à une TOD.

Une période d'hospitalisation en début de traitement permet de maîtriser rapidement l'infection tout en s'assurant de la coopération future du patient. Des doses progressives de médicaments de deuxième intention mal tolérés, tels que l'acide *para*-aminosalicylique, la cyclosérine et l'éthionamide, peuvent être administrées sous observation directe, des cathéters centraux peuvent être installés pour l'administration d'agents injectables, on peut aborder les questions d'ordre psychosocial⁹³ et offrir des services d'éducation au patient et à sa famille. Cet encadrement peut avoir pour effet de réduire les complications et d'améliorer l'observance à long terme, justifiant ainsi le coût de l'hospitalisation⁸⁹. L'hospitalisation est une option particulièrement importante lorsque le patient est très contagieux (frottis positif) et qu'on ne peut assurer un isolement efficace à la maison, lorsque le patient est résistant à un beaucoup plus grand nombre de médicaments que simplement l'INH et la rifampicine et lorsque le patient est co-infecté par le VIH. Dans d'autres cas et quand l'infrastructure de programmes, l'expertise et les ressources requises sont disponibles, les soins peuvent être dispensés en consultation externe et ont été associés à des taux de guérison élevés et à des coûts plus bas⁸⁶. Idéalement, les patients qui doivent être hospitalisés devraient être admis dans des centres spécialisés qui satisfont à des critères stricts (voir le tableau 9).

Tableau 9
Centre spécialisé de prise en charge de la TB-MR

- Milieu adéquat pour la lutte contre l'infection : chambres à pression négative, nombre adéquat de renouvellements d'air/heure, aucune recirculation de l'air et accès des patients à un espace fermé à l'extérieur
- Expertise
- Infrastructure adéquate pour répondre aux besoins de ces patients : soutien psychosocial, soutien psychiatrique et psychologique⁸⁵, besoins nutritionnels, counseling, possibilités d'activités de loisir, installations pour faire de l'exercice
- Environnement qui tient compte des différences culturelles, Au Canada, la majorité des patients atteints de TB-MR sont nés à l'extérieur du Canada
- Services fiables de laboratoire
- Approvisionnement sûr en médicaments
- Liens bien établis avec les services de santé publique
- Programme bien structuré et suivi effectué en consultation externe après le congé de l'hôpital

Cas suspects de TB-MR

Avant d'obtenir les résultats aux épreuves de sensibilité aux antituberculeux, on devrait soupçonner une TB-MR dans les situations suivantes :

- les patients qui ont échoué au traitement standard associant quatre médicaments (INH, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol),
- les patients qui ont été traités pour une TB dans le passé et n'ont pas observé le régime thérapeutique,
- les patients qui ont été traités dans le passé pour une TB résistante à l'INH,
- les patients qui peuvent ou non avoir été traités dans le passé mais qui étaient des contacts étroits de cas connus de TB-MR infectieuse.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, avant d'introduire tout anti-tuberculeux, on devrait soupçonner l'existence d'une TB pharmacorésistante, et en particulier d'une TB-MR. On devrait au préalable recueillir des antécédents détaillés et compiler tous les renseignements disponibles concernant le traitement antérieur et les épreuves de sensibilité aux médicaments. Les patients peuvent reconnaître des médicaments qu'ils ont pris dans le passé si on leur montre des photos des médicaments ou les produits eux-mêmes. Il faut pouvoir prédire de la façon la plus documentée possible quels médicaments précis sont susceptibles d'être efficaces chez le patient. Il faut prendre soin d'éviter d'administrer un traitement empirique inadéquat (médicaments en nombre insuffisant ou dont l'efficacité est inadéquate) qui permettrait l'émergence d'une pharmacorésistance plus importante*. Une fois qu'on a obtenu les résultats aux épreuves de sensibilité aux médicaments pour l'épisode en cours, on peut toujours arrêter la prise de médicaments inutiles prescrits dans le cadre d'un traitement excessif. Il n'est pas recommandé d'administrer des médicaments reconnus pour être associés à une résistance in vitro. La seule exception peut être une résistance de faible niveau à l'INH. La souche W de la TB-MR est sensible à de plus fortes concentrations d'INH et lorsqu'on administre de l'INH aux patients infectés par cette souche, les taux de survie sont meilleurs⁹⁴. L'usage

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

antérieur d'un médicament peut être associé à une réduction de la réponse clinique malgré une sensibilité apparente *in vitro*^{21,69}.

Régimes thérapeutiques conseillés chez les cas suspects ou avérés de TB-MR

On ne s'entend pas actuellement sur le nombre de médicaments nécessaires pour obtenir de bons résultats à un traitement personnalisé de la TB-MR. Jusqu'à l'obtention des résultats aux épreuves de sensibilité, il est généralement recommandé d'administrer aux patients au moins quatre médicaments qui sont sûrs ou très susceptibles d'être efficaces (trois médicaments non utilisés auparavant). Un de ces médicaments non utilisés antérieurement devrait être un agent injectable et, idéalement, au moins deux des médicaments non déjà utilisés devraient être des agents bactéricides. Si d'autres médicaments non utilisés auparavant ont des chances d'être actifs, alors un à trois d'entre eux devraient être ajoutés. Chez les patients atteints de TB-MR qui ont présenté une résistance à d'autres antituberculeux majeurs en plus de l'INH et de la rifampicine, les régimes associant quatre à six médicaments ont donné de bons résultats^{69,75,76}. Lorsqu'on établit un régime empirique pour un cas suspect de TB-MR, les toxicités potentielles (voir le tableau 8), les résistances croisées et les interactions médicamenteuses (voir le tableau 10) doivent être prises en considération.

Tableau 10
Résistance croisée et interactions entre antituberculeux

Résistance croisée	<ul style="list-style-type: none"> • La résistance à l'amikacine induit une résistance croisée à la kanamycine et vice versa⁹⁵. • La résistance à la streptomycine n'induit pas une résistance croisée à l'amikacine-kanamycine ni à la capréomycine⁹⁵. • Les souches résistantes à la streptomycine, à l'amikacine et à la kanamycine demeurent sensibles à la capréomycine⁹⁵. • La résistance à une fluoroquinolone induit par un effet de classe une résistance croisée à toutes les autres fluoroquinolones, bien que les fluoroquinolones de la quatrième génération, qui peuvent avoir plus d'une cible génétique, puissent continuer de présenter une activité malgré une résistance <i>in vitro</i> à l'ofloxacine²⁶. • La plupart des isolats résistants à la rifampicine (environ 80 %) sont également résistants à la rifabutine⁹⁵. • Une résistance croisée à l'éthionamide peut être observée en présence d'une résistance de faible niveau à l'INH²⁶.
Interactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> • Une augmentation du risque de neurotoxicité de la cyclosérine a été associée à l'usage concomitant d'INH⁹⁶, d'éthionamide⁹⁶ et de fluoroquinolones⁹⁷. • L'acide <i>para</i>-aminosalicylique et l'éthionamide ont tous les deux été associés à l'hypothyroïdie. La probabilité d'hypothyroïdie croît lorsque les deux agents sont utilisés ensemble²². • La rifabutine n'induit pas les enzymes cataboliques ni n'altère la pharmacocinétique d'autres médicaments dans la même mesure que la rifampicine qui lui est apparentée. Néanmoins, il faut tenir compte du risque que la rifabutine modifie le métabolisme d'autres médicaments²².

Dès qu'on a obtenu les résultats aux épreuves de sensibilité aux médicaments, un régime plus personnalisé peut être élaboré. Si l'isolat est sensible au pyrazinamide ou à l'éthambutol, ces agents devraient être intégrés dans le régime⁸⁴. Une fluoroquinolone de la troisième ou de la quatrième génération devrait également être incluse de même qu'un agent injectable. Ce dernier devrait être administré chaque jour ou cinq fois par semaine jusqu'à négativation de la culture (voir ci-dessous), puis trois fois par semaine pendant au moins 3 autres mois. L'administration d'agents injectables au moyen d'un cathéter central peut éviter l'irritation et la douleur persistante au point d'injection. Si un isolat est résistant à la rifampicine, des tests de sensibilité in vitro à la rifabutine devraient être commandés. En l'absence de résistance croisée, la rifabutine devrait être ajoutée. Cette dernière est aussi efficace que la rifampicine dans le traitement de la TB sensible aux médicaments^{98,99}, mais les données relatives à son usage dans les cas de TB-MR sont controversées et limitées. Si l'isolat est résistant à la rifabutine, alors la plupart des praticiens ajouteraient un autre agent de deuxième intention, soit l'éthionamide, l'acide *para*-aminosalicylique, la clofazimine ou la cyclosérine. Si l'un de ces agents n'est pas toléré, alors un autre peut être essayé (voir le tableau 11). À tout le moins, le régime devrait comprendre quatre médicaments ou plus dont l'efficacité est soit certaine ou presque certaine⁴⁰.

Tableau 11
Régimes proposés pour le traitement de la TB-MR

Profil de pharmaco-résistance	Régime proposé	Posologie*	Durée et moment de l'administration						
INH, RMP ± SM	FLQ (moxifloxacine ou gatifloxacine) (lévofloxacine)	400 mg OD 750 mg OD	24 mois						
	AI (AK, KM, CM)	15 mg/kg OD 25 mg/kg 3×/sem,	De 0-3 mois De 3-6 mois						
	PZA	15-25 mg/kg OD	24 mois						
	EMB	25 mg/kg OD 15 mg/kg OD	De 0-2 mois ou jusqu'à négativation de la culture Après 2 mois, ou négativation de la culture, jusqu'à 24 mois en tout						
	Rifabutine (si disponible)	300 mg/OD	24 mois						
	Sinon un des médicaments suivants : ETM, CF, PAS ou CS		24 mois						
INH, RMP, PZA, EMB ± SM	FLQ (moxifloxacine ou gatifloxacine) (lévofloxacine)	400 mg OD 750 mg OD	24 mois						
	AI (AK, KM, CM)	15 mg/kg OD 25 mg/kg 3×/sem,	De 0-3 mois De 3-6 mois						
	Rifabutine (si sensible)	300 mg OD	24 mois						
	<table style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td>ETH</td> <td rowspan="4" style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">}</td> <td rowspan="4" style="vertical-align: middle;">deux à quatre de ces médicaments</td> </tr> <tr> <td>CF</td> </tr> <tr> <td>PAS</td> </tr> <tr> <td>CS</td> </tr> </table>	ETH	}	deux à quatre de ces médicaments	CF	PAS	CS	500-750 mg (OD doses fractionnées)	24 mois
		ETH			}	deux à quatre de ces médicaments			
		CF							
		PAS							
CS									
	100-300 mg OD	24 mois							
	4-8 gm (OD doses fractionnées)	24 mois							
	500-750 mg (OD doses fractionnées)	24 mois							

INH = isoniazide, RMP = rifampicine, SM = streptomycine, FLQ = fluoroquinolone, AI = agent injectable, AK = amikacine, KM = kanamycine, CM = capréomycine, PZA = pyrazinamide, EMB = éthambutol, ETM = éthionamide, CF = clofazimine, PAS = acide *para*-aminosalicylique, CS = cyclosérine

* Posologie progressive: dans le cas de l'ETH, de la CF, du PAS et de la CS, débiter par une faible dose et l'augmenter jusqu'à la dose recommandée sur une période de quelques jours à quelques semaines.

Si l'isolat initial est résistant à tous les antituberculeux majeurs, il est alors recommandé que le régime comporte au moins cinq antituberculeux mineurs, les médicaments les plus puissants étant une fluoroquinolone de troisième ou quatrième génération et un agent injectable. Parmi les autres médicaments nécessaires, on devrait retrouver au moins trois des médicaments suivants : éthionamide, acide *para*-aminosalicylique, clofazimine ou cyclosérine. Lorsqu'une résistance extrême aux antituberculeux majeurs et mineurs a été documentée, les meilleurs résultats ont été obtenus chez les patients qui avaient reçu plus de cinq médicaments⁸⁸. Dans ces deux groupes fortement résistants, on devrait envisager également la chirurgie (voir ci-dessous) ou l'utilisation de médicaments expérimentaux. Chaque fois que des médicaments comme l'éthionamide, l'acide *para*-aminosalicylique, la clofazimine ou la cyclosérine sont administrés, on devrait commencer par une petite dose et augmenter la dose graduellement sur plusieurs semaines jusqu'à la dose prévue²⁶. Le patient peut autrement présenter une intolérance grave aux médicaments et refuser de continuer de les prendre. Il y aurait lieu d'effectuer chaque fois que c'est possible des études pharmacocinétiques afin de déterminer les doses auxquelles les antituberculeux mineurs devraient avoir un effet thérapeutique et afin de réduire les effets toxiques¹⁰⁰. En général, les doses les plus fortes dans l'intervalle thérapeutique sont privilégiées⁹².

En plus d'être suivis de près pour la détection de réactions indésirables, les patients devraient avoir pour instruction de signaler immédiatement tout symptôme évoquant un effet toxique des médicaments⁴⁰. La réponse bactériologique au traitement devrait également être contrôlée étroitement. Les patients souffrant d'une maladie des voies respiratoires à frottis positif ou à culture positive devraient soumettre un échantillon d'expectorations au moins chaque semaine et être maintenus en isolement respiratoire jusqu'à ce que trois échantillons consécutifs soient négatifs à la culture après 6 semaines d'incubation en bouillon ou 8 semaines dans un milieu solide. L'OMS utilise une définition légèrement différente de la négativation des expectorations : deux résultats négatifs consécutifs à la culture et au frottis effectués à au moins 30 jours d'intervalle. Le délai de négativation est calculé comme étant l'intervalle entre la date du début du traitement de la TB-MR et la date du prélèvement des expectorations pour la première des deux cultures consécutives négatives⁴⁰. Même après négativation de la culture, des échantillons devraient être soumis au moins tous les mois pour documenter la stabilité de la réponse mycobactériologique.

Parmi les prédicteurs indépendants d'un plus long délai de négativation des cultures d'expectorations, citons un traitement antérieur pour une TB-MR, un nombre important de colonies dans la culture d'expectorations au départ, la présence de cavités dans les deux poumons à la radiographie pulmonaire et le nombre de médicaments auxquels l'isolat initial était résistant au début du traitement¹⁰¹. Les résultats du traitement ne sont pas aussi bons chez les patients dont la culture d'expectorations n'est pas devenue négative dans les 2 mois¹⁰¹.

Des définitions pour les résultats des traitements de la TB-MR ont été élaborées par l'OMS et ses partenaires : un patient atteint de TB-MR est considéré guéri lorsqu'il a terminé un traitement conformément au protocole du programme et qu'au moins cinq échantillons consécutifs recueillis à au moins 30 jours

d'intervalle au cours des 12 derniers mois du traitement se sont révélés négatifs à la culture^{40,102}. On recommande en général de poursuivre le traitement pendant 18 mois en tout après la négativation de la culture⁴⁰.

D'entrée de jeu, il faudrait bien faire comprendre aux patients et au personnel que l'observance rigoureuse du régime thérapeutique prescrit est essentielle si l'on veut obtenir une guérison. Le patient devrait donc essayer de tolérer les effets secondaires désagréables des médicaments s'il veut guérir, il doit accepter de continuer de prendre chaque dose sous observation directe et il doit recevoir, dans sa langue, des instructions claires et complètes avant le traitement de même qu'un soutien psychologique constant durant le traitement. Les rôles et responsabilités traditionnels au sein des familles peuvent devoir changer et un soutien social peut devoir être assuré pour que le traitement soit bien observé.

La grossesse peut compliquer la prise en charge de la TB-MR; une bonne expérience des problèmes en cause est donc nécessaire. Les risques tératogènes associés aux antituberculeux mineurs, le recours à des régimes intérimaires, le moment de la mise en route du traitement, les risques de transmission verticale et latérale et le rôle de la vaccination par le BCG chez les nourrissons ont récemment été examinés^{40,103,104}.

Les patients qui ont terminé le traitement d'une TB-MR ou d'une TB-UR devraient faire l'objet d'un suivi clinique, radiologique et mycobactériologique à des intervalles de 6 mois pendant au moins 2 ans.

Traitement chirurgical de la TB-MR

La résection du tissu pulmonaire malade devient une option plus attrayante à mesure qu'augmente le nombre de médicaments auxquels l'isolat du patient est résistant et que diminue la probabilité d'une guérison pharmacologique. Malheureusement, l'extension de la maladie ou la gravité des troubles de la fonction pulmonaire sous-jacents chez de nombreux patients éliminent d'emblée cette possibilité. Au National Jewish Medical and Research Center, les candidats à la chirurgie ont été choisis d'après les critères suivants : résistance à de nombreux médicaments, piètre réponse au traitement médical et maladie suffisamment localisée pour permettre une résection de la majeure partie du poumon atteint, la quantité de poumon fonctionnel restant étant suffisante pour qu'une guérison sans insuffisance respiratoire soit prévisible^{105,106}.

La sélection des candidats à la chirurgie et le moment où la chirurgie d'appoint est pratiquée devraient être établis au cas par cas. Une résection ne devrait être envisagée que chez les patients dont les profils de résistance aux médicaments laissent présager une forte probabilité d'échec thérapeutique. L'objectif de la chirurgie devrait être d'extraire la plus grande quantité possible de tissu pulmonaire malade, en particulier les cavités, tout en évitant de trop altérer la fonction respiratoire. Idéalement, l'intervention chirurgicale devrait avoir lieu 3 à 4 mois après le début du traitement et l'éradication des bacilles des expectorations. On recommande de faire appel à un chirurgien qui a de l'expérience dans la résection pulmonaire chez les tuberculeux. Il convient d'évaluer le site prévu du moignon d'amputation par bronchoscopie avant la chirurgie pour s'assurer de l'absence de TB endobronchiale, cette dernière étant

associée à une mauvaise cicatrisation et à la persistance d'une fistule broncho-pleurale^{92,107}. La chirurgie donne généralement de bons résultats^{87,106}. Les traitements par les antituberculeux devraient être poursuivis pendant au moins 18 à 24 mois de plus après la chirurgie^{92,106}.

Prise en charge des contacts d'un cas de TB-MR

Les contacts de patients atteints d'une TB-MR devraient être rapidement identifiés et évalués, en particulier si le cas index souffre d'une TB pulmonaire cavaire ou d'une TB laryngée⁴⁰. Il est particulièrement important d'effectuer un dépistage chez les contacts étroits d'un cas contagieux, notamment ceux qui ont moins de 5 ans ou sont immunodéprimés. Après exclusion d'une TB active, on devrait évaluer si les contacts qui ont présenté une induration de 5 mm ou plus au test cutané à la tuberculine (TCT) ou les contacts négatifs au TCT qui ont moins de 5 ans ou sont immunodéprimés devraient recevoir un traitement.

L'efficacité du traitement de l'ITL chez les personnes exposées à une TB-MR n'a été évaluée dans aucun essai comparatif randomisé¹⁰⁸. Un survol systématique de la littérature sur les personnes traitées et non traitées pour une ITL après une exposition à la TB-MR n'a permis de retrouver que deux études d'observation qui respectaient les critères d'inclusion¹⁰⁹. Une étude prospective de cohorte a fait ressortir que le traitement personnalisé prévenait de façon efficace la TB active chez les enfants¹¹⁰, alors qu'une étude rétrospective de cohorte a conclu que l'INH n'était pas efficace¹¹¹.

Si un traitement préventif est offert aux personnes susceptibles d'être infectées par une souche de TB-MR, la plupart des autorités recommandent d'inclure deux médicaments oraux auxquels la souche infectante présumée est sensible. Suivant l'activité relative de ce régime, le traitement de l'ITL durera habituellement de 6 à 12 mois. On a signalé des événements indésirables, tels qu'une hépatotoxicité, des symptômes gastro-intestinaux et musculosquelettiques, menant à l'interruption du traitement médicamenteux chez 58 % ou plus des patients dans de petites séries de cas traités par une association pyrazinamide/éthambutol et pyrazinamide/lévofloxacine pour une ITL. Il convient de discuter auparavant des risques et des avantages de tels régimes avec le patient; ces régimes une fois acceptés, devraient être contrôlés soigneusement pour que tout effet indésirable soit détecté^{108,112,113}.

Les contacts que l'on présume être infectés par une souche de TB-MR devraient être bien renseignés sur les symptômes et signes de la TB et savoir qu'ils doivent se faire évaluer immédiatement par un médecin si des symptômes apparaissent. L'information sur l'efficacité du traitement préventif chez les personnes susceptibles d'être infectées par une souche de TB-MR demeure limitée; les contacts devraient donc subir une évaluation médicale et radiographique périodique pendant les 2 ans qui suivent l'infection. Les contacts de patients atteints d'une TB-MR qui n'acceptent pas, qui ne tolèrent pas le traitement préventif de la TB ou qui ne font l'objet d'aucun traitement préventif (l'isolat du cas source est résistant à tous les antituberculeux majeurs et mineurs) devraient, pendant une période de 2 ans (p. ex. à 6, 12 et 24 mois), faire l'objet d'un suivi rigoureux, visant à détecter tout signe et symptôme de maladie active¹¹⁴.

Références

1. McDermott W, Muschenheim C, Hadley SJ, et al. Streptomycin in the treatment of tuberculosis in humans. *Ann Intern Med* 1947;27:769-822.
2. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(9):796-806.
3. World Health Organization. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: report no. 3*. Geneva: WHO, 2004. URL: <http://www.who.int/tb/publications/who_htm_tb_2004_343/en/>. Consulté le 19 avril 2006.
4. World Health Organization. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: report no. 2*. Geneva: WHO, 2000. URL: <<http://www.who.int/docstore/gtb/publications/drugresistance/index.htm>>. Consulté le 19 avril 2006.
5. Dye C, Espinal MA, Watt CJ, et al. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2002;185(8):1197-1202.
6. Agence de santé publique du Canada. La tuberculose au Canada 2000-2004. Ottawa (Canada) : Agence de santé publique du Canada, 2003-2007.
7. Enarson D, Ashley MJ, Grzybowski S. Tuberculosis in immigrants to Canada. A study of present-day patterns in relation to immigration trends and birthplace. *Am Rev Respir Dis* 1979;119(1):11-8.
8. Zhang Y, Heym B, Allen B, et al. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992;358(6387):591-93.
9. Piatek AS, Telenti A, Murray MR, et al. Genotypic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* in two distinct populations using molecular beacons: implications for rapid susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(1):103-10.
10. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993;341(8846):647-50.
11. Drobniewski FA, Pozniak AL. Molecular diagnosis, detection of drug resistance and epidemiology of tuberculosis. *Br J Hosp Med* 1996;56(5):204-208.
12. Nahid P, Pai M, Hopewell PC. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(1):103-10.
13. Gangadharam PRJ. Drug resistance in tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. Marcel Dekker, Inc. New York, 1993;293-328.
14. Van Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Classification of drug-resistant tuberculosis in an epidemic area. *Lancet* 2000;356(9223):22-5.
15. Long R, Chui L, Kakulphimp J, et al. Post-sanatorium pattern of antituberculous drug resistance in the Canadian-born population of western Canada: effect of outpatient care and immigration. *Am J Epidemiol* 2001;153(9):903-11.

16. Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965;92(5):687-703.
17. Grosset J. Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980;1(2):231-41.
18. Stewart SM, Crofton JW. The clinical significance of low degrees of drug resistance in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1964;89:811-29.
19. Iseman MD, Madsen LA. Drug-resistant tuberculosis. *Clin Chest Med* 1989;10(3):341-53.
20. Dutt AK, Stead WW. Present chemotherapy for tuberculosis. *J Infect Dis* 1982;146(5):698-704.
21. Costello HD, Caras GJ, Snider DE, Jr. Drug resistance among previously treated tuberculosis patients, a brief report. *Am Rev Respir Dis* 1980;121(2):313-16.
22. Iseman MD. Drug-resistant tuberculosis. In: Iseman, MD, ed. *A clinician's guide to tuberculosis*. Lippincott, Williams & Wilkins, New York, 2000;323-54.
23. Lipsitch M, Levin BR. Population dynamics of tuberculosis treatment: mathematical models of the roles of non-compliance and bacterial heterogeneity in the evolution of drug resistance. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(3):187-99.
24. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(1):10-15.
25. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005;25:928-36.
26. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services. *Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians*. 2004;1-53.
27. Kunitomo D, Sutherland K, Wooldrage K, et al. Transmission characteristics of tuberculosis in the foreign-born and the Canadian-born populations of Alberta, Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(10):1213-20.
28. Middlebrook G, Cohn ML. Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercle bacilli. *Science* 1953;118(3063):297-99.
29. Cohn ML, Kovitz C, Oda U, et al. Studies on isoniazid and tubercle bacilli: the growth requirements, catalase activities, and pathogenic properties of isoniazid-resistant mutants. *Am Rev Tuberc* 1954;70(4):641-64.

30. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, et al. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:511-25.
31. Pym AS, Domenech P, Honore N, et al. Regulation of catalase-peroxidase (KatG) expression, isoniazid sensitivity and virulence by furA of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 2001;40(4):879-89.
32. Siminel M, Bungezianu G, Anastasatu C. The risk of infection and disease in contacts with patients excreting *Mycobacterium tuberculosis* sensitive and resistant to isoniazid. *Bull Int Union Tuberc Lung Disease* 1979;54:263(Abstract).
33. Snider DE, Jr, Kelly GD, Cauthen GM, et al. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(1):125-32.
34. van Soolingen D, Borgdorff MW, de Haas PE, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Netherlands: a nationwide study from 1993 through 1997. *J Infect Dis* 1999;180(3):726-36.
35. Garcia-Garcia ML, Ponce de Leon A, Jimenez-Corona ME, et al. Clinical consequences and transmissibility of drug-resistant tuberculosis in southern Mexico. *Arch Intern Med* 2000;160(5):630-36.
36. Godfrey-Faussett P, Sonnenberg P, Shearer SC, et al. Tuberculosis control and molecular epidemiology in a South African gold-mining community. *Lancet* 2000;356(9235):1066-71.
37. Burgos M, de Reimer K, Small P, et al. Differential transmission of drug-resistant and drug susceptible *Mycobacterium tuberculosis*. In: *Abstracts of the 36th Tuberculosis and Leprosy Research Conference, July 15-17, 2001: 206-11 (Abstract)*.
38. Munsiff SS, Nivin B, Sacajiu G, et al. Persistence of a highly resistant strain of tuberculosis in New York City during 1990-1999. *J Infect Dis* 2003;188(3):356-63.
39. Cohen T, Sommers B, Murray M. The effect of drug resistance on the fitness of *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Infect Dis* 2003;3(1):13-21.
40. World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis* (WHO/htm/tb/2006.361). Geneva: World Health Organization, 2005.
41. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):603-62.
42. Bass JB, Jr, Farer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(5):1359-74.

43. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(6):1339-42.
44. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of 6 month and 4 month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:579-85.
45. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:423-30.
46. Zierski M. Prospects of retreatment of chronic resistant pulmonary tuberculosis patients: a critical review. *Lung* 1977;154:91-102.
47. A Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/Brompton Hospital/British Medical Research Council Investigation. A controlled clinical trial of daily and intermittent regimens of rifampicin plus ethambutol in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Tubercle* 1974;55:1-27.
48. Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/Brompton Hospital/British Medical Research Council. Results up to 30 months. *Tubercle* 1975;56:179-89.
49. Bishai WR, Graham NM, Harrington S, et al. Brief report: rifampin-resistant tuberculosis in a patient receiving rifabutin prophylaxis. *N Engl J Med* 1996;334(24):1573-76.
50. Nettles RE, Mazo D, Alwood K, et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clin Infect Dis* 2004;38(5):731-36.
51. Burman W, Benatar D, Vernon A, et al. Use of antiretroviral therapy during treatment of active tuberculosis with a rifabutin based regimen (Abstract 136). *Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston: Foundation for Human Retrovirology, 2003;106.
52. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358(9294):1687-93.
53. el-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1148-58.

54. Li J, Munsiff SS, Driver CR et al. Outcome of HIV-infected tuberculosis patients treated with rifabutin or rifampin-based regimens, New York City. 1997-2000 (late-breaker abstract). *Program and abstracts of the International Union Against TB and Lung Disease (IUATLD) World Conference on Lung Health. Paris, October 30-November 2, 2003.*
55. Vernon A, Burman W, Benator D, et al. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis trials consortium. *Lancet* 1999;353(9167):1843-47.
56. Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:727-35.
57. McDonald FW. *Study of triple versus double drug therapy of cavitory tuberculosis. Study 29. Preliminary report.* 27th Pulmonary Disease Research Conference, VA Armed Forces, Washington, DC, 1968.
58. Bobrowitz ID. Ethambutol-isoniazid versus streptomycin-ethambutol-isoniazid in original treatment of cavitory tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1974;109(5):548-53.
59. Nguyen D, Brassard P, Westley J, et al. Widespread pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* family in a low-incidence setting. *J Clin Microbiol* 2003;41(7):2878-83.
60. Braden CR. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin Practice* 1997;6:437-44.
61. Hersi A, Elwood K, Cowie R, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Alberta and British Columbia, 1989 to 1998. *Can Respir J* 1999;6:155-60.
62. Long R, Nobert E, Chomyc S, et al. Transcontinental spread of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:2014-17.
63. Avendano M, Goldstein RS. Multidrug-resistant tuberculosis: long term follow-up of 40 non-HIV-infected patients. *Can Respir J* 2000;7(5):383-89.
64. Marras TK, Wilson J, Wang EE, et al. Tuberculosis among Tibetan refugee claimants in Toronto: 1998 to 2000. *Chest* 2003;124(3):915-21.
65. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(11):1382-84.
66. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services. *Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians.* 2004;108-17.

67. Swanson DS, Starke JR. Drug-resistant tuberculosis in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 1995;42(3):553-81.
68. Loebstein R, Koren G. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. *Pediatr Rev* 1998;19(12):423-28.
69. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328(8):527-32.
70. Yew WW, Chan CK, Chau CH, et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest* 2000;117(3):744-51.
71. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005;25:564-69.
72. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006;61(2):158-63.
73. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis: common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *JAMA* 1993;270(1):65-8.
74. Telzak A, Sepkowitz K, Alpert P, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995;333:907-11.
75. Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(11):877-84.
76. Geerlings WA, van Altena R, de Lange WCM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:758-64.
77. Palmero DJ, Ambroggi M, Brea A, et al. Treatment and follow-up of HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients in an infectious diseases reference hospital, Buenos Aires, Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(6):778-84.
78. Noeske J, Nguenke PN. Impact of resistance to anti-tuberculosis drugs on treatment outcome using World Health Organization standard regimens. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96(4):429-33.
79. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs, worldwide, 2000-2004. *MMWR* 2006;55 (11):301-305.
80. Dahle UR. Extensively drug-resistant tuberculosis: beware patients who are lost to follow-up. *BMJ* 2006;333:705.
81. Masjedi MR, Farnia P, Sorooch S, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: 2 years of surveillance in Iran. *Clin Infect Dis* 2006;43:841-47.

82. Raviglione M. XDR-TB: entering the post-antibiotic era? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1185-87.
83. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers : revised definition of extensively drug resistant tuberculosis. *MMWR*, 2006;55(43):1176.
84. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003;348(2):119-28.
85. Turett GS, Telzak EE, Torian LV, et al. Improved outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995;21(5):1238-44.
86. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis* 2005;40(7):968-75.
87. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1103-09.
88. Lemaine V, Riekstina V, Holtz TH, et al. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005;365:318-26.
89. Rajbhandary SS, Marks SM, Bock NN. Costs of patients hospitalized for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(8):1012-16.
90. Thwaites GE, Lan NT, 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.
91. Harkin TJ, Condos R. Management of multidrug-resistant tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM, eds. *Tuberculosis*, 92nd edition. Lippincott, Williams & Wilkins, New York, 2004;729-38.
92. Mukherjee JS, Rich ML, Soggi AR, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474-81.
93. Vega P, Sweetland A, Acha J, et al. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(6):749-59.
94. Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *JAMA* 1996;276(15):1229-35.
95. Crofton J, Chaulet P, Maher D, et coll. *Principes pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants*. Organisation mondiale de la santé, Genève, 1997.

96. Medical Economics Staff, PDR Staff, eds. *Physicians' desk reference 2003*. 57th ed. Medical Economics Co. Oradell, NJ, 2003.
97. Yew WW, Wong CF, Wong PC, et al. Adverse neurological reactions in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis after coadministration of cycloserine and ofloxacin. *Clin Infect Dis* 1993;17(2):288-89.
98. Gonzalez-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, et al. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. Rifabutin Study Group. *Tuber Lung Dis* 1994;75(5):341-47.
99. McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, et al. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(5):1462-67.
100. Li J, Burzynski JN, Lee YA, et al. Use of therapeutic drug monitoring for multidrug-resistant tuberculosis patients. *Chest* 2004;126(6):1770-76.
101. Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006;144:650-59.
102. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(6):640-45.
103. Nitta AT, Milligan D. Management of four pregnant women with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;28:1298-1304.
104. Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1689-92.
105. Iseman MD, Madsen L, Goble M, et al. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:623-25.
106. Treasure RL, Seaworth BJ. Current role of surgery in *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Thorac Surg* 1995;59(6):1405-7; discussion 1408-9.
107. Lalloo UG, Naidoo R, Ambaram A. Recent advances in the medical and surgical treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:179-85.
108. Fraser A, Paul M, Attamna A, et al. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple drug-resistance. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;issue 2. Art No. CD005435. Pub2. DOI:10.1002/14651858. CD005435. Pub2.

109. Fraser A, Paul M, Attamna A, et al. Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(1):19-23.
110. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, et al. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109(5):765-71.
111. Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):331-35.
112. Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, et al. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *Can Med Assoc J* 2002;167(2):131-36.
113. Younossian AB, Rochat T, Ketterer J-P, et al. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2005;26(3):462-64.
114. Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16(1):73-105.

Table des matières

Introduction	200
Pathogenèse et définitions	200
Tableau clinique de la TB active	202
Tests diagnostiques	202
Tests cutanés à la tuberculine (TCT)	202
Tests de libération d'interféron-gamma (TLIG)	202
Radiologie	203
Analyses de produits d'aspiration gastrique, des expectorations provoquées et tests d'amplification des acides nucléiques	203
Traitement de la TB active	204
Prise en charge des contacts	209
Tests ciblés et traitement de l'ITL	210
Prise en charge du nouveau-né exposé à la TB	211
Conclusions	213
Références	213

Introduction

Selon la définition qu'en donne l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la tuberculose (TB) pédiatrique est celle qui touche les personnes de moins de 15 ans. Au Canada, il s'agit surtout d'une maladie qui frappe les enfants autochtones, les enfants nés à l'étranger et les enfants nés au Canada de parents originaires d'un autre pays. De manière générale, l'incidence de la TB chez les enfants au Canada a diminué, passant de 6,6 cas pour 100 000 en 1970 à 1,5 pour 100 000 en 2004^{1,2}. Les statistiques mondiales, fondées essentiellement sur un examen de frottis d'expectorations, sous-estiment l'incidence réelle de la TB pédiatrique^{3,4}. La planification stratégique visant à éliminer la TB chez les enfants au Canada doit tenir compte de la tendance à la hausse de l'incidence de la maladie à l'échelle mondiale et de la possibilité accrue d'une pharmacorésistance chez les sujets nés à l'étranger^{5,6}.

En règle générale, la lutte contre la TB pédiatrique pose trois problèmes particuliers : (1) le diagnostic peut être difficile chez les enfants, surtout ceux de moins de 5 ans, car ils présentent souvent des signes et des symptômes non spécifiques et peu de mycobactéries; (2) la TB de l'enfant est considérée comme un « événement sentinelle » généralement révélateur d'une transmission récente, et (3) le risque d'une progression de l'infection tuberculeuse latente (ITL) vers une TB active et parfois sévère est plus élevé chez l'enfant, surtout le nourrisson⁷⁻⁹.

Pathogenèse et définitions

Des renseignements détaillés sur la pathogenèse de la TB sont fournis au chapitre 3, La transmission et la pathogenèse de la tuberculose. Les enfants inhalent la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* expulsée par une personne atteinte de TB pulmonaire infectieuse ou de TB laryngée^{10,11}. Il arrive, mais c'est rare, que les enfants contractent *Mycobacterium bovis* en consommant des produits laitiers non pasteurisés. Les bactéries inhalées sont phagocytées par les macrophages alvéolaires et, si elles ne sont pas immédiatement détruites, entraînent une primo-infection, soit un petit foyer parenchymateux qui gagne les ganglions lymphatiques régionaux par les voies lymphatiques locales. Le contenu des lobes supérieurs se déverse dans les ganglions paratrachéaux ipsilatéraux, le reste du poumon se vidant ensuite dans les ganglions périhilaires et subcarinaux, la lymphe circulant surtout de la gauche vers la droite¹². La primo-infection peut être associée à des complications, surtout chez les enfants de moins de 5 ans^{13,14}. La lésion parenchymateuse peut grossir et se caséifier, ou les ganglions peuvent augmenter de volume et comprimer, parfois de façon marquée, une bronche ou la perforer, ce qui se traduit par une respiration sifflante, une pneumonie segmentaire ou une atélectasie. La primo-infection s'accompagne généralement d'une bactériémie occulte infraclinique qui ensemine à distance des sièges tels que les apex pulmonaires, les ganglions lymphatiques et le système nerveux central (SNC). Cette bactériémie peut être compliquée par des formes graves de la maladie comme la TB disséminée et la TB du SNC. Là encore, le risque est plus grand chez les enfants de moins de 5 ans. En général, le risque de TB active et de formes graves de la TB active par suite d'une infection est inversement lié à l'âge (tableau 1)¹³. Lorsqu'on tient compte de tous les groupes d'âge, on constate

que la plupart des infections tuberculeuses n'aboutissent pas à une TB active. Le foyer primaire guérit, et la bactérie continue de survivre à l'état quiescent appelé ITL. Les enfants et les adultes immunodéprimés qui sont porteurs d'une ITL risquent davantage de souffrir d'une TB active.

Pour des raisons pratiques, on considère qu'un enfant est atteint d'une ITL lorsqu'il présente le profil suivant : un nombre relativement faible de bactéries à l'état quiescent dans l'organisme, un TCT (test cutané à la tuberculine) positif, aucun signe clinique de la maladie et une radiographie pulmonaire qui est normale ou qui met en évidence des signes d'une infection ancienne, comme un nodule parenchymateux calcifié et/ou un ganglion lymphatique intrathoracique¹⁴. Cette définition comporte une lacune importante, l'absence de test de confirmation de l'ITL.

Le diagnostic de la TB active, par contre, suppose la réalisation d'un test confirmant la présence de *M. tuberculosis* à la culture. Or, comme les enfants sont parfois trop jeunes pour produire des expectorations ou souffrent de la forme paucibacillaire de la maladie, il est difficile de retrouver le micro-organisme chez eux, et il n'est pas toujours possible de confirmer sa présence. C'est ce qui explique que chez de nombreux enfants, le diagnostic de la TB active repose sur une définition de cas clinique^{8,15}. Les définitions de cas clinique varient quelque peu, mais la plupart sont fondées sur les trois critères suivants : (1) un TCT positif, (2) des anomalies révélées par une radiographie pulmonaire ou un examen physique, et (3) la découverte d'un lien avec un cas connu ou suspect de TB infectieuse.

Ces dernières années, la conception de ce qui constitue une maladie pulmonaire plutôt qu'une infection chez l'enfant a été remise en question et pourra un jour évoluer¹⁶.

Tableau 1
Risque moyen selon l'âge de développer la maladie
après une primo-infection non traitée*

Âge au moment de la primo-infection	Manifestations de la maladie	Risque de développement de la maladie (%)
< 12 mois	Aucune maladie	50
	Tuberculose pulmonaire	30 à 40
	TB méningée ou miliaire	10 à 20
12 à 23 mois	Aucune maladie	70 à 80
	Tuberculose pulmonaire	10 à 20
	TB méningée ou miliaire	2 à 5
2 à 4 ans	Aucune maladie	95
	Tuberculose pulmonaire	5
	TB méningée ou miliaire	0,5
5 à 10 ans	Aucune maladie	98
	Tuberculose pulmonaire	2
	TB méningée ou miliaire	< 0,5
> 10 ans	Aucune maladie	80 à 90
	Tuberculose pulmonaire	10 à 20
	TB méningée ou miliaire	< 0,5

* Adaptation de Marais et al.¹²

Tableau clinique de la TB active

La plupart des enfants atteints de TB en Amérique du Nord sont asymptomatiques. Le plus souvent, ces enfants sont identifiés par les autorités sanitaires comme des contacts de patients atteints d'une TB infectieuse et, lorsqu'ils sont évalués, présentent des anomalies à la radiographie pulmonaire. La remarque vaut surtout dans le cas des enfants de moins de 5 ans.

Les enfants plus vieux et les adolescents sont plus nombreux à souffrir d'une TB du type généralement observé chez l'adulte, et présentent souvent les trois symptômes classiques : fièvre, sueurs nocturnes et perte de poids. Comme chez l'adulte, les signes physiques sont souvent minimes par rapport aux anomalies révélées par leur radiographie pulmonaire¹⁷, notamment des infiltrats pulmonaires, habituellement mais pas toujours dans les lobes supérieurs, qui peuvent former des cavernes. Il est fréquent que le diagnostic soit retardé chez les adolescents, ce qui peut tenir à l'absence de suspicion des cliniciens¹⁸.

N'importe quel siège extrapulmonaire peut être atteint, celui qui est le plus souvent touché étant les ganglions lymphatiques extrathoraciques. La TB miliaire/disséminée et la TB du SNC, les deux formes de la maladie les plus mortelles, frappent plus souvent les jeunes enfants et les sujets immunodéprimés^{19,20}. Chez les enfants présentant une co-infection par le VIH, l'ITL pourrait rapidement évoluer vers la maladie²¹. Le TCT est dans bien des cas négatif. La recherche d'un adolescent ou d'un adulte contagieux peut constituer une étape importante dans l'établissement d'un diagnostic.

Tests diagnostiques

Tests cutanés à la tuberculine (TCT)

Seul le test de Mantoux à la tuberculine doit être utilisé. Le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active, offre des renseignements détaillés sur l'administration du TCT et l'interprétation de ses résultats. Chez les enfants, le TCT joue un rôle important dans la définition de cas clinique de la TB, surtout en cas de virage tuberculitique ou d'un TCT nouvellement positif.

Tests de libération d'interféron-gamma (TLIG)

Ces nouveaux tests de mesure de la production d'interféron-gamma sont susceptibles de remplacer les TCT²². Il s'agit de tests relativement simples à réaliser, qui consistent à exposer les lymphocytes T du sang périphérique à des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*. Si le sujet a déjà été exposé à *M. tuberculosis*, ses lymphocytes T réagiront aux antigènes en libérant de l'interféron-gamma. Chez les nourrissons et les jeunes enfants dont la réponse immunitaire de type Th-1 est relativement immature, l'efficacité de ces tests reste à prouver²³.

Radiologie

La radiographie pulmonaire joue un rôle très important dans le diagnostic de la TB chez les enfants. Les résultats peuvent être difficiles à interpréter, en particulier si l'inspiration était inadéquate ou s'il y a eu pénétration excessive. Comme la qualité des clichés produits peut varier d'un établissement à l'autre, il est souhaitable de faire appel à un établissement qui a fait ses preuves en radiologie pédiatrique. Les clichés devraient être examinés par un radiologiste expérimenté dans l'interprétation de radiographies pulmonaires de l'enfant^{24,25}. Une récente classification associe la TB pulmonaire primaire mise en évidence par des radiographies à des complications au niveau (1) du foyer primaire, (2) des ganglions lymphatiques régionaux, ou (3) des deux localisations¹².

Afin d'accroître les chances de détecter une adénopathie intrathoracique, une caractéristique radiographique courante de la TB pulmonaire primaire, il est recommandé de procéder à une radiographie pulmonaire en incidence postéro-antérieure (PA) et de profil²⁶. Les lésions parenchymateuses peuvent être localisées n'importe où dans la maladie primaire, et elles sont généralement, mais pas toujours, localisées dans la région apicale dans la TB de réactivation¹³. Ce qui complique le suivi, c'est que parfois les anomalies à la radiographie chez les enfants s'aggravent à court terme durant le traitement avant qu'on observe une amélioration⁷. Habituellement, une certaine réponse au traitement s'observe au bout de 2 mois, mais même à la fin d'un traitement satisfaisant, l'adénopathie peut ne pas se résorber complètement.

En règle générale, la tomodensitométrie (TDM) n'est pas recommandée à moins qu'on ait des doutes au sujet de l'anomalie révélée par le cliché sans préparation et qu'on ait besoin d'une meilleure définition de l'image²⁷. Le risque radiologique que pose la TDM chez les enfants a récemment fait l'objet d'études²⁸.

La TDM et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent grandement faciliter l'évaluation des cas suspects de TB active du SNC ou de TB ostéo-articulaire²⁹⁻³¹. La TDM peut aussi faciliter l'évaluation d'autres localisations de la maladie, comme les ganglions lymphatiques intrathoraciques ou extrathoraciques, le péricarde et le péritoine.

Analyses de produits d'aspiration gastrique, des expectorations provoquées et tests d'amplification des acides nucléiques

Il faut rechercher des mycobactéries pour confirmer un diagnostic de TB chez l'enfant lorsque : 1) on ne peut obtenir un isolat provenant du cas source; 2) le cas source présente une TB pharmacorésistante; 3) l'enfant est immunodéprimé; ou 4) l'enfant est atteint d'une TB extrapulmonaire³². La confirmation mycobactériologique des autres cas est souhaitable, mais moins essentielle. L'examen des produits d'aspiration gastrique (tableau 2) a toujours été la méthode diagnostique de choix employée auprès des jeunes enfants incapables de produire des expectorations⁷⁻⁹. Le rendement des examens de produits d'aspiration gastrique chez les nourrissons peut atteindre 75 %³³. Le prélèvement de produits d'aspiration gastrique nécessite généralement l'hospitalisation de

l'enfant, mais l'intervention a été pratiquée avec succès en consultation externe³⁴. Un rapport récent indique que l'induction de l'expectoration peut être efficace chez les jeunes enfants³⁵. L'association expectorations provoquées et produits d'aspiration gastrique a permis de détecter la présence du micro-organisme dans 90 % des cas³⁶. Chez les enfants plus vieux ou les adolescents, l'induction de l'expectoration est préférable à la bronchoscopie³⁷.

Les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) servent à confirmer le diagnostic des cas de TB respiratoire à frottis positif pour les BAAR. Leur capacité d'améliorer la sensibilité des examens de produits d'aspiration gastrique a été décevante^{27,38,39}. Les TAN pratiqués à partir de liquide céphalo-rachidien sont très spécifiques (aident à confirmer le diagnostic) mais ils ne sont pas sensibles (pas très utiles pour l'exclusion du diagnostic) dans les cas de méningite tuberculeuse⁴⁰.

Tableau 2
L'aspiration gastrique : quelques conseils*†

<ul style="list-style-type: none"> • Pendant le sommeil, le mécanisme mucociliaire de l'appareil respiratoire renvoie le mucus, qui peut contenir des bactéries tuberculeuses, dans la bouche. Cette substance est avalée et peut renfermer des organismes, surtout si l'estomac n'a pas été vidé.
<ul style="list-style-type: none"> • Les produits d'aspiration sont prélevés après au moins 6 heures de sommeil, et avant que l'estomac ne soit vidé.
<ul style="list-style-type: none"> • Le patient devrait s'abstenir de boire ou de manger pendant la nuit pour empêcher l'estomac de se vider. Il devrait aussi éviter de s'exposer à tout contact olfactif ou visuel avec les aliments, ce qui pourrait favoriser la vidange gastrique. Le moment idéal du prélèvement est le moment du réveil.
<ul style="list-style-type: none"> • Aspirer d'abord le contenu de l'estomac. Instiller ensuite au plus 50 mL d'eau stérile distillée (p. ex. celle qui est utilisée dans les préparations pour nourrissons). Aspirer de nouveau et ajouter le produit aspiré au premier prélèvement.
<ul style="list-style-type: none"> • Le liquide doit être ajusté pour obtenir un pH neutre dans les 4 heures qui suivent le prélèvement, en raison des effets indésirables de l'acide sur les mycobactéries. Si cet ajustement ne peut être fait dans les 4 heures, le liquide doit être placé dans un contenant qui renferme 100 mg de carbonate de sodium.

* Nos remerciements à Ann Loeffler, Oregon Health Sciences University

† Voir aussi : <http://www.nationaltbcenter.edu/>

Traitement de la TB active

Une approche fondée sur le concept d'équipe joue un rôle très utile dans l'évaluation et le traitement d'enfants atteints de TB active. L'équipe peut comprendre des médecins et des infirmières cliniciennes, des infirmières hygiénistes, un travailleur social et un interprète. Elle doit toujours inclure un spécialiste de la TB pédiatrique, des membres du personnel infirmier et du personnel de soutien des services de santé publique. Le traitement vise à réduire la morbidité et la mortalité, à interrompre la transmission, à prévenir la pharmacorésistance et à obtenir une guérison durable. L'interruption de la transmission et la prévention de la pharmacorésistance sont des questions qui se posent avec moins d'acuité chez les jeunes enfants atteints de la forme paucibacillaire de la maladie.

Les médicaments utilisés dans le traitement de la TB de l'enfant, leurs doses et leurs effets secondaires sont indiqués dans le tableau 3. Une question qui se pose

couramment consiste à savoir si l'éthambutol (EMB), médicament de première intention, peut être administré en toute sécurité à des enfants. L'EMB peut entraîner une névrite rétrobulbaire, un effet secondaire proportionnel à la dose et tributaire de la fonction rénale, qui se manifeste par une baisse de l'acuité visuelle ou une diminution de la capacité de distinguer le rouge du vert. L'effet indésirable se résorbe généralement à l'arrêt du traitement. Il est recommandé de surveiller chaque mois la vision des enfants plus vieux et des adultes^{39,41}. Des lignes directrices antérieures ont découragé l'usage de l'EMB ou recommandé la prudence lorsqu'il est employé chez les jeunes enfants qui ne peuvent verbaliser les symptômes de la névrite optique. Deux recensions ont maintenant été publiées, mais aucune n'a détecté d'effet toxique sur le nerf optique des jeunes enfants^{42,43}. Lorsqu'il est impossible de surveiller les effets toxiques chez un enfant et qu'il n'existe pas de médicament de rechange plus efficace ou plus sûr, une dose de 15 mg/kg d'éthambutol par jour est acceptable et est associée à un faible risque de névrite optique. Une étude pharmacocinétique récente semble indiquer que les concentrations de médicament sont parfois sous-thérapeutiques à cette dose en raison de l'absorption lente et incomplète de l'EMB chez les jeunes enfants⁴⁴. Dans les situations où l'éthambutol est la pierre angulaire du traitement, p. ex. dans le cas des souches résistantes à l'INH ou à la rifampicine, une dose de 20 mg/kg peut être envisagée après examen approprié des risques et des avantages. Le taux sérique de créatine de base devrait être mesuré afin d'écartier une atteinte rénale occulte avant ou au moment de mettre en route le traitement. De nombreux jeunes enfants peuvent être testés au moyen des planches pseudo-isochromatiques pour la perception des couleurs; ce test devrait être jumelé à un examen de l'acuité visuelle lors de chaque consultation mensuelle.

Comme il est plus difficile d'isoler *M. tuberculosis* chez un enfant atteint de TB pulmonaire que chez un adulte, il est souvent nécessaire, pour le choix des médicaments destinés à l'enfant, de se fier aux résultats de cultures et d'épreuves de sensibilité aux médicaments réalisées à partir d'échantillons prélevés chez la personne présumée être la source de l'infection observée chez l'enfant. Si on soupçonne une pharmacorésistance chez un enfant ou si on ne peut obtenir un isolat du cas source, il faut envisager d'isoler des organismes au moyen de trois prélèvements de produits d'aspiration gastrique faits tôt le matin, ou par induction de l'expectoration, lavage bronchique, biopsie tissulaire ou au moyen de tout autre prélèvement, selon le cas²⁵. Le traitement devrait être amorcé rapidement chez chaque enfant qui, selon la définition de cas clinique ou des analyses en laboratoire, est considéré comme atteint de TB active⁴¹.

D'après les lignes directrices relatives au traitement de l'American Thoracic Society/des U.S. Centers for Disease Control and Prevention/de l'Infectious Diseases Society of America⁴¹: [TRADUCTION] « Plusieurs études contrôlées et études d'observation du traitement de six mois chez des enfants atteints d'une TB pulmonaire causée par des organismes sensibles ou présumés sensibles aux médicaments de première intention ont été publiées⁴⁵⁻⁵³. Il a été prouvé qu'un traitement de six mois par l'isoniazide (INH) et la rifampicine était efficace contre l'adénopathie hilairale et la tuberculose pulmonaire attribuables à des micro-organismes pharmacosensibles^{49,50}. Toutefois, la plupart des études sont fondées sur un traitement de 6 mois comportant l'administration quotidienne d'INH et de rifampicine, complété par le pyrazinamide pendant une période initiale de 2 semaines à 2 mois. Chez les cas connus ou présumés de maladie

pharmacosensible, cette association de trois médicaments affiche un taux de réussite supérieur à 95 % et un taux d'effets indésirables inférieur à 2 %. Deux études qui ont fait appel à un traitement bihebdomadaire ou trihebdomadaire dès le début ont donné des résultats concluants^{45,51} ». Les recommandations relatives au traitement de la TB de l'enfant sont fournies dans les tableaux 3 à 5 du chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse.

L'American Academy of Pediatrics recommande l'emploi d'un traitement antituberculeux empirique comportant l'administration de quatre médicaments chez les enfants qui vivent dans une région où l'on recense plus de 4 % de cas de résistance primaire à l'INH ou qui sont exposés à des adultes issus d'une région affichant un taux de résistance de plus de 4 %³². Cette recommandation s'applique à presque toutes les personnes nées à l'étranger qu'on soupçonne de souffrir d'une TB active au Canada. (Pour obtenir des renseignements sur la sensibilité aux antituberculeux, il suffit de consulter la publication *La tuberculose : La résistance aux antituberculeux au Canada*, <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>). L'American Thoracic Society recommande aussi de recourir à un régime empirique comportant l'administration de quatre médicaments chez les enfants qui présentent le profil suivant : (1) une TB pulmonaire du type généralement observé chez l'adulte, (2) une TB disséminée ou du SNC, (3) un séjour dans une région où les cas de pharmacorésistance sont nombreux, ou (4) des antécédents d'exposition à une personne présentant un risque de résistance (cas connu de TB pharmacorésistante, antécédents de traitement antituberculeux, résidence dans une région où le taux de prévalence de la pharmacorésistance est élevé ou réponse insatisfaisante au traitement). Selon l'American Thoracic Society, on peut recourir à un traitement initial qui fait appel à trois médicaments chez les autres enfants; au Canada, cela concerne une minorité restreinte de patients⁴¹.

En général, la dose des antituberculeux devrait être calculée selon le poids de l'enfant (voir le tableau 3). D'où l'importance de surveiller le poids corporel de l'enfant atteint de TB et d'ajuster la dose en cas de gain de poids⁵⁴.

Pour en savoir davantage sur le traitement des cas avérés ou suspects chez les enfants dont le profil de résistance est plus complexe, il suffit de consulter le chapitre 7, La tuberculose pharmacorésistante, la publication *Drug Resistant Tuberculosis A Survival Guide for Clinicians*, produite par le Francis J. Curry National Tuberculosis Center et les California Department of Health Services⁵⁵ ainsi que les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé pour les programmes de prise en charge de la TB pharmacorésistante⁵⁶. Il est fortement recommandé, dans de tels cas, de demander conseil à un médecin qui a de l'expérience dans la prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante.

Tableau 3
Médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose chez l'enfant

Médicament	Dose quotidienne**	*Dose intermittente bihebdomadaire**†	Formes posologiques existantes	Principales réactions indésirables
<i>Isoniazide</i>	10-15 mg/kg‡ (max. 300 mg)	20-30 mg/kg (max. 900 mg)	10 mg/mL suspension 100 mg, comprimé 300 mg, comprimé	<ul style="list-style-type: none"> • Légère élévation du taux d'enzymes hépatiques • Hépatite • Gastrite • Neuropathie périphérique (voir la pyridoxine ci dessous) • Hypersensibilité
<i>Rifampicine</i>	10-20 mg/kg (max. 600 mg)	10-20 mg/kg (max. 600 mg)	10 mg/mL suspension (durée de conservation après reconstitution = 1 mois) 150 mg, capsule 300 mg, capsule 500 mg, comprimé sécable	<ul style="list-style-type: none"> • Coloration orangée des sécrétions • Vomissements • Hépatite • Syndrome grippal
<i>Pyrazinamide</i>	15-30 mg/kg (max. 2 g)	50 mg/kg (max. 4 g)	500 mg, comprimé sécable	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité • Hyperuricémie • Arthralgie
<i>Éthambutol</i>	15-20 mg/kg§ (max. 1 g) (voir note et texte)	50 mg/kg (max. 2,5 g)	100 mg, comprimé 400 mg, comprimé	<ul style="list-style-type: none"> • Névrite optique (accompagnée d'une baisse de l'acuité visuelle et de la capacité de distinguer le rouge du vert) • Troubles gastro-intestinaux
<i>Pyridoxine</i>	1 mg/kg p.o. (max. 25 mg)		25 et 50 mg, comprimés	<ul style="list-style-type: none"> • Rares • Sert à prévenir la neuropathie causée par l'INH chez les enfants qui ont une alimentation pauvre en produits laitiers et en viande, ceux qui présentent des carences nutritionnelles, ceux qui présentent une infection symptomatique par le VIH et les adolescentes qui sont enceintes ou qui allaitent

* Adaptation de Blumerg et coll.⁴¹.

** La dose selon le poids est calculée d'après le poids corporel idéal.

† Il ne faut prescrire des doses intermittentes que lorsqu'il est possible d'offrir une thérapie sous observation directe.

‡ L'hépatotoxicité est plus importante lorsque les doses d'INH sont supérieures à 10-15 mg/kg/jour

§ Dans le cas de l'éthambutol, une dose de 15 mg/kg/jour comporte un très faible risque de névrite optique, mais peut parfois aboutir à des concentrations sériques sous-thérapeutiques du médicament chez les jeunes enfants. Lorsque l'éthambutol constitue une partie très importante du traitement, on peut envisager une dose de 20 mg/kg après un examen des risques et avantages et moyennant une surveillance adéquate (voir texte). À une telle dose, l'éthambutol est bactériostatique, mais il aidera à prévenir l'apparition d'une résistance. À une forte dose (25 mg/kg/jour), l'éthambutol est bactéricide et sert parfois à traiter la TB phamacorésistante, mais le risque de névrite optique est plus élevé. Il est recommandé de consulter un expert dans ces circonstances.

On a recours aux corticostéroïdes comme traitement d'appoint lorsque la réaction inflammatoire tuberculeuse peut entraîner une complication, potentiellement mortelle. Les corticostéroïdes sont indiqués chez les enfants atteints de méningite tuberculeuse. Des études prospectives randomisées leur ont associé une diminution des taux de mortalité et une réduction des complications et des séquelles neurologiques ainsi que des troubles cognitifs. On peut envisager d'utiliser des corticostéroïdes chez des enfants qui présentent des épanchements pleuraux ou péricardiques (afin d'accélérer la réabsorption du liquide), une forme miliaire grave de la maladie (afin d'atténuer le bloc alvéolo-capillaire) et une maladie endobronchique (afin de combattre l'obstruction et l'atélectasie).

Il faut toujours utiliser les corticostéroïdes en association avec un traitement antituberculeux efficace et diminuer progressivement la dose sur plusieurs semaines pour éviter le phénomène de rebond. En général, on utilise de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisonne (dose maximale : 60 mg/jour) ou son équivalent, en réduisant progressivement la dose pendant une période de 6 à 8 semaines.

Le principal élément du traitement antituberculeux demeure l'ingestion proprement dite des médicaments. Or, chez les enfants, il est difficile de calculer la dose du médicament; la quantité de comprimés à prendre n'est pas nécessairement bien tolérée, et les formulations de médicaments existantes ne conviennent pas nécessairement aux enfants⁷. Seul l'isoniazide (INH) est offert sur le marché sous forme liquide. Ce produit provoque la diarrhée et des douleurs abdominales chez plus de la moitié des enfants, en raison de la charge osmotique du sorbitol dans lequel il est en suspension. L'INH broyé et ajouté à un liquide sucré est instable et doit être évité. L'INH broyé et ajouté à un véhicule à consistance semi-molle (comme une crème-dessert, des aliments pour bébés ou du yogourt) est acceptable et souvent bien toléré. La rifampicine est souvent mélangée à une suspension par le pharmacien. Cette suspension est généralement stable pendant au moins un mois. Elle est efficace, si l'on se fie à des observations empiriques non publiées. Au début du traitement, il faudrait informer les parents qu'il pourrait y avoir une période de tâtonnements de plusieurs semaines⁷.

L'observance thérapeutique est un problème qui se pose autant chez l'enfant que chez l'adulte (voir le tableau 4). Ce problème tient à de nombreux facteurs, notamment la difficulté de s'assurer que l'enfant ingère bien le médicament et la longueur du traitement. Pour optimiser les bienfaits thérapeutiques, il faudrait soumettre tous les enfants à une thérapie sous observation directe (TOD)³⁹. Il ne faudrait pas confier aux parents le soin de superviser une TOD. Chez la plupart des enfants, la réponse au traitement est évaluée au moyen d'un examen clinique et radiologique. Chez l'enfant, la perte de poids ou, phénomène plus fréquent, l'incapacité de prendre du poids normalement, est particulièrement inquiétante, et il s'agit souvent du premier, sinon du seul, signe d'échec du traitement⁵⁶.

Le régime thérapeutique utilisé contre la TB extrapulmonaire chez l'enfant est le même qui est employé contre la TB pulmonaire, sauf dans le cas de la TB du SNC, de la TB disséminée/miliaire et de la TB ostéo-articulaire, où la durée recommandée du traitement varie de 9 à 12 mois. On ne connaît pas le régime optimal qu'il convient d'adopter pour traiter la TB pulmonaire chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH. Selon l'American Academy of Pediatrics, le traitement initial devrait toujours comprendre au moins trois médicaments (INH, rifampicine et pyrazinamide, pour les 2 premiers mois), et la durée totale du traitement devrait être d'au moins 9 mois³².

Tableau 4
Amélioration des taux d'observance et d'achèvement du traitement⁷

• Utiliser les comprimés broyés dans un véhicule à consistance semi-molle pour éviter les troubles gastriques associés à la préparation liquide.
• Informer la famille que les premières semaines du traitement seront difficiles.
• Suivre le patient chaque mois et lui fournir seulement une provision d'un mois de médicaments à la fois.
• Fournir par écrit des renseignements sur la raison d'être du traitement, les symptômes de la TB et la toxicité du produit.
• Mettre sur pied une petite équipe dévouée et enthousiaste composée de membres du personnel administratif et infirmier et d'interprètes.
• Trouver des moyens d'encourager l'observance, par exemple demander à l'enfant de poser un collant sur le calendrier chaque fois qu'il prend sa dose de médicament.
• Veiller à ce que les heures de consultation soient commodes et les temps d'attente courts.
• Prévoir un mécanisme de suivi des patients qui ont raté leur rendez-vous.
• Féliciter la famille et l'enfant d'avoir bien suivi le traitement et respecté les rendez-vous.

Prise en charge des contacts

Le moyen le plus efficace de prévenir la TB de l'enfant consiste à évaluer et à traiter les enfants exposés à un adulte contagieux, source de l'infection. On rate souvent des occasions de prévenir des cas de TB chez l'enfant : p. ex. on tarde à signaler un cas source aux responsables locaux de la santé publique ou de la lutte antituberculeuse; on oublie un enfant lors de la recherche de contacts; on néglige de soumettre le cas source à une TOD malgré les signes d'une non-observance thérapeutique; on ne prend pas en note les détails relatifs à la stérilisation des cultures; enfin, on ne met pas en route un traitement préventif par l'INH ou un traitement contre l'ITL chez l'enfant et on ne s'assure pas que l'enfant a pris le médicament⁵⁷⁻⁶⁰.

Tous les enfants exposés doivent être repérés et classés par ordre de priorité selon leur risque d'infection et d'évolution vers la TB active⁶¹. Il faut rechercher des symptômes chez tous les enfants exposés et les soumettre à un TCT. Ceux de moins de 5 ans devraient aussi subir un examen physique et une radiographie pulmonaire. Les enfants de moins de 5 ans qui obtiennent un résultat négatif à un TCT et qui ne présentent aucun signe de TB active à l'examen ou à la radiographie devraient être invités à suivre un traitement préventif primaire pendant la période de latence sérologique afin d'empêcher l'apparition d'une TB active. En effet, après l'infection, le TCT peut prendre jusqu'à 8 semaines pour se positiver, période pendant laquelle l'ITL peut progresser vers la maladie active. Chez les enfants qu'on soupçonne d'avoir été infectés par une souche pharmacosensible, l'INH, pris soit quotidiennement soit deux fois par semaine sous observation directe, est recommandé. Le traitement peut être abandonné si, après une période de 8 semaines, le TCT de contrôle est négatif, l'enfant demeure asymptomatique et l'enfant est immunocompétent. Si l'enfant est un nourrisson, peut-être trop jeune pour produire la réaction d'hypersensibilité retardée nécessaire pour que l'on conclue à la positivité du TCT, il y a lieu de prolonger le traitement au-delà de la période de 8 semaines et jusqu'à ce que

l'enfant atteint l'âge d'au moins 6 mois⁶². Si le TCT de contrôle est positif, l'enfant devrait suivre un traitement de 9 mois par l'INH.

Si le premier TCT est positif (réaction ≥ 5 mm) et s'il n'existe aucun signe clinique ou radiographique de maladie, il est recommandé d'administrer un traitement préventif complet. Loeffler a proposé de nombreuses façons utiles d'améliorer les taux d'observance et d'achèvement du traitement (tableau 3)⁷. Il faut envisager sérieusement de recourir à la TOD auprès des enfants nouvellement infectés.

Lorsqu'un enfant nouvellement atteint d'une TB active est le cas index, il est très important d'entreprendre une recherche rétrospective des contacts, autrement dit de déployer des efforts énergiques en vue de trouver le cas source. Même si la plupart des cas sources se trouvent chez les contacts familiaux, adolescents ou adultes, de l'enfant, il est possible de trouver d'autres cas sources chez des contacts non familiaux, adolescents ou adultes, par exemple des gardiennes et des travailleurs des services de garde d'enfants. La caractérisation moléculaire des isolats de *M. tuberculosis* peut permettre l'identification de cas sources qui échappaient auparavant à la détection⁶³. Si l'enfant est hospitalisé, il est important de soumettre à un dépistage de la TB active les personnes qui lui rendent visite, adolescents ou adultes⁶⁴.

Tests ciblés et traitement de l'ITL

Il n'est pas indiqué de soumettre les enfants d'âge scolaire et les nourrissons à un dépistage universel. Les ressources doivent être affectées à l'administration de tests à des enfants à haut risque d'ITL ou chez qui l'ITL est très susceptible de progresser vers la TB active⁶⁵. Parmi ces derniers figurent : (1) les contacts d'un cas connu de TB, (2) les enfants soupçonnés de souffrir d'une TB active, (3) les enfants qui présentent des facteurs de risque connus associés à la progression de l'infection vers la maladie (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active), (4) les enfants qui voyagent ou vivent pendant 3 mois ou plus dans une zone où l'incidence de la TB est élevée, surtout s'ils prévoient avoir des contacts avec la population locale (voir le chapitre 13, La surveillance et le dépistage dans le cadre de la lutte antituberculeuse), et (5) les enfants venant d'un pays où le taux d'incidence de la TB est élevé et qui sont arrivés au Canada au cours des 2 années précédentes. Aux États-Unis, des questionnaires d'évaluation des risques ont été mis au point pour repérer les enfants qui présentent des facteurs de risque de TB et d'ITL et qui devraient passer un TCT⁶⁵⁻⁶⁹. Au Canada, un programme de dépistage de la TB en milieu scolaire associé à une recherche de cas connexe, visant les enfants récemment immigrés, a fait l'objet d'une évaluation qui a conclu à son efficacité⁷⁰.

En règle générale, il faudrait traiter l'ITL par l'INH, administré à une dose de 10 mg/kg/jour (dose maximale : 300 mg/jour) ou une dose de 20 à 30 mg/kg/deux fois par semaine sous observation directe (dose maximale : 900 mg/dose) pendant 9 mois, à moins que l'enfant ait été exposé à un cas source résistant à l'INH. L'exploration fonctionnelle hépatique courante n'est pas indiquée chez les enfants asymptomatiques qui ne présentent pas de maladie du foie sous-jacente et qui ne prennent pas d'autres médicaments hépatotoxiques. Il faudrait sensibiliser les familles à la nécessité d'être à l'affût des symptômes

d'hépatotoxicité et d'arrêter le traitement et de retourner à la clinique si les symptômes sont évocateurs d'une toxicité médicamenteuse. L'absence de lien avec d'autres symptômes viraux et d'amélioration après quelques jours devrait évoquer la possibilité d'une hépatotoxicité au lieu d'une affection intercurrente. L'ictère est souvent précédé d'un état de malaise et de nausées pendant quelques jours ou quelques semaines. Les enfants devraient être suivis à la clinique une fois par mois et être interrogés sur les symptômes de toxicité ainsi que sur les symptômes de TB active, sur l'observance thérapeutique et sur les résultats de tests cutanés subis par les membres de leur famille et d'autres contacts.

Si le cas source est résistant à l'INH et s'il y a des raisons épidémiologiques de soupçonner que l'enfant est infecté par une souche résistante à l'INH, le médicament de choix est la rifampicine, prise quotidiennement à une dose de 10 à 20 mg/kg/jour (dose maximale : 600 mg/jour) pendant 4 mois⁵⁷. Les lignes directrices américaines recommandent l'administration quotidienne de rifampicine pendant 6 mois⁶⁵, mais cette recommandation s'appuie sur des observations limitées chez des adolescents et des jeunes adultes de 15 à 23 ans⁷¹. Les enfants qui prennent des antiépileptiques et soit l'INH soit la rifampicine devraient être suivis de près puisque les deux médicaments peuvent influencer sur le métabolisme et les concentrations sériques des antiépileptiques⁴¹.

Les enfants considérés comme infectés par une souche multirésistante de *M. tuberculosis* devraient être adressés à un spécialiste de la TB (consulter également le chapitre 7, La tuberculose pharmacorésistante).

Prise en charge du nouveau-né exposé à la TB

Principes de base :

- La TB non traitée comporte beaucoup plus de risque pour la femme enceinte et son fœtus que le traitement de la maladie.
- L'administration d'antituberculeux majeurs ne justifie pas une interruption de la grossesse. Si l'on a recours à des antituberculeux mineurs, il y a lieu de demander l'avis d'un spécialiste de la TB.
- Les femmes qui prennent des antituberculeux majeurs, dont l'INH et la rifampicine, peuvent continuer d'allaiter. Les concentrations du médicament dans le lait maternel ne suffisent pas à assurer la protection du fœtus. Il faudrait donner un supplément de pyridoxine (vitamine B₆) à la mère qui allaite et qui prend de l'INH ainsi qu'à son nourrisson.

Les nourrissons dont la mère est soupçonnée d'être atteinte de la TB doivent être pris en charge selon le classement de l'infection maternelle :

Mère atteinte d'une ITL et ne présentant aucune anomalie à la radiographie pulmonaire

- Aucun examen ni traitement spéciaux du nouveau-né ne doivent être entrepris. Il faudrait toutefois soumettre les contacts familiaux à un dépistage de la TB active.
- Il n'est pas nécessaire de séparer la mère du nouveau-né.

- La mère pourrait bénéficier d'un traitement préventif si elle est infectée ou co-infectée par le VIH depuis peu.
- Les mères qui ne sont pas co-infectées par le VIH peuvent allaiter lorsqu'elles prennent des anti-tuberculeux majeurs.

Mère présentant une anomalie à la radiographie pulmonaire évocatrice de la TB active

- Il s'agit de séparer le nourrisson jusqu'à ce qu'il soit établi que la mère ne souffre pas d'une TB pulmonaire infectieuse, et de suivre le protocole exposé ci-dessous.

Mère présentant une anomalie à la radiographie pulmonaire mais aucun signe de TB active

- Si l'anomalie à la radiographie pulmonaire est jugée consécutive à une ancienne TB guérie et si la mère n'a pas été traitée auparavant, il faut encourager fortement la mère à suivre un traitement préventif. On peut recourir à l'induction de l'expectoration pour évaluer la mère.
- Il s'agit d'assurer un suivi auprès du nourrisson en le soumettant à un TCT de contrôle à l'âge de 3 et de 6 mois. En cas de doute au sujet du statut de la mère, il faut administrer un traitement préventif au nourrisson.

Mère ou contact familial présentant des signes cliniques ou radiologiques d'une TB infectieuse au moment ou à l'approche de l'accouchement

- Si la mère est atteinte de TB, il convient de soumettre des prélèvements placentaires à des examens histologiques et à une culture. Il faut tenter de faire subir à la mère un examen sérologique de détection du VIH, si ce n'est déjà fait.
- Il faut séparer la mère du nourrisson jusqu'à ce que la mère soit bien traitée et ne soit plus contagieuse.
- Il faut évaluer le nourrisson pour déterminer l'éventuelle présence d'une TB congénitale : radiographie pulmonaire, aspiration gastrique, échographie abdominale, ponction lombaire, TCT.
- En cas de TB congénitale, on mettra en route rapidement le traitement au moyen du régime approprié.
- Si la possibilité d'une TB congénitale est écartée, il faut amorcer un traitement contre l'ITL jusqu'à ce que le nourrisson atteigne l'âge d'au moins 3 mois, et administrer de nouveau le TCT. Si le test cutané est positif, il y a lieu de réévaluer le nourrisson afin de déterminer l'éventuelle présence d'une TB active. Si la maladie est absente, il faut administrer une cure complète contre l'ITL en se basant sur la sensibilité de la souche index.
- Si le résultat au TCT est négatif après 3 mois chez le nourrisson qui reçoit de l'INH, il faut poursuivre le traitement par l'INH et administrer

de nouveau le TCT après 6 mois. Si le résultat est alors positif, on prolongera encore de 3 mois le traitement par l'INH; s'il est négatif, on arrêtera le traitement.

Conclusions

La TB demeure une maladie importante dans la population infantile canadienne. Même s'il est urgent (et qu'on ait promis) d'améliorer le test de détection de l'ITL, les travailleurs de la santé canadiens devraient recourir aux tests qui existent (actuellement, le TCT) chez les enfants à risque élevé d'infection, tant pour protéger ces enfants maintenant que pour leur éviter de devenir la prochaine génération d'adultes atteints de TB infectieuse. Le traitement de la TB chez l'enfant implique un travail d'équipe et devrait tenir compte de la possibilité d'une pharmacorésistance. En dernière analyse, l'élimination de la TB de l'enfant au Canada passe par la lutte antituberculeuse à l'échelle mondiale. Nous devrions tous trouver des moyens de participer à cet effort international. Ce faisant, nous servirons aussi les intérêts de la génération actuelle et future d'enfants canadiens⁶⁵.

Références

1. Agence de la santé publique du Canada. La tuberculose chez l'enfant au Canada. *RMTC* 2003; 29; 139-142.
2. Agence de la santé publique du Canada. La tuberculose au Canada 2004. Ottawa (Canada) : Agence de la santé publique du Canada, 2007.
3. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8(5):636-647.
4. Donald PR. Childhood tuberculosis: Out of control? *Curr Opin Pulm Med.* 2002; 8(3):178-182.
5. Iademarco MF, Castro KG. Epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Infect.* 2003; 18(4):225-240.
6. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. world health organization-international union against tuberculosis and lung disease working group on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. *N Engl J Med.* 2001; 344(17):1294-1303.
7. Loeffler AM. Pediatric tuberculosis. *Semin Respir Infect.* 2003; 18(4):272-291.
8. Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med.* 2005; 26(2):295-312, vii.
9. Mandalakas AM, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005; 16(2):93-104.
10. Starke JE. Tuberculosis in infants and children. In: Schlossberg D ed. *Tuberculosis and Non Tuberculous Mycobacterial Infections*, 4th Ed, Philadelphia W.B. Saunders Co, 1999: 303-324.

11. Iseman MD, ed. Immunity and pathogenesis. In: *A Clinician's Guide to Tuberculosis*. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:63-96.
12. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2004; 34(11):886-894.
13. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: A critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8(4):392-402.
14. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice: Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2002; 347(23):1860-1866.
15. Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: Increased need for better methods. *Emerg Infect Dis*. 1995; 1(4):115-123.
16. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. Childhood pulmonary tuberculosis: Old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:1078-1090.
17. Nemir RL, Krasinski K. Tuberculosis in children and adolescents in the 1980s. *Pediatr Infect Dis J*. 1988; 7(6):375-379..
18. Kam A, Kitai I, Malloy, et al. *Adolescent Tuberculosis: Multi-focal involvement and delay in diagnosis. A 5-year experience from the Hospital for Sick Children, Toronto, Canada*. Abstracts of the 9th Annual Meeting, IUALTD North American Region, Vancouver, Canada Feb 23-26 2005.
19. Schaaf HS, Gie RP, Beyers N, et al. Tuberculosis in infants less than 3 months of age. *Arch Dis Child*. 1993; 69(3):371-374.
20. Gurkan F, Bosnak M, Dikici B, et al. Miliary tuberculosis in children: A clinical review. *Scand J Infect Dis*. 1998; 30(4):359-362.
21. Chan SP, Birnbaum J, Rao M, et al. Clinical manifestation and outcome of tuberculosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15(5):443-447.
22. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4(12):761-776.
23. Lewinsohn DA, Gennaro ML, Scholvinck L, Lewinsohn DM. Tuberculosis immunology in children: Diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8(5):658-674.
24. Swingler GH, du Toit G, Andonikou S, et al. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2005; 90:1153-1156.
25. Yip D, Bhargava R, Yao Y, et al. The epidemiology and case characteristics of pediatric tuberculosis in Alberta (1990-2004) *Can J Public Health*. 2007;98:276-80.

26. Smuts NA, Beyers N, Gie RP, et al. Value of the lateral chest radiograph in tuberculosis in children. *Pediatr Radiol*. 1994; 24(7):478-480.
27. Neu N, Saiman L, San Gabriel P, et al. Diagnosis of pediatric tuberculosis in the modern era. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18(2):122-126.
28. Frush DP, Donnelly LF, Rosen NS. Computed tomography and radiation risks: What pediatric health care providers should know. *Pediatrics*. 2003; 112(4):951-957.
29. Gupta RK, Gupta S, Singh D, et al. MR imaging and angiography in tuberculous meningitis. *Neuroradiology*. 1994; 36(2):87-92.
30. Griffith JF, Kumta SM, Leung PC, et al. Imaging of musculoskeletal tuberculosis: A new look at an old disease. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; (398)(398):32-39.
31. Teo HE, Peh WC. Skeletal tuberculosis in children. *Pediatr Radiol*. 2004; 34(11):853-860..
32. Tuberculosis. In Pickering LK, ed. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed, Elk Grove Village, IL: *American Academy of Pediatrics*; 2003:642-660.
33. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics*. 1994; 94(1):1-7.
34. Lobato MN, Loeffler AM, Furst K, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in gastric aspirates collected from children: Hospitalization is not necessary. *Pediatrics*. 1998; 102(4):E40.
35. Giammona ST, Zelkowitz PS. Superheated nebulized saline and gastric lavage to obtain bacterial cultures in primary pulmonary tuberculosis in children. *Am J Dis Child*. 1969; 117(2):198-200.
36. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children : a prospective study. *Lancet*. 2005; 365 :130-134.
37. 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 Pt 1):1570-1574.
38. Delacourt C, Poveda JD, Chureau C, et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr*. 1995; 126(5 Pt 1):703-709.
39. Fauville-Dufaux M, Waelbroeck A, De Mol P, et al. Contribution of the polymerase chain reaction to the diagnosis of tuberculous infections in children. *Eur J Pediatr*. 1996; 155(2):106-111.
40. Pai M, Flores LL, Pai N, et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3(10):633-643.

41. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(4):603-662.
42. Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997; 1(1):12-15.
43. Graham SM, Daley HM, Banerjee A, Salaniponi FM, Harries AD. Ethambutol in tuberculosis: Time to reconsider? *Arch Dis Child.* 1998; 79(3):274-278.
44. Zhu M, Burman WJ, Starke JR et al. Pharmacokinetics of ethambutol in children and adults with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Disease.* 2004;8:1360-67.
45. Te Water Naude JM, Donald PR, Hussey GD, et al. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(5):405-410.
46. Tsakalidis D, Pratsidou P, Hitoglou-Makedou A, et al. Intensive short course chemotherapy for treatment of Greek children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11(12):1036-1042.
47. Kumar L, Dhand R, Singhi PD, et al. A randomized trial of fully intermittent vs. daily followed by intermittent short course chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9(11):802-806.
48. Biddulph J. Short course chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9(11):794-801.
49. Reis FJ, Bedran MB, Moura JA, et al. Six-month isoniazid-rifampin treatment for pulmonary tuberculosis in children. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142(5):996-999.
50. Jacobs RF, Abernathy RS. The treatment of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis.* 1985; 4(5):513-517.
51. Varudkar BL. Short course chemotherapy for tuberculosis in children. *Indian J Pediatr.* 1985; 52(419):593-597.
52. Ibanez Quevedo S, Ross Bravo G. A short 6-month period of drug therapy in childhood pulmonary tuberculosis (preliminary report). *Rev Chil Pediatr.* 1980; 51(4):249-252.
53. Al-Dossary FS, Ong LT, Correa AG, et al. Treatment of childhood tuberculosis with a six month directly observed regimen of only two weeks of daily therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21(2):91-97.
54. Loebstein R, Koren G. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. *Pediatric Review.* 1998; 19(12): 423-428.

55. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004: Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, 108-17.
56. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (WHO/htm/tb/2006.361) Geneva: World Health Organization, 2005.
57. Lobato MN, Mohle-Boetani JC, Royce SE. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children younger than five years of age. *Pediatrics*. 2000; 106(6):E75.
58. Nolan RJ, Jr. Childhood tuberculosis in North Carolina: A study of the opportunities for intervention in the transmission of tuberculosis to children. *Am J Public Health*. 1986; 76(1):26-30.
59. Mehta JB, Bentley S. Prevention of tuberculosis in children: Missed opportunities. *Am J Prev Med*. 1992; 8(5):283-286.
60. Kimerling ME, Vaughn ES, Dunlap NE. Childhood tuberculosis in Alabama: Epidemiology of disease and indicators of program effectiveness, 1983 to 1993. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14(8):678-684.
61. CDC Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis and Guidelines for using Quantiferon-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR 2005; 54, No. RR-15: 1-55.
62. Interactive Core Curriculum on Tuberculosis: What the Physician Should Know. Atlanta, GA: U.S. Centers for Disease Control and Prevention, 2004 [cited 2006 Mar 31]. Available from: <<http://www.cdc.gov/tb/webcourses/corecurr/index.htm>>.
63. Wootton SH, Gonzalez BE, Pawlak R, et al. Epidemiology of pediatric tuberculosis using traditional and molecular techniques. *Pediatrics*. 2005; 116:1141-47.
64. Munoz FM, Ong LT, Seavy D, et al. 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.
65. CDC. Controlling Tuberculosis in the United States: Recommendations from the ATB/CDC/IDSA. MMWR 2005; 54(RR12):1-110.
66. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114:117-1201.
67. Froehlich H, Ackerson LM, Morozumi PA, Pediatric Tuberculosis Study Group of Kaiser Permanente, Northern California. Targeted testing of children for tuberculosis: Validation of a risk assessment questionnaire. *Pediatrics*. 2001; 107(4):E54.

68. Saiman L, San Gabriel P, Schulte J, et al. Risk factors for latent tuberculosis infection among children in New York City. *Pediatrics*. 2001; 107(5):999-1003.
69. Ozuah PO, Ozuah TP, Stein RE, et al. Evaluation of a risk assessment questionnaire used to target tuberculin skin testing in children. *JAMA* 2001; 285(4):451-453.
70. Brassard P, Steensma C, Cadieux L, et al. Evaluation of a school-based tuberculosis screening program and associate investigation targeting recently immigrated children in a low-burden country. *Pediatrics*. 2006; 117:e148-e156.
71. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PL et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection. Experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:1735-1738.

La tuberculose et le virus de l'immuno-déficience humaine

Table des matières

Physiopathologie	220
Diagnostic de l'infection à VIH chez les patients tuberculeux	220
Diagnostic de l'infection tuberculeuse chez les sujets infectés par le VIH	221
Traitement de l'ITL	223
Diagnostic de la TB active	225
Traitement de la TB	226
Traitement antirétroviral chez les patients tuberculeux	227
Interactions médicamenteuses	227
Réactions paradoxales ou de reconstitution immunitaire	229
Moment où le TAR est mis en route	229
Monorésistance aux rifamycines	230
Bacille de Calmette-Guérin (BCG)	232
Lutte contre la transmission de la TB aux personnes infectées par le VIH	233
Activités de collaboration pour la TB et l'infection à VIH	233
Références	234

L'épidémie d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a eu des répercussions considérables sur les taux de tuberculose (TB) et la lutte antituberculeuse dans les populations où les deux infections sont répandues, tant dans les pays développés que dans les pays en développement. À l'échelle mondiale, la TB arrive au premier rang des causes de décès chez les personnes infectées par le VIH. Au Canada, la co-infection risque de devenir encore plus importante, en particulier chez les immigrants et les réfugiés provenant de pays où la TB et l'infection à VIH sont endémiques et chez les Autochtones.

Physiopathologie

L'effet immunologique du VIH se manifeste surtout sur l'immunité à médiation cellulaire, partie du système immunitaire qui joue le rôle le plus important dans la réponse de l'organisme contre *Mycobacterium tuberculosis*. Le déficit immunitaire provoqué par le VIH diminue la capacité de l'hôte de contenir le processus infectieux, notamment l'infection tuberculeuse latente (ITL), mais aussi une nouvelle infection ou une réinfection par *M. tuberculosis*. Il modifie également la réaction d'hypersensibilité retardée (HSR) qui intervient dans le test cutané à la tuberculine (TCT) de même que les caractéristiques cliniques et radiologiques de la TB, qui sont déterminées par la réponse de l'hôte. Bien que la TB puisse survenir à tout moment dans l'évolution de l'infection à VIH¹, le risque croît à mesure que l'immunodépression progresse et diminue chez les patients qui reçoivent un traitement antirétroviral (TAR) efficace^{2,3}. *M. tuberculosis* amplifie la réplication du VIH in vitro et la TB active peut accélérer la progression de l'infection à VIH.

Diagnostic de l'infection à VIH chez les patients tuberculeux

La prévalence de l'infection à VIH est beaucoup plus élevée chez les patients tuberculeux que dans la population générale. On ne connaissait le statut à l'égard du VIH que de 374 (23 %) des 1 613 cas de TB diagnostiqués au Canada en 2004. De ce nombre, 38 (10 %) étaient séropositifs. Ces données ne permettent pas de mesurer l'incidence de la co-infection à l'échelle nationale ni de définir des sous-groupes de patients tuberculeux qui courent un plus grand risque de souffrir d'une infection à VIH. Aussi, les patients atteints de TB constituent-ils un groupe hautement prioritaire pour la surveillance épidémiologique du VIH.

Les avantages que présente l'identification des cas d'infection à VIH non reconnus antérieurement sont considérables, notamment la possibilité pour les patients de bénéficier d'un TAR et la possibilité de prévenir les infections opportunistes et la transmission future du VIH. Un test de détection du VIH devrait être effectué au moins à une reprise entre la date du diagnostic de la TB et la fin du traitement à moins qu'une infection à VIH ait déjà été diagnostiquée. On se reportera à l'annexe G, Recommandations portant sur le dépistage et la prévention de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH et sur le dépistage du VIH chez les patients atteints de tuberculose et leurs contacts.

Points clés :

- ▶ On devrait encourager fortement tous les patients qui viennent de recevoir un diagnostic de TB à subir des tests sérologiques de détection du VIH après avoir été bien informés. **NIVEAU II**
- ▶ La recherche du VIH chez les contacts des patients souffrant d'une TB infectieuse devrait être envisagée si les contacts risquent d'être infectés par le VIH ou si le cas index de TB est co-infecté par le VIH.
- ▶ D'autres ressources documentaires concernant le VIH devraient être mises à la disposition des patients auxquels on a recommandé de subir un test de détection du VIH, de même que d'autres patients examinés dans le cadre des programmes de lutte contre la TB.

Diagnostic de l'infection tuberculeuse chez les sujets infectés par le VIH

L'infection à VIH est le facteur de risque de réactivation de l'ITL le plus puissant. Chez les personnes co-infectées par le VIH et le bacille tuberculeux, le risque annuel de développer une TB active peut atteindre 10 pour 100 personnes-années^{4,5}. Ainsi, la détection d'une ITL et la prise des mesures visant à prévenir le développement de la maladie active chez les personnes infectées sont-elles des préoccupations primordiales des programmes de lutte antituberculeuse. On consultera l'annexe Recommandations pour le dépistage et la prévention de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH et pour le dépistage du VIH chez les patients tuberculeux et leurs contacts.

Bien que sa sensibilité diminue parallèlement au nombre de lymphocytes CD4, le TCT demeure la méthode de référence pour le diagnostic de l'ITL. De nouveaux tests de libération d'interféron- γ basés sur une stimulation in vitro des lymphocytes du patient au moyen d'antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* semblent être plus spécifiques que le TCT⁶. Toutefois, on dispose de peu de renseignements sur la capacité de ces tests de prédire le développement d'une TB active, et l'expérience demeure limitée en ce qui concerne leur utilisation chez les patients immunodéprimés⁷.

Les patients infectés par le VIH semblent plus nombreux à souffrir d'une TB active sans présenter les caractéristiques cliniques ou radiologiques typiques, telles que la toux ou des anomalies à la radiographie pulmonaire⁸; d'où la nécessité, avant d'amorcer un traitement de l'ITL, d'adopter des mesures particulièrement rigoureuses en vue d'exclure la maladie active, notamment une culture des expectorations même en l'absence d'anomalies radiologiques. Chez les patients dont le nombre absolu de CD4 est inférieur à 50-100 x 10⁶/L, on peut envisager d'effectuer une hémoculture pour détecter des mycobactéries afin d'exclure une infection par le complexe *M. avium* (CMA), ce qui pourrait permettre d'identifier les patients occasionnels qui sont atteints d'une TB disséminée et dont les symptômes ne sont pas spécifiques.

Points clés :

- ▶ Chaque nouveau cas d'infection à VIH devrait subir une évaluation permettant de déterminer les antécédents de TB active ou toute exposition connue ou probable à la TB, notamment un contact étroit avec un cas contagieux ou le fait d'être originaire d'une collectivité présentant un taux élevé de TB, ainsi que les résultats de tout TCT antérieur. Il faudrait effectuer un examen physique et une radiographie pulmonaire et rechercher les signes d'une TB antérieure ou actuelle. **NIVEAU II**
- ▶ Sauf dans les cas où il y a des antécédents de TB active ou un TCT positif antérieur bien documenté, il faudrait faire subir à toute personne infectée par le VIH un TCT avec 5 unités de tuberculine purifiée et le faire lire après un délai de 48 à 72 heures par un travailleur de la santé qui a de l'expérience dans l'interprétation des TCT. **NIVEAU II**
- ▶ Une induration ≥ 5 mm au TCT devrait être considérée comme révélatrice d'une infection tuberculeuse chez les personnes infectées par le VIH. **NIVEAU III**
- ▶ Le test d'anergie n'est plus recommandé systématiquement. **NIVEAU I**
- ▶ Le TCT devrait être répété chaque année chez les patients qui courent un risque accru d'exposition continue à la TB. **NIVEAU III**
- ▶ On peut envisager de faire subir aux patients dont le TCT est négatif un nouveau test une fois qu'un TAR a été institué et qu'une reconstitution du système immunitaire est signalée par une augmentation du nombre de lymphocytes CD4. **NIVEAU III**
- ▶ Les patients infectés par le VIH qui obtiennent un résultat positif au TCT ou ont des antécédents bien documentés d'un tel résultat devraient subir un examen clinique, une radiographie pulmonaire et d'autres investigations jugées utiles d'après les résultats cliniques afin d'établir la présence d'une TB active. Même lorsque la radiographie pulmonaire est normale, il faudra obtenir des expectorations pour réaliser un frottis et une culture. **NIVEAU II**
- ▶ Si un test de libération d'interféron- γ est utilisé, on devrait tenir compte des résultats du TCT standard concomitant dans l'interprétation jusqu'à ce qu'on dispose de plus d'information. **NIVEAU III**

Traitement de l'ITL

Le traitement de l'ITL chez les personnes infectées par le VIH qui avaient obtenu un résultat positif au TCT a permis de réduire de façon importante le risque de TB active dans cinq des six études rapportées, mais on n'a pas réussi à clairement établir s'il diminuait la mortalité⁹⁻¹⁶. Le traitement d'une ITL soupçonnée chez les patients infectés par le VIH dont le TCT était négatif ou qui étaient anergiques n'a pas toujours donné des résultats bénéfiques^{11,17}. Les résultats de deux études semblent indiquer que la protection peut s'estomper dans les années suivant le traitement de l'ITL, peut-être par suite d'une réinfection dans les collectivités où le taux de transmission est élevé^{10,13}.

Points clés :

- ▶ Sauf dans les cas où il y a des preuves que le traitement de l'ITL a été mené à terme ou les antécédents de TB active sont bien documentés, on devrait vivement recommander que tous les patients infectés par le VIH qui ont présenté une réaction ≥ 5 mm au TCT subissent un traitement de l'ITL, peu importe leur âge ou leur vaccination antérieure par le BCG, après exclusion d'une TB active. **NIVEAU I**
- ▶ Les personnes infectées par le VIH qui auraient eu des contacts étroits récents avec un patient atteint d'une TB infectieuse devraient recevoir un traitement contre une ITL présumée, peu importe le résultat au TCT. **NIVEAU III**
- ▶ Dans chaque cas, de préférence après consultation d'un expert de la TB, il faudrait envisager de recommander un traitement préventif aux personnes infectées par le VIH ayant obtenu un résultat négatif au TCT que l'on croit à risque élevé d'ITL (p. ex. risque épidémiologique élevé d'exposition antérieure ou anomalies à la radiographie pulmonaire qui sont évocatrices d'une exposition à la TB dans le passé) et qui présentent un déficit immunitaire susceptible d'entraîner un résultat faussement négatif au TCT. **NIVEAU III**

Les taux d'achèvement du traitement préventif complet dans les programmes canadiens varient énormément¹⁸. De nombreuses personnes infectées par le VIH qui sont candidates à la chimioprophylaxie présentent souvent au moins une des caractéristiques associées à une mauvaise observance du traitement, telles que l'abus de substances ou l'absence de logement stable. Le traitement préventif sous observation directe, administré par exemple dans une clinique d'entretien à la méthadone ou par un travailleur communautaire, s'est révélé rentable et même économique dans diverses conditions^{19,20}.

Points clés :

- ▶ Quand le traitement de l'ITL est indiqué chez une personne infectée par le VIH, il faudrait envisager d'assurer la surveillance directe du traitement. **NIVEAU II**
- ▶ Dans la mesure du possible, il faudrait offrir un traitement préventif sous observation directe aux sujets chez qui l'on prévoit une mauvaise observance du traitement, notamment à cause de l'absence de logement stable ou de l'usage actif de substances, ou aux personnes qui ont des antécédents de non-observance d'un traitement. **NIVEAU II**
- ▶ Les régimes thérapeutiques bihebdomadaires doivent être administrés sous surveillance directe. **NIVEAU II**
- ▶ Il faudrait accorder une attention particulière à certains aspects pratiques qui peuvent améliorer l'observance, comme les heures d'ouverture de la clinique, les attitudes du personnel, les incitatifs et un suivi étroit. **NIVEAU II**

Bien que le traitement bihebdomadaire à l'isoniazide (INH) n'ait pas été comparé à la chimioprophylaxie quotidienne, il a été utilisé dans deux études^{10,13} et son efficacité thérapeutique serait en général comparable. Un traitement de 6 mois a une efficacité préventive établie mais plus faible qu'un traitement de 9 ou de 12 mois.

Deux études de la rifampicine et du pyrazinamide, l'une portant sur l'administration de doses quotidiennes et l'autre sur des doses bihebdomadaires pendant 2 mois aux personnes infectées par le VIH, ont montré que l'efficacité était comparable à l'administration d'INH pendant 6 mois^{10,12}. L'expérience subséquente de ce régime a mis en évidence un taux élevé d'hépatotoxicité grave²¹⁻²⁵. Cet effet peut être moins fréquent chez les sujets infectés par le VIH²⁶, mais l'on ne dispose pas d'une expérience suffisante pour recommander son utilisation dans une population donnée.

L'administration exclusive de rifampicine pendant 4 mois n'a pas été étudiée chez les patients infectés par le VIH mais peut être considérée comme une solution possible si le patient ne suit pas un traitement antirétroviral incompatible (voir Points clés suivants). Si l'on se fonde sur l'équivalence démontrée dans trois études thérapeutiques²⁷⁻²⁹, la rifabutine serait probablement tout aussi efficace que la rifampicine dans les régimes prophylactiques.

Points clés :

- ▶ Quand un traitement de l'ITL est indiqué chez une personne infectée par le VIH, le régime à suivre devrait être le même que celui recommandé pour les patients non infectés par le VIH :

- Auto-administration quotidienne d'INH pendant 9 mois. **NIVEAU I**

ou

- Administration bihebdomadaire d'INH sous observation directe pendant 9 mois. **NIVEAU II** (voir le chapitre 6, Le traitement de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active, pour connaître les posologies)
- L'administration quotidienne de rifampicine (ou de rifabutine) pendant 4 mois est une solution de rechange dans le cas des patients qui ne peuvent tolérer l'INH et de ceux qui sont infectés par une souche résistante à l'INH ou quand on croit qu'un traitement de courte durée améliorerait considérablement l'observance, à la condition que ce traitement soit compatible avec le régime antirétroviral du patient. **NIVEAU III**
- L'association rifampicine et pyrazinamide ne devrait pas en général être offerte, peu importe le statut sérologique du patient à l'égard du VIH. **NIVEAU II**
- Les personnes infectées par le VIH qui sont candidates à un traitement prophylactique mais qui ne le reçoivent pas pour une raison quelconque devraient faire l'objet d'un suivi clinique régulier. Il faudrait prendre en compte la TB dans le diagnostic différentiel et inclure des cultures mycobactériennes d'échantillons appropriés dans l'investigation d'une maladie inexplicée. **NIVEAU III**
- Lorsque le traitement de l'ITL est indiqué chez une femme enceinte infectée par le VIH, il devrait être mis en route dès qu'une maladie active a été exclue et ne devrait *pas* être reporté après l'accouchement. **NIVEAU III**

Diagnostic de la TB active

Le tableau clinique de la TB peut varier considérablement en présence d'une infection par le VIH. La TB extrapulmonaire est par exemple plus fréquente. Les ganglions lymphatiques sont la localisation la plus courante, mais l'on a également observé que la tuberculose pleurale, la péricardite tuberculeuse, la méningite tuberculeuse et la tuberculose intéressant plus d'une localisation sont toutes plus fréquentes chez les personnes infectées par le VIH que chez les patients non infectés.

Les caractéristiques radiologiques de la TB peuvent être modifiées ou absentes dans une proportion qui varie approximativement en fonction de l'importance du déficit immunitaire³⁰. La prédominance au niveau du lobe supérieur et la présence de cavernes sont plus rares alors que l'adénopathie hilare, les épanchements pleuraux, la maladie disséminée et une radiographie pulmonaire normale sont plus fréquents chez les personnes infectées par le VIH.

Le diagnostic en laboratoire peut être aussi influencé par la présence d'une infection à VIH. En effet, selon certaines études, le taux de positivité au frottis serait inférieur chez les personnes infectées par le VIH³¹. Les granulomes caractéristiques peuvent être absents ou différents à l'examen histologique des tissus³². La bactériémie à *M. tuberculosis*, qui est rare en l'absence d'une co-infection par le VIH, est assez fréquente aux stades avancés de l'infection à VIH, de sorte qu'une hémoculture peut être un instrument diagnostique utile dans ces cas³³. Une coloration des bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) dans les produits d'aspiration des ganglions lymphatiques est une méthode relativement sensible chez les patients co-infectés par le VIH qui présentent une lymphadénite tuberculeuse³⁴. L'infection par des mycobactéries non tuberculeuses est relativement fréquente dans les cas avancés d'infection à VIH; les techniques d'amplification par la polymérase peuvent permettre de confirmer ou d'exclure rapidement *M. tuberculosis* chez un patient présentant des BAAR dans son frottis d'expectoration ou en culture, ce qui a d'importantes répercussions sur le plan clinique et sur la santé publique.

Points clés :

- Les travailleurs de la santé qui sont appelés à dispenser des soins à des personnes infectées par le VIH devraient être à l'affût des signes de TB, en particulier dans les cas où il y a une probabilité épidémiologique accrue d'exposition récente ou passée à la TB, lorsqu'ils tentent de déterminer les causes de toute maladie inexplicée, en particulier une fièvre ou une maladie pulmonaire persistantes, même en l'absence de signes caractéristiques de la TB. NIVEAU II
- Un patient infecté par le VIH qui présente dans un échantillon respiratoire des BAAR devrait être pris en charge comme un cas suspect de TB jusqu'à ce qu'on détermine qu'il ne s'agit *pas* de *M. tuberculosis*.

Traitement de la TB

De nombreuses données tirées de l'expérience indiquent que les taux de guérison de la TB sont similaires chez les patients infectés et non infectés par le VIH si le régime thérapeutique administré est adéquat et comprend une rifamycine, si le micro-organisme est sensible aux antituberculeux majeurs et si l'on est sûr de l'observance du traitement³⁵⁻⁴². Toutefois, dans deux études d'observation récentes, les taux d'échec thérapeutique⁴³ et de rechute⁴⁴ étaient plus faibles chez les patients traités pendant 9 mois que chez ceux qui avaient reçu un traitement de plus courte durée.

Dans l'ensemble, les rechutes ont été un peu plus fréquentes dans certaines études chez les personnes infectées par le VIH que chez les personnes non infectées. Lorsque des techniques moléculaires ont été utilisées pour distinguer les rechutes des réinfections, les taux de rechute causée par la souche originale étaient similaires, alors que la réinfection par une nouvelle souche de *M. tuberculosis* était plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH dans les collectivités

affichant des taux élevés de transmission persistante⁴⁵. Deux études ont montré que la poursuite de la thérapie à l'INH (« prophylaxie secondaire ») à la fin du traitement type de la TB était associée à des taux plus faibles de rechute chez les patients infectés par le VIH, mais ce résultat peut être imputable à la prévention des réinfections dans une collectivité où le virus est répandu^{46,47}.

La mortalité est plus élevée chez les patients tuberculeux infectés par le VIH, en grande partie à cause d'autres affections liées au VIH plutôt que de la TB³⁸. Une polythérapie antirétrovirale semble avoir réduit le taux de mortalité des patients tuberculeux dont l'infection à VIH était à un stade avancé.

Plusieurs études ont laissé entendre que les personnes infectées par le VIH présentaient plus souvent des concentrations sériques inadéquates d'antituberculeux parce que l'absorption de ces agents était réduite⁴⁸⁻⁵¹ alors que d'autres études n'ont trouvé aucune différence entre les patients infectés et non infectés par le VIH^{52,53}. Ces incohérences peuvent être dues à des différences dans l'absorption des médicaments chez les patients africains et nord-américains atteints de TB. Dans l'étude la plus récente effectuée en Amérique du Nord, les patients tuberculeux infectés par le VIH qui recevaient de la rifampicine et de l'éthambutol présentaient fréquemment de faibles concentrations maximales des deux médicaments⁵⁴.

Les effets bénéfiques d'un traitement adjuvant aux corticostéroïdes sur l'activation immunitaire et le nombre de lymphocytes CD4 positifs ne semblaient pas compenser les risques d'événements indésirables chez les patients tuberculeux infectés par le VIH dont la fonction immunitaire était intacte⁵⁵.

Traitement antirétroviral chez les patients tuberculeux

La polythérapie antirétrovirale a entraîné une amélioration spectaculaire de l'issue de l'infection à VIH, qui s'est traduite par une baisse de 80 % de la mortalité liée au VIH dans certaines populations au Canada⁵⁶. Avant l'arrivée du TAR, les personnes infectées par le VIH dont le nombre de lymphocytes CD4 était $< 50 \times 10^6/L$ affichaient une mortalité, toutes causes confondues, de 7 décès pour 100 patients-mois⁵⁷. Les avantages cliniques et immunologiques du TAR peuvent se manifester très tôt après la mise en route du traitement⁵⁸.

Interactions médicamenteuses

Les médicaments antirétroviraux, en particulier ceux de la classe des inhibiteurs de protéase, mais aussi de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), ont des interactions importantes et parfois bidirectionnelles avec les antituberculeux de la famille des rifamycines, principalement par l'intermédiaire du système enzymatique du cytochrome P450 hépatique. Les interactions potentielles ou observées varient considérablement d'un médicament à l'autre à l'intérieur d'une même classe. On peut trouver des renseignements à jour sur cette question qui évolue rapidement à l'adresse suivante : http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm⁵⁹.

On n'a pas encore découvert d'interactions cliniquement importantes entre les antituberculeux et un des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (zidovu-

dine, didanosine, zalcitabine, stavudine, lamivudine, abacavir, emtricitabine ou ténofovir).

Les rifamycines, qui sont essentielles au succès du traitement de courte durée de la TB, sont les seuls antituberculeux à avoir des interactions cliniques importantes avec les antirétroviraux. On a observé des interactions plus faibles dans le cas de la rifabutine que dans celui de la rifapentine, laquelle interagit moins avec la rifampicine⁶⁰.

La rifampicine peut être utilisée en même temps que l'éfavirenz, un INNTI, bien que les concentrations d'éfavirenz puissent subir des réductions variables⁵⁸. Une dose standard d'éfavirenz de 600 mg par jour semblait être adéquate chez des patients thaïlandais dont le poids corporel était relativement faible⁶¹. Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux É.-U. recommandent de porter la dose d'éfavirenz à 800 mg/jour. La rifampicine peut également être employée avec une dose complète de ritonavir comme seul inhibiteur de protéase (mais ce régime est très mal toléré et il est maintenant rarement, voire jamais utilisé)⁶². On dispose de données limitées sur l'interaction de la rifampicine avec les inhibiteurs de protéase « potentialisés » par l'addition de lopinavir/ritonavir par exemple⁶³. L'usage de la rifampicine en association avec le saquinavir potentialisé par le ritonavir a été associé à une hépatotoxicité inacceptable dans une étude⁶⁴.

Un régime comprenant trois analogues nucléosidiques/nucléotidiques ne devrait pas être associé à des interactions importantes avec la rifampicine. Toutefois, l'association zidovudine, lamivudine et abacavir, le seul exemple bien étudié de triple régime nucléosidique, s'est révélé moins efficace que les régimes standard de TAR⁶⁵. Le traitement associant quatre inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse, la zidovudine, la lamivudine, l'abacavir (Trizivir) et le ténofovir, semble comparable dans les premières études⁶⁶ aux régimes standard de TAR et ne devrait pas entraîner des interactions médicamenteuses importantes.

Des données cinétiques⁶⁷ et l'expérience acquise auprès d'un petit nombre de patients semblent indiquer que la coadministration de rifampicine et de névirapine (INNTI) peut être acceptable⁶⁸.

On a signalé que la rifabutine peut remplacer la rifampicine dans le traitement de la TB²⁷⁻²⁹. Les concentrations de rifabutine sont plus ou moins augmentées par l'administration concomitante de différents inhibiteurs de protéase, la toxicité oculaire étant l'effet indésirable le plus souvent observé. La rifabutine, *à une dose adéquatement réduite*, peut être combinée à la plupart des inhibiteurs de protéase mais ne devrait pas être utilisée avec le saquinavir en raison des concentrations réduites de ce dernier. La dose de rifabutine doit être majorée lorsque celle-ci est utilisée en association avec l'éfavirenz^{69*}.

Les régimes ne comprenant pas de rifamycine, comme ceux à base d'INH, de pyrazinamide et de streptomycine, qui sont administrés pendant 9 mois ou plus, permettaient d'obtenir des taux de guérison initiaux élevés et des taux de rechute acceptables chez les patients non infectés par le VIH⁷⁰. L'efficacité de ces régimes chez les personnes infectées par le VIH n'a pas été étudiée et l'on a

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

observé qu'un régime ne contenant pas de rifamycine s'accompagne d'un taux de rechute plus élevé chez les Africains infectés par le VIH que chez ceux qui n'étaient pas porteurs de cette infection⁷¹.

Réactions paradoxales ou de reconstitution immunitaire

On reconnaît de plus en plus que des réactions paradoxales (maladie de la reconstitution immunitaire [RI] ou syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) peuvent survenir pendant le traitement de la TB à la suite de la mise en route d'un TAR efficace⁷². Au nombre de ces réactions peuvent figurer la fièvre et une détérioration clinique et radiologique au niveau des sièges atteints : hypertrophie des ganglions lymphatiques, aggravation des infiltrats pulmonaires, exacerbation des changements inflammatoires dans d'autres localisations; ces réactions peuvent être graves⁷³⁻⁷⁵. Ce phénomène a été décrit chez une proportion pouvant atteindre 36 % des patients recevant les deux traitements⁷⁶. Presque tous les patients touchés présentaient au départ un petit nombre de lymphocytes CD4⁷⁵⁻⁷⁷. Ces réactions sont apparues entre 2 et 40 jours après la mise en route du TAR^{75,76}. Les réactions paradoxales peuvent se produire même lorsque le TAR est amorcé plus de 2 mois après le début du traitement de la TB⁷⁸, mais le risque peut être plus élevé lorsque le TAR est entrepris plus tôt. Il est souvent difficile de diagnostiquer ces réactions et il faut exclure les autres causes possibles de ces signes cliniques observés. Si la réaction est assez grave pour justifier un traitement, les corticostéroïdes tels que la prednisone à des doses d'environ 1 mg/kg de poids corporel sont habituellement efficaces. La plupart des patients ont été traités avec succès sans interruption du TAR.

Moment où le TAR est mis en route

Chez le patient infecté par le VIH qui souffre d'une TB active, l'établissement d'un traitement efficace de la TB est presque toujours la priorité la plus pressante. La forte probabilité d'effets indésirables, attribuables soit aux antituberculeux ou aux antirétroviraux, pourrait empêcher la mise en route de la thérapie antituberculeuse si les deux traitements sont amorcés simultanément. Par ailleurs, un retard indu dans la mise en route d'un TAR efficace pourrait entraîner un risque important de décès lié au VIH chez les patients dont la maladie est avancée. On ignore quel est le moment optimal pour commencer le TAR chez le patient traité aux antituberculeux.

Au terme d'une étude d'observation récente portant sur 188 patients, les auteurs ont recommandé d'entreprendre le TAR 2 semaines après le début du traitement antituberculeux chez les patients dont le nombre de lymphocytes CD4 est $< 100 \times 10^6/L$, 2 mois après le traitement de la TB si le nombre de lymphocytes CD4 était $> 100 \times 10^6/L$ ⁷⁹. Une analyse décisionnelle en est venue à la conclusion que l'issue du traitement était meilleure si le TAR était amorcé tôt suivant toutes sortes d'hypothèses et pour différents nombres de lymphocytes CD4 au départ⁸⁰. Les CDC recommandent que l'intervalle soit personnalisé et proposent 4 à 8 semaines comme intervalle habituel⁸¹.

Vu la possible réduction de l'absorption des médicaments, le risque d'interactions médicamenteuses complexes et mal comprises et finalement les conséquences

graves (échec thérapeutique, résistance aux médicaments) d'un traitement inadéquat de l'une ou l'autre infection, la surveillance pharmacothérapeutique des concentrations d'antituberculeux⁸² ou d'antirétroviraux peut aider à la prise en charge de certains patients, en particulier lorsque la réponse au traitement est plus faible que prévue ou lorsque les traitements choisis pour un patient donné n'ont pas été bien étudiés⁸³.

Monorésistance aux rifamycines

Le développement d'une monorésistance acquise à la rifampicine a été observé durant le traitement de la TB chez des patients infectés par le VIH dans une étude sur le régime hebdomadaire à base d'INH et de rifapentine (non disponible au Canada) et sur le régime bihebdomadaire à base de rifampicine. Lorsque les rifamycines à longue durée d'action (rifabutine et rifapentine) étaient utilisées, le risque de résistance a été attribué à de faibles concentrations sériques d'INH^{84,85}. Pour le régime à base de rifampicine comme pour celui à base de rifabutine, le risque semble être plus important chez les patients qui présentent un petit nombre de CD4 et chez ceux qui reçoivent une thérapie bihebdomadaire intermittente durant la phase initiale du traitement. Les CDC recommandent que les patients infectés par le VIH dont le nombre de CD4 est $< 100 \times 10^6/L$ et qui sont traités au moyen d'une rifamycine reçoivent une dose du médicament chaque jour ou à tout le moins trois fois par semaine^{85,86}. La rifapentine n'est plus recommandée aux États-Unis pour les patients tuberculeux séropositifs à l'égard du VIH.

Les personnes infectées par le VIH courent un risque accru de neuropathie attribuable au VIH ou au TAR et peuvent être plus susceptibles de souffrir d'une neuropathie associée à l'INH.

Points clés :

- Le traitement de la TB chez les personnes infectées par le VIH devrait être dirigé par un médecin qui possède une expertise dans la prise en charge des deux maladies ou en étroite collaboration avec un médecin expert dans le traitement de l'infection à VIH et devrait se conformer aux données les plus récentes concernant les interactions médicamenteuses. Prière de consulter http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm⁵⁹. **NIVEAU II**
- Les considérations relatives au TAR ne devraient pas retarder la mise en route du traitement antituberculeux dès qu'un diagnostic est posé. **NIVEAU II**
- Un régime standard comprenant une rifamycine (rifampicine ou rifabutine) devrait être utilisé à moins que le micro-organisme soit résistant aux rifamycines ou que le patient ne les tolère pas. **NIVEAU I**
- Il faudrait offrir une thérapie sous observation directe lorsque c'est possible et adopter d'autres mesures pour améliorer l'observance du traitement. **NIVEAU II**

- ▶ Un régime standard comprenant de l'INH et de la rifampicine pendant 6 mois et de la pyrazinamide pendant 2 mois peut être considéré comme un traitement adéquat chez un patient infecté par le VIH lorsque le micro-organisme est totalement sensible, que le patient observe bien le traitement et que la réponse clinique et microbiologique est satisfaisante. **NIVEAU I**
- ▶ Si des cavernes sont visibles à la radiographie pulmonaire et s'il y a des signes de réponse retardée au traitement, tels qu'une culture positive après 2 mois, le traitement devrait être poursuivi pendant 9 mois en tout. **NIVEAU II** Une cure de 9 mois devrait également être envisagée chez les patients positifs pour le VIH qui présentent soit des cavernes à la radiographie pulmonaire soit une réponse retardée au traitement, bien que les données à cet égard ne soient pas très probantes.
- ▶ Lorsqu'un traitement aux inhibiteurs de protéase incompatible avec l'emploi de rifampicine est jugé le plus approprié chez des patients, il faudrait remplacer la rifabutine à dose ajustée par de la rifampicine dans les régimes thérapeutiques standard. La rifampicine devrait être remplacée par la rifabutine 2 semaines avant le début du TAR pour s'assurer que l'induction des enzymes hépatiques est éliminée. **NIVEAU II**
- ▶ La rifapentine ne devrait être administrée à aucune personne infectée par le VIH. Un traitement bihebdomadaire à la rifampicine ou à la rifabutine ne devrait pas être non plus utilisée dans le cas des patients dont le nombre des lymphocytes CD4 est de $< 100 \times 10^6/L$. **NIVEAU II**
- ▶ Chez les patients qui reçoivent une polythérapie antirétrovirale efficace au moment du diagnostic de la TB, on devrait si possible poursuivre le même régime antirétroviral, la rifabutine étant remplacée par la rifampicine dans le traitement de la TB s'il y a lieu. **NIVEAU III**
- ▶ Chez les patients qui ne reçoivent pas un TAR au moment où la thérapie antituberculeuse est amorcée mais qui répondent à des critères stricts pour la mise en route d'un TAR⁸⁷ (c.-à-d. nombre absolu de lymphocytes CD4 ≤ 200), le TAR devrait être entrepris à un moment donné durant la cure d'antituberculeux mais pas en début de cure.
- ▶ Dans le cas de la plupart des patients (sauf les femmes à risque d'être enceintes) qui suivent un traitement standard comprenant de la rifampicine et qui commencent une TAR pour la première fois, un régime à base d'efavirenz associant la zidovudine, l'abacavir ou le ténofovir à la lamivudine ou à l'émtricitabine (pour éviter les effets neurotoxiques synergiques potentiels de la stavudine ou de la didanosine) serait la première option à considérer. **NIVEAU II**

- ▶ On choisira au cas par cas le moment de mettre en route le TAR en fonction de certains facteurs comme le nombre de lymphocytes CD4 et le degré de tolérance des antituberculeux. L'intervalle entre le début du traitement de la TB et celui du TAR devrait habituellement être d'environ 2 à 8 semaines. NIVEAU III
- ▶ Une « réaction paradoxale » après le début du TAR devrait être soupçonnée en présence d'une fièvre et de signes localisés une fois qu'on a exclu d'autres causes possibles. Un traitement aux corticostéroïdes peut être envisagé, au besoin, pour traiter les effets de cette réaction. On ne devrait arrêter ni les antituberculeux ni le TAR à moins qu'on ne soupçonne fortement un effet secondaire d'un médicament par un mécanisme autre qu'une réaction paradoxale. NIVEAU II
- ▶ Chez les patients qui présentent une diarrhée chronique et une infection à VIH à un stade avancé ou chez qui l'on soupçonne qu'une interaction médicamenteuse abaisse les concentrations d'antituberculeux (en particulier si la réponse clinique ou bactériologique du patient au traitement antituberculeux est sous-optimale), il faudra envisager de mesurer les concentrations sériques d'antituberculeux une fois qu'on a écarté les autres causes possibles d'une mauvaise réponse, comme une résistance aux médicaments ou une piètre observance du traitement. NIVEAU III
- ▶ Lorsque la diminution de la charge virale n'est pas optimale à la suite d'un TAR, et après exclusion d'une mauvaise observance du traitement et d'une résistance aux antiviraux, et lorsqu'une interaction avec un antituberculeux est une explication possible, il peut être bon de surveiller les concentrations d'antirétroviraux. NIVEAU III
- ▶ Les patients dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à $200 \times 10^6/L$ devraient recevoir un traitement prophylactique contre la pneumocystose conformément aux lignes directrices actuelles⁸⁸. NIVEAU I
- ▶ Des suppléments de pyridoxine, avec ou sans autres vitamines, devraient être administrés aux patients tuberculeux infectés par le VIH qui reçoivent de l'INH, en particulier ceux qui peuvent souffrir de malnutrition. NIVEAU III

Bacille de Calmette-Guérin (BCG)

Le BCG peut provoquer une maladie disséminée chez les personnes qui présentent un déficit immunitaire, bien que de façon générale, les risques semblent limités chez les patients infectés par le VIH⁸⁹. Les estimations de l'efficacité protectrice du BCG chez les personnes non infectées par le VIH sont très variables et l'efficacité du vaccin n'a pas été étudiée chez les sujets séropositifs pour le VIH.

Point clé :

- Le BCG ne devrait pas être administré aux cas connus ou suspects d'infection à VIH ni aux enfants dont la mère est atteinte ou soupçonnée d'être atteinte d'une infection à VIH. NIVEAU I

Lutte contre la transmission de la TB aux personnes infectées par le VIH

Des éclosions de TB, y compris de TB multirésistante chez des personnes infectées par le VIH, ont été associées à des hôpitaux et à des cliniques qui dispensent des soins à des patients infectés par le VIH ainsi qu'à des établissements correctionnels.

Point clé :

- Les hôpitaux, les maisons d'hébergement, les cliniques, les établissements correctionnels et les autres milieux où des personnes infectées par le VIH peuvent se retrouver en grand nombre devraient établir des politiques et des lignes directrices pour faciliter l'identification précoce et l'isolement efficace des patients qui pourraient être porteurs d'une TB contagieuse et pour réduire le risque d'exposition des patients infectés par le VIH à des tuberculeux contagieux. NIVEAU II

Activités de collaboration pour la TB et l'infection à VIH

Le *but* des activités de collaboration pour la TB et l'infection à VIH est de réduire le fardeau que représentent ces deux problèmes de santé dans les populations co-infectées⁹⁰.

Les *objectifs* de ces activités de collaboration sont les suivants :

1. établir et soutenir la collaboration entre les programmes de prévention et de traitement de la TB et de l'infection à VIH/sida à tous les niveaux;
2. réduire le fardeau que représente la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH/sida;
3. abaisser le nombre de cas d'infection à VIH non reconnus et réduire le fardeau de la maladie associé au VIH chez les patients tuberculeux⁹⁰.

Pour atteindre ce *but* et ces *objectifs*, le Département Halte à la tuberculose et le Département VIH/SIDA de l'Organisation mondiale de la santé ont recommandé une série d'activités de collaboration qui s'attaquent aux liens entre l'épidémie de TB et celle d'infection à VIH/sida. Ces recommandations devaient être appliquées conjointement avec un *Cadre stratégique pour réduire la charge de la co-infection tuberculose-VIH*⁹¹ et les *Guidelines for implementing collaborative*

*TB and HIV programme activities*⁹². Ces activités sont complémentaires et appliquées en synergie avec les activités centrales établies des programmes de prévention et de contrôle de la TB et de l'infection à VIH/sida.

Pour les pays comme le Canada, où l'état de l'épidémie peut être considéré comme « de faible niveau », bon nombre des activités de collaboration recommandées sont déjà en place et ont été mentionnées dans le présent chapitre. Le seuil de déclenchement d'autres activités se situe à un niveau relativement élevé. À cet égard, l'expérience en Europe – où la priorité a été accordée aux populations à risque élevé d'infection à VIH et de TB, tels que les utilisateurs de drogues par injection, les travailleurs de l'industrie du sexe, les immigrants provenant de pays fortement touchés et les sujets vivant dans les milieux où se retrouvent un grand nombre de personnes – est instructive⁹³.

Références

1. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis* 2005;191:150-58.
2. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002;359:2059-64.
3. Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, et al. for the EuroSIDA study group. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:865-72.
4. Pape JW, Jean SS, Ho JL, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-72.
5. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320:545-50.
6. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon- γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
7. Barnes P. Diagnosing latent tuberculosis infection; turning glitter into gold. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:5-6.
8. Mtei L, Matee M, Herfort O, et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis* 2005;40:1500-7.
9. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997;11:875-82.

10. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:786-92.
11. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:801-8.
12. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs. isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. *JAMA* 2000;283:1445-50.
13. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998;12:2447-57.
14. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 1998;317:625-28.
15. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999;13:501-8.
16. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD000171.
17. Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *N Engl J Med* 1997;337:315-20.
18. Wobeser W, To T, Hoepfner VH. The outcome of chemoprophylaxis on tuberculosis prevention in the Canadian Plains Indian. *Clin Invest Med* 1989;12:149-53.
19. Gourevitch MN, Alcabes P, Wasserman WC, et al. Cost-effectiveness of directly observed chemoprophylaxis of tuberculosis among drug users at high risk for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:531-40.
20. Rose DN. Short-course prophylaxis against tuberculosis in HIV-infected persons. A decision and cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1998;129:779-86.
21. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, et al. for the Short-Course Rifampicine and Pyrazinamide for Tuberculosis Infection (SCRIPT) Study Investigators. Short-course rifampicine and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;137:640-47.
22. McNeill L, Allen M, Estrada C, et al. Pyrazinamide and rifampicine vs. isoniazid for the treatment of latent tuberculosis. *Chest* 2003;123:102-6.

23. Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, et al. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampicine and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(11):995-1000.
24. van Hest R, Baars H, Kik S, et al. Hepatotoxicity of rifampicine-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis* 2004;39:488-96.
25. CDC. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampicine and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection—United States, 2003. *MMWR* 2003;52:735-39.
26. Gordin FM, Cohn DL, Matts JP, et al. for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, and the Centers for Disease Control. Hepatotoxicity of rifampicine and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons: Is it different than HIV-uninfected persons? *Clin Infect Dis* 2004;39:561-65.
27. McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, et al. Efficacy and safety of rifabutine in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1462-67.
28. Gonzalez-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, et al. and the Rifabutin Study Group. Rifabutin for the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized comparative study versus rifampicin. *Tuberc Lung Dis* 1994;75:341-47.
29. Schwander S, Rusch-Gerdes S, Mateega A, et al. A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutine with rifampicin in the treatment of HIV-1 infection and pulmonary tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1995;76:210-18.
30. Post FA, Wood R, Pillay GP. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4⁺ T-lymphocyte count. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:518-21.
31. 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;32:333-38.
32. Di Perri G, Cazzadori A, Vento S, et al. Comparative histopathological study of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and non-infected patients. *Tubercle Lung Dis* 1996;77:244-49.
33. Archibald LK, den Dulk MO, Pallangyo KJ, et al. Fatal *Mycobacterium tuberculosis* bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania. *Clin Infect Dis* 1998;26:290-96.
34. Pithie AD, Chicksen B. Fine-needle extrathoracic lymph-node aspiration in HIV-associated sputum-negative tuberculosis. *Lancet* 1992;340:1504-5.

35. Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1034-38.
36. Sterling TR, Alwood K, Gachuhi R, et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. *AIDS* 1999;13:1899-1904.
37. Connolly C, Reid A, Davies G, et al. Relapse and mortality among HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis successfully treated with twice weekly directly observed therapy in rural South Africa. *AIDS* 1999;13:1543-47.
38. Murray J, Sonnenberg P, Shearer SC, et al. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:733-40.
39. El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:1148-58.
40. Perriens JH, St. Louis ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995;332:779-84.
41. Kassim S, Sassan-Morokro M, Ackah A, et al. Two-year follow-up of persons with HIV-1 and HIV-2-associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemotherapy in West Africa. *AIDS* 1995;9:1185-91.
42. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. for the American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
43. Driver CR, Munsiff SS, Li J, et al. Relapse in persons treated for drug-susceptible tuberculosis in a population with high coinfection with human immunodeficiency virus in New York City. *Clin Infect Dis* 2001;33:1762-69.
44. Pulido F, Pena JM, Rubio R, et al. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1997;157:227-32.
45. Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S, et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected South Africans: time to change policy? *AIDS* 2003;17:2063-70.
46. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al. HIV-1 and recurrence, relapse and re-infection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358:1687-93.

47. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, et al. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1470-74.
48. Sahai J, Gallicano K, Swick L, et al. Reduced plasma concentrations of antituberculous drugs in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1997;127:289-93.
49. Peloquin CA, Nitta AT, Burman WJ, et al. Low antituberculosis drug concentrations in patients with AIDS. *Ann Pharmacother* 1996;30:919-25.
50. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. Malabsorption of rifampicine and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;38:280-83.
51. Tappero JW, Bradford WZ, Agerton TB, et al. Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. *Clin Infect Dis* 2005;41:461-69.
52. Choudhri SH, Hawken M, Gathua S, et al. Pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis, AIDS, and diarrhea. *Clin Infect Dis* 1997;25:104-11.
53. Taylor B, Smith PJ. Does AIDS impair the absorption of antituberculosis agents? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:670-75.
54. Perlman DC, Segal Y, Rosenkranz S, et al. The clinical pharmacokinetics of rifampicine and ethambutol in HIV-infected persons with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1638-47.
55. Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A, et al. Immunoadjuvant prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. *J Infect Dis* 2005;191:856-65.
56. Hogg RS, Yip B, Kully C, et al. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *Can Med Assoc J* 1999;160:659-65.
57. Yarchoan R, Venzon DJ, Pluda JM, et al. CD4 count and the risk for death in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:184-89.
58. Morris A, Wachter RM, Luce J, et al. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 2003;17:73-80.
59. CDC. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (Version 2004.01.20) URL: <http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm>.
60. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:681-90.

61. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkestian A, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS* 2005;19:1481-86.
62. Moreno S, Podzamczar D, Blázquez R, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampicine. *AIDS* 2001;15(9):1185-87.
63. la Porte CJ, Colbers IP, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampicine in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1553-60.
64. Losso MH, Lourtau LD, Toibaro JJ, et al. The use of saquinavir/ritonavir 1000/100 mg twice daily in patients with tuberculosis receiving rifampicine. *Antivir Ther* 2004;9(6):1031-33.
65. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. for the AIDS Clinical Trials Group Study A5095 Team. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004;350:1850-61.
66. Moyle G et al. *A randomised open label comparative study of Combivir and efavirenz (two class triple therapy) versus Trizivir and tenofovir (single class quadruple therapy) in initial therapy for HIV-1 infection*. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, abstract H-1131, 2004.
67. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicine in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:450-53.
68. Oliva J, Moreno S, Sanz J, et al. Co-administration of rifampicine and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS* 2003;17:637-38.
69. Hollender E, Stambaugh J, Ashkin D, et al. The concomitant use of rifabutine and efavirenz in HIV/TB coinfecting patients. Xth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, abstract 785, 2003.
70. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. The results up to 30 months. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:727-35.
71. Perriens JH, Colebunders RL, Karahunga C, et al. Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with "standard" chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:750-55.

72. Lawn SD, Bekker L-G, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5:361-73.
73. Olalla J, Pulido F, Rubio R, et al. Paradoxical responses in a cohort of HIV-1-infected patients with mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(1):71-5.
74. Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2002;162(1):97-9.
75. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59:704-7.
76. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-61.
77. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, et al. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther* 2005;10:417-22.
78. Kunimoto DY, Chui L, Nobert E, et al. Immune mediated "HAART" attack during treatment for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:944-47.
79. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:75-83.
80. Schiffer JT, Sterling T. *When to start highly active antiretroviral therapy in HIV-infected tuberculosis (TB) patients: a decision analysis*. 100th International Conference of the American Thoracic Society, Orlando FL, May 23-6, 2004. Abstract B15: A259.
81. CDC. Treating opportunistic infections among HIV-infected adolescents and adults. *MMWR* 2004;53(RR15)1-112.
82. Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs* 2002;62(15):2169-83.
83. Pozniak AL, Miller RF, Lipman MCI, et al. BHIVA treatment guidelines for tuberculosis (TB)/HIV infection 2005. *HIV Medicine* 2005;6 (Suppl.2):62-83.
84. Vernon A, Burman W, Benator D, et al. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trial Consortium. *Lancet* 1999;353:1843-47.

85. Nettles RE, Mazo D, Alwood K, et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clin Infect Dis* 2004;38(5):731-36.
86. CDC. Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens. *MMWR* 2002;51:214-15.
87. Panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents*. URL: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
88. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV infected persons—2002. *MMWR* 2002;51(RR-8):1-46.
89. Weltman AC, Rose DN. The safety of Bacille Calmette-Guerin vaccination in HIV infection and AIDS. *AIDS* 1993;7:149-57.
90. World Health Organization. *Interim policy on collaborative TB/HIV activities*. Geneva, WHO, 2004 (WHO/HTM/TB 2004.330, WHO/HTM/HIV/2004.1).
91. World Health Organization. *Strategic framework to decrease the burden of TB/HIV*. Geneva, WHO, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.296, WHO/HIV_AIDS/2002.2).
92. World Health Organization. *Guidelines for implementing collaborative TB and HIV programme activities*. Geneva, WHO, 2003 (WHO/CDS/TB 2003.319 WHO/HIV/2003.01).
93. de Colombani P, Banatvala N, Zaleskis R, et al., WHO regional office for Europe. European framework to decrease the burden of TB/HIV. *Eur Respir J* 2004;24(3):493-501.

Recensions pertinentes

- Burman WJ. Issues in the management of HIV-related tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005;26:283-94.
- Di Perri G, Aguilar Marucco D, Mondo A, et al. Drug-drug interactions and tolerance in combining antituberculosis and antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(5):821-36.

Les mycobactérioses non tuberculeuses

Table des matières

Introduction	243
Méthodes de laboratoire	246
Syndromes cliniques	247
Maladies pulmonaires	247
Adénopathies	249
Infections de la peau et des tissus mous (avec extension aux os et aux articulations)	250
Infection disséminée	251
Références	254

Introduction

Le terme « mycobactéries non tuberculeuses » (MNT) englobe toutes les espèces de mycobactéries sauf celles à l'origine de la tuberculose (TB) qui appartiennent au complexe *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis* [incluant *M. tuberculosis* ssp. *canetti*], *M. bovis*, souche *M. bovis* BCG, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. microti* et *M. pinnipedii*) et celles qui causent la lèpre (*M. leprae*). C'est peu après la découverte du bacille tuberculeux à la fin du XIX^e siècle qu'on a identifié les mycobactéries qui infectent d'autres espèces ou qui sont des saprophytes. En 1954, Timpe et Runyon ont publié leur classification des MNT en fonction de la morphologie des colonies et des caractéristiques de croissance des MNT recueillies dans diverses régions des États-Unis¹. En 1948, seules 10 espèces de MNT étaient reconnues. Grâce en grande partie à de meilleurs protocoles de culture des mycobactéries et aux progrès des techniques génétiques, plus de 100 espèces de MNT ont maintenant été identifiées, la moitié d'entre elles au cours de la dernière décennie^{2,3}. Selon certains, les mycobactéries à croissance rapide diffèrent suffisamment des autres mycobactéries pour qu'on les classe dans un genre distinct⁴. Environ 30 % des cultures de MNT positives ne sont pas identifiables, ce qui donne à penser que de nouvelles espèces de mycobactéries continueront d'être mises au jour.

D'autres termes sont également utilisés pour décrire les MNT : mycobactéries « atypiques », « environnementales » et « opportunistes ». On a proposé le terme mycobactérioses pour décrire les maladies qui sont causées par les MNT afin de les distinguer de la TB⁵. Les MNT sont des saprophytes environnementaux courants, mais elles sont rarement pathogènes pour l'humain. On estime qu'environ 40 % des isolats de MNT sont associés à des maladies importantes⁶. Il est essentiel d'avoir une indication claire de la présence d'une maladie afin d'éviter de traiter des isolats qui ne présentent aucun intérêt clinique. Les MNT sont par ailleurs opportunistes et peuvent causer des maladies graves chez des patients qui présentent un déficit immunitaire localisé ou généralisé.

Point clé :

- Il existe plus de 100 espèces de MNT; leur degré de pathogénicité diffère et leur prévalence varie d'une région à l'autre. Toutes les mycobactéries sont opportunistes et produisent des lésions plus sévères chez l'hôte immunodéprimé.

À la différence de la TB, l'infection par des MNT ne se propage pas d'une personne à l'autre, et la maladie qui en résulte ne doit pas obligatoirement être déclarée aux autorités sanitaires. Il semble que ces bactéries soient d'origine environnementale. Les MNT sont présentes à l'état naturel dans l'eau, tant douce que salée, dans le sol et les aliments, et également en association avec les animaux. *M. avium* a été retrouvé dans différents constituants de la cigarette, y compris le tabac, le papier et les filtres. Les MNT sont relativement résistantes au traitement par le chlore et l'ozone et profitent en fait de l'éradication des micro-organismes concurrents. Les mycobactéries à croissance rapide, dont les groupes *M. fortuitum*, *M. chelonae-abscessus* et *M. smegmatis*, sont particulièrement

robustes et résistent à la congélation, aux désinfectants chimiques et même au chauffage à une température modérée⁷. Les MNT sont présentes dans l'eau de robinet et colonisent souvent les pommes de douche. On a même avancé que le fait de prendre une douche plutôt qu'un bain peut contribuer, en aérosolisant une plus grande quantité d'eau, à accroître l'incidence de maladies causées par les MNT⁸. La présence de MNT dans l'approvisionnement en eau des hôpitaux peut être une source de dissémination du complexe *M. avium* (CMA) chez les patients souffrant du sida⁹. La colonisation de l'eau par des MNT a également été mise en cause dans des éclosions de maladies dues à des MNT et associées à des appareils de dialyse et à des pratiques dentaires¹⁰. En outre, les MNT peuvent coloniser les solutions en laboratoire, entraînant des pseudo-éclosions de maladies dues à des MNT¹¹. De même, l'amélioration des méthodes de laboratoire peut augmenter le taux d'incidence signalé¹². Les changements qui surviennent dans l'environnement peuvent enfin faire varier avec le temps la fréquence relative de certains isolats retrouvés chez les humains¹³.

Les isolats de MNT sont devenus plus fréquents par suite d'une augmentation réelle de leur nombre, d'une reconnaissance accrue des maladies associées aux MNT et de l'utilisation systématique de milieux de culture liquides et solides plus adaptés. Aux États-Unis, environ 21 000 isolats de MNT ont été signalés chaque année par les laboratoires de santé publique des différents États entre 1993 et 1996¹⁴. Environ 40 % d'entre eux appartenaient au CMA, 10 % étaient des MCT à croissance rapide de la famille *M. fortuitum-chelonae-abscessus*, 15 % étaient des espèces « inconnues » ou actuellement non connues de MNT, et 25 % étaient des souches de *M. gordonae*, saprophyte probablement non pathogène. Seulement 2,5 % des isolats ont été identifiés comme étant *M. kansasii*, et 1 % étaient des souches de *M. xenopi*. En Alberta, pendant une période similaire, 70 % de tous les isolats de mycobactéries étaient des MNT, dont 33 % étaient des souches du CMA, 25 % appartenaient à la famille *M. fortuitum-chelonae-abscessus*, et 1 % étaient des souches de *M. kansasii* et 1 % des souches de *M. xenopi* (Fanning E.A., communication personnelle, 2005). Ces données et d'autres provenant d'autres régions du monde semblent indiquer que le CMA est le type de MNT le plus fréquemment isolé chez les humains. Certaines espèces sont répandues dans des régions données et sont associées à certaines professions, notamment : *M. xenopi* en Ontario^{15,16}, *M. kansasii* dans le midwest américain, au Royaume-Uni et chez les travailleurs des mines d'or d'Afrique du Sud¹⁷; et *M. malmoense* en Scandinavie¹⁸. La prévalence des MNT ne fait pas seulement que croître, leur distribution dans certaines zones géographiques évolue également¹⁹.

L'augmentation du nombre de maladies causées par des MNT peut résulter, du moins en partie, de l'immunodéficience associée à des traitements médicamenteux et au sida, du vieillissement des populations occidentales et du déclin des taux de vaccination par le BCG²⁰. Les personnes âgées semblent particulièrement susceptibles aux MNT, en particulier au CMA. On est également davantage sensibilisé aux MNT et à leur rôle dans certaines maladies comme la fibrose kystique du pancréas et la bronchectasie fibronodulaire. Les maladies dues aux MNT sont devenues relativement plus fréquentes à cause de la baisse de la prévalence de la TB en Amérique du Nord.

Point clé :

- Parmi les syndromes cliniques courants associés aux MNT figurent les adénopathies, les maladies pulmonaires chroniques, les infections de la peau et des tissus mous (souvent associées à un traumatisme ou à la présence d'un corps étranger) qui s'étendent parfois aux os et aux articulations, et la maladie disséminée.

La détection d'un granulome caséux à la biopsie ou de bacilles acido-alcoloresistants (BAAR) dans les sécrétions ou les tissus devrait, jusqu'à preuve du contraire, indiquer la présence de *M. tuberculosis*, et le patient devrait être traité en conséquence. Il peut être plus rapide de déterminer dans les échantillons d'expectorations si le micro-organisme responsable est *M. tuberculosis* ou une MNT en ayant recours à des méthodes d'amplification par la polymérase (PCR) qui identifient l'espèce en cause à partir du frottis réalisé pour les BAAR. Une fois que le micro-organisme a été mis en culture, il existe dans le commerce des sondes d'ADN qui permettent de distinguer de façon fiable les cultures de *M. tuberculosis* de celles de MNT. Des sondes d'ADN sont vendues dans le commerce pour l'identification du CMA, de *M. kansasii* et de *M. goodii*. L'isolement de MNT dans une seule culture d'expectorations de patients recevant un traitement contre la TB est probablement dû à une contamination et ne commande pas de traitement spécifique si l'état clinique du patient s'améliore.

Le médecin devrait communiquer avec le laboratoire afin de discuter des délais pour l'obtention d'autres renseignements pertinents concernant l'identification du micro-organisme et son profil de sensibilité aux médicaments. Le tableau 1 énumère les espèces de MNT selon la localisation de la maladie (adaptation autorisée par Debrunner et coll.⁵).

Tableau 1
Syndromes cliniques dus à des mycobactéries non tuberculeuses*

Définition	Traitement (voir tableau 2)	Agent étiologique	
		Courant	Rare
<i>Maladies pulmonaires</i> (habituellement chez les adultes) • Symptômes : toux, expectorations, perte de poids • Deux isolats d'expectorations ou plus ou un isolat provenant d'un site stérile	• Traitement associant des antimicrobiens • Résection si localisées • Attention à la toilette bronchique	Complexe <i>M. avium</i> (CMA)† <i>M. kansasii</i> † <i>M. abscessus</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. malmoense</i>	<i>M. simiae</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. smegmatis</i>

Définition	Traitement (voir tableau 2)	Agent étiologique	
		Courant	Rare
<p><i>Adénopathies</i> (habituellement chez les < 5 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unilatérales, localisation sous-mandibulaire la plus fréquente • Début des symptômes : sub-aigus • Induration cutanée et fistulisation possibles 	<ul style="list-style-type: none"> • La résection chirurgicale assure habituellement la guérison 	<p>CMA† <i>M. kansasii</i>† <i>M. malmoense</i> <i>M. haemophilum</i></p>	<p><i>M. scrofulaceum</i> <i>M. fortuitum</i>/ <i>peregrinum</i> <i>M. abscessus/chelonae</i></p>
<p><i>Infections : peau/tissus mous/ os/articulations et tendons</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antécédents de traumatisme ou de laceration superficielle • Présence d'un corps étranger 	<ul style="list-style-type: none"> • Débridement associé à une polychimiothérapie 	<p><i>M. marinum</i> <i>M. fortuitum</i>/ <i>peregrinum</i> <i>M. abscessus/chelonae</i> <i>M. ulcerans</i></p>	<p>CMA <i>M. kansasii</i>† <i>M. terrae</i> <i>M. haemophilum</i></p>
<p><i>Infection disséminée</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infection à VIH ou autre immunodéficience • Symptômes : fièvre, perte de poids, diarrhée • Toute localisation possible • Aucun traumatisme nécessaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Prévention de l'infection à CMA chez les patients infectés par le VIH • Traitement agressif dans les cas où l'hémoculture est positive 	<p>CMA† <i>M. genavense</i> <i>M. kansasii</i>†</p>	<p><i>M. abscessus/chelonae</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. gordonae</i>† Toute mycobactérie, en association avec une immunodéficience importante, peut causer une maladie disséminée et toute lésion localisée peut évoluer vers une infection disséminée.</p>

* Adaptation autorisée par Debrunner et coll.⁵

† Sonde d'ADN disponible

Le traitement des maladies causées par des MNT pose certains problèmes, parce que les MNT sont résistantes à une vaste gamme d'antimicrobiens. La communication avec le laboratoire aidera à déterminer les micro-organismes pour lesquels des antibiogrammes sont utiles (voir le tableau 2). Il convient de rappeler que même les organismes qui sont considérés « non pathogènes » peuvent causer des maladies chez les personnes qui présentent un déficit immunitaire sévère. Le traitement médicamenteux revêt une importance critique chez ces patients.

Une résistance se développe facilement, aussi la monothérapie doit-elle être évitée à tout prix*. La résection chirurgicale (p. ex. des adénopathies), si elle est possible, peut assurer la guérison.

Méthodes de laboratoire

Le lecteur est prié de se reporter au chapitre 2, Les normes pour les laboratoires de mycobactériologie: services et politiques, pour avoir plus de détails sur la présentation des échantillons. Pour l'identification des mycobactéries, il est préférable d'avoir recours à du personnel de laboratoire expérimenté; des

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

techniques soigneuses d'assurance de la qualité doivent de plus être utilisées pour détecter les pseudo-éclosions en laboratoire de maladies dues à des MNT^{11,12}.

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des MNT doit être effectuée par le laboratoire, à la demande du médecin. Cette étude n'est pas cependant uniformisée sauf pour la clarithromycine dans le cas du CMA, et la corrélation entre l'étude de sensibilité *in vitro* et la réponse clinique au traitement est moins bien définie dans le cas des MNT que dans celui du complexe *M. tuberculosis*²¹.

Syndromes cliniques

Les syndromes cliniques le plus souvent associés à des MNT sont les maladies pulmonaires chroniques, les adénopathies, les maladies de la peau et des tissus mous ainsi que la maladie disséminée. Les maladies pulmonaires attribuables aux MNT atteignent surtout les personnes âgées, les patients souffrant d'une maladie pulmonaire sous-jacente ou les patients immunodéprimés. Dans la plupart des régions du monde, le CMA est la principale cause de maladies pulmonaires dues à des MNT. Les adénopathies constituent le type le plus fréquent de maladies causées par des MNT chez les enfants, et le CMA est le plus souvent responsable. Une infection de la peau et des tissus mous peut survenir après une opération ou un autre traumatisme; elle est habituellement associée à la présence d'un corps étranger et peut s'étendre aux os et aux articulations. Une maladie disséminée peut se déclarer chez les patients présentant une immunodéficience sévère, tels que ceux en phase avancée du sida (nombre de lymphocytes CD4 inférieur à $50 \times 10^6/L$).

Maladies pulmonaires

Environ 75 % des souches de MNT signalées par les laboratoires de santé publique aux États-Unis entre 1993 et 1996 ont été isolées dans des expectorations ou des échantillons pulmonaires. Le CMA est la principale cause de maladies pulmonaires dues à des MNT, viennent ensuite les MNT à croissance rapide du complexe *M. fortuitum-chelonae-abscessus*, *M. kansasii* et *M. xenopi*¹⁴.

Pour le diagnostic des maladies pulmonaires causées par *M. kansasii*, un seul isolat suffit habituellement, en présence de la maladie caractéristique. Pour d'autres espèces de MNT, un diagnostic de maladie pulmonaire nécessite en général au moins trois cultures positives d'expectorations ou deux si un de ces échantillons est positif au frottis²¹.

Deux profils de maladie pulmonaire sont couramment décrits en association avec le CMA, bien qu'il puisse y avoir un certain chevauchement entre les deux²². Dans le premier cas, les patients atteints d'une maladie pulmonaire sous-jacente, telle qu'une TB antérieure, une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou une pneumoconiose, souvent accompagnée d'antécédents de tabagisme et d'abus d'alcool, présentent en général des caractéristiques similaires à celles de la TB, la maladie cavitaire intéressant principalement les lobes supérieurs. Le second profil a été décrit comme une bronchectasie fibronodulaire, observée chez les patients, le plus souvent des femmes, qui ont des antécédents de maladie pulmonaire sous-jacente^{23,24}. L'aspect est caractéristique de la bronchectasie associée à la présence de nodules parenchymateux. La bronchectasie est le plus

visible au niveau de la lingula du lobe supérieur gauche et au niveau du lobe moyen droit. On pense qu'elle est secondaire à une infection par le CMA et qu'il ne s'agit pas d'une affection primaire prédisposante.

Le traitement des maladies pulmonaires dues au CMA fait d'abord appel à un macrolide, soit la clarithromycine soit l'azithromycine, associé à des médicaments comme l'éthambutol, la rifampicine, les fluoroquinolones et la clofazimine, qui ont pour rôle particulier d'empêcher l'organisme de développer une résistance au macrolide²². Les régimes à base de macrolides n'ont pas fait l'objet d'une étude scientifique rigoureuse, mais sont généralement considérés comme étant plus efficaces que l'association rifampicine-éthambutol avec ou sans isoniazide, régime qui a été testé dans le cadre d'un essai comparatif randomisé²⁵. De façon générale, on recommande que le traitement d'une maladie pulmonaire due au CMA se poursuive pendant 12 mois après la négativation de la culture d'expectorations. Les MCT à croissance rapide, comme *M. abscessus*, peuvent également causer une bronchiectasie fibronodulaire. Le traitement des maladies pulmonaires à *M. abscessus* a donné des résultats décevants²⁶.

M. kansasii est la MNT la plus pathogène et cause des lésions pulmonaires qui sont similaires à celles associées à la TB, notamment une atteinte du lobe supérieur et la formation de cavités²⁷. Des rapports ont également fait état de la production par *M. kansasii* d'une bronchiectasie nodulaire présentant des caractéristiques similaires à celles associées au CMA²⁷. Les patients peuvent souffrir d'une affection qui les prédispose à une maladie à *M. kansasii*, bien qu'on ait initialement signalé que cette maladie survient chez les hommes âgés ayant souvent des antécédents d'alcoolisme et de tabagisme et souffrant d'une maladie pulmonaire sous-jacente comme une MPOC, une TB antérieure ou une pneumoconiose. Le traitement à la rifampicine et à l'éthambutol pendant 9 mois a été évalué dans le cadre d'une étude prospective en Grande-Bretagne et a été jugé efficace chez 88 % des 155 sujets²⁸. En Amérique du Nord, les régimes thérapeutiques associent généralement isoniazide (malgré la résistance habituelle in vitro de l'organisme à ce médicament), rifampicine et éthambutol. Le traitement se poursuit généralement pendant 18 mois²¹. La clarithromycine a été recommandée pour remplacer la rifampicine en cas d'intolérance à ce médicament²¹ et a également été combinée à la rifampicine et à l'éthambutol dans un régime comprenant trois prises par semaine²⁹.

M. xenopi cause une maladie cavitairé chez les personnes immunocompétentes, et un scénario similaire a été signalé chez les personnes infectées par le VIH qui recevaient un traitement antirétroviral. Dans une étude britannique, la rifampicine et l'éthambutol semblaient être bénéfiques³⁰, mais la clarithromycine, l'éthambutol et une fluoroquinolone, avec ou sans rifampicine, seraient privilégiés en général²¹.

Parmi les autres troubles pulmonaires associés aux MNT, citons un syndrome de type pneumopathie d'hypersensibilité chez les patients exposés à *M. avium* dans les cuves thermales³¹ et les pneumopathies dues à des mycobactéries à croissance rapide associées à une aspiration chronique³².

M. malmoense a tout d'abord été isolé en Suède mais a été détecté ailleurs en Europe et en Amérique du Nord³³. Sa croissance est habituellement lente in vitro et il faut plus de 6 semaines pour l'isoler. Cette espèce est plus répandue

chez les adultes âgés souffrant d'une maladie pulmonaire chronique. La plupart des souches sont sensibles à l'éthambutol, à la cyclosérine et à l'éthionamide. La sensibilité aux rifamycines et aux fluoroquinolones varie²¹. Selon des rapports, le traitement à la clarithromycine, à la rifampicine et à l'éthambutol serait efficace^{34,35}.

Les maladies pulmonaires dues à des MNT sont rares chez les enfants à moins que ceux-ci ne soient atteints de fibrose kystique du pancréas. Une étude multicentrique récente aux États-Unis a montré que les MNT étaient régulièrement cultivées dans les expectorations de patients atteints de fibrose kystique³⁶. Ces patients chez lesquels des MNT ont été cultivées étaient plus âgés, avaient une meilleure fonction pulmonaire et étaient moins nombreux à avoir *Pseudomonas aeruginosa* dans leurs expectorations que les autres patients atteints de fibrose kystique. La MNT la plus souvent isolée était *M. avium*, *M. abscessus* venant loin au deuxième rang. Comme le révèle la tomodensitométrie, la progression de la maladie pulmonaire parenchymateuse au cours des 15 mois subséquents était plus forte chez les patients atteints de fibrose kystique qui étaient infectés par des MNT que chez les autres patients atteints de fibrose kystique³⁷.

On trouvera au tableau 2 les régimes médicamenteux particuliers pour traiter les maladies pulmonaires dues à des MNT.

Adénopathies

L'adénopathie granulomateuse due à des MNT est le plus souvent observée chez les enfants de 6 mois à 5 ans^{38,39}. La lésion cervicale unilatérale apparaît soudainement et est associée à des symptômes mineurs des voies respiratoires supérieures, mais l'adénopathie ne se résorbe pas lorsque les symptômes respiratoires disparaissent. Cette dernière est souvent située dans la région sous-mandibulaire, sous-mentale ou pré-auriculaire. Elle peut être mobile et produire une inflammation et une suppuration cutanées. L'enfant est autrement bien portant. Il n'y a aucun antécédent de contact avec la TB, et la radiographie pulmonaire est normale. Le test cutané à la tuberculine donne habituellement, mais pas toujours, une induration de moins de 10 mm. Au Canada, les MNT causent plus souvent que *M. tuberculosis* une adénopathie granulomateuse chez les enfants, sauf chez les enfants issus des communautés des Premières nations ou inuites, ceux qui sont nés dans un pays où l'incidence de la TB est élevée ou ceux qui ont des contacts fréquents avec des personnes de ces pays. Ainsi, après l'exérèse chirurgicale totale, il peut être raisonnable d'attendre avant d'administrer un traitement antituberculeux que les résultats de la culture du tissu ganglionnaire excisé soient disponibles, à moins qu'il n'y ait des antécédents évocateurs de contacts avec la TB. Au Canada, la majorité des cas sont causés par le CMA. Au Texas, *M. kansasii* est responsable d'une partie des cas d'adénopathie chez les enfants et les adultes. En Suède, *M. malmoense* est une importante cause d'adénopathie cervicale chez les enfants. *M. fortuitum* et *M. chelonae* ont rarement été impliqués dans les cas d'adénopathie⁴⁰.

Dans l'atteinte ganglionnaire due à des MNT, l'exérèse chirurgicale assure habituellement la guérison sans traitement médicamenteux. Lorsque le ganglion lymphatique est proche du nerf facial, l'exérèse chirurgicale est parfois

difficile, et l'on a constaté que le traitement à la clarithromycine et à l'éthambutol pouvait assurer la guérison du patient. On se demande alors si l'on ne pourrait pas avoir plus souvent recours à un tel traitement après la réalisation d'une ponction-biopsie à l'aiguille en vue d'obtenir du matériel pour une culture de mycobactéries⁴¹.

Infections de la peau et des tissus mous (avec extension aux os et aux articulations)

Les infections de la peau et des tissus mous dues à des MNT surviennent habituellement après un traumatisme, notamment après des injections, un traitement de pédicure, d'acupuncture, une chirurgie et certaines interventions cosmétiques non chirurgicales, où des corps étrangers ou du matériel étranger sont impliqués. Comme les MNT sont présentes dans l'eau « stérilisée » et peuvent croître en présence de chlore, de chlorure de benzalkonium, de glutaraldéhyde et de formaldéhyde, elles peuvent causer des infections post-opératoires. La plupart des MNT peuvent entraîner une infection de la peau ou des tissus mous, mais les espèces les plus souvent en cause sont *M. marinum*¹³ et les mycobactéries à croissance rapide, notamment *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae* et *M. ulcerans*. Au cours de la dernière décennie, *M. haemophilum* a été plus fréquemment détecté; il est habituellement associé à la présence d'une déficience immunitaire et s'attaque à la peau et aux articulations.

M. marinum, une espèce photochromogène, préfère les températures de 30 °C et cause donc des lésions ulcéraives périphériques superficielles après un traumatisme léger, telles qu'une abrasion, et une exposition à des poissons ou à d'autres animaux aquatiques. Ces soi-disant granulomes dus à l'eau des aquariums et des piscines peuvent être traités par l'administration combinée de rifampicine et d'éthambutol pendant 3 à 6 mois. La clarithromycine associée à l'éthambutol, à la doxycycline, à la minocycline ou au cotrimoxazole s'est également avérée efficace. Le traitement peut devoir être poursuivi pendant 12 mois.

Le complexe de mycobactéries à croissance rapide *M. fortuitum* comprend *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. chelonae* et *M. abscessus*⁴⁰. L'identification de l'espèce présente un intérêt clinique, vu qu'il existe des différences dans les manifestations cliniques de même que dans la sensibilité aux antibiotiques⁴². De 60 à 75 % environ des infections dues au complexe *M. fortuitum* sont des infections cutanées, et seulement 20 % sont des atteintes pulmonaires. Environ la moitié des infections cutanées sont secondaires à une chirurgie ou à un traumatisme et peuvent être associées à la présence d'un corps étranger. *M. fortuitum* et *M. abscessus* sont les pathogènes cutanés les plus fréquents. Il existe une étroite association entre les micro-organismes du complexe *M. fortuitum* et la présence de prothèses, telles que des implants mammaires ou des cathéters de dialyse péritonéale. Les infections attribuables à *M. chelonae* sont étroitement associées au traitement par des corticostéroïdes et, très souvent, les infections disséminées sont causées par cette espèce.

Le traitement d'une infection due au complexe *M. fortuitum* peut nécessiter une exérèse chirurgicale ou une antibiothérapie. La chirurgie est particulièrement efficace pour traiter les infections cutanées associées au port d'une prothèse. Le débridement de la plaie devrait inclure le retrait de la prothèse. Les résultats de

l'étude de sensibilité in vitro devraient orienter l'antibiothérapie. La plupart des antituberculeux majeurs ne sont pas actifs contre les infections dues au complexe *M. fortuitum*. Les agents les plus actifs sont la clarithromycine et l'amikacine. Une proportion variable de micro-organismes sont sensibles à la céfoxitime, à la doxycycline, à la ciprofloxacine, aux sulfonamides et à l'imipénem. En général, il convient d'utiliser deux agents actifs.

Il a été signalé que *M. haemophilum* causerait des infections cutanées et articulaires chez les hôtes normaux et immunodéprimés. Le traitement à la clarithromycine, à la rifampicine, à la ciprofloxacine et à l'amikacine s'est révélé efficace.

M. ulcerans, la troisième cause en importance de mycobactérioses dans le monde, est l'agent étiologique impliqué dans l'ulcère de Buruli en Afrique occidentale et en Australie. Ce micro-organisme n'est pas endémique en Amérique du Nord mais est présent dans les poissons et les escargots d'eau⁴³ et chez les humains qui reviennent d'un voyage en Afrique, en Amérique centrale et en Amérique du Sud, en Australie, en Nouvelle-Guinée, en Indonésie et en Malaisie⁴⁴. Le diagnostic est compliqué à cause de la croissance lente du micro-organisme (6-24 semaines) mais est facilité par la détection par PCR de la séquence IS2404. Les lésions sont des ulcères indolores débilissants et l'on croit que l'organisme franchirait la barrière cutanée par une abrasion. Le traitement précoce peut réduire les séquelles durables, telles que les contractures et la nécessité d'un débridement étendu et d'une chirurgie plastique⁴⁵. Des études animales semblent indiquer que la rifampicine et l'amikacine sont efficaces contre *M. ulcerans*^{46,47}, et des données in vitro font ressortir le rôle de la clarithromycine dans les premiers stades de la maladie⁴⁸. Selon des publications récentes, une association rifampicine-streptomycine administrée pendant 8 semaines pourrait remplacer la chirurgie comme traitement initial de l'ulcère de Buruli^{49,50}.

Infection disséminée

Chez les patients immunodéprimés, les infections dues aux MNT peuvent se disséminer⁵¹. Une telle dissémination est particulièrement fréquente chez les personnes atteintes du sida mais a également été signalée chez les patients qui ont subi un traitement immunosuppresseur après la transplantation d'un organe plein ou qui suivent un traitement chronique aux corticostéroïdes, de même que chez un petit nombre de patients présentant des déficits en récepteurs de l'interféron-gamma et de l'interleukine-12 et, avant l'apparition du sida, chez les patients souffrant de leucémie à tricholeucocytes, type de leucémie à lymphocytes T. Le CMA est à l'origine de la plupart des bactériémies à mycobactéries observées chez les patients atteints du sida dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à $50 \times 10^6/L$ ⁵²⁻⁵⁴. Diverses autres MNT peuvent également causer une infection disséminée chez les patients immunodéprimés. Citons entre autres le complexe *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. goodii*, *M. simiae*, *M. haemophilum*, *M. szulgai*, *M. genovense* et *M. smegmatis*. D'autres infections doivent être prises en compte dans le diagnostic différentiel des maladies disséminées à MNT, dont la TB et l'histoplasmosse disséminée.

À cause de l'incidence élevée (20 % par année) de la bactériémie due au CMA, les patients atteints du sida dont le nombre de CD4 est inférieur à $50 \times 10^6/L$ devraient recevoir une prophylaxie antimycobactérienne⁵⁵. Une dose quotidienne de 300 mg de rifabutine constitue une prophylaxie efficace; toutefois, en raison des effets secondaires indésirables de la rifabutine, l'administration de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour ou de 1 200 mg d'azithromycine une fois par semaine est privilégiée^{51,56}.

Les patients atteints d'une infection disséminée à CMA peuvent présenter de la fièvre, des sueurs et une perte de poids. Une atteinte gastro-intestinale est fréquente et peut être accompagnée de nausées, de vomissements, de diarrhée et de douleurs abdominales. Une hépatosplénomégalie, une adénopathie, une anémie, une mycobactériémie et des altérations des enzymes hépatiques peuvent compléter le tableau; une élévation démesurée de la phosphatase alcaline par rapport à l'élévation des transaminases évoque une infection disséminée due au CMA.

Une maladie pulmonaire peut survenir chez les patients souffrant d'une infection disséminée attribuable à *M. kansasii* et au CMA. Des nodules cutanés diffus peuvent accompagner une maladie disséminée causée par *M. chelonae* ou *M. kansasii*.

La plupart des patients souffrant d'une infection disséminée due au CMA sont atteints du sida et doivent recevoir un traitement antirétroviral concomitant. Il importe de choisir un régime qui évite les interactions médicamenteuses. Un des macrolides, la clarithromycine ou l'azithromycine, devrait être administrée en association avec l'éthambutol. Le rôle de l'éthambutol consiste à prévenir l'émergence d'une résistance aux macrolides. La rifampicine interagit avec la plupart des antirétroviraux, et la rifabutine, qui est moins susceptible de causer des interactions médicamenteuses, est prescrite de préférence si une rifamycine doit être ajoutée au régime. Certains antirétroviraux, notamment l'efavirenz, le ritonavir et le lopinavir, devraient être évités vu qu'ils nuisent au métabolisme de la clarithromycine. Les aminosides et les fluoroquinolones sont des solutions de rechange possibles chez les patients atteints d'une infection à CMA résistante aux macrolides.

Le traitement de la maladie disséminée à *M. kansasii* fait appel à la rifampicine, à l'éthambutol et à l'isoniazide. Si la rifampicine est contre-indiquée à cause d'un traitement antirétroviral concomitant, on peut la remplacer par la rifabutine. D'autres MNT peuvent causer une infection disséminée; les régimes thérapeutiques recommandés dans ces cas sont reproduits au tableau 2.

En conclusion, il importe de noter que le traitement des maladies causées par des MNT, quelle que soit leur localisation, évolue rapidement. Le Joint Tuberculosis Committee de la British Thoracic Society⁵⁷ a formulé récemment des recommandations quant à la prise en charge de ces maladies⁵⁷. Après avoir examiné les données sur la prise en charge de ces infections, le comité a conclu que, dans l'ensemble, les données ne proviennent pas d'essais cliniques comparatifs, ceux-ci étant très peu nombreux. Dans la mesure du possible, le comité a classé les données en utilisant les mêmes critères que ceux employés dans les présentes *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*.

Points clés :**Principes du traitement des maladies dues à des MNT**

1. Il faut bien évaluer les patients pour déterminer la signification de l'isolement d'une souche de MNT. La présence du micro-organisme dans un site stérile ou dans des prélèvements répétés de sécrétions respiratoires associée à des observations cliniques et radiologiques compatibles confirme le diagnostic.
2. Le traitement des mycobactéries à croissance rapide devrait se fonder sur les résultats des études de sensibilité *in vitro*. Les autres tests de sensibilité aux médicaments ne sont pas standardisés.
3. Le traitement devrait habituellement associer au moins deux médicaments dont l'efficacité a été établie.
4. Un suivi des contacts n'est pas nécessaire vu que les MNT ne se transmettent pas d'une personne à l'autre.
5. La durée du traitement n'a pas été déterminée; en général, il devrait durer entre 6 et 12 mois après la négativation des cultures.
6. Dans le cas des infections des tissus mous, en raison de la présence de micro-organismes à croissance rapide, il est recommandé de procéder au débridement et d'administrer des antimicrobiens. Pour le choix des antimicrobiens, il faudrait interroger le laboratoire au sujet de la fiabilité des études de sensibilité *in vitro*.
7. Le tableau 2 énumère les agents qui sont habituellement utiles.

Tableau 2
Traitement des mycobactérioses non tuberculeuses

Micro-organisme	Médicaments	Durée du traitement
Complexe <i>M. avium</i> (CMA)	clarithromycine, 500 mg bid, ou azithromycine, 250 mg par jour éthambutol, 15 mg/kg (usage possible de 25 mg/kg pour les 2 premiers mois) rifampicine ou rifabutine ± aminosides (streptomycine ou amikacine) de façon intermittente (parfois une quinoline peut être utile)	12 mois après négativation de la culture
<i>M. kansasii</i>	rifampicine plus éthambutol +/-isoniazide clarithromycine ou azithromycine aminosides	12 mois après négativation de la culture
<i>M. xenopi</i>	clarithromycine ciprofloxacine éthambutol rifampicine	12 mois après négativation de la culture

Micro-organisme	Médicaments	Durée du traitement
<i>M. malmoense</i>	éthambutol isoniazide +/-quinolones +/- macrolides	12 mois après négativation de la culture
MNT à crois-sance rapide (complexe <i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>)	Selon les résultats de l'étude de sensibilité in vitro aux antimicrobiens suivants : doxycycline, amikacine, imipénem, quinolones, sulfonamides, céfoxitime, clarithromycine	12 mois après négativation de la culture pour les maladies pulmonaires; pour l'infection des tissus mous qui peut être traitée par résection, l'administration concomitante d'antimicrobiens pendant 3 mois peut suffire
<i>M. marinum</i>	rifampicine plus éthambutol ± minocycline or doxycycline ± triméthoprim/sulphaméthoxazole ± amikacine ± clarithromycine	6-12 mois
<i>M. haemophilum</i>	ciprofloxicine rifampicine amikacine clarithromycine	L'expérience est limitée; durée de 12-18 mois signalée, mais pas dans tous les cas
<i>M. genavense</i>	clarithromycine éthambutol amikacine rifabutine	L'expérience est limitée; durée de 12-18 mois signalée, mais pas dans tous les cas
<i>M. ulcerans</i>	rifampicine clarithromycine éthambutol PAS*	Incertaine; traitement chirurgical initial et greffe de peau éventuellement nécessaire
Prophylaxie de l'infection disséminée par le complexe <i>M. avium</i> chez les personnes infectées par le VIH avec CD4 < 50 x 10 ⁶ /L	azithromycine, 1 200 mg, par semaine ou rifabutine, 300 mg par jour ou clarithromycine, 500 mg bid	Toute la vie ou contrôle de la virémie du VIH avec augmentation du nombre de CD4

*acide para-amino-salicylique

Références

1. Timpe A, Runyon EH. The relationship of atypical acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report. *J Lab Clin Med* 1954;44:202-9.
2. Pauls RJ, Turenne CY, Wolfe JN, et al. A high proportion of novel mycobactéries species identified by 16S rDNA analysis among slowly growing AccuProbe-negative strains in a clinical setting. *Am J Clin Pathol* 2003;120:560-66.
3. Herdman AV, Steele JC, Jr. The new mycobactéries species – emerging or newly distinguished pathogens. *Clin Lab Med* 2004;24:651-90, vi.
4. Primm TP, Lucero CA, Falkinham JO, 3rd. Health impacts of environmental mycobactéries. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:98-106.

5. Debrunner M, Salfinger M, Brandli O, et al. Epidemiology and clinical significance of nontuberculous mycobactéries in patients negative for human immunodeficiency virus in Switzerland. *Clin Infect Dis* 1992;15:330-45.
6. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE, Jr. The epidemiology of nontuberculous mycobactéries diseases in the United States. Results from a national survey. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1007-14.
7. Brown-Elliott BA, Wallace RJ, Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobactéries. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:716-46.
8. du Moulin GC, Stottmeier KD, Pelletier PA, et al. Concentration of *Mycobacterium avium* by hospital hot water systems. *JAMA* 1988;260:1599-1601.
9. von Reyn CF, Maslow JN, Barber TW, et al. Persistent colonisation of potable water as a source of *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *Lancet* 1994;343:1137-41.
10. Phillips MS, von Reyn CF. Nosocomial infections due to nontuberculous mycobactéries. *Clin Infect Dis* 2001;33:1363-74.
11. Falkinham JO, 3rd. Nontuberculous mycobactéries in the environment. *Clin Chest Med* 2002;23:529-51.
12. Donnabella V, Salazar-Schicchi J, Bonk S, et al. Increasing incidence of *Mycobacterium xenopi* at Bellevue hospital: an emerging pathogen or a product of improved laboratory methods? *Chest* 2000;118:1365-70.
13. Falkinham JO, 3rd. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobactéries. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:177-215.
14. Centers for Disease Control. *Nontuberculous mycobactéries reported to the Public Health Service Laboratory information system by state public health laboratories United States, 1993-1996*. U.S. Department of Health and Human Services, CDC: Atlanta, Georgia, 1999;1-13.
15. Contreras MA, Cheung OT, Sanders DE, et al. Pulmonary infection with nontuberculous mycobactéries. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:149-52.
16. el-Helou P, Rachlis A, Fong I, et al. *Mycobacterium xenopi* infection in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1997;25:206-10.
17. Corbett EL, Hay M, Churchyard GJ, et al. *Mycobacterium kansasii* and *M. scrofulaceum* isolates from HIV-negative South African gold miners: incidence, clinical significance and radiology. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:501-7.
18. Haverkort F. National atypical mycobactéries survey, 2000. *Communicable Dis Intelligence* 2003;27:180-89.

19. Martin-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J, et al. Non-tuberculous mycobactéries: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1186-93.
20. Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobactéries. *Clin Chest Med* 2002;23:553-67.
21. Wallace RJ, Jr., Glassroth J, Griffith DE, et al, Medical Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobactéries. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:S1-S25.
22. Field SK, Fisher D, Cowie RL. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest* 2004;126:566-81.
23. Kubo K, Yamazaki Y, Hachiya T, et al. *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary infection in patients without known predisposing lung disease. *Lung* 1998;176:381-91.
24. Tanaka D, Niwatsukino H, Oyama T, et al. Progressing features of atypical mycobactéries infection in the lung on conventional and high resolution CT (HRCT) images. *Radiat Med* 2001;19:237-45.
25. British Thoracic Society. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* in HIV-negative patients: five year follow-up of patients receiving standardised treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:628-34.
26. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobactéries. *Clin Chest Med* 2002;23:623-32, vii.
27. Griffith DE. Management of disease due to *Mycobacterium kansasii*. *Clin Chest Med* 2002;23:613-21, vi.
28. Research Committee, British Thoracic Society. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. *Thorax* 1994;49:442-45.
29. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ, Jr. Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1178-82.
30. Jenkins PA, Campbell IA. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi* in HIV-negative patients: five year follow-up of patients receiving standardised treatment. *Respir Med* 2003;97:439-44.
31. Embil J, Warren P, Yakrus M, et al. Pulmonary illness associated with exposure to *Mycobacterium-avium* complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection? *Chest* 1997;111:813-16.
32. Hadjiliadis D, Adlakha A, Prakash UB. Rapidly growing mycobactéries lung infection in association with esophageal disorders. *Mayo Clin Proc* 1999;74:45-51.

33. Zaugg M, Salfinger M, Opravil M, et al. Extrapulmonary and disseminated infections due to *Mycobacterium malmoense*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993;16:540-49.
34. Whitehead SE, Allen KD, Abernethy VE, et al. *Mycobacterium malmoense* septic arthritis. *J Infect* 2003;46:60-1.
35. Enzensberger R, Hunfeld KP, Krause M, et al. *Mycobacterium malmoense* infections in immunocompetent patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:579-81.
36. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Jr., et al. Nontuberculous mycobactéries. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:828-34.
37. Olivier KN, Weber DJ, Lee JH, et al. Nontuberculous mycobactéries. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease.[see comment]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:835-40.
38. Schaad UB, Votteler TP, McCracken GH, Jr., et al. Management of atypical mycobactéries lymphadenitis in childhood: a review based on 380 cases. *J Pediatr* 1979;95:356-60.
39. Gill MJ, Fanning EA, Chomyc S. Childhood lymphadenitis in a harsh northern climate due to atypical mycobactéries. *Scand J Infect Dis* 1987;19:77-83.
40. Wallace RJ, Jr., Swenson JM, Silcox VA, et al. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobactéries. *Rev Infect Dis* 1983;5:657-79.
41. Albright JT, Pransky SM. Nontuberculous mycobactéries infections of the head and neck. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:503-14.
42. Jogi R, Tying SK. Therapy of nontuberculous mycobactéries infections. *Dermatol Ther* 2004;17:491-98.
43. Guimaraes-Peres A, Portaels F, de Rijk P, et al. Comparison of two PCRs for detection of *Mycobacterium ulcerans*. *J Clin Microbiol* 1999;37:206-8.
44. Brown-Elliott BA, Griffith DE, Wallace RJ, Jr. Newly described or emerging human species of nontuberculous mycobactéries. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:187-220.
45. Dobos KM, Quinn FD, Ashford DA, et al. Emergence of a unique group of necrotizing mycobactéries diseases. *Emerg Infect Dis* 1999;5:367-78.
46. Dega H, Bentoucha A, Robert J, et al. Bactericidal activity of rifampin-amikacin against *Mycobacterium ulcerans* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3193-96.
47. Marsollier L, Prevot G, Honore N, et al. Susceptibility of *Mycobacterium ulcerans* to a combination of amikacin/rifampicin. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:562-66.

48. Portaels F, Traore H, De Ridder K, et al. In vitro susceptibility of *Mycobacterium ulcerans* to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2070-73.
49. Etuaful S, Carbonnelle B, Grosset J, et al. Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3182-86.
50. Wansbrough-Jones M, Phillips R. Buruli ulcer (Editorial). *BMJ* 2005;330:1402-03.
51. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37:1234-43.
52. Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, et al. Incidence and natural history of *Mycobacterium avium*-complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:285-89.
53. Ellner JJ, Goldberger MJ, Parenti DM. *Mycobacterium avium* infection and AIDS: a therapeutic dilemma in rapid evolution. *J Infect Dis* 1991;163:1326-35.
54. Horsburgh CR, Jr. *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;324:1332-13.
55. Gordin F, Masur H. Prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 3:S223-226.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1993;42:14-20.
57. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunist mycobactéries infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. *Thorax* 2000;55:210-18.

Le rôle des services de santé publique dans la lutte antituberculeuse

Table des matières

Échelle internationale	261
Normes internationales	261
Respect des normes internationales	261
Rapports internationaux	262
Coopération internationale et adoption de normes	262
Canada	262
Infrastructure de la santé publique pour la lutte antituberculeuse	262
Législation à l'appui de la surveillance et de la lutte antituberculeuse	262
Programme organisé de lutte antituberculeuse et cadre stratégique	263
Capacités diagnostiques des laboratoires	264
Médicaments et produits biologiques	265
Soins hospitaliers	265
Activités opérationnelles des services de santé publique pour la lutte antituberculeuse	265
Établissement de buts et d'objectifs	265
Planification, mise en œuvre et évaluation du programme	266
Analyse régulière des données de surveillance et diffusion des résultats	266
Recherche des cas, prise en charge des cas, recherche des contacts et enquêtes sur les éclosions	267

Table des matières

Surveillance médicale de la TB pulmonaire inactive	267
Entrée au Canada ou départ de personnes soupçonnées d'être atteintes de TB respiratoire, de cas de TB respiratoire active non traitée ou de TB respiratoire active partiellement traitée	268
Formation et éducation	268
Consultation	268
Défis en santé publique dans certains milieux	269
Centres urbains	269
Populations à haut risque d'ITL et de maladie active	269
Destination des immigrants arrivés récemment de pays à forte incidence de TB	269
Régions à faible incidence de TB	270
Collectivités éloignées	272
Références	273

Échelle internationale

La tuberculose (TB) est une maladie sans frontières. Nulle part cet énoncé n'apparaît plus clair qu'au Canada, où la majorité des patients sont nés à l'étranger; les proportions ainsi que les profils cliniques et mycobactériens de la maladie correspondent, en général, aux profils de la maladie observés dans le pays d'origine des patients. La lutte antituberculeuse au Canada ne peut donc être dissociée de la lutte globale dans le contexte international (voir le chapitre 18, La lutte contre la tuberculose au Canada et à l'échelle internationale).

Normes internationales

Il existe, depuis 1991, un consensus international, créé sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), sur la nature des bonnes pratiques liées aux programmes de santé publique pour lutter contre la TB. C'est ce que l'on a appelé la « stratégie DOTS » (directly-observed treatment, short course [thérapie de brève durée sous observation directe])¹, un ensemble de politiques, de stratégies et de techniques visant à renforcer la lutte antituberculeuse. Au niveau des politiques, le premier principe est celui de la nécessité de l'engagement politique (déclaration de la responsabilité du secteur public, assortie d'un budget correspondant; structure de gestion pertinente; publication de lignes directrices nationales; approche sectorielle englobant tous les cas existants, y compris ceux du secteur privé; politiques d'accès aux services). Parmi les éléments liés au système on retrouve un approvisionnement ininterrompu en médicaments, un diagnostic et un suivi au moyen d'un système d'analyses bactériologiques dont la qualité est assurée, un processus de surveillance clairement défini fondé sur l'utilisation de définitions et de pratiques internationales ainsi que des mesures visant à assurer une protection contre le mauvais usage des médicaments entraînant une pharmacorésistance.

En mars 2006, la Coalition antituberculeuse pour l'assistance technique a publié, en collaboration avec le Conseil mondial de soins, les « Standards internationaux pour les soins de la tuberculose² » et la « Charte des patients pour les soins de la tuberculose³ ». Les standards ont reçu l'aval d'un grand nombre d'organisations s'occupant de TB, notamment l'OMS, le Partenariat Halte à la tuberculose et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires. Ces standards visent à énoncer un niveau de soins largement reconnu pour la prise en charge de personnes qui ont ou sont soupçonnées d'avoir la TB et à aider le personnel soignant des secteurs public et privé à atteindre ce niveau de soins pour l'ensemble de leurs patients (voir l'annexe H : Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose).

Respect des normes internationales

Si l'on veut évaluer le respect des normes internationales, il faut adopter un ensemble désigné d'indicateurs et charger un groupe désigné de personnes de recueillir et de communiquer les données pertinentes. Il faut également que les personnes responsables des soins immédiats aux patients partagent rapidement les données exactes nécessaires à cette évaluation.

Rapports internationaux

L'instauration de normes internationales exige l'adoption d'un système permettant de vérifier si elles sont respectées, à l'aide d'indicateurs définis à l'échelle internationale. L'OMS a instauré un système permettant de vérifier si les objectifs internationaux sont atteints et présente des rapports annuels depuis 1999. Le dernier rapport international peut être consulté à l'adresse <http://www.who.int/tb/en/>⁴.

Coopération internationale et adoption de normes

Comme la TB est une maladie qui ne connaît pas de frontières et qui peut causer et entretenir la pauvreté et qu'elle est, par conséquent, l'un des points de mire des stratégies de réduction de la pauvreté des organismes de coopération et de développement internationaux, les pays industrialisés devraient non seulement veiller à ce que leurs pratiques cliniques et de santé publique soient conformes aux normes internationales, mais aussi s'engager à fixer des normes et à orienter et superviser la coopération et le développement internationaux à ce chapitre.

Canada

Dans les provinces et les territoires du Canada, les activités de lutte antituberculeuse sont organisées selon deux modèles : un programme centralisé qui englobe des services cliniques et un programme qui comporte à la fois des éléments centralisés et décentralisés mais qui confie la prestation de services cliniques à des spécialistes et des médecins de première ligne de la collectivité. Le premier modèle, qui est issu du système des sanatoriums, continue d'exister dans les provinces de la Colombie-Britannique et des Prairies, alors que le deuxième existe en Ontario, au Québec, au Nouveau-Brunswick, en Nouvelle-Écosse, à l'Île-du-Prince-Édouard et à Terre-Neuve-et-Labrador. Le passage graduel des programmes centralisés aux programmes décentralisés en Ontario et dans l'Est du Canada s'est étalé sur plusieurs décennies, au gré du déclin des taux de tuberculose. Dans tous les modèles, trois paliers de gouvernement s'occupent de la santé publique au Canada : local ou régional, provincial ou territorial et fédéral. Dans la description que nous ferons ici du rôle de la santé publique, nous n'aborderons pas la gestion des aspects cliniques de la lutte antituberculeuse dans l'Ouest canadien.

Le rôle de la santé publique dans la lutte antituberculeuse peut être considéré sous deux angles : les aspects qui font partie de l'infrastructure (structure) et les aspects opérationnels (fonction).

Infrastructure de la santé publique pour la lutte antituberculeuse^{5,6}

Législation à l'appui de la surveillance et de la lutte antituberculeuse

Toutes les provinces et tous les territoires au Canada ont adopté une législation imposant la déclaration des cas de TB. Cette législation

comporte des dispositions précises indiquant qui doit présenter un rapport, à qui le rapport doit être transmis ainsi que les éléments de données qui doivent être communiqués. Les informations qui doivent habituellement être recueillies englobent les données démographiques, les facteurs de risque d'infection tuberculeuse et de TB active, la localisation et le stade de la maladie, la méthode de diagnostic, y compris les résultats des épreuves de laboratoire, le régime thérapeutique prescrit et le résultat du traitement (voir le chapitre 1, L'épidémiologie de la tuberculose au Canada). Les rapports de cas établis au niveau local sont transmis à la base de données provinciale/territoriale, puis au système national de déclaration des cas. Le caractère confidentiel des données est assuré à toutes les étapes, conformément aux exigences des lois municipales, provinciales/territoriales et fédérales sur la protection des renseignements personnels, à moins que des renseignements ne puissent être divulgués en vertu d'une législation pertinente.

La législation sur la santé publique confère aux autorités sanitaires le pouvoir de veiller à ce que les cas suspects ou confirmés de TB pulmonaire active soient diagnostiqués et traités sans tarder. Bien que toutes les mesures raisonnables doivent être prises pour que le patient se soumette volontairement au diagnostic et au traitement, la législation provinciale/territoriale autorise diverses interventions, permettant notamment la détention du patient contre son gré s'il refuse d'obtempérer. Les personnes ainsi privées de leur liberté peuvent bénéficier de l'application régulière de la loi et d'une représentation juridique. Ces pouvoirs ne sont que rarement invoqués mais la TB est la seule maladie transmissible pour laquelle ils continuent d'être utilisés.

La plupart des provinces et des territoires ne recourent à la détention aux termes des lois sur la santé publique que jusqu'à ce que le patient ne soit plus contagieux et ne présente plus de risque immédiat pour la santé de la population. L'Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis⁷ des États-Unis a proposé d'englober le concept du traitement de la TB active jusqu'à la guérison ou l'achèvement du traitement (voir l'annexe C, Définition des termes) dans la législation actuelle sur la TB, et au moins un des États américains l'a intégré dans un texte de loi sur la TB⁸. Le Canada devrait s'interroger sérieusement sur l'utilité d'inclure ce concept dans la législation provinciale/territoriale et amorcer un vaste débat chez l'ensemble des intervenants et, en particulier, chez les patients touchés et les groupes les plus à risque.

Les gouvernements provinciaux/territoriaux devraient avoir pour politique d'examiner périodiquement les lois et les règlements de santé publique liés à la TB afin de déterminer s'ils sont conformes aux pratiques médicales et de santé publique en vigueur.

Programme organisé de lutte antituberculeuse et cadre stratégique

Les programmes de santé publique qui œuvrent dans le domaine de la lutte antituberculeuse ont besoin de personnel spécialisé et dûment formé qui connaissent bien les aspects particuliers de la TB. Le nombre de travailleurs

requis et leurs domaines d'expertise dépendent de l'épidémiologie locale de la TB et des besoins particuliers de la collectivité. Tous les programmes de lutte antituberculeuse doivent disposer d'un gestionnaire désigné (que ce soit au niveau local, régional ou provincial/territorial) chargé de faciliter la planification, l'évaluation et la coordination du programme ainsi que d'un épidémiologiste chargé des activités d'évaluation et de surveillance. Les programmes doivent également être dotés d'un mécanisme défini de communication et de coordination avec les médecins spécialistes et de première ligne locaux ainsi qu'avec les organismes et les groupes communautaires de soutien social. Les services de santé publique peuvent, par exemple, grandement encourager et faciliter la participation des médecins ou des cliniques spécialisés dans la TB (s'il y en a dans la collectivité) à la prise en charge des patients atteints de TB. Ces relations contribueront à garantir la déclaration rapide et complète des cas, l'efficacité de la gestion des cas et de la recherche des contacts, l'accès à des possibilités de formation médicale continue, de meilleures communications avec les groupes à haut risque, la prestation de services adaptés sur le plan culturel et la réduction des obstacles psychosociaux à l'observance du traitement, notamment par la thérapie sous observation directe (TOD). Il faut également mettre au point des plans précis de coordination avec les programmes de lutte contre le VIH/sida en raison de la fréquence de la co-infection VIH/TB et de la nécessité de faire subir des tests de dépistage de l'infection à VIH à certains contacts.

La prise en charge des cas de TB, contrairement à celle de la plupart des autres maladies transmissibles, s'étend sur une longue période et exige un ensemble particulier de politiques et de procédures. Les normes nationales (p. ex. les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*), rédigées en consultation avec des spécialistes de la TB, mises à jour périodiquement et révisées au besoin, et les procédures écrites particulières des autorités provinciales/territoriales et locales/régionales définissant les lignes directrices pour le traitement et la prévention de la TB dans la collectivité, en font partie. Ces procédures témoignent des différences entre les diverses provinces sur le plan de l'épidémiologie, des structures administratives, des mesures législatives et des ressources disponibles pour la lutte antituberculeuse.

Capacités diagnostiques des laboratoires

Les laboratoires de santé publique jouent un rôle important dans le diagnostic primaire, les services de référence et la déclaration des cas. Les études de sensibilité aux médicaments ne sont généralement offertes que par les laboratoires de santé publique et il en va de même pour les services de référence, comme la caractérisation spécialisée des isolats réalisée dans le cadre des enquêtes sur des éclosions. Un laboratoire central de santé publique peut aussi conserver des isolats pour maintenir une base de données complète pour l'ensemble de la région géographique et effectuer des tests subséquents à mesure qu'évoluent les nouvelles technologies et cette centralisation permet en outre de surveiller les tendances épidémiologiques à long terme. Le laboratoire de santé publique a un rôle de leadership à jouer

en ce qui concerne le réseau décentralisé des laboratoires diagnostiques, c'est-à-dire qu'il doit veiller à ce que les analyses de laboratoire essentielles à la lutte antituberculeuse soient disponibles, accessibles, normalisées, reproductibles ainsi que très sensibles et très spécifiques⁶.

Médicaments et produits biologiques

Il est essentiel que les programmes de santé publique chargés de la lutte antituberculeuse fournissent des médicaments gratuitement aux patients pour le traitement de la TB active et de l'infection tuberculeuse latente (ITL). La TB est très répandue dans les groupes qui sont le moins en mesure de payer les traitements. La fourniture gratuite de médicaments aux patients améliore l'observance du traitement et permet aux services de santé publique de surveiller le régime thérapeutique à la lumière des normes acceptées. Les programmes de santé publique fournissent les tuberculines purifiées utilisées pour le test cutané à la tuberculine (TCT) et les lignes directrices actuelles pour la réalisation des TCT et l'interprétation des résultats et ils offrent le vaccin BCG à certaines populations à haut risque.

Soins hospitaliers

Dans un certain nombre de provinces et de territoires, les cas de TB active sont hospitalisés, notamment pour mettre le traitement en route chez les personnes gravement atteintes, pour limiter la propagation de l'infection ou pour traiter les complications de la maladie ou de la thérapie. Les services de santé publique chargés de la lutte antituberculeuse devraient de plus évaluer le degré d'accessibilité des services hospitaliers et réclamer un nombre de lits suffisant et des normes de lutte antituberculeuse de qualité. Ces considérations sont particulièrement pertinentes dans le cas de la TB pharmacorésistante.

Activités opérationnelles des services de santé publique pour la lutte antituberculeuse^{5,6}

Établissement de buts et d'objectifs

Dans le cadre de la stratégie de lutte antituberculeuse, il importe que les programmes de santé publique chargés de la lutte antituberculeuse fixent des priorités, des buts et des objectifs pour déterminer si les processus ont été menés à bien et si les résultats du programme ont été atteints. Il faudrait utiliser un ensemble bien défini d'indicateurs et les revoir régulièrement afin d'évaluer les progrès accomplis et de cerner les points à améliorer. Ce processus permet d'orienter les activités du programme, offre un cadre pour la planification et l'évaluation des programmes et aide les gestionnaires à rendre les opérations plus efficaces et fournit des arguments pour réclamer la poursuite et l'amélioration du financement des programmes de lutte antituberculeuse afin d'atteindre ainsi leurs buts et leurs objectifs. La stratégie devrait également énoncer les rôles et les responsabilités de tous les partenaires des activités de prévention et de lutte antituberculeuse.

Planification, mise en œuvre et évaluation du programme

La planification du programme est fondée sur les besoins de la population et elle est donc largement influencée par l'épidémiologie locale de la TB, y compris son incidence dans des populations à haut risque. Parmi les initiatives possibles figure la découverte de moyens structurés pour travailler avec des partenaires locaux en vue de joindre des populations à haut risque, de les éduquer au sujet de la TB, de promouvoir la détection précoce de la maladie active, de déceler les patients susceptibles de tirer profit du traitement de l'ITL, de réduire la stigmatisation, de mettre en œuvre et d'évaluer les programmes de TOD et d'offrir des services adaptés sur le plan culturel.

L'évaluation vise généralement à mesurer l'efficacité et l'efficacité des programmes, et elle revêt une importance particulière dans le cas de nouvelles initiatives. L'évaluation du programme devrait entraîner la modification des politiques et des pratiques existantes et l'adoption de nouvelles politiques. Elle peut également donner des arguments pour réclamer des ressources et des recherches à l'appui de la santé publique. Il faudrait évaluer les programmes régulièrement et examiner les ressources matérielles et humaines qui y sont consacrées de même que les processus et les résultats à la lumière des buts et objectifs du programme. Le rendement est comparé aux cibles visées (voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse). Les résultats de l'évaluation du programme devraient être communiqués aux organismes de financement ainsi qu'à d'autres gestionnaires de programmes de lutte antituberculeuse, qui pourraient en tirer parti.

Analyse régulière des données de surveillance et diffusion des résultats

Les services de santé publique, que ce soit au niveau local/régional, provincial/ territorial ou fédéral, reçoivent et analysent des données sur des cas signalés de TB active. Chaque année, les analyses des données sur les nouveaux cas survenus au cours de l'année précédente et les tendances à long terme sont publiées et présentées aux politiciens, au public, aux professionnels de la santé et à d'autres intervenants clés (p. ex. Citoyenneté et Immigration Canada, l'OMS). Ce processus permet à l'ensemble de la collectivité d'examiner de plus près le fardeau de la TB et les programmes de lutte antituberculeuse en plus de permettre de comparer le profil de la maladie dans les différentes provinces. Cette dernière fonction revêt encore plus d'importance à mesure que reculent les taux de TB, car la TB est de plus en plus confinée à des populations à haut risque, comme les Canadiens d'origine autochtone et les immigrants issus de pays où l'incidence de la TB est élevée.

Recherche des cas, prise en charge des cas, recherche des contacts et enquêtes sur les éclosions

La première priorité des programmes de lutte antituberculeuse est l'identification et le traitement des personnes souffrant de TB active, en particulier de celles dont le frottis d'expectorations est positif. S'il est vrai que la majorité des cas de TB sont diagnostiqués quand ils consultent pour des symptômes, une recherche active des cas est entreprise à l'extérieur des établissements de soins par le personnel de la santé publique dans des circonstances particulières (p. ex. évaluation des contacts étroits afin de détecter des cas infectieux présentant des signes de la maladie, détermination de la source de l'infection chez un enfant atteint de TB et recherche de cas dans des populations bien définies qui connaissent des taux très élevés de TB, comme les personnes qui fréquentent les refuges pour sans-abri).

Le médecin traitant et les autorités sanitaires partagent la responsabilité de la prise en charge des cas pendant la longue période du traitement. Les services de santé publique éduquent le patient et les membres de sa famille ou de son entourage au sujet du traitement de la TB et de ses effets secondaires potentiels, surveillent l'apparition de ces effets secondaires et évaluent le risque de non-observance du régime thérapeutique prescrit en cernant et en réduisant les obstacles (p. ex. obstacles sociaux ou comportementaux, manque de soutien social, croyances au sujet de la santé ou autres problèmes médicaux), notamment en envisageant de recourir à des incitatifs et à des mesures facilitatrices et en supervisant la thérapie. Dans certaines provinces, la TOD est offerte systématiquement alors que dans d'autres, on y a recours pour certaines phases du traitement ou seulement pour certaines personnes (voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse).

La deuxième priorité des programmes de santé publique contre la TB est la recherche des contacts. Le personnel de santé publique veille à ce que tous les contacts de cas infectieux soient retracés et testés conformément aux lignes directrices en vigueur, contribue à l'administration et à l'interprétation des TCT, formule des recommandations sur le traitement de l'ITL et rappelle l'importance de ce traitement. Le personnel du programme de santé publique contre la TB exerce une autre fonction importante, soit de faire enquête sur les éclosions de TB (voir le chapitre 12, Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans le cadre de la lutte antituberculeuse). Le personnel de la santé publique peut également mener des activités de surveillance auxiliaires, comme le dépistage de la prévalence de l'ITL au sein des populations à haut risque, s'il reste des ressources une fois que le financement de la recherche des cas et des contacts est assuré.

Surveillance médicale de la TB pulmonaire inactive

Cette activité fait référence au suivi médical des nouveaux immigrants, réfugiés et demandeurs du statut de réfugiés qui sont considérés comme à haut risque de TB pulmonaire inactive ou d'ITL évoluant vers une TB active, généralement d'après les résultats de radiographies pulmonaires révélant une TB antérieure (voir le chapitre 15, L'immigration et la lutte

antituberculeuse au Canada, et l'annexe I, Lignes directrices pour l'examen et le suivi des personnes devant faire l'objet d'une surveillance médicale de la tuberculose après leur arrivée au Canada).

Entrée au Canada ou départ de personnes soupçonnées d'être atteintes de TB respiratoire, de cas de TB respiratoire active non traitée ou de TB respiratoire active partiellement traitée

Les programmes de santé publique chargés de la lutte antituberculeuse ont un rôle à jouer pour empêcher que les personnes soupçonnées d'être atteintes de TB respiratoire et les cas de TB respiratoire active non traitée ou partiellement traitée qui voyagent au Canada ou quittent le pays ne transmettent l'infection si des précautions d'isolement respiratoire ne sont pas prises. Si la continuité du traitement et les soins cliniques ne sont pas assurés, il y a plus de risque qu'une TB pharmacorésistante se développe, augmentant d'office la difficulté et le coût du traitement.

Le Comité canadien de lutte antituberculeuse et l'Agence de la santé publique du Canada ont élaboré des lignes directrices pour la gestion de ces situations. Voir le site <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>⁹.

Formation et éducation

Les programmes de santé publique chargés de la lutte antituberculeuse devraient offrir une formation pertinente à l'ensemble de leur personnel, au moment de l'embauchage et régulièrement par la suite, afin de s'assurer qu'il possède des connaissances exactes et à jour sur la TB et sa prise en charge. Les autorités sanitaires jouent également un rôle de chefs de file dans le domaine de l'éducation sur la TB afin d'amener les leaders communautaires, le personnel soignant, les responsables de l'élaboration des politiques, les organismes communautaires offrant des services aux patients atteints de TB (p. ex. le personnel des services sociaux, des établissements correctionnels et des refuges pour sans-abri) et la population en général à mieux connaître la TB. Les programmes doivent veiller, en particulier, à ce que le personnel soignant soit sensibilisé à la TB et qu'il puisse ainsi détecter rapidement les cas dans la collectivité. Le plan de formation, notamment le programme d'études, les formateurs, les groupes visés et le calendrier de formation, devrait être énoncé en termes clairs.

Consultation

Les programmes de santé publique contre la TB fournissent, sur demande, de l'information et des conseils à la population locale au sujet des pratiques à adopter pour lutter contre l'infection dans différents milieux (p. ex. les hôpitaux, les cliniques spécialisées, les établissements de soins de longue durée, les établissements correctionnels, les refuges pour sans-abri), du nombre de salles d'isolement à prévoir pour répondre aux besoins communautaires, des tests diagnostiques à utiliser dans diverses

circonstances pour le diagnostic de la TB active et des modalités de dépistage à privilégier dans un contexte donné.

Défis en santé publique dans certains milieux

Même si l'incidence générale de la TB active au Canada est faible, les taux dans certaines sous-populations varient énormément, allant de taux comparables à ceux que l'on observe dans des pays à forte incidence de TB à des taux de 1 pour 100 000 personnes. Si les principes fondamentaux de la prévention et de la lutte antituberculeuse sont semblables dans toutes les provinces, les programmes mis en œuvre dans certains milieux doivent affronter des difficultés particulières.

Centres urbains

La TB touche de façon disproportionnée les personnes marginalisées par la société, ce qui souligne l'aspect social plutôt que médical de la maladie. Les grands centres urbains font face à des défis particuliers sur le plan de la prévention et de la lutte antituberculeuse en raison du nombre de sous-groupes à haut risque d'infection tuberculeuse et d'évolution vers la maladie active, du nombre de milieux à haut risque de transmission de la TB et de la nature multiculturelle des grands centres d'aujourd'hui.

Populations à haut risque d'ITL et de maladie active

Comparativement à l'ensemble de la population canadienne, la population des grands centres urbains inclut des groupes spécifiques qui courent un grand risque de présenter une ITL (p. ex. des immigrants issus de pays à forte incidence de TB), de développer une infection nouvelle ou récurrente (p. ex. les utilisateurs de drogues par injection et les sans-abri) et de voir leur infection évoluer vers une TB active (p. ex. les personnes atteintes d'une infection à VIH/sida ou suivant des traitements immunosuppresseurs). C'est également dans les centres urbains que l'on retrouve de nombreux milieux où sont concentrées des personnes qui risquent grandement de développer la maladie active si elles sont infectées par le bacille tuberculeux et où la TB peut se transmettre (p. ex. des hôpitaux de soins tertiaires, des maisons d'hébergement, des refuges pour sans-abri et des établissements correctionnels). Il est difficile de joindre bon nombre de ces populations à l'aide des mesures de lutte antituberculeuse traditionnelles (voir le chapitre 12, Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans le cadre de la lutte antituberculeuse). La résurgence dramatique de la TB à New York au début des années 90 montre ce qui peut arriver lorsqu'à ces facteurs s'ajoute l'état négligé de l'infrastructure de santé publique pour la lutte antituberculeuse¹⁰.

Destination des immigrants arrivés récemment de pays à forte incidence de TB

La plupart des immigrants qui arrivent actuellement au Canada proviennent de pays à forte incidence de TB et s'installent, au départ, dans des grands centres urbains (voir le chapitre 1, L'épidémiologie de la tuberculose au

Canada). Les immigrants déclarés non atteints de la maladie active mais considérés comme présentant un risque accru de passer de la TB pulmonaire inactive ou de l'ITL à la maladie active sont placés sous surveillance médicale aux fins de l'immigration (voir le chapitre 15, L'immigration et la lutte antituberculeuse au Canada, et l'annexe I, Lignes directrices canadiennes pour l'examen et le suivi des personnes devant faire l'objet d'une surveillance médicale de la tuberculose après leur arrivée au Canada). Le suivi de ces personnes par les services de santé publique peut représenter un lourd fardeau pour les programmes de lutte antituberculeuse dans les provinces ou les territoires qui reçoivent un grand nombre d'immigrants. Et comme les immigrants sont nés dans différents pays, les programmes de lutte antituberculeuse auront bien du mal à leur offrir des services adaptés sur le plan culturel et linguistique et à vaincre les préjugés souvent associés à la TB dans leur pays d'origine. Le fait d'être né à l'étranger est aussi un prédicteur important de TB pharmacorésistante¹¹, qui complique la prise en charge tant des cas que de leurs contacts.

Régions à faible incidence de TB¹²

Les régions à faible incidence de TB sont toujours susceptibles d'héberger des cas sporadiques de TB étant donné que les cas d'ITL sont probablement nombreux dans certains sous-groupes (p. ex. les personnes plus âgées et les immigrants fraîchement arrivés de pays à forte incidence de TB) ou qu'une ITL peut avoir été contractée lors d'un voyage dans ces pays. Les cas de TB qui ne sont pas détectés à temps peuvent provoquer des éclosions de longue durée et difficiles à maîtriser¹³ qui mettent immédiatement la santé de la collectivité en péril, élargissent le réservoir d'ITL, exigent qu'une bonne partie des ressources déjà maigres en santé publique soient réaffectées à la lutte antituberculeuse et entraînent des complications et des décès évitables chez les patients touchés¹⁴. Les programmes de lutte antituberculeuse dans les régions à faible incidence devraient donc demeurer en mesure de détecter et de traiter les cas sporadiques, de faire des recherches de contacts et de prévenir la TB chez les personnes qui présentent une ITL et un risque élevé de réactivation de la TB.

Le maintien des activités de prévention et de lutte antituberculeuse est l'objectif à poursuivre dans les régions à faible incidence de TB et cet objectif revêt une importance nationale, car l'expérience pourra inspirer d'autres provinces et territoires. Un plan de prévention et de lutte antituberculeuse devrait intégrer les difficultés propres à la population locale et les éléments essentiels du programme dans une stratégie qui tienne compte de l'épidémiologie locale ou régionale de la TB et fixe des objectifs provisoires pour l'évaluation de l'application et de l'efficacité du plan¹⁵. La mise en œuvre de certaines composantes de la stratégie, dont les suivantes, exigera des ressources supplémentaires :

Maintien des ressources des programmes de lutte antituberculeuse :
C'est au secteur public qu'appartient l'ultime responsabilité de la lutte antituberculeuse. Le nombre de cas de TB diminuant, on a tendance à réaffecter les ressources en santé publique à d'autres fins, ce qui pourrait entraîner l'élimination du programme de lutte antituberculeuse plutôt

que celle de la maladie elle-même et recréer les conditions favorables à la résurgence de la TB¹⁰. Le nombre de cas ne devrait pas constituer la seule base de projection des besoins en ressources, car il ne témoigne pas pleinement du travail exigé par les recherches des contacts de chaque cas, par l'examen des personnes qui sont soupçonnées de souffrir de TB mais qui, vérification faite, n'ont pas la maladie active, ou par les activités de dépistage. Le nombre de cas ne rend pas compte non plus du travail lié à la prise en charge d'un cas qui déménage dans une autre province pendant le traitement puisque, selon les règles canadiennes de surveillance de la TB, le cas est comptabilisé dans la province de résidence habituelle au moment du diagnostic.

Maintien du personnel spécialisé : L'expertise et les ressources pour la lutte antituberculeuse peuvent être réduites si le programme est amalgamé à d'autres programmes de lutte contre les maladies transmissibles. Il est essentiel de conserver une capacité minimale de lutte antituberculeuse s'appuyant sur un personnel spécialisé et responsable et de pouvoir, au besoin, réaffecter les ressources aux activités de lutte antituberculeuse. Il est tout aussi essentiel d'avoir accès à un épidémiologiste, au niveau local ou provincial/territorial, qui puisse veiller à ce que les données sur la TB soient recueillies et analysées de façon systématique et exacte en vue de mieux caractériser les groupes à risque et, partant, d'intervenir de façon plus ciblée et efficace.

Prévention de la perte d'expertise en matière de TB : À mesure que baissent les taux de TB, l'expérience pratique de la maladie et l'expertise clinique et en santé publique pour la prise en charge de la TB diminuent aussi. Il faut continuer à investir pour conserver le personnel de santé publique qui a de l'expérience en prévention et en lutte antituberculeuse et lui donner régulièrement de la formation afin de l'aider à tenir ses connaissances à jour sur la TB et sa prise en charge. Les autorités de la santé publique doivent également veiller à ce que le personnel soignant local soit au courant des lignes directrices les plus récentes pour le diagnostic et le traitement de la TB. Si la lutte contre la TB relève entièrement du niveau local, les autorités provinciales/territoriales de la lutte antituberculeuse devraient vérifier si les programmes locaux comportent des lacunes et s'il existe des problèmes potentiels, par exemple des éclosions de longue durée. Si la lutte antituberculeuse relève à la fois du niveau local et du niveau provincial/territorial, les spécialistes de la TB peuvent superviser les activités de plusieurs régions de la province/du territoire et y prendre part.

La prestation des services de santé publique aux populations des Premières nations et les personnes qui en sont chargées varient selon les provinces/les territoires (voir le chapitre 14, La lutte contre la tuberculose dans les populations des Premières nations et les populations inuites). Mais les activités de prévention et de lutte antituberculeuse dans les communautés des Premières nations doivent toujours respecter les lois et les règlements sur la santé publique de la province/du territoire auquel appartient la communauté.

Maintien de l'accès à une capacité diagnostique et à des établissements de soins spécialisés : Les provinces où l'incidence de la TB est faible ne sont pas nécessairement en mesure de conserver une capacité diagnostique ou de justifier les dépenses liées au maintien d'un laboratoire pour le dépistage de la maladie. Il se peut également qu'aucun établissement local ne possède l'expérience et les ressources techniques nécessaires pour lutter efficacement contre l'infection et prendre en charge les patients tuberculeux qui doivent parfois faire un séjour prolongé à l'hôpital ou être détenus contre leur gré. Il importe donc de chercher proactivement à assurer un accès à ces services au niveau régional, provincial/territorial ou interprovincial/interterritorial et instaurer des politiques et des procédures écrites pour faciliter le transport rapide des patients et/ou des échantillons vers ces établissements.

Passer de la prise en charge des cas à la prévention : La nécessité de maintenir une capacité minimale en matière de lutte antituberculeuse ne fait pas de doute, mais il faudra peut-être y adjoindre d'autres ressources ou réaffecter une partie des ressources existantes à la prévention afin d'obtenir une baisse plus rapide des taux de TB. Mettre l'accent sur la prévention permettra peut-être de prévenir l'érosion des ressources affectées au programme de lutte antituberculeuse qui accompagne la baisse du nombre de cas mais il faudra obtenir l'appui des responsables de l'élaboration des politiques et de la collectivité. L'obtention d'un solide appui communautaire en faveur des initiatives de prévention et de lutte antituberculeuse permet aussi de renforcer la confiance à l'égard des autorités de santé publique, de rendre plus efficaces les recherches des contacts et d'étendre les services offerts en ce qui concerne l'analyse et le traitement ciblés de l'ITL dans les populations à haut risque. La prévention de la TB devrait prendre uniquement la forme de projets bien définis s'adressant à des populations où l'incidence de l'ITL et le risque de progression de l'infection vers la maladie active sont élevés, de méthodes propres à assurer le traitement complet de l'ITL, d'un plan de mise en œuvre réalisable et d'une évaluation du bon usage des ressources.

Collectivités éloignées

Les collectivités éloignées partagent certaines des difficultés que doivent affronter les programmes de lutte antituberculeuse dans les régions où l'incidence de la maladie est peu élevée, mais certains de leurs problèmes leur sont propres.

Roulement du personnel soignant : Les professionnels de la santé des collectivités éloignées ont un nombre limité de collègues avec lesquels ils peuvent discuter de questions médicales complexes ou partager les services de garde. Bien souvent, aucune infrastructure médico-hospitalière ne vient soutenir la formation médicale continue, et les possibilités offertes aux conjoints et aux familles sur le plan professionnel, éducatif et socioculturel sont restreintes. Les collectivités éloignées connaissent donc souvent un roulement rapide du personnel soignant dont la connaissance de la TB varie selon les personnes. Il arrive ainsi que l'accès aux soins de santé soit diminué, que les soins aux patients soient fragmentés, que le diagnostic des cas actifs soit retardé et que les recherches des contacts ne se fassent

pas de façon aussi approfondie et rapide qu'elles le devraient. L'absence d'un personnel soignant stable réduit également la possibilité de faire de l'éducation sur la TB dans la collectivité locale, ce qui peut retarder l'accès aux soins de santé des personnes qui développent des symptômes de TB active.

Accès au personnel soignant et aux établissements de santé : Les résidents des collectivités éloignées doivent parfois parcourir de grandes distances pour recevoir une évaluation médicale liée à la TB, subir des interventions diagnostiques de pointe, consulter des spécialistes et séjourner à l'hôpital. Il faut fréquemment envoyer pour analyse les échantillons des patients dans des centres diagnostiques éloignés. Souvent, à cause des distances ou du degré d'isolement de la collectivité (p. ex. accès routier limité aux mois d'hiver où des chemins de glace peuvent être construits), il faut recourir au transport aérien, ce qui peut grever les budgets des programmes de lutte antituberculeuse et retarder l'obtention des résultats. Le mauvais temps qui a pour effet de clouer les avions au sol peut retarder encore davantage le transport des patients, des échantillons diagnostiques et des médicaments. Il peut être impossible pour les travailleurs de la santé des provinces comptant des collectivités éloignées très dispersées ou des personnes passant de longues périodes « sur le territoire » (p. ex. certaines communautés des Premières nations) d'offrir des TOD.

Références

1. World Health Organization. *Framework for effective tuberculosis control*. Geneva: WHO, 1994 (WHO/TB/94.179).
2. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. *International standards for tuberculosis care (ISTC)*. The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006.
3. Conseil mondial de soins. *La Charte des patients pour les soins de la tuberculose*. World Care Council/Conseil mondial de soins, 2006.
4. Organisation mondiale de la santé. *Tuberculosis* [page d'accueil sur l'Internet]. Genève : Organisation mondiale de la santé. URL: <<http://www.who.int/tb/en/>> (en anglais seulement). Consulté le 3 février 2006.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Essential components of a tuberculosis prevention and control program: recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1995;44(No. RR-11):1-16.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2005;54 (No. RR-12):1-81.

7. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis control laws – United States, 1993: recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1993;42(No. RR-15):1-28.
8. Florida Statutes, Title XXIX. Public Health, Chapter 392: *Tuberculosis control* URL: <http://www.flsenate.gov/statutes/index.cfm?App_mode=Display_Index&Title_Request=XXIX#TitleXXIX>
9. Agence de santé publique du Canada. Lignes directrices concernant le départ du Canada de personnes suspectes de tuberculose respiratoire ou présentant une tuberculose respiratoire active non traitée ou partiellement traitée URL: <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>.
10. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City: human immunodeficiency virus, homelessness and the decline of tuberculosis control programs. *American Review of Respiratory Disease* 1991;144:745-49.
11. Division de la lutte antituberculeuse. Agence de santé publique du Canada. La tuberculose pharmacorésistante chez les Canadiens nés à l'étranger. *RMTC* 2005; 31(4) :4446-52.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Progressing toward tuberculosis elimination in low-incidence areas of the United States: recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002;51(No. RR-5):1-14.
13. McMahan D, Robertson L, Koch MB, et al. Brief Report. Tuberculosis outbreak in a low-incidence state – Indiana, 2001-2004. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2004; 53:1134-35.
14. Xie HJ, Enarson DA, Chao CW, et al. Deaths in tuberculosis patients in British Columbia, 1980-1984. *Tuberculosis* 1992;73:77-82.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment: Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999;48(No. RR-9):1-13.

Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans le cadre de la lutte antituberculeuse

Table des matières

Introduction	277
Définitions	277
Principes de la transmission de la TB	277
Objectifs de la recherche des contacts	278
Principes de la recherche des contacts	278
Déclaration rapide des cas actifs	278
Recherche des contacts débutant le plus tôt possible	278
Recherche des contacts effectuée de façon organisée et systématique	279
Approche normalisée de l'évaluation des contacts pour déterminer la présence de la maladie active et des signes d'une infection récente	283
Assurance que le traitement de l'ITL est mis en route sans tarder chez les personnes les plus réceptives	285
Assurance que la recherche des contacts est coordonnée et menée par des personnes d'expérience	286
Évaluation de la recherche des contacts	286
Recherche des contacts dans certains milieux	288
Sans-abri et personnes mal logées	289
Intégration de nouvelles stratégies de recherche des contacts dans des milieux spéciaux	289
Établissements correctionnels	290
Établissements de santé	291

Table des matières

Patients immunodéprimés	291
Collectivités éloignées	292
Contacts durant des voyages par avion et d'autres moyens de transport	292
Contact possible avec des cas de TB infectieuse durant un séjour ou un voyage dans un pays où l'incidence de la TB est élevée	293
Gestion des éclosions de TB	293
Définition	293
Objectifs	294
Façon de gérer une éclosion	294
Références	297

Introduction

L'objectif prioritaire d'un programme de lutte antituberculeuse est la reconnaissance et le traitement curatif précoces de tous les cas contagieux. La charge bacillaire et le risque de transmission de l'infection s'en trouvent ainsi réduits. L'autre objectif consiste à évaluer les cas de TB active et à effectuer un suivi des contacts étroits de ces cas afin d'identifier les cas secondaires, les cas sources et les sujets qui ont contracté récemment une infection tuberculeuse latente (ITL)¹⁻³.

On dispose de preuves suffisantes indiquant que les contacts étroits d'un cas de TB infectieuse courent un risque accru de développer la maladie active. Durant la recherche des contacts, on découvre habituellement que de 1 à 2 % des contacts étroits souffrent d'une TB active⁴. De plus, entre 5 et 12 % des contacts qui auront contracté l'infection développeront la maladie active au cours des 2 années suivant l'exposition⁵⁻⁷.

Définitions

Cas index : premier cas de TB active détecté.

Cas source : cas de TB active qui a probablement transmis la maladie à d'autres. Le cas source peut ou non être la même personne que le cas index.

Contact : personne qui a été en contact avec un cas de TB active. La proximité du contact sert habituellement à définir trois catégories de contacts : contacts étroits, occasionnels ou sociaux :

Les *contacts familiaux étroits* sont ceux qui vivent sous le même toit que le cas contagieux. Par définition, ces contacts partagent chaque jour le même espace d'air que le cas source.

Les *contacts non familiaux étroits* sont ceux qui ont un contact régulier prolongé avec le cas source et partagent le même espace d'air quotidiennement, mais ne vivent pas sous le même toit. Ils englobent les partenaires sexuels réguliers et les amis intimes.

Les *contacts occasionnels* sont des personnes qui passent moins de temps avec le cas contagieux. Ceux-ci peuvent comprendre les camarades de classe, les collègues de travail ou les membres d'un club ou d'une équipe.

Les *contacts sociaux* regroupent les personnes qui vivent dans la même collectivité ou fréquentent la même école ou le même lieu de travail.

Principes de la transmission de la TB

L'ampleur du contact nécessaire pour que l'infection tuberculeuse soit transmise varie et dépend de la contagiosité du cas source et de l'environnement dans lequel a lieu le contact. En général, la TB laryngée et la TB pulmonaire, en particulier la TB pulmonaire cavitaires, sont considérées comme les formes les plus contagieuses de la maladie⁸. Les expectorations ou d'autres sécrétions respiratoires sont souvent positives à la culture et sont parfois positives au frottis

chez les patients atteints de TB miliaire⁹. Jusqu'à 50 % des cas de TB pleurale sont positifs à la culture d'expectorations provoquées, même en l'absence de maladie pulmonaire à la radiographie du poumon¹⁰. On devrait donc considérer la TB pleurale miliaire comme potentiellement contagieuse.

Un facteur important qui permet de déterminer la contagiosité est la présence de bacilles acido-alcolo-résistants (BAAR) à l'examen microscopique des expectorations. Il a été établi que la contagiosité est bien plus grande dans les cas où le frottis est positif que dans ceux où il est négatif¹¹. Parmi les autres facteurs qui sont associés à une contagiosité accrue, mentionnons l'adolescence, l'âge adulte, la toux, les éternuements et le fait de chanter. Il est important de considérer tous ces facteurs ensemble lorsqu'on évalue la contagiosité d'un cas¹.

L'environnement dans lequel a lieu le contact est également à considérer lorsqu'on évalue la contagiosité. On croit que la transmission survient rarement à l'extérieur; des environnements intérieurs mal ventilés, sombres et humides favorisent par contre la survie et le maintien d'une plus grande concentration de *Mycobacterium tuberculosis*^{12,13} (voir le chapitre 3, La transmission et la pathogenèse de la tuberculose).

Objectifs de la recherche des contacts

La recherche des contacts vise trois objectifs principaux :

- Identifier et traiter les cas secondaires.
- Identifier les contacts infectés afin d'offrir un traitement contre l'ITL.
- Identifier le cas source qui a infecté le cas index si le cas index est un enfant, présente une primo-infection tuberculeuse ou souffre de TB non respiratoire.

Principes de la recherche des contacts

Déclaration rapide des cas actifs

Toutes les provinces et tous les territoires au Canada ont adopté une législation imposant la déclaration des cas de TB. La déclaration rapide des cas aux autorités sanitaires permet au médecin traitant et au personnel du programme de lutte antituberculeuse de procéder à la recherche des contacts de façon organisée et concertée.

Recherche des contacts débutant le plus tôt possible

L'intervalle entre l'infection et l'apparition de la maladie peut varier de quelques semaines à quelques années, mais la TB active survient habituellement dans les 2 ans qui suivent l'infection. Une évaluation rapide des contacts étroits permet d'identifier sans délai ceux qui présentent une TB active et, lorsque celle-ci a été exclue, de mettre en route le traitement de l'ITL chez les contacts nouvellement infectés avant que la maladie ne se développe.

Dès qu'un cas suspect de TB a été signalé, les autorités sanitaires devraient veiller à ce que toutes les investigations nécessaires aient été entreprises pour confirmer

le cas et déterminer le degré de contagiosité. Tous les milieux de transmission possibles devraient être identifiés et on devrait s'efforcer de repérer les contacts dans ces milieux. Si une TB est fortement suspectée, on peut entreprendre immédiatement la recherche des contacts étroits, en particulier des enfants, des contacts infectés par le VIH et d'autres personnes infectées qui risquent fort de développer la maladie, pendant qu'on attend la confirmation finale du diagnostic. La recherche des contacts occasionnels ne devrait débiter qu'après la confirmation du diagnostic par culture ou amplification génique.

Recherche des contacts effectuée de façon organisée et systématique

Contagiosité du cas source

L'ampleur de la recherche des contacts est dictée en grande partie par le degré de contagiosité du cas source. Les cas de TB pulmonaire à frottis positif sont généralement considérés comme 6 à 10 fois plus contagieux que les cas de TB pulmonaire à frottis négatif, alors que les cas de TB laryngée sont considérés 4 à 5 fois plus contagieux que les cas de TB pulmonaire à frottis positif^{1,2}.

Les enfants de moins de 10 ans sont généralement considérés comme moins contagieux que les adolescents et les adultes, et la recherche des contacts familiaux d'un cas index lorsque celui-ci est un enfant a surtout pour objet de trouver le cas source. Toutefois, si des enfants souffrent d'une TB pulmonaire de l'adulte (toux, cavités à la radiographie pulmonaire, frottis d'expectorations positif), ils peuvent être contagieux, et on devrait effectuer une recherche des contacts comme dans le cas des adultes dont le frottis est positif.

Sauf rares exceptions, les cas de TB non respiratoire sont considérés non contagieux. La recherche des contacts de ces cas peut viser à identifier un cas source parmi les contacts étroits. Cette recherche est particulièrement importante si le cas semble résulter d'une transmission récente, p. ex. une TB méningée chez un enfant.

Période probable de contagiosité

On considère généralement que les cas de TB pulmonaire deviennent contagieux lorsque débute la toux. S'il n'y a pas de toux, ou si la durée de la toux est difficile à déterminer, on peut se fonder sur le moment d'apparition d'autres symptômes attribuables à la TB pour estimer le début de la contagiosité. En pratique, cependant, il est souvent difficile de savoir avec certitude à quel moment sont apparus les symptômes.

Des lignes directrices récentes¹⁴ publiées par les Centers for Disease Control and Prevention aux États-Unis recommandent que dans le cas d'une maladie à frottis positif ou symptomatique, le patient soit considéré comme contagieux pendant une période de 3 mois avant l'apparition des symptômes ou avant la détection du premier signe positif (p. ex.

radiographie pulmonaire anormale) compatible avec une TB, selon la première de ces deux éventualités. Les cas asymptomatiques à frottis négatif qui ne présentent aucune cavité à la radiographie pulmonaire devraient être considérés comme contagieux 4 semaines avant le premier soupçon de TB. Ces lignes directrices se fondent sur l'opinion d'experts plutôt que sur des essais contrôlés. La décision concernant la période de contagiosité devra donc être prise au cas par cas conformément à ces lignes directrices et en fonction de la situation clinique. On devrait toujours accorder la priorité à la recherche des contacts durant la période où le patient atteint de TB était symptomatique.

Veillez consulter le chapitre 16, La lutte contre la tuberculose dans les établissements, pour savoir quand l'isolement respiratoire d'un cas suspect ou confirmé de TB peut être interrompu.

Degré d'exposition au cas source

L'interrogatoire d'un patient atteint de TB infectieuse en vue d'identifier les contacts devrait débiter idéalement dans les 24 heures qui suivent la notification du cas. Un entretien de suivi mené 1 à 2 semaines plus tard peut aider à identifier d'autres contacts. Les contacts nommés sont ensuite classés par ordre de priorité en fonction de la probabilité d'infection et du danger potentiel qu'ils courent s'ils sont infectés¹⁴.

- **Cas de TB pulmonaire cavitairé ou de TB laryngée à frottis positif**

Au nombre des contacts prioritaires figurent les contacts familiaux, les contacts de moins de 5 ans, ceux qui ont des facteurs de risque de progression de l'ITL à la TB active (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active, tableau 2), les contacts exposés durant une bronchoscopie, une induction de l'expectoration, une autopsie et d'autres interventions médicales à risque élevé, et ceux qui sont exposés dans des lieux de rassemblement. Il peut ne pas être possible ni nécessaire cependant d'évaluer d'urgence tous ces contacts. L'ampleur et l'ordre de la recherche des contacts dépendent du degré d'exposition au cas et de la vulnérabilité du contact.

Le premier cercle de contacts est formé de ceux qui vivent dans la même maison que le cas, de même que les contacts non familiaux étroits (voir définitions précédentes). Ce cercle n'inclut pas habituellement les camarades de classe ou les collègues occasionnels au travail. Il comprendrait idéalement au moins 8 à 10 personnes qui ne devraient pas dans d'autres circonstances avoir un résultat positif au test cutané à la tuberculine (TCT). Cela peut être difficile à évaluer lorsque le taux de base de réactivité au TCT est élevé (par exemple chez les personnes qui ont immigré au Canada en provenance de pays où l'incidence de la TB est élevée ou de pays où le vaccin BCG a été administré à grande échelle aux enfants). Dans ces cas, les résultats du TCT chez les enfants nés au Canada peuvent être des plus utiles pour évaluer la transmission. Ce premier cercle peut donc devoir être élargi pour inclure les contacts non familiaux, tels que les amis intimes ou les contacts au travail qui ne devraient pas normalement obtenir un

résultat positif au TCT. Dans la mesure du possible, on devrait commencer à tester le premier cercle de contacts dans les 7 jours ouvrables suivant leur identification comme contacts.

On considère qu'il y a eu transmission si un cas secondaire est découvert parmi les contacts, s'il y a eu un virage tuberculinique, si le taux de prévalence de la réactivité au TCT chez les contacts est supérieur (p. ex. d'au moins 50 %) au taux dans une population similaire qui n'a pas été exposée récemment (voir le tableau 1) ou si un enfant de moins de 5 ans est infecté sans qu'il existe une autre source probable. Lorsqu'il y a eu transmission, il faut élargir la recherche d'abord aux autres contacts prioritaires qui n'ont pas été évalués, puis à un deuxième cercle, qui peut englober les camarades de classe ou les collègues de travail ou des gens côtoyés régulièrement par le cas dans le cadre d'activités de loisir. Les résultats de la recherche dans ce groupe de contacts sont alors utilisés pour déterminer s'il y a lieu de pousser la recherche encore plus loin.

Dans le cas de la TB laryngée, la recherche des contacts devrait d'emblée englober le deuxième cercle de contacts réguliers.

Tableau 1
Prévalence prévue d'une réaction ≥ 10 mm au TCT dans diverses populations canadiennes*

Population	Prévalence prévue d'une réaction ≥ 10 mm
Enfants non autochtones nés au Canada	< 3 %
Adultes non autochtones nés au Canada qui n'ont pas reçu le BCG	< 10 %
Adultes non autochtones nés au Canada qui ont reçu le BCG	20 % à 25 %
Enfants canadiens d'origine autochtone	≤ 5 %; une étude sur des élèves cris au Québec a signalé un taux de 15 %
Adultes canadiens d'origine autochtone	20 % à 30 %
Enfants nés à l'étranger qui sont issus de pays où l'incidence de la TB est élevée [†]	15 % à 25 %
Adultes nés à l'étranger qui ont vécu pendant 20 ans ou plus dans des pays où l'incidence de la TB est élevée [†]	40 % à 50 %; une étude sur les réfugiés tibétains a fait état d'un taux de > 90 %
Travailleurs de la santé	20 % à 40 %
Résidents ≥ 65 ans dans les établissements de soins de longue durée	20 % à 30 %
Résidents des refuges pour sans-abri	40 %
Détenus dans les établissements correctionnels	20 %
Utilisateurs de drogues par injection	20 %

* Basé sur le *Compendium des taux de prévalence de la tuberculose latente au Canada, Agence de santé publique du Canada, 2005* (rapport intégral affiché à l'adresse <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>).

[†] Au Canada, un « pays où l'incidence de la TB est élevée » est défini comme un pays où le taux moyen d'incidence de la TB estimé par l'OMS au cours de la période la plus récente de 3 ans est ≥ 15 cas de TB pulmonaire à frottis positif pour 100 000 habitants. Les taux internationaux d'incidence de la TB sont affichés à l'adresse <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>

- **Cas de TB respiratoire à frottis négatif**

Les contacts prioritaires comprennent les enfants de moins de 5 ans, les contacts possédant des facteurs de risque de progression de l'ITL à la TB active (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active, tableau 2), d'autres contacts familiaux et les contacts exposés durant une bronchoscopie, une induction de l'expectoration, une autopsie et d'autres interventions médicales à risque élevé. Les contacts dans d'autres lieux de rassemblement sont considérés comme moins prioritaires. Les autorités sanitaires, en collaboration avec le médecin traitant, devraient toutefois évaluer chaque situation en particulier¹⁵⁻¹⁷.

- **Autres considérations**

La décision d'élargir la recherche des contacts peut être ardue et devrait tenir compte de la probabilité de trouver des personnes infectées parmi les contacts plus occasionnels. Les contacts moins exposés ont un taux de réactivité au TCT qui est habituellement quatre à six fois moins élevé que celui des contacts familiaux^{4,9,18-20}.

Une stratégie organisée et systématique de recherche des contacts est l'approche idéale pour l'interprétation des résultats des TCT, bien qu'elle puisse parfois être difficile à appliquer en pratique. Des pressions sont souvent exercées sur des services de santé publique ou un médecin pour qu'ils entreprennent une recherche des contacts à grande échelle dès le départ. Il est souvent impossible dans ces circonstances d'interpréter les résultats d'un TCT positif chez un patient. Les contacts peuvent alors être considérés par erreur comme ayant été infectés récemment, et la recherche peut être étendue encore davantage. Cela peut en outre amplifier l'inquiétude parmi les autres contacts quant à la contagiosité du patient et le risque de transmission aux contacts occasionnels.

Dans certaines situations, cependant, il est plus pratique et plus facile de faire subir un TCT à tout un groupe (tel qu'une classe à l'école ou les collègues de travail) que de tenter de trouver les personnes particulières qui ont été le plus exposées. Lorsqu'on décide de l'ampleur de la recherche et du nombre de personnes à tester, il importe de tenir compte de certains facteurs comme la possibilité de mesurer de façon fiable le degré d'exposition de différentes personnes dans le milieu en question, la façon dont les personnes se regroupent à l'intérieur du milieu et la capacité d'étendre la recherche à un groupe plus vaste si cela s'avère nécessaire²¹. De même, dans certains milieux (p. ex. refuges pour les sans-abri) où il peut être difficile d'identifier ou de trouver les contacts, il peut être nécessaire d'effectuer d'entrée de jeu un dépistage à grande échelle.

Lorsqu'il est nécessaire d'enquêter sur un certain nombre de contacts dans un seul milieu, tel qu'une école ou un lieu de travail, il est souvent préférable de mener l'enquête sur place. Si l'on procède de cette façon, un nombre plus élevé de contacts se présentent habituellement pour subir le test et faire l'objet d'un suivi médical, et c'est la façon la plus efficace et efficiente de mener l'enquête et d'obtenir l'information nécessaire²¹. Une organisation

très efficace est toutefois nécessaire pour mener ce type d'enquête. Cette enquête sera beaucoup plus facile si l'on respecte certains principes :

- désigner un seul responsable des aspects organisationnels du dépistage;
- veiller à ce que les ressources humaines soient suffisantes tout au long du processus de dépistage;
- adapter la séance de dépistage au milieu particulier; veiller à ce que le dépistage soit effectué à un moment acceptable et de façon à permettre au plus grand nombre de contacts de se présenter;
- s'assurer de la collaboration des services de santé au travail, des ressources humaines ou d'autres membres du personnel administratif sur place;
- organiser des séances d'information à l'intention du plus grand nombre possible de personnes avant les séances de dépistage, notamment pour les contacts de même que pour d'autres personnes sur les lieux;
- préparer un plan de communication et, idéalement, désigner un responsable des relations avec les médias et des communications avec le grand public;
- désigner un nombre suffisant de membres du personnel médical et d'autres employés pour que les évaluations de contrôle puissent être effectuées rapidement;
- veiller à ce que tous les contacts qui doivent subir une évaluation médicale soient pris en charge de la même manière et reçoivent la même information;
- veiller à ce que les résultats nécessaires soient transmis rapidement aux responsables de la santé publique ou de la lutte antituberculeuse;
- prendre tous les moyens pour que l'identité du cas source demeure confidentielle, à moins qu'une loi pertinente n'oblige ou n'autorise à la divulguer, et éviter toute référence à un aspect des antécédents cliniques du cas source^{16,21}.

Approche normalisée de l'évaluation des contacts pour déterminer la présence de la maladie active et des signes d'une infection récente

Il faut interroger systématiquement tous les contacts étroits concernant le type et l'intensité du contact avec le cas, la présence de symptômes, le risque de progression vers la TB active en cas d'infection et les antécédents de traitement pour une TB ou une ITL. S'il y a lieu, il faut procéder à une évaluation plus

poussée pour exclure une TB active*. Une fois que celle-ci a été exclue, tous les contacts exposés devraient subir un TCT à moins d'avoir déjà été traités pour la TB ou d'avoir obtenu un résultat positif documenté à un TCT antérieur. Il faudrait administrer le TCT et l'interpréter sans tenir compte de la vaccination antérieure par le BCG.

Des précautions spéciales doivent être prises lorsqu'on évalue des contacts étroits pendant leur grossesse*. La grossesse ne constitue pas une contre-indication du TCT. Lorsqu'une femme enceinte obtient un nouveau résultat positif au TCT ou présente un virage tuberculinique, ou encore est symptomatique, une radiographie pulmonaire d'ensemble (incidence postéro-antérieure) avec double protection plombée (devant et dos) de l'abdomen devrait cependant être effectuée. Si possible et en particulier si les circonstances particulières le permettent (p. ex. si la patiente est asymptomatique et s'il est possible de reporter la radiographie pulmonaire de quelques semaines seulement), on devrait éviter un tel examen durant le premier trimestre.

Les contacts des patients co-infectés par le bacille tuberculeux et le VIH risquent davantage d'être infectés eux-mêmes par le VIH et devraient faire l'objet sans tarder d'une évaluation^{14,22}. Comme l'infection tuberculeuse évolue souvent et rapidement vers une TB active chez les personnes infectées par le VIH, des services de counselling et de dépistage du VIH devraient être offerts à ces contacts, de même qu'à tout contact qui présente des facteurs de risque d'infection à VIH.

Le virage de la réaction tuberculinique de négatif à positif peut ne se produire que 8 semaines après l'infection. Par conséquent, si le TCT initial est pratiqué dans les 8 semaines qui suivent la dernière exposition au cas contagieux et est négatif, il faudrait faire subir à la personne un deuxième test au moins 8 semaines après le dernier contact.

La recherche des contacts occasionnels (ceux qui se trouvent dans le deuxième cercle ou au-delà) ne devrait pas normalement être entreprise avant que le diagnostic ne soit confirmé chez le cas source. On ne devrait pas tarder indûment à tester ces contacts, mais le fait d'attendre au moins 8 semaines après le dernier contact avec le cas contagieux permet de s'assurer qu'il s'est écoulé assez de temps pour qu'un virage tuberculinique survienne et d'éviter de devoir faire passer un nouveau test.

Il n'y a pratiquement pas lieu de faire un TCT en deux étapes dans le cadre de la recherche des contacts. Le virage tuberculinique peut se produire dès 3 semaines après l'exposition^{23,24}, et il sera habituellement impossible de distinguer un vrai virage d'un effet de rappel dans le cadre d'une recherche des contacts. Aussi faut-il presque toujours considérer tout changement de la réactivité au test comme un vrai virage (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active, pour obtenir plus d'information concernant l'interprétation du TCT chez les contacts).

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

Tableau 2
Lignes directrices pour les tests cutanés à la tuberculine
dans le cadre d'une recherche des contacts,
selon les résultats antérieurs au TCT

<p>Aucun résultat documenté à un TCT antérieur</p> <p>Dans ce cas, un résultat au TCT de 5 mm ou plus au premier test ou au test effectué 8 semaines après la dernière exposition est considéré comme positif.</p>
<p>Résultat documenté de moins de 5 mm à un TCT antérieur</p> <p>Dans ce cas, un résultat de 10 mm ou plus au premier test ou au test pratiqué au moins 8 semaines après la dernière exposition est habituellement considéré positif. Il faut cependant tenir compte des circonstances du contact. Par exemple, si le cas source est très contagieux, si le contact a été étroit ou prolongé, si le sujet contact a moins de 5 ans ou présente un déficit immunitaire, alors une augmentation de 6 mm par rapport au résultat antérieur peut être considéré comme un virage. Les décisions dans ces circonstances doivent être prises au cas par cas.</p>
<p>Résultat documenté de 5 à 9 mm à un TCT antérieur, aucun traitement antérieur de la TB active ou de l'ITL</p> <p>Dans ce cas, il faut répéter le TCT. Une augmentation d'au moins 6 mm de la taille de la réaction est considérée comme un résultat positif au TCT initial ou au deuxième test effectué 8 semaines après le dernier contact.</p>
<p>Résultat documenté de 10 mm ou plus à un TCT antérieur, ou traitement antérieur de la TB ou d'une ITL</p> <p>Les contacts qui ont des antécédents documentés de TCT positif ou de traitement d'une TB active ou d'une ITL ne devraient pas subir de TCT après une exposition. L'évaluation de ces contacts devrait comporter une recherche des signes et symptômes de TB active et d'autres investigations (p. ex. radiographie pulmonaire, examen des expectorations) au besoin. Les décisions thérapeutiques devraient se fonder sur les antécédents cliniques et les résultats des investigations cliniques.</p> <p>Les personnes présentant un déficit immunitaire grave et courant un risque très élevé (p. ex. celles co-infectées par le VIH) qui sont réexposées à une TB infectieuse après avoir terminé un traitement satisfaisant de la TB active ou de l'ITL, peuvent devoir suivre un nouveau traitement contre l'ITL.</p>

Assurance que le traitement de l'ITL est mis en route sans tarder chez les personnes les plus réceptives

Une fois qu'on a écarté la possibilité d'une TB active (interrogatoire sur les symptômes négatif, radiographie pulmonaire sans anomalie ou stable [incidences postéro-antérieure et de profil chez les enfants], frottis d'expectorations ou de liquide d'aspiration gastrique négatifs), le traitement de l'ITL devrait être amorcé tout de suite après le premier TCT dans les cas suivants, même si l'induration est de < 5 mm :

- les personnes infectées par le VIH qui sont à haut risque d'infection tuberculeuse (contact d'un cas de TB infectieuse, originaire d'un pays où l'incidence de la TB est élevée ou qui présente une cicatrice pulmonaire à risque élevé à la radiographie pulmonaire);
- les contacts qui souffrent d'un autre déficit immunitaire grave et qui courent un grand risque d'infection tuberculeuse;
- les enfants de moins de 5 ans.

Si l'on ne peut écarter à coup sûr une TB active tant que les résultats de la culture ne sont pas disponibles, il est recommandé soit a) d'attendre avant de traiter le patient pour une ITL de savoir si les cultures sont négatives, soit b) d'amorcer le traitement de la maladie et de le remplacer par un traitement de l'ITL une fois qu'on sait que les cultures sont négatives.

Chez les enfants, on peut mettre fin au traitement si le deuxième TCT, effectué au moins 8 semaines après le dernier contact avec le cas contagieux, est toujours négatif. Si l'enfant est très jeune (moins de 6 mois), le traitement devrait être poursuivi jusqu'à ce que l'enfant soit assez vieux (≥ 6 mois) pour présenter une réaction fiable au TCT. La radiographie pulmonaire doit être répétée si l'enfant n'a pas été traité contre l'ITL ou s'il présente des symptômes évocateurs d'une TB active.

Une fois qu'on a écarté la possibilité d'une TB active, les contacts infectés par le VIH ou souffrant d'un autre déficit immunitaire grave devraient suivre un traitement complet contre l'ITL peu importe les résultats du TCT, en raison du risque plus élevé de résultats faussement négatifs au TCT et du risque élevé de TB active s'ils sont vraiment infectés.

Assurance que la recherche des contacts est coordonnée et menée par des personnes d'expérience

La recherche des contacts peut demander beaucoup de temps, d'expertise et de coordination, et il est habituellement préférable qu'elle soit effectuée par les responsables de la santé publique ou de la lutte antituberculeuse, en collaboration avec le médecin traitant et d'autres soignants. Les TCT devraient être réalisés par des personnes qui ont de l'expérience dans l'administration du test et l'interprétation des résultats (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active, pour obtenir une description de la méthode). La recherche des contacts effectuée à l'école ou sur les lieux de travail est souvent une source importante d'anxiété et de crainte. C'est pourquoi, dès le départ, il importe de prendre des mesures pour atténuer ce genre de réaction. On devrait fournir de l'information claire et prendre des dispositions pour que les tests soient administrés rapidement et de façon organisée. Les messages véhiculés par toutes les personnes qui participent à la recherche doivent être clairs et cohérents, notamment en ce qui concerne l'interprétation du TCT et les décisions relatives au traitement de l'ITL.

Évaluation de la recherche des contacts

L'évaluation des résultats de la recherche dans chaque cercle de contacts permettra de déterminer le risque de transmission, les taux d'attaque, etc. Il importe également de connaître le nombre de contacts, en particulier de contacts étroits, qui ont subi une évaluation adéquate et, parmi ceux qui sont admissibles à un traitement préventif, le nombre qui ont accepté et terminé un tel traitement. Il est essentiel d'évaluer le résultat de la recherche des contacts aux fins de l'évaluation du programme afin de déterminer la pertinence des décisions prises et des mesures planifiées. Prière de consulter le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse, pour obtenir

des renseignements sur les normes de performance du programme de traitement de l'ITL*.

Point clés :

Étapes de la recherche et du suivi des contacts

1. Le médecin traitant et le laboratoire devraient signaler tous les nouveaux cas ou tous les cas suspects de TB dans les 48 heures aux autorités sanitaires compétentes.
2. Les autorités sanitaires et le médecin traitant devraient collaborer en vue d'identifier rapidement tous les contacts familiaux et autres contacts étroits.
3. Les autorités sanitaires devraient collaborer avec le médecin traitant à l'interrogatoire des contacts étroits pour connaître les circonstances et la durée du contact, la présence de symptômes, les antécédents de tuberculose, d'exposition à la TB et de TCT.
4. Les autorités sanitaires devraient collaborer avec le médecin traitant en vue de s'assurer que les contacts étroits qui n'ont aucun antécédent de TB ni de réaction positive documentée à des tests subissent un TCT.
5. Résultats positifs dans le cadre de la recherche des contacts : voir le tableau 2.
6. Une vaccination antérieure par le BCG ne modifie en rien l'interprétation des résultats du TCT. Toutes ces personnes, de même que tous les enfants de moins de 5 ans, toutes celles qui sont asymptomatiques et qui sont séropositives pour le VIH ou souffrent d'un déficit immunitaire important (indépendamment des résultats du TCT initial) devraient subir une évaluation médicale, notamment une radiographie pulmonaire.
7. Si des contacts étroits présentent des symptômes ou des anomalies à la radiographie qui sont évocateurs d'une TB active, il faudrait soumettre rapidement des expectorations ou d'autres échantillons pour une culture de *M. tuberculosis*.
8. Il faut recommander un traitement de l'ITL dans le cas des contacts suivants :
 - les sujets qui ont un TCT positif (voir ci-dessus) ou ont présenté un virage tuberculique et dont la radiographie pulmonaire est normale et qui ne manifestent aucun symptôme de maladie active;

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

- les sujets qui ont un TCT de < 5 mm s'ils sont infectés par le VIH et courent un grand risque d'infection tuberculeuse (contact d'un cas de TB infectieuse, qui est originaire d'un pays où l'incidence de la TB est élevée ou dont la radiographie pulmonaire est anormale);
 - les sujets ayant un TCT de < 5 mm qui présentent un autre déficit immunitaire grave et courent un grand risque d'infection tuberculeuse;
 - les enfants de moins de 5 ans qui ont un TCT de < 5 mm jusqu'à ce que le deuxième TCT soit négatif au moins 8 semaines après la dernière exposition, l'enfant devant être âgé d'au moins 6 mois au moment du deuxième test.
9. Le TCT devrait être répété au moins 8 semaines après la dernière exposition dans le cas de tous les contacts étroits qui ont obtenu un résultat initial négatif.
 10. Les autorités sanitaires devraient se baser sur les résultats de la recherche des contacts étroits, la contagiosité du cas index et la nature de l'exposition des autres contacts pour déterminer s'il est nécessaire d'étendre la recherche des contacts.
 11. Les recherches étendues des contacts doivent être systématiques et organisées – les responsables de la santé publique ou de la lutte antituberculeuse devraient coordonner ces recherches*.
 12. Les résultats de la recherche des contacts devrait être évaluée.

Recherche des contacts dans certains milieux

La recherche des contacts est particulièrement ardue dans certaines circonstances. Certains facteurs sociaux et culturels, comme l'absence de domicile fixe et les comportements illicites, peuvent marginaliser un groupe. Les enquêteurs doivent être conscients de ces différences et ne pas se sentir frustrés; ils devraient plutôt se préparer à l'avance en formant du personnel et en affectant suffisamment de ressources pour pouvoir composer avec ces situations. Voici quelques-uns des principaux défis qui se posent :

- difficulté à identifier les contacts
- multiples sites d'exposition possible
- grand nombre de contacts difficiles à joindre
- situations chargées politiquement
- contacts qui présentent une maladie concomitante, ce qui peut compliquer l'évaluation
- forte prévalence de la réactivité sous-jacente au TCT

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

- contacts qui ne se présentent pas à l'évaluation pour la TB
- problèmes d'accès aux soins.

Sans-abri et personnes mal logées

Plusieurs études ont évalué le résultat des recherches de contacts de cas de TB dans la population en général et ont obtenu une médiane de 4 (moyenne de 6) contacts étroits pour chaque cas de TB^{25,26}. Dans les populations marginalisées, comme les sans-abri, on détecte un moins grand nombre de contacts²⁵⁻²⁷. La recherche des contacts dans cette population présente de nombreux défis à cause du mode de vie, des conditions d'hébergement et des relations sociales non conventionnelles de ces personnes. Lorsqu'on a affaire à des sans-abri, il peut s'avérer très difficile de recueillir de l'information par ailleurs facile à obtenir chez d'autres personnes atteintes de TB. Comme les cas sont souvent très mobiles, de nombreux lieux peuvent être énumérés en réponse aux questions sur l'endroit où vivent les contacts. Les sans-abri souvent ne connaissent pas le nom des personnes avec lesquelles ils socialisent, de sorte que les questions concernant le nom de leurs contacts peuvent ne donner aucun résultat.

De nombreux cas de TB parmi les sans-abri souffrent également d'autres maladies telles que l'alcoolisme, la toxicomanie ou une maladie mentale, qui compliquent la prise en charge de la TB. Ils peuvent avoir des problèmes d'accès aux services de santé et se méfier du système de santé, ce qui les rendrait peu enclins à se présenter pour un traitement. Il s'ensuit des retards dans le diagnostic de la TB, une aggravation de la maladie et de longues périodes de contagiosité, ce qui multiplie le nombre de contacts qui doivent être évalués. Le fait que les taux de prévalence de base de la réactivité au TCT soient élevés signifie également qu'un grand nombre de contacts devront être évalués de façon plus approfondie et recevoir un traitement contre l'ITL²⁸.

Des études récentes ont indiqué que l'approche basée sur les cercles concentriques (examen de groupes à plus faible risque d'exposition effectué uniquement si les groupes à risque plus élevé ont un taux élevé d'infection) comporte des limites²⁹⁻³¹. Les études ont montré que la TB se transmettait à des moments et à des endroits qui n'étaient pas détectés par une recherche des contacts classique^{30,31}.

Intégration de nouvelles stratégies de recherche des contacts dans des milieux spéciaux

Il vaut la peine d'examiner de nouvelles approches décrites dans la littérature, notamment en ce qui concerne les milieux non traditionnels.

Empreintes d'ADN

Les empreintes d'ADN peuvent être utilisées pour confirmer ou infirmer des liens soupçonnés entre des cas³²⁻³⁴. Le génotypage aide également à identifier les agrégats de cas qui ne seraient pas autrement reconnus. Le Massachusetts Department of Public Health a évalué l'impact de l'analyse de l'ADN sur cette pratique et signalé que le génotypage avait permis d'identifier assez de liens imprévus et de lieux non considérés par la

méthode des cercles concentriques pour justifier l'examen de contacts plus occasionnels. Le géotypage permet de reconnaître plus tôt les agrégats de cas et d'entreprendre ainsi sans tarder une enquête et des mesures de lutte; il s'est avéré supérieur à la recherche systématique des contacts pour ce qui est de l'identification des cas sources chez les patients sans abri^{27,30}.

Recherche des contacts basée sur le lieu

Le rôle que jouent les réseaux sociaux dans la transmission de la maladie a été longuement étudié dans le cas des infections transmises sexuellement. Ce type d'analyse examine les relations entre les cas et les contacts afin d'identifier les lieux et les comportements propres au noyau de transmetteurs. L'analyse des réseaux a été appliquée récemment à l'étude des éclosions de TB³⁵. Divers auteurs ont signalé que les liens épidémiologiques entre les cas étaient davantage mis en relief lorsque des questions sur les lieux communs fréquentés étaient incluses dans l'interrogatoire des cas.

Tests chez les contacts occasionnels effectués une fois, 8 semaines après la dernière exposition

Deux études ont révélé récemment qu'un seul TCT effectué 8 semaines après l'exposition était suffisant lorsqu'on évaluait les contacts occasionnels et les contacts sociaux^{36,37}. Avec un test unique, on évite de diagnostiquer par erreur un virage tuberculique dans les populations sujettes au phénomène de rappel en raison d'une exposition passée à la TB.

Établissements correctionnels

Il est établi que les résidents des établissements correctionnels ont un taux plus élevé de prévalence de TB active³⁸. Les établissements sont souvent surpeuplés et mal ventilés, ce qui accroît le risque de propagation de l'infection. Certains résidents souffrent de maladies concomitantes, telles qu'une infection à VIH, qui accroissent le risque de progression de l'infection tuberculeuse à la maladie active.

Lorsqu'un cas contagieux de TB est identifié dans un établissement correctionnel, les contacts qui ont passé du temps avec lui durant la période contagieuse doivent être évalués. Il peut s'agir de codétenus et d'employés de l'établissement, de préposés au transport, de visiteurs, de personnes se trouvant dans d'autres lieux comme les tribunaux ou d'autres établissements correctionnels, et de membres de la famille de la collectivité avant l'incarcération du cas. Pour faciliter l'identification des contacts, les établissements correctionnels doivent retracer les transfèrements, les mises en liberté et les mouvements des détenus à l'intérieur d'un établissement et au sein du système.

Service correctionnel Canada a publié des lignes directrices pour la lutte antituberculeuse dans les établissements où sont incarcérés des détenus purgeant des peines de 2 ans ou plus. On peut consulter les lignes directrices actuelles à l'adresse suivante : <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>.

Établissements de santé

Lorsqu'on trouve un cas imprévu de TB dans un établissement de santé, on constate souvent que des mesures appropriées de lutte contre l'infection n'ont pas été mises en place pour prévenir la transmission. Un grand nombre de contacts doivent ainsi être évalués : le personnel hospitalier (p. ex. infirmières, médecins, préposés à l'entretien, travailleurs de laboratoire, personnel du service de radiologie, physiothérapeutes, inhalothérapeutes), les patients, les membres de la famille, les bénévoles et les visiteurs qui ont été exposés au cas durant la période de contagiosité. Si le cas est issu de la collectivité ou a été transféré d'un autre établissement, il faudra également envisager d'évaluer les contacts à l'extérieur de l'établissement.

Il importe que l'identification des contacts se fassent de façon organisée, en explorant systématiquement où se trouvait le cas durant la période de contagiosité. Certains contacts sont plus faciles à identifier que d'autres. Les listes d'affectation du personnel peuvent être utilisées pour identifier les employés, mais il est souvent difficile de repérer d'autres patients et visiteurs qui peuvent avoir partagé le même espace d'air qu'un cas. Dans certaines circonstances, il peut être nécessaire d'afficher des avis dans l'établissement de santé indiquant aux personnes qui se trouvaient sur les lieux durant une période donnée qu'elles pourraient avoir été exposées à la TB et qu'un suivi par leur médecin peut être nécessaire.

Les employés qui ont été exposés sont testés par le service de santé au travail de l'établissement. Il est utile de connaître leur résultat de base au TCT afin d'identifier ceux qui présentent un virage tuberculitique. Les patients hospitalisés qui ont été exposés sont testés par l'établissement de santé, mais les anciens patients, les visiteurs, les membres de la famille et d'autres personnes exposées devraient être avisés par écrit de la nécessité de se faire évaluer pour une ITL. L'avis peut être envoyé par l'hôpital ou les responsables de la santé publique, et les tests peuvent être effectués par l'hôpital, les autorités sanitaires ou le médecin traitant³⁹.

Patients immunodéprimés

Les personnes immunodéprimées courent un plus grand risque de souffrir d'une TB active après une infection par *M. tuberculosis* : chez les dialysés en Colombie-Britannique, le taux annuel de TB était 25 fois plus élevé que chez des témoins appariés pour l'âge dans la population⁴⁰. Chez les personnes infectées par le VIH, en particulier celles dont le nombre de lymphocytes CD4+ est faible, jusqu'à 50 % ont développé une TB dans les 2 premières années suivant l'infection par *M. tuberculosis*⁴¹.

La recherche des contacts parmi les patients immunodéprimés est d'autant compliquée que l'anergie provoque des résultats faussement négatifs au TCT. Un dépistage systématique de l'anergie n'est pas néanmoins recommandé (voir le chapitre 9, La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine). On est en train d'examiner si les tests de libération d'interféron-gamma ne pourraient pas remplacer le TCT.

Collectivités éloignées

La recherche des contacts dans une collectivité éloignée peut être particulièrement difficile. En plus des distances à parcourir, il peut y avoir des problèmes de dotation en personnel et de ressources. Dans les communautés éloignées des Premières nations ou inuites, des barrières linguistiques et culturelles peuvent empêcher de mener à bien la recherche des contacts. C'est dans ces situations où l'organisation, l'éducation et la communication revêtent encore plus d'importance. Le programme provincial/territorial de lutte antituberculeuse, le programme local de santé publique ou de lutte antituberculeuse, la Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits de Santé Canada, si elle est responsable de la communauté touchée, le personnel soignant local et la collectivité devraient adopter une stratégie non critique axée sur la collaboration, travaillant de concert en vue d'identifier les cas secondaires et les contacts et veillant ensuite à ce que ceux-ci soient pris en charge comme il convient. Selon les circonstances, un appareil mobile ou portatif de radiographie peut devoir être transporté dans la collectivité. Sinon, des efforts spéciaux devraient être déployés pour faciliter le transport rapide des personnes qui doivent faire l'objet d'un examen. Dans la mesure du possible, un traitement prophylactique sous observation directe doit être privilégié dans le cas des contacts récemment infectés dans les communautés des Premières nations et les communautés inuites⁴².

Contacts durant les voyages par avion et d'autres moyens de transport

Il existe un protocole international élaboré par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)⁴³ pour la notification de certains contacts d'une personne atteinte de TB infectieuse qui a voyagé sur des vols internationaux pendant une période de ≥ 8 heures (incluant les retards au sol après l'embarquement, la durée de vol et les retards au sol après l'atterrissage) au cours des 3 mois précédents. Cette durée de 8 heures est basée sur des études épidémiologiques passées en revue dans les lignes directrices de l'OMS.

Au Canada, les rapports sur les cas de TB suivants qui ont voyagé par avion devraient être transmis à l'Agence de la santé publique du Canada par le biais du programme provincial/territorial de lutte antituberculeuse au moyen du formulaire de déclaration fourni à l'adresse <http://.phac-aspc.gc.ca/tuberculose> (voir Formulaires de déclaration) :

- cas contagieux au moment du vol, ce qui signifie que le cas devrait avoir été en isolement respiratoire au moment du vol selon les critères du chapitre 16, La lutte contre la tuberculose dans les établissements, Isolement respiratoire des cas suspects ou confirmés de TB;
- cas où le vol a eu lieu il y a moins ou plus de 3 mois; cela tient au fait que le risque qu'une personne soit infectée durant le vol et développe la maladie ne disparaît pas après 3 mois; de même, certains transporteurs aériens peuvent retrouver la liste des passagers des vols remontant à il y a plus de 3 mois;
- pour un vol de n'importe quelle durée, cas de TB laryngée (à cause de la contagiosité extrême) ou de TBV multirésistante (MR) ou ultrarésistante

(UR) (à cause des conséquences plus graves de la propagation de l'infection)

Le cas devrait être signalé le plus tôt possible (p. ex. frottis positif, en attente des résultats de la culture et de l'épreuve de sensibilité), car cela accélèrera le processus de collecte de l'information nécessaire auprès du transporteur aérien.

Les consignes relatives à la déclaration des cas chez les voyageurs s'appliquent également aux vols intérieurs canadiens. Le critère de 8 heures pour les autres cas que ceux de TB laryngée, de TB-MR et de TB-UR ne s'appliquent pas nécessairement aux petits aéronefs (s'ils ne sont pas dotés d'un flux laminaire et de filtres à haute efficacité) ni aux trains, aux autocars et à d'autres moyens de transport non aériens à cause des différences dans les caractéristiques de ventilation. Si l'on se demande si les contacts d'un cas de TB infectieuse lors d'un voyage devraient être évalués, il convient de signaler le vol aux autorités.

Contact possible avec des cas de TB infectieuse durant un séjour ou un voyage dans un pays où l'incidence de la TB est élevée

Prière de se reporter au chapitre 13, La surveillance et le dépistage dans le cadre de la lutte antituberculeuse.

Gestion d'une écloson de TB

Définition

On dit qu'il y a écloson d'une maladie lorsque le nombre de cas de la maladie qui surviennent au cours d'une période donnée est supérieur aux prévisions. Dans certains cas, les éclosons de TB seront détectées après coup, une fois qu'on aura découvert des liens épidémiologiques entre les cas ou une association sur le plan génétique. Dans d'autres cas, des associations spatiales ou temporelles peuvent évoquer une transmission continue et une écloson. Dans les milieux où l'incidence est faible, une telle agrégation de cas devrait indiquer une écloson et faire l'objet d'une enquête plus approfondie.

Les Centers for Disease Control and Prevention aux É.-U. ont récemment proposé la définition de travail suivante pour une écloson aux fins de la planification des enquêtes¹⁴ :

- [TRADUCTION] « Au cours (et par suite) d'une recherche des contacts, deux contacts ou plus sont identifiés comme étant atteints de TB active, peu importe le degré de priorité (pour la recherche des contacts) qu'on leur a assigné; ou
- Deux cas ou plus survenus à ≤ 1 an de distance les uns des autres sont liés, et le lien est établi en dehors d'une recherche des contacts (p. ex. deux patients qui ont reçu un diagnostic de TB en dehors d'une recherche des contacts travaillent dans le même bureau, et seulement un ou aucun des deux était énuméré parmi les contacts de l'autre). Le lien entre les cas devrait être confirmé par le génotypage si l'on dispose d'isolats ».

Objectifs

Les objectifs de la recherche des cas et de la gestion d'une écloision de TB sont les suivants :

- identifier sans tarder le ou les cas sources afin qu'on puisse réduire rapidement le risque de transmission continue de l'infection par des mesures d'isolement et la mise en route d'un traitement approprié;
- identifier les nouveaux cas de TB active et amorcer un traitement;
- identifier les cas d'ITL contractés récemment afin de pouvoir entreprendre un traitement prophylactique avant que la maladie active ne se développe.

Façon de gérer une écloision

Veiller à ce qu'il y ait suffisamment de personnel et de ressources

Il est essentiel de disposer dès le départ du personnel et des ressources nécessaires pour faire enquête et intervenir, notamment :

- du personnel des services de santé publique/lutte antituberculeuse pour inscrire les cas, définir la contagiosité, coordonner l'enquête, offrir des services de consultation et communiquer avec le personnel sur le terrain;
- du personnel sur le terrain pour collaborer avec les employés des services de santé publique/lutte antituberculeuse et, dans certains cas, pour effectuer la recherche des contacts et le suivi;
- des médecins-conseils qui possèdent l'expertise nécessaire dans le domaine de la TB pour examiner les clichés radiographiques, évaluer les patients afin de détecter la présence d'une TB, les hospitaliser au besoin et prendre en charge les cas suspects et les contacts de façon uniforme et sans délai;
- une clinique où des radiographies pulmonaires de qualité adéquate peuvent être effectuées rapidement à l'échelle locale;
- des centres hospitaliers qui disposent des installations nécessaires pour isoler les cas, effectuer les examens diagnostiques et traiter les patients dans les plus brefs délais;
- des liens avec d'autres laboratoires et hôpitaux pour garantir l'accès à des épreuves diagnostiques et de laboratoire additionnelles, au besoin;
- des services adéquats de transport d'échantillons, de clichés radiographiques et, au besoin, de patients;

- du personnel qui peut garantir la supervision du traitement complet de tous les cas actifs (il peut être nécessaire de prévoir du personnel pendant au moins 1 année additionnelle après la fin d'une éclosion);
- des agents de communication qui entretiendront des relations avec les médias et diffuseront régulièrement des bulletins d'information à la collectivité pour la tenir au courant de l'avancement de l'enquête;
- du personnel et des ressources pour effectuer l'évaluation.

Veiller à ce que les rôles et responsabilités de tous les membres de l'équipe soient clairs

Il est également indispensable que, dès le départ, les rôles de tous ceux qui participent à l'enquête et à la gestion de l'éclosion soient bien définis. Une collaboration entre tous les niveaux des soins de santé est nécessaire. Il importe de bien s'entendre sur les procédures à suivre durant l'enquête et la prise en charge des cas suspects et des contacts. Il devrait aussi y avoir une communication et un échange d'information réguliers entre tous les paliers et tous les organismes qui participent à l'enquête.

Veiller à ce que tout le personnel ait reçu une formation adéquate

Tous les employés qui participent à l'enquête et à la gestion de l'éclosion devraient recevoir une formation et de l'information concernant la TB et la gestion des éclosions.

Préparer une description initiale de l'éclosion

Il faudrait estimer et définir l'ampleur de l'éclosion pour les besoins de l'enquête initiale.

Identifier les cas sources

Si ces cas ne sont pas évidents, il faut identifier le ou les cas sources en enquêtant activement sur toutes les personnes symptomatiques dans la collectivité*.

Isoler et traiter promptement les cas de TB active

Tous les cas soupçonnés d'être contagieux doivent être isolés rapidement et faire l'objet d'investigations visant à confirmer le diagnostic et le degré de contagiosité*. Le traitement devrait être mis en route immédiatement. Il faut également amorcer rapidement le traitement des cas non contagieux.

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

Il faut avoir accès sans délai à des techniques rapides de diagnostic, notamment des frottis d'expectorations et des techniques rapides de culture. Chez les personnes symptomatiques, on peut obtenir des sécrétions respiratoires spontanées ou provoquées. Chez les enfants et les personnes âgées qui sont incapables de produire des expectorations, on peut procéder par lavage gastrique. Il faut hospitaliser les personnes gravement malades, celles dont le diagnostic est incertain et qui doivent faire l'objet d'investigations à l'hôpital, et celles qui doivent faire l'objet d'un isolement respiratoire et qui ne peuvent être isolées adéquatement ailleurs que dans un hôpital.

Entreprendre rapidement la recherche des contacts

Il est nécessaire d'avoir de l'information détaillée sur les activités des cas sources à la maison, au travail et pendant les loisirs, de même que sur la durée des symptômes, en particulier la durée et le caractère productif de la toux. Une radiographie pulmonaire doit être effectuée chez toutes les personnes ayant obtenu un résultat positif au TCT (voir le tableau 2), celles qui ont eu un test positif dans le passé (avec ou sans symptômes), tous les enfants de moins de 5 ans, toutes les personnes qui présentent un déficit immunitaire grave et tous les sujets qui manifestent des symptômes (toux, fièvre et/ou perte de poids)*.

Dans les petites collectivités ou dans certains milieux, il peut être plus efficace d'effectuer au départ un dépistage chez tous les membres, en particulier s'il peut être difficile de déterminer le degré exact de contact dans une petite collectivité très liée. Dans certains milieux, comme les refuges, le fait d'offrir un dépistage (habituellement un frottis d'expectorations ou une radiographie pulmonaire) sur place de façon continue au cours d'une période peut être la seule façon de s'assurer que la plupart des contacts sont identifiés et testés.

Revoir l'histoire de la TB dans la collectivité

Une fois que l'enquête initiale est en cours, il est important de revoir l'histoire de la TB dans la collectivité. L'examen des « cas anciens » par les programmes provinciaux/territoriaux et locaux de santé publique/lutte antituberculeuse peut permettre d'identifier les cas qui n'ont pas été traités adéquatement dans le passé.

Fournir de l'information

Il est indispensable de fournir de l'information et les résultats des tests à la collectivité ou au milieu concerné le plus tôt possible au cours de l'enquête sur l'éclosion et de présenter régulièrement des mises à jour. Ces mesures permettront de réduire le niveau d'anxiété dans la collectivité et d'obtenir une meilleure coopération de même qu'un plus grand respect des recommandations.

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

Évaluer à la fois le processus et l'issue de l'enquête sur l'éclosion

Il est essentiel d'évaluer le processus et l'issue de l'enquête sur l'éclosion. Le génotypage des isolats peut être utile à la fois pour établir l'existence d'une éclosion, déterminer son ampleur et évaluer les résultats de l'enquête sur l'éclosion et des mesures de lutte.

Références

1. Menzies D, Tannenbaum TN, FitzGerald JM. Tuberculosis. 10. Prevention. *Can Med Assoc J* 1999;161:717-24.
2. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976;57:275-99.
3. Hershfield E. Tuberculosis. 9. Treatment. *Can Med Assoc J* 1999;161:405-11.
4. Reichler MR, Etkind S, Taylor Z, et al. Tuberculosis contact investigations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(12):5325-27.
5. Menzies D. Issues in the management of contacts of patients with active pulmonary tuberculosis. *Can J Public Health* 1997;88:197-201.
6. Veening GJJ. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull Int Union Tuberc* 1968;41:169-71.
7. Sutherland J. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents. *Tubercle* 1966;47:308.
8. Lincoln EM. Epidemics of tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1965;14:157-201.
9. Long R, O'Connor R, Payayew M, et al. Disseminated tuberculosis with or without a miliary pattern on chest radiograph: a clinical-pathologic-radiologic correlation. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(1):52-8.
10. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *AMJ Respir Crit Care Med* 2003;167:723-25.
11. Van Geuns HA, Meijer J, Styblo K. Results of contact examination in Rotterdam, 1967-1969. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50:107-21.
12. Riley RL. The J. Burns Amberson lecture: aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc Pulmon Dis* 1957;50:90-106.
13. Nardell EA. Reducing the probability of nosocomial tuberculosis transmission in the AIDS era. *Am Rev Respir Dis* 1999;142:501-3.

14. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. *Morb Mort Weekly Rep* 2005;54(RR15):1-37.
15. Golub JE, Cronin WA, Obasanjo OO, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* through casual contact with an infectious case. *Arch Intern Med* 2001;161:2254-58.
16. Rao VR, Joanes RF, Kilbane P, et al. Outbreak of tuberculosis after minimal exposure to infection. *BMJ* 1980;281(6234):187-89.
17. Richeldi L, Ewer K, Losi M, et al. T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:288-95.
18. Gryzbowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull IUAT* 1975;50:90-106.
19. Rose CE, Zerbe GO, Lantz SO, et al. Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. *Am Rev Resp Dis* 1979;119:603-9.
20. Capewell S, Leitch AG. The value of contact procedures for tuberculosis in Edinburgh. *Br J Dis Chest* 1984;78:317-28.
21. Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Protocole d'intervention – La tuberculose*. Montréal : Bibliothèque nationale du Québec, Gouvernement du Québec, 1998.
22. Reichler MR, Bur S, Reves R, et al. Results of testing for human deficiency virus infection among recent contacts of infectious tuberculosis cases in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:S471-S478.
23. Huebner RE, Schein MF, Bass JB. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968-75.
24. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:356-63.
25. Marks S, Taylor Z, Qualls NL, et al. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2033-38.
26. Li J, Driver C, Munsiff S, et al. Finding contacts of homeless tuberculosis patients in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(12):S397-S404.
27. Reichler MR, Reves R, Bur S, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA* 2002;287(8):991-95.
28. Yuan L. *Tuberculosis screening of the homeless: a review*. Toronto: Toronto Public Health, 2002.
29. Cronin WA, Golub JE, Lathan MJ, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in a low-to moderate-incidence state: Are contact investigations enough? *Emerg Infect Dis* 2002;8(11):1271-79.

30. Weis S. Contact investigation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1016-17.
31. Daley C, Kawamura L. The role of molecular epidemiology in contact investigations: a US perspective. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(12):S458-62.
32. Bauer J, Kok-Jensen A, Faurschou P, et al. A prospective evaluation of the clinical value of nation-wide DNA fingerprinting of tuberculosis isolates in Denmark. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(4):295-99.
33. Onorato I. Tuberculosis outbreaks in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(12):S121-6.
34. Miller AC, Sharnprapai S, Suruki R, et al. Impact of genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* on public health practice in Massachusetts. *Emerg Infect Dis* 2002;8(11):1285-9.
35. Klovdahl AS, Graviss EA, Yaganehdoost A, et al. Networks and tuberculosis: an undetected community outbreak involving public places. *Soc Sci Med* 2001;52:681-94.
36. Greenaway C, Palayew M, Menzies D. Yield of casual contact investigation by the hour. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:S479-485.
37. Driver CR, Balcewicz-Sablinska MK, Kim Z, et al. Contact investigations in congregate settings, New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(12):S432-38.
38. Griffin P, McClenahan D, VandeVelde J, et al. Tuberculosis transmission in multiple correctional facilities – Kansas, 2002-3. *MMWR* 2004;53(32):736-38.
39. Collins J, Schlager S, Brasher E. Contact investigation of a case of active tuberculosis. *Am J Infect Control* 2004;32(1):38-43.
40. Chia S, Karim M, Elwood K, et al. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(12):989-91.
41. Dunlap NE, Bass J, Fujiwara P, et al. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;161(4):1376-85.
42. Heal G, Elwood RK, FitzGerald JM. Acceptance and safety of directly observed versus self-administered therapy in Aboriginal peoples in British Columbia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:979-83.
43. World Health Organization, Geneva. *Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control*, 2nd ed. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2006. WHO/HTM/TB/2006.363.

La surveillance et le dépistage dans le cadre de la lutte antituberculeuse

Table des matières

Surveillance – Définitions, outils et objectifs	301
Dépistage – définitions, outils et objectifs	301
Cibler les groupes en vue du dépistage	303
Éléments du dépistage	304
Le dépistage dans des situations particulières	305
Personnes qui ont des antécédents de TB active ou dont la radiographie pulmonaire évoque la TB	305
Immigrants	306
Sans-abri et mal logés	307
Enfants et adolescents	307
Communautés des Premières nations et communautés inuites	309
Établissements correctionnels	310
Voyageurs	311
Autres milieux à haut risque	312
Considérations éthiques et juridiques entourant la surveillance et le dépistage	313
Évaluation des programmes de dépistage de la TB	314
Références	318

Les activités de surveillance et de dépistage comptent parmi les éléments-clés du programme de lutte antituberculeuse

Surveillance - définitions, outils et objectifs

La **surveillance** désigne le processus continu : a) de collecte systématique de données pertinentes, b) de compilation et d'évaluation rigoureuse de ces données et c) de diffusion rapide des résultats à ceux qui ont besoin de cette information, en particulier à ceux qui sont en mesure d'intervenir¹.

La surveillance doit s'exercer à tous les niveaux du système de santé publique. Les données doivent être fournies à ceux qui définissent les politiques et mettent en œuvre les programmes. En particulier, les objectifs d'un programme de surveillance sont d'orienter les interventions, d'estimer les tendances, d'identifier les groupes à haut risque, de surveiller les changements dans les profils de transmission, d'évaluer les stratégies de prévention et de générer des hypothèses pour la recherche future.

Point clé :

- L'objectif ultime de la surveillance de la TB est de réduire l'incidence de la maladie et la propagation de l'infection grâce à la détection et au traitement précoces des cas et grâce à l'identification et au traitement des personnes porteuses d'une infection tuberculeuse latente (ITL) qui courent un grand risque de développer une TB active.

Dans le contexte de l'immigration, le terme « surveillance médicale » désigne l'orientation des immigrants présentant une TB inactive ou ayant souffert de la TB dans le passé vers les services de santé publique pour qu'ils fassent l'objet d'un examen et d'un suivi (voir le chapitre 15, L'immigration et la lutte antituberculeuse au Canada).

Dépistage - définitions, outils et objectifs

Le **dépistage** désigne un processus qui a pour objet de découvrir des affections qui se prêtent à une intervention préventive et curative. Ces affections peuvent ne pas s'accompagner de symptômes suffisamment marqués pour inciter le patient à consulter de son propre chef. L'affection qui fait l'objet du dépistage doit être suffisamment répandue pour que l'exercice de dépistage soit rentable, être assortie de critères diagnostiques reconnus, avoir une histoire naturelle connue et pouvoir être l'objet d'une intervention précise².

Il est important que les personnes dont le problème de santé est détecté au moyen du dépistage puissent avoir accès rapidement à des soins médicaux précis, y compris à des services de counselling. Dans le cas de la TB, il faut stopper ou empêcher la transmission de *Mycobacterium tuberculosis*.

La radiographie pulmonaire constitue le principal outil de dépistage lorsqu'on tente d'identifier les cas actifs de TB pulmonaire infectieuse non diagnostiqués

(afin de les traiter ou de faire en sorte qu'ils ne soient plus contagieux). Il faut toujours essayer d'obtenir une confirmation par le frottis d'expectorations ou la culture*. Dans certains endroits, le principal outil de dépistage de la maladie active peut être le frottis d'expectorations ou la culture³.

Lorsque le dépistage a pour objet de détecter l'ITL, on a recours au test cutané à la tuberculine (TCT). Une évaluation médicale plus poussée peut permettre de déceler une TB active chez certaines personnes qui ont un TCT positif. De nouveaux tests sanguins appelés tests de libération d'interféron- γ (TLIG) semblent prometteurs comme solution de rechange au TCT (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active).

On parle de dépistage ciblé ou de test ciblé lorsque les activités de dépistage de la TB visent des groupes à haut risque de TB. Les activités de dépistage peuvent être axées sur la détection des cas existants de TB active (recherche active de cas, comme parmi les sans-abri ou les réfugiés originaires de régions à forte incidence de TB) ou sur le dépistage de l'ITL parmi les personnes qui risquent fort de développer la maladie active (contacts étroits ou personnes présentant des déficits immunitaires graves, comme l'infection à VIH) ou dans des groupes où la prévalence de l'infection est élevée et qui courent un faible risque d'effets indésirables associés au traitement (p. ex. les enfants d'âge scolaire nés dans des pays à forte incidence de TB).

Le dépistage ciblé de l'ITL est découragé, sauf dans les situations où il y a suffisamment de ressources et un plan de traitement des personnes atteintes d'une ITL. Le dépistage dans les groupes à faible risque est également découragé.

Un certain nombre de facteurs peuvent réduire l'efficacité d'un programme de dépistage, notamment l'application du programme de dépistage à un groupe à faible risque d'ITL ou à faible risque de progression vers la TB active; un piètre taux de participation au dépistage et une observance limitée du traitement de l'ITL. Ces facteurs doivent être considérés attentivement (et les interventions appliquées) lors de la conception de tout nouveau programme de dépistage. Le tableau 1 présente les résultats d'évaluations du dépistage dans diverses populations ciblées qui ont été publiées. Ces résultats peuvent être utiles pour évaluer un programme de dépistage existant ou prévu. L'avantage général lié à l'implantation d'un programme de dépistage de la TB devrait être évalué sous l'angle des bénéfices potentiels et des effets nocifs possibles liés au dépistage lui-même⁶¹.

Voici trois stratégies fondamentales pour la prévention de la tuberculose et la lutte antituberculeuse, classées par ordre de priorité :

1. identification et traitement complet de toutes les personnes atteintes de TB active
2. recherche des contacts de cas de TB infectieuse
3. dépistage dans les populations à haut risque d'ITL et de progression vers la TB active.

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

Cibler les groupes en vue du dépistage

Les groupes à haut risque qui devraient faire l'objet d'un dépistage peuvent changer avec le temps; aussi faut-il réévaluer périodiquement le degré de risque dans ces groupes.

Groupes qui devraient faire l'objet en priorité d'un dépistage systématique mené, dans la plupart des cas, par les autorités sanitaires :

- Les contacts étroits des cas connus ou suspects de TB active (voir le chapitre 12, Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans le cadre de la lutte antituberculeuse).
- Les personnes infectées par le VIH (voir le chapitre 9, La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine). Les autorités sanitaires, les dispensateurs de soins primaires et les soignants qui traitent l'infection à VIH et le sida partagent la responsabilité de s'assurer que ces personnes fassent l'objet d'un dépistage et d'un traitement adéquats.
- Les personnes qui ont des antécédents de TB active ou dont la radiographie pulmonaire est évocatrice d'une TB antérieure et qui n'ont pas reçu un traitement adéquat.
- Les personnes nées à l'étranger qui ont été adressées par les autorités de l'immigration à des services de surveillance médicale.
- Les communautés autochtones qui connaissent des taux élevés d'ITL et de TB active.
- Les pauvres, en particulier les sans-abri en milieu urbain.
- Le personnel et les résidents des établissements de soins de longue durée et des établissements correctionnels (voir le chapitre 16, La lutte contre la tuberculose dans les établissements).
- Les personnes à risque d'exposition professionnelle à la TB, en particulier les travailleurs de la santé qui risquent d'être exposés à des cas de TB pulmonaire active (voir le chapitre 16, La lutte contre la tuberculose dans les établissements).

Autres groupes à considérer lors du dépistage (habituellement effectué dans le cadre des soins primaires), selon l'épidémiologie et les ressources locales :

- Les personnes de tout âge qui présentent des facteurs de risque accru de TB active (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active, tableau 2, et le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse, tableau 6).
- Les enfants de moins de 15 ans qui ont vécu dans un pays où l'incidence de la TB est élevée et qui ont immigré au cours des 2 dernières années (voir le chapitre 8, La tuberculose de l'enfant). Ce groupe englobe les enfants adoptés qui sont issus de ces pays.

- Les personnes de 15 ans et plus qui ont vécu dans un pays où l'incidence de la TB est élevée, qui ont immigré au cours des 2 dernières années et qui ont habité ou ont été en contact avec un cas de TB dans le passé ou qui risquent fort de développer une TB active.
- Les personnes à risque de TB active qui travaillent dans des milieux où elles pourraient infecter des nourrissons ou des personnes immuno-déprimées (p. ex. garderies, centres pour personnes infectées par le VIH).
- Les personnes qui ont des antécédents d'abus de substances.
- Les personnes qui voyagent ou qui habitent dans des régions où l'incidence de la TB est élevée et qui présentent au moins un des facteurs de risque suivants :
 - risque élevé de développer une TB active;
 - séjour prévu de 3 mois ou plus (voir les recommandations spécifiques ci-dessus selon la durée de séjour et l'incidence de la TB dans la région), en particulier si le voyageur est un enfant;
 - intention de participer à des activités à haut risque (p. ex. prodiguer des soins de santé, s'occuper de réfugiés, travail de missionnaire ou d'autres activités qui peuvent comporter une exposition à la population locale).

Éléments du dépistage

Tous les programmes de dépistage devraient inclure :

- l'éducation et des services communautaires;
- le consentement éclairé;
- le recueil des antécédents pertinents : p. ex. vaccination par le BCG, contacts avec un cas de TB active, résultats des TCT antérieurs et maladies entraînant un déficit immunitaire;
- l'orientation pour une évaluation clinique des personnes qui ont un TCT positif ou sont immunodéprimées;
- la tenue de dossiers complets et exacts;
- la compilation de données récapitulatives pour évaluer la nécessité d'un programme de dépistage continu, notamment l'incidence de la TB active dans le groupe visé par le dépistage, les TCT positifs et les taux de démarrage et d'achèvement du traitement de l'ITL;
- la formation continue du personnel.

Facteurs à considérer lors de la mise sur pied de programmes de dépistage² :

- L'affection à dépister devrait être un problème de santé important.
- Il devrait exister un traitement reconnu pour les personnes chez qui la maladie est dépistée.
- Il devrait y avoir des installations pour le diagnostic et le traitement de la maladie.

- Il devrait exister une phase de latence ou une phase symptomatique précoce qui soit reconnaissable.
- Il devrait exister un examen ou un test permettant de dépister la maladie.
- Le test devrait être acceptable pour la population.
- Il faudrait bien comprendre l'histoire naturelle de la maladie, y compris le passage de la phase de latence à la phase active.
- Il devrait exister une politique convenue identifiant quels sujets devraient être traités comme patients.
- Le coût de la recherche des cas (y compris du diagnostic et du traitement de l'affection diagnostiquée) devrait être fonction des dépenses éventuelles globales pour les soins de santé.

Le dépistage dans des situations particulières

Infection à VIH (voir aussi le chapitre 9, La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine)

Les personnes infectées par le VIH et le bacille tuberculeux courent un risque très élevé de développer une TB active. L'immunodéficience réduit la sensibilité des deux principaux outils de dépistage : le TCT et la radiographie pulmonaire. Dans la mesure du possible, les personnes infectées par le VIH devraient subir un TCT dans le but de dépister l'ITTL *au début* de l'infection par le VIH. La fréquence des tests périodiques subséquents sera déterminée par le risque de fond de TB. Le test d'anergie soulève énormément de problèmes et n'est plus recommandé systématiquement⁶².

Point clé :

- ▶ Toutes les personnes infectées par le VIH devraient subir une épreuve de dépistage de l'ITTL et être traitées en conséquence.

Personnes qui ont des antécédents de TB active ou dont la radiographie pulmonaire évoque la TB

Les personnes dont la radiographie pulmonaire est anormale et évocatrice de la TB (images fibronodulaires apicales) et qui n'ont pas reçu un traitement adéquat devraient subir une épreuve de dépistage de la TB active. Les cas chez qui l'on dépiste une TB non active sont de bons candidats à la chimioprophylaxie (voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse). Le suivi (p. ex. évaluation médicale annuelle) des personnes atteintes d'une TB inactive n'est pas recommandé si elles ont reçu un traitement adéquat. Bien qu'un suivi régulier puisse être envisagé pour les personnes qui ne reçoivent pas un traitement adéquat, la rentabilité d'une telle stratégie est douteuse étant donné que la plupart des personnes atteintes de TB active peuvent avoir des symptômes et consulter en dehors du programme de dépistage⁶³. Avant d'obtenir leur congé, ces personnes devraient recevoir de l'information concernant les symptômes de la maladie et l'instruction de se présenter pour subir une évaluation médicale.

Il faudrait s'assurer qu'aucun obstacle financier n'empêche ces personnes d'avoir accès à ce type d'évaluation.

Point clé :

- ▶ On peut envisager une évaluation médicale périodique des personnes porteuses d'une TB inactive non traitée ou traitée de façon inadéquate dans le passé, mais il arrive souvent que ces personnes présentent des symptômes et consultent en dehors du programme de dépistage.

Immigrants (voir aussi le chapitre 15, L'immigration et la lutte antituberculeuse au Canada)

La migration internationale oblige les pays hôtes à se faire une idée des besoins en soins de santé des immigrants, en particulier en ce qui concerne la prévention et le traitement de la TB⁶¹. Les taux d'incidence de la TB varient grandement d'un pays et d'une région à l'autre⁶⁴. Selon les profils d'immigration actuels au Canada, la majorité des immigrants proviennent de pays où l'incidence de la TB est élevée⁶⁵.

Les immigrants originaires de ces pays courent un risque plusieurs fois plus élevé de développer une TB active que les personnes nées dans des pays où l'incidence de la maladie est faible^{8,9,66-69}. Le risque de maladie active parmi les migrants varie considérablement selon la région d'origine, l'âge au moment de l'immigration, le type de migrant, le temps écoulé depuis l'arrivée au pays, l'orientation en vue d'une surveillance médicale et la situation socio-économique^{69,70}. Les immigrants au Canada représentent le plus grand groupe à risque de TB non respiratoire au pays. Bien que les cas de TB non respiratoires soient, à quelques exceptions près, non contagieux, la recherche des contacts peut être nécessaire pour identifier un cas source parmi les contacts étroits^{71,72}.

L'épidémiologie de la TB dans les populations nées à l'étranger diffère beaucoup selon la région du monde d'où elles ont émigré. Si l'on veut que les efforts de lutte antituberculeuse correspondent aux besoins locaux, il faudrait établir des profils épidémiologiques pour identifier les immigrants vivant dans ces régions qui risquent de développer une TB active^{69,73}.

Points clés :

- ▶ Le risque d'ITL et de TB active varie grandement chez les immigrants au Canada.
- ▶ Les profils épidémiologiques sont un élément essentiel des activités de dépistage ciblé dans cette population de migrants.

Les personnes qui sont orientées par Citoyenneté et Immigration Canada pour subir une évaluation médicale devraient faire l'objet d'un dépistage après leur

arrivée au Canada. On devrait déterminer l'utilité d'un dépistage ciblé chez les autres groupes d'immigrants d'après les profils épidémiologiques locaux.

Sans-abri et mal logés

L'absence de domicile fixe est un facteur de risque d'ITL. Les sans-abri qui sont infectés peuvent également courir un risque accru de TB active. Des études basées sur les empreintes génétiques ont montré que de nombreux cas dans cette population sont des infections récentes⁷⁴⁻⁷⁶. Dans une étude effectuée par le San Francisco General Hospital, 2 774 sans-abri ont été suivis de façon prospective pendant 3,5 ans. Dans ce groupe, 32 % étaient positifs au TCT, et l'incidence de la TB active était de 270 nouveaux cas pour 100 000 par année⁴⁰.

Le principal objectif du dépistage dans cette population est d'interrompre la transmission en recherchant les cas de TB pulmonaire active. Les modèles informatiques viennent appuyer les stratégies visant à retrouver les cas actifs dans cette population⁷⁷. Au nombre des outils de dépistage qui ont été utilisés figurent l'évaluation des symptômes, la culture des expectorations et la radiographie pulmonaire. L'acceptation de ces méthodes varie chez les sans-abri, mais l'utilisation d'incitatifs semble accroître la participation^{24,37}. Un programme de dépistage dans les refuges à Denver qui utilisait le TCT a probablement réduit la transmission de la maladie chez les sans-abri de cette ville grâce à la détection et au traitement des cas actifs⁷⁸.

Le dépistage de l'ITL n'est généralement pas recommandé à moins qu'on trouve le moyen de s'assurer que le traitement sera respecté. La thérapie sous observation directe de l'ITL et le recours à des incitatifs ont amélioré l'observance, mais cela peut s'avérer un exercice coûteux^{79,80}.

Point clé :

- ▶ Le principal objectif du dépistage chez les sans-abri est la détection des cas actifs.

En plus de courir un risque accru d'ITL à cause du fardeau de la maladie et de la fréquentation de lieux de rassemblement tels que les refuges, les personnes sans-abri courent probablement un grand risque d'infection à VIH, ce qui accroît le danger d'éclotions d'envergure difficiles à contenir⁸¹.

Enfants et adolescents (voir aussi le chapitre 8, La tuberculose de l'enfant)

Chez les enfants, un TCT positif révèle habituellement une infection récente. Les enfants d'âge préscolaire infectés courent un risque important de progression vers la TB active et des formes plus sévères et potentiellement mortelles de la maladie, comme la méningite tuberculeuse et la TB miliaire. Les adolescents infectés peuvent présenter une TB pulmonaire cavitaires de l'adulte. Si la TB active est rare parmi les enfants non autochtones natifs du Canada dont les parents sont nés au Canada, elle est relativement répandue chez les

adolescents nés à l'étranger qui ont immigré au Canada depuis peu. On présume généralement qu'ils ont contracté cette infection dans leur pays de naissance où l'incidence de la TB est élevée, mais il y a probablement des cas de transmission à l'intérieur du Canada.

Les enfants de moins de 15 ans qui ont vécu dans un pays où l'incidence de la TB est élevée et ont immigré au cours des 2 dernières années (période durant laquelle le risque de progression de l'ITL à la maladie active est le plus élevé) devraient faire l'objet d'un dépistage de l'ITL (voir le chapitre 8, La tuberculose de l'enfant). Le Committee on Infectious Diseases de l'American Academy of Pediatrics recommande qu'un tel dépistage soit effectué lors du premier contact avec l'enfant⁸².

Il y a d'énormes avantages à traiter une ITL chez les enfants, en raison de leur jeune âge, de leur état de santé qui est généralement bon, de leur longue espérance de vie et du faible risque de complications du traitement. Il est probable que dans ce groupe, l'élément qui aura le plus d'impact sur le fardeau de la TB dans la population sera l'optimisation de la recherche des contacts dans l'entourage des adultes contagieux⁸³.

Bien qu'on estime qu'environ 75 % des éclosions de TB surviennent à l'école^{84,85}, un certain nombre de facteurs contribuent ensemble à réduire l'efficacité du dépistage effectué chez tous les élèves d'une école (y compris les établissements postsecondaires) en vue de prévenir les cas futurs de TB⁸³. Premièrement, le taux de faux positifs au TCT chez la plupart des élèves non autochtones nés au Canada est élevé parce que le taux de prévalence de l'ITL dans ce groupe est faible. Deuxièmement, le taux d'achèvement du traitement de l'ITL sera probablement faible si les professionnels de la santé ne déploient pas des efforts soutenus en vue de maximiser l'observance. Troisièmement, ces programmes permettent de diagnostiquer un très petit nombre de cas actifs de TB. Néanmoins, le dépistage en milieu scolaire peut être rentable si 20 % ou plus des élèves souffrent d'une ITL et au moins 60 % des sujets infectés suivent une cure complète⁵⁰.

Le dépistage ciblé en milieu scolaire dans les groupes à haut risque, tels que les élèves qui ont vécu dans un pays où l'incidence de la TB est élevée et ont immigré au Canada au cours des 2 dernières années, peut être utile si l'on prend d'abord soigneusement en considération les objectifs et les résultats de ces programmes^{50,53,86}. Les mêmes principes s'appliquent à d'autres milieux où des enfants et des jeunes sont réunis, tels que les garderies et les programmes de formation professionnelle⁵⁵. Aux États-Unis, le dépistage ciblé chez les enfants, après l'administration d'un questionnaire d'évaluation du risque est une mesure qui a été mise de l'avant^{58,59}.

Le personnel et les bénévoles dans les établissements d'enseignement n'ont pas à subir un dépistage systématique de l'ITL au moment de leur embauche ou de leur placement à moins qu'ils soient membres d'un autre groupe ciblé pour lequel un dépistage est recommandé (voir ci-dessus). Certaines provinces ou certains territoires soumettent les travailleurs des services de garde d'enfants qui viennent d'immigrer à un dépistage de la TB active et de l'ITL même s'ils n'ont pas été orientés par Citoyenneté et Immigration Canada pour faire l'objet d'une surveillance médicale. On ignore si un tel dépistage est rentable.

Points clés :

- Les enfants de moins de 15 ans qui ont vécu dans un pays où l'incidence de la TB est élevée et qui ont immigré au cours des 2 années précédentes devraient faire l'objet d'un dépistage de l'ITL.
- Le dépistage ciblé de l'ITL chez les enfants et les jeunes dans les écoles, etc. peut être rentable si 20 % ou plus des personnes testées souffrent d'une ITL et si au moins 60 % terminent le traitement de cette infection.

Communautés des Premières nations et communautés inuites (voir aussi le chapitre 14, La lutte contre la tuberculose dans les populations des Premières nations et les populations inuites)

Il est bien connu que le taux d'incidence de la TB dans de nombreuses populations des Premières nations et inuites est beaucoup plus élevé que dans la population non autochtone née au Canada. Les taux diminuent plus lentement dans la plupart des populations des Premières nations et inuites. Les taux d'infection à VIH peuvent également être à la hausse dans ces populations. Tous les Canadiens ont le droit à la santé sans distinction de l'origine ethnique; il reste donc encore beaucoup à faire pour réduire le fardeau de la TB dans les populations les plus touchées.

Le dépistage dans les communautés autochtones peut présenter un certain nombre de défis; citons entre autres les barrières linguistiques, l'isolement et le peu d'accès aux services de travailleurs de la santé expérimentés et formés dans le domaine de la TB.

On peut avoir besoin d'interprètes pour évaluer les clients. Même ceux qui parlent aussi anglais ou français peuvent se sentir plus à l'aise s'ils peuvent utiliser leur propre langue ou dialecte. Le matériel éducatif et les formulaires de consentement devraient être rédigés dans les langues et les dialectes locaux.

L'isolement extrême de certaines communautés peut contribuer à retarder le diagnostic et le traitement. Les échantillons bactériologiques et les clichés radiographiques peuvent devoir être expédiés au loin pour leur traitement et leur évaluation. L'absence de médecins et de pharmacies dans les communautés peut également entraîner des retards dans la mise en route d'un traitement adéquat.

À cause du roulement important de personnel dans les communautés plus éloignées, il faut offrir un programme d'orientation structuré à l'intention des infirmières, des médecins et d'autres membres du personnel afin de les sensibiliser à la TB et de les initier aux techniques de dépistage. Les infirmières, les commis, les interprètes, les représentants en santé communautaire et autres travailleurs dans le domaine de la TB d'origine autochtone font partie des nombreux intervenants qui ont besoin de recevoir une formation sur la TB. Ces personnes sont souvent le premier point de contact avec le système de santé. Elles peuvent dispenser des services d'interprétation pour des clients unilingues et, en tant que membres de la communauté, constituent habituellement l'élément le plus stable

du programme, vu que de nombreux travailleurs de la santé non autochtones ne sont là que temporairement.

Point clé :

- Le fardeau de la TB est relativement élevé dans les populations des Premières nations et les populations inuites du Canada. La pauvreté, les différences culturelles et linguistiques, l'isolement de bon nombre de communautés et l'instabilité des services de soins médicaux nuisent aux efforts de lutte contre la TB chez ces personnes.

Une déclaration récente du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) met en évidence le risque plus élevé d'événements indésirables graves et de décès dus au BCG dans les populations des Premières nations. La principale raison pour laquelle ce risque est élevé est la forte prévalence du déficit immunitaire combiné sévère (DICS). Le risque de DICS dans différentes populations des Premières nations mérite d'être étudié plus à fond. Le CCNI a recommandé de ne plus offrir systématiquement la vaccination par le BCG aux nourrissons des communautés des Premières nations et des communautés inuites à moins que certains critères ne soient respectés (pour plus de détails, voir le chapitre 17, La vaccination par le bacille de Calmette-Guérin (BCG)) au Canada^{87,88}. Lorsqu'un programme de vaccination est interrompu, un programme de dépistage et de traitement de l'ITL devrait être mis en œuvre. On examine actuellement quelle serait la forme optimale que pourraient prendre de tels programmes de dépistage.

Point clé :

- Le vaccin BCG n'est plus administré dans certaines communautés des Premières nations où l'incidence de la TB est faible. Il reste à définir quelle devrait être l'approche optimale pour exercer une surveillance accrue dans ces populations.

Établissements correctionnels

Le risque d'éclosions très graves dans les établissements correctionnels a été démontré très clairement⁸⁹⁻⁹¹. Parmi les facteurs qui contribuent à ce risque élevé, on peut mentionner les taux importants d'ITL et d'infection à VIH et, dans les vieux établissements, un milieu où il existe un grand risque de transmission aérienne. La possibilité de transmission d'une TB multirésistante dans ce milieu est particulièrement inquiétante. Les stratégies optimales de lutte antituberculeuse dépendront du type d'établissement correctionnel (pour plus de détails, voir le chapitre 16, La lutte contre la tuberculose dans les établissements).

Voyageurs

Le risque de développer une ITL en voyage correspond au risque annuel d'infection (RAI) de la population du pays visité⁹². Ce RAI varie grandement, les estimations de 2002 allant de 0,01 à 3 %⁹³ (Ellis, E. Agence de la santé publique du Canada, communication personnelle, 2006). Des résultats préliminaires de deux études canadiennes semblent indiquer qu'après trois mois de séjour dans un pays où le RAI est élevé, un TCT au retour jumelé à un traitement adéquat de l'ITL peut être aussi rentable que le traitement d'un cas de TB active au Canada^{94,95}. D'autres possibilités de dépistage se sont révélées moins rentables, notamment : 1) le TCT en deux étapes avant un voyage, le TCT en une étape après un voyage et le traitement de l'ITL chez les personnes qui ont présenté un virage tuberculique, 2) le traitement de l'ITL chez les personnes qui ont obtenu des résultats positifs au TCT avant le voyage et 3) le dépistage après un voyage au moyen uniquement d'une radiographie pulmonaire.

Le risque d'infection est fonction de l'incidence annuelle de la maladie à frottis positif dans la région, de la capacité du programme local de lutte antituberculeuse de diagnostiquer et de traiter rapidement les cas contagieux et de la durée de séjour dans la région. On peut consulter les estimations internationales des taux d'incidence de la TB à l'adresse <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>.

On recommande d'effectuer un TCT en une étape après un voyage chez la plupart des personnes de tout âge qui sont régulièrement en contact avec la population générale d'un pays où le taux d'incidence de la TB pulmonaire à frottis positif (BAAR) est de

- au moins 200/100 000 pendant 3 mois ou plus;
- 100 à 199/100 000 pendant 6 mois ou plus;
- 50 à 99/100 000 pendant 12 mois ou plus.

Ce test est particulièrement important chez les personnes qui courent un risque élevé ou accru de progression de l'ITL à la maladie active (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active, tableau 2).

Dans le cas des personnes suivantes, il est recommandé d'effectuer un TCT en deux étapes avant le voyage et, si le résultat est négatif, un TCT en une étape après le voyage :

- Les personnes qui ne sont pas candidates au traitement de l'ITL à moins qu'elles n'aient présenté un virage tuberculique récent (voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse, tableau 6, pour obtenir une liste des personnes qui devraient être traitées). Citons comme exemples les sujets qui souffrent d'une maladie du foie préexistante ou les personnes âgées nées dans un pays où l'incidence de la TB est élevée, qui ont probablement été infectées il y a de nombreuses années et qui ont souvent déjà reçu le vaccin BCG. Si le résultat de ces personnes au TCT s'est positif durant un voyage récent, d'après les résultats au TCT réalisé avant et après le voyage, le traitement de l'ITL est indiqué. Si seulement un TCT après

le voyage est effectué et est positif, il est difficile cependant de savoir s'il s'agit d'un virage récent ou passé.

- Les personnes qui participeront à un programme de dépistage au moyen d'une série de TCT pour des raisons professionnelles (voir ci-dessous).

Le TCT après un voyage devrait être effectué au moins 8 semaines après le départ du pays afin de permettre un virage tuberculique post-exposition. Il n'est pas utile sur le plan clinique de procéder à un TCT chez une personne qui a des antécédents de TB active ou de résultats positifs au TCT. Pour interpréter les résultats, voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active, tableau 1. Pour le traitement de l'ITL, voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse.

Les voyageurs et tous les cas détectés d'ITL qui refusent d'être traités peuvent faire l'objet d'un suivi médical pour la détection de symptômes et de signes de TB active. L'utilité d'un tel suivi dépendra du risque individuel de progression vers la maladie active et ce suivi ne devrait pas dépasser 2 ans.

Les voyageurs qui travaillent dans des **milieux particuliers** où ils peuvent être exposés à un nombre exceptionnellement élevé de cas de TB infectieuse, tels que des établissements de santé, des établissements correctionnels, des camps de réfugiés, des taudis dans les milieux urbains défavorisés⁹⁶ et des refuges pour sans-abri, devraient faire l'objet d'un dépistage après au moins 1 mois de travail si leur poste est de courte durée (car le RAI peut atteindre 17%)¹⁴ ou chaque année si leur emploi dure plus longtemps. Comme il est recommandé pour ces travailleurs au Canada, un TCT en deux étapes avant l'emploi devrait être effectué pour réduire le risque de virage tuberculique faussement positif lorsque le TCT est répété dans le cadre d'un programme de dépistage en série.

Point clé :

Un TCT en une étape après le voyage est recommandé pour la plupart des personnes qui sont régulièrement en contact avec la population générale d'un pays où l'incidence de la TB pulmonaire à frottis positif (BAAR) est de

- au moins 200/100 000 pendant 3 mois ou plus;
- de 100 à 199/100 000 pendant 6 mois ou plus;
- de 50 à 99/100 000 pendant 12 mois ou plus.

Autres milieux à haut risque

Les personnes qui vivent ou travaillent dans certains milieux, comme les établissements de soins de longue durée ou autres endroits densément peuplés, courent un risque accru de contracter la TB. Elles peuvent avoir des facteurs de risque de TB active (p. ex. infection à VIH ou autre trouble médical qui

accroissent le risque de développer la TB active), et les caractéristiques du milieu peuvent favoriser la transmission aérienne (p. ex. surpeuplement et mauvaise ventilation). Ces centres ainsi que d'autres (refuges et programmes de traitement des toxicomanes) sont des milieux dans lesquels il pourrait être avantageux d'effectuer un dépistage (pour plus de détails, voir le chapitre 16, La lutte contre la tuberculose dans les établissements).

Considérations éthiques et juridiques entourant la surveillance et le dépistage

Comme tout aspect de la santé publique, l'élaboration d'une politique relative aux maladies transmissibles soulève des dilemmes éthiques et juridiques quant à la mesure dans laquelle les droits des individus peuvent être restreints par des interventions visant à améliorer la santé des populations. La gravité de ces dilemmes dépend du degré d'empiètement de l'intervention sur les droits des individus. Par exemple, la recherche épidémiologique qui protège l'anonymat porte une atteinte minimale, alors que le traitement obligatoire impose les contraintes maximales. La pandémie d'infection à VIH/sida a bien sûr été le principal élément moteur qui a fait progresser les questions bioéthiques et juridiques en santé publique. Mais au Canada, l'épidémie de SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) de février à avril 2003 a aussi déclenché une réflexion à l'échelle nationale sur ces questions⁹⁷, qui a abouti à l'étude approfondie effectuée par Santé Canada et intitulée *Leçons de la crise du SRAS*⁹⁸. Depuis lors, une nouvelle législation en santé publique a été envisagée tant à l'échelle fédérale que provinciale et territoriale, qui pourrait établir des exigences pour les mesures de santé publique d'urgence et courantes. Le droit en développement est complexe et difficile à résumer. Les considérations éthiques fondamentales sont demeurées toutefois constantes.

En 2001, la bioéthicienne Nancy Kass a esquissé un cadre éthique⁹⁹, qui s'est avéré utile pour l'évaluation des programmes et des interventions en santé publique. S'appuyant en partie sur les Principes de Siracuse adoptés par les Nations Unies en 1984¹⁰⁰ et reprenant en partie des principes bioéthiques fondamentaux¹⁰¹, le cadre a le mérite d'être beaucoup plus concret et pratique que ces deux séries de principes. C'est un outil analytique qui vise à aider les professionnels de la santé publique à tenir compte des répercussions éthiques des interventions, politiques, recherches et programmes. Dans le contexte de la TB, par exemple, ces concepts ont été utilisés aux États-Unis pour justifier la thérapie sous observation directe, la détention de patients qui n'observent pas le traitement et l'imposition de peines par les tribunaux pour non-respect d'une ordonnance de la cour obligeant un patient à se faire traiter¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Le cadre de Kass appliqué à la surveillance et au dépistage en santé publique peut être résumé de la façon suivante :

Questions posées par Kass	Application à la surveillance et au dépistage en santé publique
1. Quels sont les objectifs en matière de santé publiques visés par le programme proposé?	1. Les objectifs de la surveillance ou du dépistage sont-ils légitimes du point de vue scientifique?
2. Dans quelle mesure le programme parvient-il à atteindre ses objectifs déclarés?	2. Dispose-t-on de données raisonnables indiquant que le programme de surveillance ou de dépistage permettra d'atteindre ces objectifs?
3. Quels sont les inconvénients connus ou potentiels du programme?	3. Les inconvénients ou les effets négatifs potentiels du programme pour les individus, tels que le non-respect de la vie privée et de la confidentialité des résultats, sont-ils décrits et réduits le plus possible ⁵⁸ ?
4. Les inconvénients peuvent-ils être réduits? Y a-t-il d'autres options?	4. Le programme est-il modifié au besoin pour réduire au minimum les inconvénients qui en découlent sans en compromettre l'efficacité ou la légitimité scientifique?
5. Le programme est-il appliqué équitablement?	5. Le fardeau disproportionné imposé à une sous-population par le programme de surveillance ou de dépistage est-il justifié?
6. Comment peut-on équilibrer de façon équitable les avantages et les inconvénients associés à un programme?	6. S'attend-on à ce que les avantages l'emportent sur les inconvénients subis?

Évaluation des programmes de dépistage de la TB

Il devrait y avoir une évaluation périodique des programmes de dépistage. À tout le moins, les paramètres suivants devraient être documentés :

- les pratiques de dépistage et de traitement de l'ITL;
- l'impact des pratiques de dépistage sur la recherche des cas et la prévention de la maladie active;
- l'intégration et la coordination des pratiques de dépistage avec les autres activités nationales et internationales de prévention et de contrôle de la TB
- et, dans la mesure du possible, la rentabilité du dépistage.

Toute modification et toute amélioration du programme de dépistage seront fondées sur les résultats de l'évaluation. Le tableau 1 résume les résultats de diverses activités de dépistage dans des populations à risque. Les études présentées ici ont été retracées au moyen d'une recherche dans la littérature publiée en langue anglaise et française (de 1980 à nos jours) au moyen des mots-clés « *screening* » et « *tuberculosis* ». Les études ont été retenues si elles fournissaient certaines mesures de l'impact des méthodes de dépistage et utilisaient soit le TCT ou la radiographie pulmonaire comme outil de dépistage.

Tableau 1
Résumé des évaluations publiées des programmes
de dépistage chez les migrants, les sans-abri et
les mal logés, les enfants et les adolescents

Publication	Outil	Milieu	N°	Rendement	Résultat
<i>Migrants</i>					
Pitchenik 1982 ⁴	Radio pulmonaire	Réfugiés haïtiens, Floride 1980-81	15 544	101 (0,7 %) avaient la maladie active	Taux de détection dépendant de l'âge
Enarson 1984 ⁵	Radio pulmonaire	Réfugiés indochinois, Colombie-Britannique 1979-81	8 692	21 (1,9 %) avaient la maladie active	Nombreux cas de TB pulmonaire minime
Markey 1986 ⁶	Radio pulmonaire	Aéroport de Heathrow 1980-83	96 638	51 (0,1 %) avaient la maladie active	
Nolan 1988 ⁷	Radio pulmonaire	Réfugiés de l'Asie du Sud-Est, Seattle 1980-81	9 328	78 (0,8 %) avaient la maladie active	Baisse annuelle de l'incidence, de 306/100 000 au moment de l'immigration à 50/100 000, 4 à 5 ans après l'immigration
Orr 1990 ⁸	Radio pulmonaire et examen clinique	Immigrants adressés pour un suivi, Manitoba 1981-85	523	12 (3 %) avaient la maladie active	Taux de réponse à l'examen initial : 82 %; global : 52 %; les cas adressés pour un suivi ont produit 20 % des cas futurs de TB chez les immigrants
Wang 1991 ⁹	Radio pulmonaire et examen clinique	Immigrants adressés pour un suivi, Colombie-Britannique 1982-85	1 173	14 (1,5 %) avaient la maladie active	Taux de réponse : examen initial 86 %; ceux qui ont été adressés pour un suivi ont produit 20 % des cas futurs de TB chez les immigrants
Bonvin 1992 ¹⁰	Radio pulmonaire	Migrants - Suisse 1988-90	50 784	111 (0,2 %) avaient la maladie active	Taux de détection dépendant de la région d'origine dans le monde
Godue 1988 ¹¹	TCT†‡	Revendicateurs du statut de réfugié	865	3 (0,1 %) avec la maladie active, 329 (38 %) TCT positif	Taux de réponse : 98 %; taux de positivité dépendant de l'âge du revendicateur du statut de réfugié et du pays d'origine
Blum 1993 ¹²	Radio pulmonaire et TCT	Clandestins pour rectification du statut, Denver 1987-88	4 840	4 (0,1 %) avec la maladie active, 2 039 (42 %) TCT positif	Taux de réponse : 74 %; observance du traitement, 70 %
Binkin 1996 ¹³	Radio pulmonaire et examen clinique	Immigrants ou réfugiés aux É.-U. classés comme B1§ ou B2	1 925 3 195 B2	198 (10 %) B1, 77 (2,4 %) avaient la maladie active	Taux de réponse : examen initial 64 % à 99 %
Norton 2000 ^{14,15}	TCT	Étudiants d'un collège américain nés à l'étranger	171	59 (35 %) avec TCT positif	58 % des personnes admissibles ont entrepris un traitement préventif; observance du traitement 46 %
Callister 2002 ¹⁶	Radio pulmonaire	Demandeurs d'asile testés à leur arrivée au R.-U. 1995-1999	53 911	100 (0,24 %) avaient la maladie active, 209 (0,5 %) adressés pour une maladie inactive	Taux de détection dépendant de la région d'origine dans le monde
van Burg 2003 ¹⁷	Radio pulmonaire	Demandeurs d'asile, Pays-Bas 1994-1997	46 424	103 actifs à l'entrée (0,22 %), 51 autres cas ou cours des 10 mois suivants	La radiographie pulmonaire à l'entrée prédit la maladie future; l'âge et le pays d'origine contribuent au risque
Levesque 2004 ¹⁸	TCT	Revendicateurs de statut de réfugié consultant pour des soins primaires, Montréal	227	49 (25 %) avec TCT positif	50 % ont terminé leur traitement de l'ITL
Carvalho 2005 ¹⁹	TCT	Immigrants sans document, Italie	213	58 % avec TCT positif	Taux de réponse de 33 %, 55/124 ont amorcé un traitement
Maloney 2006 ²⁰	Radio pulmonaire	Demandeurs de visa testés au Vietnam	14 098	1 179 avec radiographie anormale, 183 (1,2 %) avec la maladie active	Taux de détection dépendant de l'âge, aucun antécédent de tuberculose ou de traitement, symptômes et cavernes ou condensation à la radiographie
Brassard 2006 ²¹	TCT	Enfants immigrants qui viennent d'arriver	2 524	542 (21 %) avec TCT positif	342 ont commencé leur traitement de l'ITL, 316 l'observent bien. Dépistage effectué à l'école.

Publication	Outil	Milieu	N°	Rendement	Résultat
<i>Sans-abri et mal logés</i>					
Simon 1983 ²²	TCT†	Anciens combattants vivant dans un foyer	676	227 (33,6 %) avec TCT positif, 1 (0,1 %) avec maladie active	Taux de réponse de 92 %; 6/227 (26 %) ont amorcé un traitement de l'ITL
Patel 1985 ²³	Radio pulmonaire	Pensionnaires de refuges	9 132	133 (1,46 %) avaient la maladie active	Taux de réponse qui est passé de 12 à 42 % grâce à des mesures d'encouragement
Capewell 1986 ²⁴	Radio pulmonaire	Pensionnaires de refuges	4 687	42 (0,9 %) avaient la maladie active, 26 (0,6 %) ont présenté des symptômes	Taux de réponse de 26 à 64 %; 80 % ont terminé le traitement
Barry 1986 ²⁵	Radio pulmonaire et TCT	Pensionnaires de refuges	586	0,6 % avec TB active, 22 % avec TCT positif	Taux de réponse de 62 % pour le TCT; 51 % sont retournés pour la lecture du TCT
Friedman 1987 ²⁶	TCT† et radio pulmonaire	Assistés sociaux avec des problèmes d'alcoolisme et de toxicomanie	970	314 (32,4 %) avec TCT positif, 9 (0,9 %) avec maladie active	Taux de réponse de 100 %; 128/314 (41 %) ont amorcé un traitement de l'ITL
Alvarez 1987 ²⁷	TCT	Anciens combattants vivant dans un foyer	510	153 (30 %) avec TCT positif	Taux de réponse de 95 %
Grzybowski 1987 ³	Radio pulmonaire, expectorations, TCT	Quartiers pauvres du centre	1 271	8 (0,6 %) avec maladie active, 397/902 (44 %) avec TCT positif	Taux de réponse élevée pour tous les tests (> 94 %), 23 % des TCT non lus, traitement en cas de TCT positif offert à 10 (2,5 %); TCT effectués « sur place »
McAdam 1990 ²⁸	TCT	Clinique dans un refuge	1 853	6,0 % avec maladie active, 37 % avec TCT positif	36 % ont terminé le traitement
Stevens 1992 ²⁹	Radio pulmonaire	Pensionnaires de refuges	547	Aucune maladie	Taux de réponse de 44 %; 42 % ont été suivis pour des anomalies radiologiques
Paul 1993 ³⁰	TCT	Pensionnaires de refuges	161	79 % avec TCT positif	Taux de réponse de 27 %; taux d'observance de 81 % pour la lecture du TCT
Zolopa 1994 ³¹	TCT	Pensionnaires de refuges	1 226	32 % avec TCT positif	Taux de réponse de 82 %, 8,5 % séropositifs pour le VIH
Kumar 1995 ³²	Radio pulmonaire	Refuge temporaire	595	9 (1,5 %) avaient la maladie active	Taux de réponse de 18 %, 5 (56 %) ont terminé le traitement
Pilote 1996 ³³	TCT	Sans-abri, San Francisco	1 257	293 (23 %) avec TCT positif, 3 (0,2 %) avaient la maladie active	Taux de réponse de 78 %; augmentation de l'observance du premier suivi (53 %) avec des incitatifs monétaires et un pair conseiller
Perlman 1997 ³⁴	TCT	Échange de seringues	476	2 (0,5 %) avec maladie active, 15 % avec TCT positif	Taux de réponse de 96,5 %; 91,5 % des TCT lus
Bock 1999 ³⁵	TCT†	Quartiers pauvres du centre, Atlanta	4 701	809 (17 %) avec TCT positif	Taux de réponse de 65 %, 84/409 (20 %) ont terminé le traitement
Kimerling 1999 ³⁶	Expectorations	Pensionnaires de refuges	127	3,1 % avaient la maladie active	Taux de réponse de 95 %
Southern 1999 ³⁷	Radio pulmonaire	Foyers et centres de jour, Sud de Londres	2 000	0,5 % avaient la maladie active	Bons de repas utilisés comme incitatifs
Fitzgerald 1999 ³⁸	TCT	Programme d'échange de seringues, Vancouver	1 107	0,2 % avaient la maladie active	Le taux d'observance est passé de 43 à 78 % grâce à l'incitatif financier de 5 \$
Rusen 1999 ³⁹	TCT‡	Programme d'échange de seringues, Toronto	171	31 % avec TCT positif	Groupe auto-sélectionné, taux d'observance de 93 % pour la lecture du TCT
Moss 2000 ⁴⁰	TCT	Sans-abri, San Francisco	2 774	0,36 % avec maladie active, 32 % avec TCT positif	Taux de réponse de 92 %, taux d'observance de 86 % pour la lecture du TCT
Salomon 2000 ⁴¹	TCT†	Programme d'échange de seringues, NYC	650	14 % avec TCT positif	Taux de réponse de 94 %, taux d'observance de 93 % pour la lecture du TCT
Solsona 2001 ⁴²	Radio pulmonaire, TCT‡	Sans-abri, Barcelone	447	1,1 % avec maladie active, 75 % avec TCT positif	
Brassard 2004 ⁴³	TCT‡	Cohorte d'UDI	262	22 % avec TCT positif	Taux d'observance de 94 % pour la lecture du TCT

Publication	Outil	Milieu	N°	Rendement	Résultat
<i>Enfants et adolescents</i>					
Cantin 1981 ⁴⁴	TCT†‡	Élèves nés au Québec (6-7, 11-12, et 16-17 ans)	2 207	Les 6-7 ans : 8 (1 %) avec TCT ≥ 5mm, 3 (0,4%) d'entre eux ont eu des réactions ≥ 10mm. avec TCT ≥ 5mm, 12 (1 %) d'entre eux ont eu des réactions ≥ 10mm. 16-17 ans : 22 (3 %) avec TCT ≥ 5mm, dont 12 (3 %) ont eu des réactions ≥ 10mm.	Taux de réponse : 86 %. Les résultats indiquent que le TCT et le vaccin BCG devraient être administrés uniquement aux groupes à haut risque dans l'agglomération urbaine de Montréal.
Quillan 1990 ⁴⁵	TCT‡	Étudiants étrangers de niveau collégial	589	339 (58 %) avec TCT positif; aucun cas actif découvert	158/290 (55 %) des sujets admissibles ont accepté le traitement; 18 (5 % de tous les sujets infectés et 11 % de ceux qui ont amorcé le traitement) l'ont terminé
Michaud ⁴⁶	TCT	Adolescents	1 796	42 (2,3 %) avaient une ITL	18 (43 %) des sujets admissibles ont amorcé le traitement
Menzies 1992 ⁴⁷	TCT†	Étudiants nés à l'étranger, jeunes adultes et futurs professionnels de la santé	1 198	388 (32,4 %) avec TCT positif	Taux de TCT positif lié au fardeau de la TB dans le pays de naissance, au BCG et au fait de vivre dans un quartier pauvre
Rothman 1993 ⁴⁸	TCT‡	Enfants d'âge scolaire – éclosion	707	48 (68 %) avec TCT positif; 32/722 (4,4 %) avec virage	Taux de réponse de 100 % (61 % dans l'école qui n'a pas connu d'éclosion)
Rivest ⁴⁹	TCT‡	Élèves du secondaire	179	34 (19 %) avec TCT positif	
Mohle-Boetani 1995 ⁵⁰	TCT†	Enfants d'âge scolaire		Nés aux É.-U. : 0,6 % à la maternelle et 2,2 % au secondaire; nés dans des pays de forte endémicité : 18 % à la maternelle et 29 % au secondaire avec TCT positif	Un dépistage chez tous les enfants aurait fait épargner de l'argent uniquement si les TCT avaient été positifs chez > 20 %; dépistage ciblé 5,7 fois plus efficace que le dépistage universel
Yuan 1995 ⁵¹	TCT†	Élèves du secondaire à haut risque	720	162 (22,5 %) avec TCT positif, 1 (0,1 %) avec maladie active	Taux de réponse de 41 %; 56/162 (35 %) ont amorcé le traitement; 52 (93 %) l'ont terminé; coût par cas prévenu 13 493 \$
Christy 1996 ⁵²	TCT†	Clinique pédiatrique en milieu urbain	401	4 (1 %) avec TCT positif	Taux de réponse de 64 %; tous les TCT positifs chez les adolescents ayant des facteurs de risque
Henry 1996 ⁵³	TCT†	Élèves du secondaire	7 596	268 (3,5 %) avec TCT positif	La majorité de ceux ayant un TCT positif présentaient des facteurs de risque
Serwint 1997 ⁵⁴	TCT†	Clinique pédiatrique en milieu urbain	574	5 (0,8 %) avec TCT positif	Taux de réponse de 40 %
Lifson 1999 ⁵⁵	TCT†	Programme de formation professionnelle financé par le gouvernement fédéral	22 379	942 (4,2 %) avec TCT positif	Taux d'ITL les plus élevés parmi les minorités, les personnes nées à l'étranger et âgées; 85 % qui avaient un TCT positif ont subi une radiographie pulmonaire et 69 % ont amorcé un traitement de l'ITL
Scholten 1999 ⁵⁶	TCT†	Écoles primaires et secondaires	298 506	2,1 % avec TCT positif	Taux de TCT positif lié au lieu de naissance et à la vaccination antérieure par le BCG
Doering 1999 ⁵⁷	TCT†	Étudiants immigrants	1 146	15 % avec TCT positif	Traitement offert à 89 % des sujets admissibles; 68 % ont terminé le traitement
Ozuah 2001 ⁵⁸	TCT	Clinique de soins ambulatoires	2 920	1 % avec TCT positif	Un questionnaire a permis d'identifier un groupe ayant des taux d'infection plus élevés
Froehlich 2001 ⁵⁹	TCT†	Clinique de soins ambulatoires	31 926	1 % avec TCT positif	Un questionnaire a permis d'identifier un groupe ayant des taux d'infection plus élevés

Publication	Outil	Milieu	N*	Rendement	Résultat
Gounder 2003 ⁶⁰	TCT†	Écoles primaires et secondaires	788 283	1,2 % avec TCT positif dans les écoles primaires et 9,7 % dans les écoles secondaires en 1998	Taux de réponse de 31 % à 77 % plus faible dans les écoles secondaires; coût estimatif par cas prévenu au primaire 123 152 \$

* Nombre de sujets qui ont terminé le dépistage, taux de réponse = nombre de sujets qui ont terminé un dépistage/nombre de sujets admissibles

† Positif = ≥ 10 mm d'induration

‡ Positif = ≥ 5 mm d'induration

§ B1 cliniquement actifs, non contagieux; B2 non cliniquement actifs, non contagieux

Références

1. World Health Organization. Report of the technical discussions at the «National and Global Surveillance of Communicable Diseases». In: *Twenty-first World Health Assembly 1968*. Geneva: World Health Organization, 1968.
2. Cadman D, Chambers L, Feldman W, et al. Assessing the effectiveness of community screening programs. *JAMA* 1984;251(12):1580-85.
3. Grzybowski S, Allen EA, Black WA, et al. Inner-city survey for tuberculosis: evaluation of diagnostic methods. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(6):1311-15.
4. Pitchenik AE, Russell BW, Cleary T, et al. The prevalence of tuberculosis and drug resistance among Haitians. *N Engl J Med* 1982;307(3):162-65.
5. Enarson DA. Active tuberculosis in Indochinese refugees in British Columbia. *Can Med Assoc J* 1984;131(1):39-42.
6. Markey AC, Forster SM, Mitchell R, et al. Suspected cases of pulmonary tuberculosis referred from port of entry into Great Britain, 1980-3. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986;292(6517):378.
7. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian Refugees. A five-year surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(4):805-9.
8. Orr PH, Manfreda J, Hershfield ES. Tuberculosis surveillance in immigrants to Manitoba. *Can Med Assoc J* 1990;142(5):453-58.
9. Wang JS, Allen EA, Enarson DA, et al. Tuberculosis in recent Asian immigrants to British Columbia, Canada: 1982-1985. *Tubercle* 1991;72(4):277-83.
10. Bonvin L, Zellweger JP. Mass miniature X-ray screening for tuberculosis among immigrants entering Switzerland. *Tuber Lung Dis* 1992;73(6):322-25.
11. Godue C, Goggin P, Gyorkos TW. L'allergie tuberculique chez les revendicateurs du statut de réfugié nouvellement arrivés au Canada. *Can Med Assoc J* 1988;139:41-44.

12. Blum RN, Polish LB, Tapy JM, et al. Results of screening for tuberculosis in foreign-born persons applying for adjustment of immigration status. *Chest* 1993;103(6):1670-74.
13. Binkin NJ, Zuber PL, Wells CD, et al. Overseas screening for tuberculosis in immigrants and refugees to the United States: current status. *Clin Infect Dis* 1996;23(6):1226-32.
14. Corbett E, Muzangwa J, Chaka K, et al. Nursing and community rates of *Mycobacterium tuberculosis* infection in students in Harare, Zimbabwe. *Clin Infect Dis* (in press).
15. Norton D. Tuberculosis screening for international students. *J Am Coll Health* 2000;48(4):187-89.
16. Callister ME, Barringer J, Thanabalasingam ST, et al. Pulmonary tuberculosis among political asylum seekers screened at Heathrow Airport, London, 1995-9. *Thorax* 2002;57(2):152-56.
17. van Burg JL, Verver S, Borgdorff MW. The epidemiology of tuberculosis among asylum seekers in the Netherlands: implications for screening. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(2):139-44.
18. Levesque JF, Dongier P, Brassard P, et al. Acceptance of screening and completion of treatment for latent tuberculosis infection among refugee claimants in Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(6):711-17.
19. Carvalho AC, Saleri N, El-Hamad I, et al. Completion of screening for latent tuberculosis infection among immigrants. *Epidemiol Infect* 2005;133(1):179-85.
20. Maloney SA, Fielding KL, Laserson KF, et al. Assessing the performance of overseas tuberculosis screening programs: a study among US-bound immigrants in Vietnam. *Arch Intern Med* 2006;166(2):234-40.
21. Brassard P, Steensma C, Cadieux L, et al. Evaluation of a school-based tuberculosis-screening program and associated investigation targeting recently immigrated children in a low-burden country. *Pediatrics* 2006;117(2):e148-56.
22. Simon JA, McVicker SJ, Ferrell CR, et al. Two-step tuberculin testing in a veterans domiciliary population. *South Med J* 1983;76(7):866-9, 72.
23. Patel KR. Pulmonary tuberculosis in residents of lodging houses, night shelters and common hostels in Glasgow: a 5-year prospective survey. *Br J Dis Chest* 1985;79(1):60-6.
24. Capewell S, France AJ, Anderson M, et al. The diagnosis and management of tuberculosis in common hostel dwellers. *Tubercle* 1986;67(2):125-31.
25. Barry MA, Wall C, Shirley L, et al. Tuberculosis screening in Boston's homeless shelters. *Public Health Rep* 1986;101(5):487-94.
26. Friedman LN, Sullivan GM, Bevilacqua RP, et al. Tuberculosis screening in alcoholics and drug addicts. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(5):1188-92.

27. Alvarez S, Kasprzyk DR, Freundl M. Two-stage skin testing for tuberculosis in a domiciliary population. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(5):1193-96.
28. McAdam JM, Brickner PW, Scharer LL, et al. The spectrum of tuberculosis in a New York City men's shelter clinic (1982-1988). *Chest* 1990;97(4):798-805.
29. Stevens A, Bickler G, Jarrett L, et al. The public health management of tuberculosis among the single homeless: Is mass miniature x ray screening effective? *J Epidemiol Community Health* 1992;46(2):141-43.
30. Paul EA, Lebowitz SM, Moore RE, et al. Nemesis revisited: tuberculosis infection in a New York City men's shelter. *Am J Public Health* 1993;83(12):1743-45.
31. Zolopa AR, Hahn JA, Gorter R, et al. HIV and tuberculosis infection in San Francisco's homeless adults. Prevalence and risk factors in a representative sample. *JAMA* 1994;272(6):455-61.
32. Kumar D, Citron KM, Leese J, et al. Tuberculosis among the homeless at a temporary shelter in London: report of a chest x ray screening programme. *J Epidemiol Community Health* 1995;49(6):629-33.
33. Pilote L, Tulsy JP, Zolopa AR, et al. Tuberculosis prophylaxis in the homeless. A trial to improve adherence to referral. *Arch Intern Med* 1996;156(2):161-65.
34. Perlman DC, Perkins MP, Solomon N, et al. Tuberculosis screening at a syringe exchange program. *Am J Public Health* 1997;87(5):862-63.
35. Bock NN, Metzger BS, Tapia JR, et al. A tuberculin screening and isoniazid preventive therapy program in an inner-city population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):295-300.
36. Kimerling ME, Shakes CF, Carlisle R, et al. Spot sputum screening: evaluation of an intervention in two homeless shelters. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(7):613-19.
37. Southern A, Premaratne N, English M, et al. Tuberculosis among homeless people in London: an effective model of screening and treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(11):1001-8.
38. FitzGerald JM, Patrick DM, Strathdee S, et al. Use of incentives to increase compliance for TB screening in a population of intravenous drug users. Vancouver Injection Drug Use Study Group. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(2):153-55.
39. Rusen ID, Yuan L, Millson ME. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* infection among injection drug users in Toronto. *Can Med Assoc J* 1999;160(6):799-802.
40. Moss AR, Hahn JA, Tulsy JP, et al. Tuberculosis in the homeless. A prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):460-64.

41. Salomon N, Perlman DC, Friedmann P, et al. Prevalence and risk factors for positive tuberculin skin tests among active drug users at a syringe exchange program. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(1):47-54.
42. Solsona J, Cayla JA, Nadal J, et al. Screening for tuberculosis upon admission to shelters and free-meal services. *Eur J Epidemiol* 2001;17(2):123-28.
43. Brassard P, Bruneau J, Schwartzman K, et al. Yield of tuberculin screening among injection drug users. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(8):988-93.
44. Cantin M, Brunette C, Iturra H, et al. Prévalence de l'infection tuberculeuse. *L'Union Médicale du Canada* 1981;110:885-90.
45. Quillan S, Malotte CK, Shlian D. Evaluation of a tuberculosis screening and prophylaxis program for international students. *J Am Coll Health* 1990;38(4):165-70.
46. Michaud P, Leuenberger, PH. Evaluation du dépistage de la tuberculose dans une population d'apprentis et de gymnasiens vaudois. *Schweiz med Wschr* 1990;120:960-65.
47. Menzies R, Vissandjee B, Amyot D. Factors associated with tuberculin reactivity among the foreign-born in Montreal. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(3):752-56.
48. Rothman LM, Dubeski G. School contact tracing following a cluster of tuberculosis cases in two Scarborough schools. *Can J Public Health* 1993;84(5):297-302.
49. Rivest P. Dépistage tuberculinique dans une école secondaire de Montréal suite à un cas de tuberculose pulmonaire. *Revue Canadienne de Santé Publique* 1993;84:303-6.
50. Mohle-Boetani JC, Miller B, Halpern M, et al. School-based screening for tuberculous infection. A cost-benefit analysis. *JAMA* 1995;274(8):613-19.
51. Yuan L, Richardson E, Kendall PR. Evaluation of a tuberculosis screening program for high-risk students in Toronto schools. *Can Med Assoc J* 1995;153(7):925-32.
52. Christy C, Pulcino ML, Lanphear BP, et al. Screening for tuberculosis infection in urban children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150(7):722-26.
53. Henry PM, Mills WA, Holtan NR, et al. Screening for tuberculosis infection among secondary school students in Minneapolis-St. Paul: policy implications. *Minn Med* 1996;79(9):43-9.
54. Serwint JR, Hall BS, Baldwin RM, et al. Outcomes of annual tuberculosis screening by Mantoux test in children considered to be at high risk: results from one urban clinic. *Pediatrics* 1997;99(4):529-33.

55. Lifson AR, Halcon LL, Johnston AM, et al. Tuberculin skin testing among economically disadvantaged youth in a federally funded job training program. *Am J Epidemiol* 1999;149(7):671-79.
56. Scholten JN, Fujiwara PI, Frieden TR. Prevalence and factors associated with tuberculosis infection among new school entrants, New York City, 1991-1993. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(1):31-41.
57. Doering D, Kocuiptych R, Lester S. A tuberculosis screening and chemoprophylaxis project in children from a high risk population in Edmonton, Alberta. *Can J Public Health* 1999;90(3):152-55.
58. Froehlich H, Ackerson LM, Morozumi PA. Targeted testing of children for tuberculosis: validation of a risk assessment questionnaire. *Pediatrics* 2001;107(4):E54.
59. Ozuah PO, Ozuah TP, Stein RE, et al. Evaluation of a risk assessment questionnaire used to target tuberculin skin testing in children. *JAMA* 2001;285(4):451-53.
60. Gounder CR, Driver CR, Scholten JN, et al. Tuberculin testing and risk of tuberculosis infection among New York City schoolchildren. *Pediatrics* 2003;111(4 Pt 1):e309-15.
61. Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC, et al. Tuberculosis control in Europe and international migration. *Eur Respir J* 1994;7(8):1545-53.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Anergy skin testing and tuberculosis [corrected] preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. *MMWR* 1997;46(RR-15):1-10.
63. Styblo K, van Geuns HA, Meijer J. The yield of active case-finding in persons with inactive pulmonary tuberculosis or fibrotic lesions. A 5-year study in tuberculosis clinics in Amsterdam, Rotterdam and Utrecht. *Tubercle* 1984;65(4):237-51.
64. World Health Organization. *Global tuberculosis control – surveillance, planning, financing*. WHO report 2006. Geneva: World Health Organization, 2006. WHO/HTM/TB/2006.362.
65. Citoyenneté et immigration Canada. *Faits et chiffres 2005 : Aperçu de l'immigration: Résidents permanents et temporaires*. Ottawa : Citoyenneté et immigration Canada, 2006. URL: <<http://www.cic.gc.ca/francais/pub/faits2005/index.html>>.
66. 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):667-72.
67. Enarson D, Ashley MJ, Grzybowski S. Tuberculosis in immigrants to Canada. A study of present-day patterns in relation to immigration trends and birthplace. *Am Rev Respir Dis* 1979;119(1):11-18.

68. Watkins RE, Plant AJ, Gushulak BD. Tuberculosis rates among migrants in Australia and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(7):641-44.
69. Wobeser WL, Yuan L, Naus M, et al. Expanding the epidemiologic profile: risk factors for active tuberculosis in people immigrating to Ontario. *CMAJ* 2000;163(7):823-28.
70. Zuber PL, McKenna MT, Binkin NJ, et al. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 1997;278(4):304-7.
71. Cook VJ, Manfreda J, Hershfield ES. Tuberculous lymphadenitis in Manitoba: incidence, clinical characteristics and treatment. *Can Respir J* 2004;11(4):279-86.
72. Underwood BR, White VL, Baker T, et al. Contact tracing and population screening for tuberculosis – Who should be assessed? *J Public Health Med* 2003;25(1):59-61.
73. Long R, Sutherland K, Kunitomo D, et al. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in Alberta, Canada, 1989-1998: identification of high risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(7):615-21.
74. Barnes PF. Tuberculosis among the inner city poor. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(9 Suppl 1):S41-5.
75. Curtis AB, Ridzon R, Novick LF, et al. Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* transmission patterns in a homeless shelter outbreak. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(4):308-13.
76. Dwyer B, Jackson K, Raios K, et al. DNA restriction fragment analysis to define an extended cluster of tuberculosis in homeless men and their associates. *J Infect Dis* 1993;167(2):490-94.
77. Brewer TF, Heymann SJ, Krumplitsch SM, et al. Strategies to decrease tuberculosis in U.S. homeless populations: a computer simulation model. *JAMA* 2001;286(7):834-42.
78. Kong PM, Tapy J, Calixto P, et al. Skin-test screening and tuberculosis transmission among the homeless. *Emerg Infect Dis* 2002;8(11):1280-84.
79. Nolan CM, Elarth AM, Barr H, et al. An outbreak of tuberculosis in a shelter for homeless men. A description of its evolution and control. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(2):257-61.
80. Tulskey JP, Hahn JA, Long HL, et al. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(1):83-91.
81. Robertson MJ, Clark RA, Charlebois ED, et al. HIV seroprevalence among homeless and marginally housed adults in San Francisco. *Am J Public Health* 2004;94(7):1207-17.

82. American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases* (ed. Pickering LK), 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006.
83. Starke JR. Tuberculosis skin testing: new schools of thought. *Pediatrics* 1996;98(1):123-25.
84. Lincoln EM. Epidemics of tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1965;14:157-201.
85. Jereb JA, Kelly GD, Porterfield DS. The epidemiology of tuberculosis in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 1993;4:220-31.
86. Menzies D, Chan CH, Vissandjee B. Impact of immigration on tuberculosis infection among Canadian-born schoolchildren and young adults in Montreal. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1915-21.
87. Langley J, Ellis E, Deeks S. Déclaration concernant le vaccin Bacille Calmette-Guérin (BCG). *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2004;30 (DCC-5): 1-11.
88. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuber Lung Dis* 1994;75(3):179-80.
89. McLaughlin SI, Spradling P, Drociuk D, et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* among congregated, HIV-infected prison inmates in South Carolina, United States. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(7):665-72.
90. Valway SE, Richards SB, Kovacovich J, et al. Outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis in a New York State prison, 1991. *Am J Epidemiol* 1994;140(2):113-22.
91. Nolan CM, Roll L, Goldberg SV, et al. Directly observed isoniazid preventive therapy for released jail inmates. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(2):583-86.
92. 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):461-5.
93. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367(9517):1173-80.
94. Menzies D, Oxlade O, Lewis M. *Coûts des traitements de la tuberculose au Canada*. Ottawa: l'Agence de santé publique du Canada., 2006. Public Health Agency of Canada, 2006. URL: < http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/costtb/index_f.html .

95. Tan M, Menzies D, Pickering J, et al. *Tuberculosis screening of long-term travelers to countries of high TB incidence*. 8th Annual Conference, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, North American Region, Chicago, IL, 2004.
96. Varghese SWW. Annual risk of TB infection (ARTI) in Mumbai slum communities far exceeds country wide estimates in India. In: *North American Region of the International Union Against Lung Disease and Tuberculosis, 2006*. Chicago, IL, 2006.
97. Ries N. Public Health law and ethics: lessons from SARS and quarantine. *Health Law Rev* 2004;3(1):3-6.
98. Santé Canada. *Leçons de la crise du SARS : Renouveau de la santé publique au Canada*. Un rapport du Comité consultatif national sur le SRAS et la Santé publique Octobre 2003.
99. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health* 2001;91(11):1776-82.
100. United Nations Economic and Social Council, U.N. Sub-Commission on Prevention of Discrimination and Protection of Minorities. *Siracusa principles on the limitation and derogation provisions in the International Covenant on Civil and Political Rights*. United Nations, 1985. U.N. document E/CN.4/1985/4.
101. Childress J, Faden RR, Gaare RD, et al. Public health ethics: mapping the terrain. *J Law Med Ethics* 2001;30:170-78.
102. Bayer R, Dupuis L. Tuberculosis, public health, and civil liberties. *Annu Rev Public Health* 1995;16:307-26.
103. Verma G, Upshur REG, Rea E, et al. Critical reflections on evidence, ethics and effectiveness in the management of tuberculosis: public health and global perspectives. *BMC Med Ethics* 2004;5(2):1-7.
104. Florida Statutes, Title XXIX. Public Health, Chapter 392: Tuberculosis control URL: <http://www.flsenate.gov/statutes/index.cfm?App_mode=Display_Index&Title_Request=XXIX#TitleXXIX>.

La lutte contre la tuberculose dans les populations des Premières nations et les populations inuites

Table des matières

La population autochtone du Canada	327
Aspects historiques et culturels de la TB dans les populations des PN et les populations inuites	327
Épidémiologie de la TB dans les populations des PN et les populations inuites	328
Responsabilité de la lutte antituberculeuse dans les populations des Premières nations et les populations inuites	328
Déterminants de l'infection et de la maladie dans les populations autochtones	329
L'agent	329
L'hôte	330
L'environnement	331
Questions liées aux programmes de lutte antituberculeuse dans les populations autochtones	332
Résolution d'un sous-groupe de travail sur la tuberculose (SGTT) de la DGSPNI de novembre 2005	332
Références	333

La population autochtone du Canada

La *Loi constitutionnelle* de 1982 reconnaît trois principaux groupes d'Autochtones au Canada : les Premières nations (Amérindiens), les Métis et les Inuits (voir l'annexe C — Définition des termes). Selon les projections démographiques pour 2004 établies pour la population autochtone à partir des données du recensement canadien de 2001, 1 126 819 personnes se définissaient comme autochtones : 756 099 membres des Premières nations/Amérindiens, 319 717 Métis, 51 003 Inuits¹. Parmi les membres des Premières nations (PN), 748 371 étaient inscrits en vertu de la *Loi sur les Indiens* de 1876. Ces personnes étaient affiliées à 614 bandes². Cinquante-trois pour cent des membres des PN inscrits vivaient dans l'une des 2 796 réserves².

La prévention et la lutte contre la tuberculose (TB) dans les populations des Premières nations et les populations inuites présentent des défis particuliers. Citons entre autres la grande dispersion des populations sur de vastes territoires et dans des régions éloignées, les questions de compétences entourant la prestation des soins de santé, la nécessité de dispenser des soins adaptés à la culture et la prévalence de facteurs de risque socio-économiques et biologiques associés la TB, notamment la pauvreté, la malnutrition, les mauvaises conditions de logement, le diabète et les maladies rénales.

Aspects historiques et culturels de la TB dans les populations des PN et les populations inuites

Des restes humains antérieurs à l'arrivée des Européens ont été retrouvés en Amérique du Nord et du Sud et présentent des signes de maladie mycobactérienne, mais on n'a pas encore résolu la question de savoir si les signes observés au niveau des os et du tissu momifié résultent d'une infection par *Mycobacterium bovis*, *M. tuberculosis* ou les deux³. L'épidémie de TB dans les populations canadiennes des PN et des Inuits est cependant survenue après l'arrivée des Européens aux XIX^e et XX^e siècles.

Au nombre des facteurs de risque sociaux et environnementaux favorisant la propagation épidémique de la TB dans ces populations figure le déplacement d'individus vers des réserves, des hameaux et des pensionnats. En plus du surpeuplement, qui a favorisé la transmission de l'infection, la malnutrition autant à l'intérieur des réserves qu'à l'extérieur de celles-ci a facilité la progression de l'infection tuberculeuse latente à la maladie⁴⁻⁸.

L'histoire de l'épidémie de TB dans les populations des PN et chez les Inuits est celle d'un drame transgénérationnel⁴⁻⁸. La vie des familles et des communautés a été bouleversée : des enfants, des parents et des petits-enfants ont été envoyés dans des sanatoriums un peu partout dans le Sud du Canada pour de longues périodes, et certains n'en sont jamais revenus. Les survivants étaient souvent porteurs de séquelles psychologiques, affectives et physiques. Les intervenants dans le domaine de la lutte antituberculeuse au XXI^e siècle devraient être conscients de l'existence de cette douloureuse « mémoire collective » associée à l'épidémie de TB dans ces populations.

Épidémiologie de la TB dans les populations des PN et les populations inuites

L'épidémiologie de la TB dans les populations autochtones canadiennes est décrite au chapitre 1, L'épidémiologie de la tuberculose au Canada. Il convient d'insister sur les points suivants :

- Au Canada, le taux d'incidence de la TB est plus élevé chez les Autochtones que chez les personnes nées à l'étranger et les non-Autochtones nés au Canada, mais le fardeau de la maladie, tel que mesuré par le nombre de cas, est plus lourd du côté des personnes nées à l'étranger⁹.
- Bien que l'incidence de la TB dans les populations des Premières nations et chez les Inuits soit dans l'ensemble plus élevée que dans les populations non autochtones nées au Canada, il existe de grandes variations dans les taux d'une région et d'une communauté à l'autre^{9,10}.
- Les populations autochtones comptent un nombre proportionnellement plus élevé de cas de TB chez les jeunes, comparativement aux populations non autochtones nées au Canada, où une plus grande proportion de cas est observée dans les groupes plus âgés⁹.
- Dans l'Ouest du Canada, une agrégation beaucoup plus importante de cas de TB a été relevée chez les groupes autochtones par rapport aux groupes non autochtones¹¹, et la maladie y est plus avancée lorsqu'elle se manifeste¹².
- Dans certaines régions du Canada, l'incidence de la TB chez les membres des PN qui vivent en dehors des réserves, soit dans des communautés voisines soit dans le centre-ville des grandes agglomérations urbaines (qui peuvent servir de « réserves urbaines »), est aussi élevée que dans les réserves¹³.

Responsabilité de la lutte antituberculeuse dans les populations des Premières nations et les populations inuites

Dans les trois territoires, Territoires du Nord-Ouest, Nunavut et Yukon, les soins de santé (y compris les services de lutte antituberculeuse) destinés aux populations des Premières nations et aux Inuits sont dispensés par l'intermédiaire du ministère territorial de la Santé concerné. Les territoires disposent de programmes centralisés de lutte antituberculeuse dirigés par leur médecin hygiéniste en chef respectif. Des ententes contractuelles pour des services de consultation ont été signées avec certains directeurs provinciaux de la lutte antituberculeuse. La Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits (DGSPNI) de Santé Canada n'a aucun droit de regard sur les services de soins de santé dispensés aux membres des PN ou aux Inuits qui vivent dans les territoires canadiens.

Dans le cas des membres des PN inscrits qui vivent dans des communautés des PN situées dans l'une des 10 provinces canadiennes, c'est principalement

à la DGSPNI que revient la responsabilité de fournir des services de santé publique dans les réserves. La lutte antituberculeuse et d'autres activités de lutte contre les maladies transmissibles sont habituellement des responsabilités qu'assument conjointement la DGSPNI et les services provinciaux de lutte antituberculeuse. Les ministères provinciaux de la Santé sont chargés de fournir des services de santé assurés aux membres des PN inscrits et non inscrits, peu importe leur lieu de résidence dans la réserve ou à l'extérieur, ainsi qu'aux Métis et aux Canadiens d'origine non autochtone. Diverses ententes ont été négociées entre les paliers de gouvernement pour la prestation de services de santé publique dans les différentes provinces. Dans bien des cas, la DGSPNI et des ministères provinciaux de la Santé ont créé des systèmes pour la mise en commun et l'intégration de certains aspects de la prestation des soins de santé à leur population respective. La DGSPNI peut également participer à des ententes de contribution, qui permettent aux PN d'administrer elles-mêmes des programmes de santé. Les services de santé peuvent également être dispensés par d'autres moyens, notamment dans le cadre d'ententes de transfert des services de santé, qui confèrent à la communauté le contrôle et l'autorité en ce qui a trait aux ressources sanitaires.

Les services hospitaliers destinés aux membres des PN sont dispensés, à quelques exceptions près, dans des établissements situés à l'extérieur des réserves. La prestation de soins dans ces établissements relève principalement de la responsabilité de la province ou du territoire.

La législation en matière de santé publique adoptée dans chaque province et territoire accorde aux médecins hygiénistes (ou leur équivalent) des pouvoirs pour protéger toutes les personnes, y compris les membres des PN vivant en dehors des réserves, contre les maladies transmissibles, comme la TB (voir chapitre 11, Le rôle des services de santé publique dans la lutte antituberculeuse).

Déterminants de l'infection et de la maladie dans les populations autochtones

Les déterminants de l'infection et de la maladie sont liés à l'agent (*M. tuberculosis*), à l'hôte (personne atteinte) et à l'environnement (social, économique, culturel et politique). Ces facteurs peuvent influencer sur le risque d'infection, de maladie ou les deux. Ces déterminants peuvent avoir un lien de cause à effet (facteur de risque) avec l'infection ou la maladie, ou la relation (marqueur de risque) peut ne pas être nécessairement causale. Certains comportements comme l'abus d'alcool et de drogue peuvent être considérés comme des déterminants liés à l'hôte, mais ils ont également un rapport avec l'environnement et ses effets sur la santé.

L'agent

Au Manitoba, la TB du système nerveux central est associée à l'origine autochtone et à une souche particulière qui a été identifiée par cartographie différentielle de restriction (*restriction fragment length polymorphism* [RFLP]), et qui est répandue dans les communautés autochtones de cette province¹⁴. Des dosages des cytokines et des études de modèles murins in vivo semblent

indiquer que cette souche est hypervirulente comparativement à d'autres isolats cliniques^{15,16}.

L'hôte

Maladies concomitantes

- Le diabète sucré a été reconnu comme l'un des facteurs de risque de TB active¹⁷. La prévalence selon l'âge du diabète (surtout de type 2) dans les populations des Premières nations est 3,3 fois plus grande chez les hommes et 5,3 fois plus importante chez les femmes que dans l'ensemble de la population canadienne¹⁸. Une tendance à la hausse de la prévalence du diabète chez les Inuits a également été notée¹⁹.
- L'insuffisance rénale terminale est un facteur de risque de TB active chez les personnes atteintes d'une infection tuberculeuse latente. L'incidence standardisée selon l'âge de l'insuffisance rénale chronique chez les Autochtones dépasse de 2,5 à 4,0 fois le taux national, principalement à cause du diabète sucré et de la glomérulonéphrite²⁰.
- La sous-nutrition est un facteur de risque de TB et s'observe dans des sous-populations d'Autochtones²¹⁻²³.
- L'abus d'alcool et de drogue est associé à l'acquisition de l'infection tuberculeuse et au développement de la maladie²⁴. L'usage de marijuana et de cocaïne altère le fonctionnement des macrophages et la production de cytokines, ce qui indique que ces substances jouent peut-être un rôle dans la progression de l'infection à la maladie²⁵. Dans l'Enquête auprès des peuples autochtones de 1991, 73 % des répondants vivant dans une réserve pensaient que l'alcool constituait un problème dans leur communauté²⁶. L'abus d'alcool et de drogue sévit dans les populations autochtone et non-autochtone. Dans la population autochtone, en particulier, l'abus de substances doit être replacé dans un contexte socio-économique, politique et historique plus large pour éviter toute stigmatisation.
- VIH – des données tant sur l'origine ethnique que sur la séropositivité à l'égard du VIH ont été consignées dans seulement 2 793 des 14 022 cas de TB signalés à l'Agence de la santé publique du Canada, entre 1997 et 2004. Sur les 2 789 cas de TB, 348 étaient positifs pour le VIH, dont 25 % (86/348) étaient d'origine autochtone, 27 % (96/348) étaient des non-Autochtones nés au Canada et 47 % (164/348) des personnes nées à l'étranger et 1 % (4/348) étaient d'origine inconnue. L'infection par le VIH, dont la prévalence et l'incidence sont en hausse dans les populations autochtones, est reconnue comme un important facteur de risque de développement de la maladie chez les personnes souffrant d'une infection tuberculeuse latente préexistante ou chez celles qui sont par la suite infectées par *M. tuberculosis*^{9,27,28}.

Facteurs génétiques

- Le lien entre la susceptibilité à une maladie tuberculeuse symptomatique et l'isolement du locus 2q35 près du gène NRAMP1 (natural resistance associated macrophage protein 1) a été mis en évidence dans une famille autochtone albertaine victime d'une épidémie de TB²⁹.
- Bien qu'on ait depuis longtemps avancé l'hypothèse que la réponse immunitaire à *M. tuberculosis* est moins vigoureuse chez les Autochtones canadiens que chez les non-Autochtones, il n'existe pas d'études sur d'autres locus génétiques associés à la susceptibilité immunitaire.

L'environnement

- Les niveaux de surpeuplement dans les communautés autochtones sont disproportionnellement élevés²⁹. Dans les communautés où apparaissent de nouveaux cas de TB infectieuse, un nombre accru de personnes seront exposées et développeront la maladie. Le Comité canadien de lutte antituberculeuse a vivement recommandé l'affectation de ressources financières suffisantes pour permettre aux communautés autochtones d'acheter et d'entretenir des maisons qui respectent davantage la Norme nationale d'occupation³¹ et la densité moyenne d'occupation au Canada, telle que définie par Statistique Canada³².
- L'incidence de la TB est plus forte dans les communautés autochtones canadiennes qui sont considérées comme isolées d'après certains critères comme l'accès à un service de transport par avion, à des routes, à des services téléphoniques et radiophoniques³⁰. Les ressources diagnostiques peuvent être limitées dans les communautés isolées. Le manque de personnel et le taux élevé de rotation des effectifs sont fréquents dans bien des communautés éloignées (voir le chapitre 11, Le rôle des services de santé publique dans la lutte antituberculeuse). La demande de soins de santé de courte durée monopolise souvent l'attention des employés surchargés au détriment des programmes de santé publique, dont la lutte antituberculeuse. Les intempéries peuvent retarder le transport des patients et des échantillons diagnostiques. L'accès à du matériel radiologique qui fonctionne peut être limité.
- La pauvreté est associée à une augmentation du risque de TB. Elle crée un environnement « externe » (p. ex. surpeuplement dans les maisons) et « interne » (p. ex. sous-nutrition, mauvaise hygiène de vie) qui est propice à l'infection par le bacille tuberculeux et au développement de la maladie. Les membres des Premières nations dont le revenu est inférieur à 10 000 \$ sont moins nombreux que d'autres à utiliser les services de santé³³.

Questions liées aux programmes de lutte antituberculeuse dans les populations autochtones

Dans un grand nombre de provinces, les populations des Premières nations sont très mobiles, se déplaçant d'une réserve à l'autre et quittant les réserves pour la ville. Cette mobilité complique la recherche des contacts ainsi que la prise en charge des cas; une communication et une coordination sont donc nécessaires entre les autorités sanitaires.

Des antécédents familiaux d'immunodéficience congénitale sont une contre-indication de l'administration du BCG pendant l'enfance (voir le chapitre 17, La vaccination par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) au Canada). Citons comme exemple le déficit immunitaire combiné sévère (DICS), qui a été observé chez des enfants nés dans une famille élargie crie au Canada (M. Lem, Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, communication personnelle, 19 mars 2004). Des cas de DICS ont également été signalés chez les Navaho³⁴. Un déficit en récepteurs de l'interféron- γ a également été relevé chez un enfant des Premières nations qui avait reçu par inadvertance le BCG³⁵.

Le partenariat et la collaboration avec la communauté sont des aspects importants de la lutte antituberculeuse chez les Autochtones de même que dans d'autres populations minoritaires. Les travailleurs de la santé devraient tenir compte des préoccupations passées et actuelles de leurs patients. L'échange d'information et le contrôle des ressources sanitaires sont de fréquents sujets de préoccupation chez les Autochtones lorsque vient le temps de mettre en œuvre des programmes de lutte antituberculeuse (et d'autres programmes de soins de santé)³⁶.

Le manque de connaissances concernant la TB est étroitement associé à des attitudes négatives et à des expériences difficiles à l'égard de cette maladie³⁷. Pour que les efforts de prévention et de lutte dans les communautés autochtones portent fruit, il faut un programme proactif d'éducation sanitaire relativement à la TB qui tire parti des ressources communautaires non professionnelles – les personnes guéries, les membres de leur famille, les anciens et les travailleurs en santé communautaire.

Résolution d'un sous-groupe de travail sur la tuberculose (SGTT) de la DGSPNI de novembre 2005

Lors d'une Conférence nationale de concertation sur la tuberculose en 1997, les participants ont recommandé que chaque province et territoire au Canada adopte comme objectif général d'éliminer la tuberculose³⁸. Cet objectif a été repris dans un document de 1992 intitulé « Stratégie d'élimination de la tuberculose pour les populations autochtones du Canada »¹⁰. Ces dernières années, cependant, de nombreux experts en sont venus à croire que la maladie ne pourra être éliminée dans un avenir prochain et que l'établissement d'un objectif irréaliste complique la planification de programmes. Ainsi, en 2005, la DGSPNI a commandé un rapport pour déterminer si l'élimination de la TB devait demeurer son objectif ou si un nouvel objectif basé sur des preuves pourrait être fixé. En novembre 2005, après avoir examiné ce rapport, le SGTT a approuvé la résolution qui suit :

[TRADUCTION] « Compte tenu du fardeau mondial actuel de la TB et du fait qu'aucune communauté n'est complètement isolée des autres, la plupart des experts canadiens reconnaissent que l'élimination de la TB est un objectif qu'on ne peut de façon réaliste atteindre dans un avenir prévisible. Le SGTT approuve l'utilisation d'un objectif réalisable.

Le SGTT continue de préconiser que l'élimination de la TB dans les populations autochtones canadiennes soit le point de mire ultime du programme (comme pour l'OMS, Halte à la tuberculose et l'Organisation internationale pour les migrations).

Se fondant sur les dernières données scientifiques, le SGTT approuve l'objectif national à long terme suivant : d'ici 2015, réduire l'incidence de la TB à 3,6 pour 100 000 dans les populations des Premières nations et chez les Inuits vivant dans les réserves situées dans les 7 régions de la DGSPNI au Canada. Un tel objectif peut être atteint si l'on intensifie les efforts.

Des objectifs régionaux à court et à long terme seront établis par chaque région et seront conformes à l'objectif national. Des cibles provisoires comme un % de réduction des taux de TB après 3 ans et après 5 ans seront définies. Des indicateurs pour surveiller les stratégies de programme devront être choisis et mis au point. »

Références

1. Statistique Canada, *Projections des populations autochtones, Canada, provinces et territoires : 2001 à 2017*. Statistique Canada, Division de la démographie, juin 2005.
2. Ministère des Affaires indiennes et du Nord Canada. *Population indienne inscrite selon le sexe et la résidence, 2004*. Ottawa : Section des statistiques sur les Premières Nations et le Nord, Ministère des Affaires indiennes et du Nord Canada; 2004; <www.ainc-inac.gc.ca/pr/sts/rip/rip04_f.pdf>.
3. Clark GA, Kelley MA, Grange JM, et al. The evolution of Mycobacterial disease in human populations: a reevaluation. *Curr Anthropol* 1987;28(1):45-62.
4. Kelm M-E. *Colonizing bodies: Aboriginal health and healing in British Columbia, 1900-1950*. UBC Press, Vancouver, 1998;57-80.
5. Wherrett GJ. *The miracle of the empty beds. A history of tuberculosis in Canada*. University of Toronto Press, Toronto, 1977;98-120.
6. Grygier PS. *A long way from home. The tuberculosis epidemic among the Inuit*. McGill-Queen's University Press, Montreal, 1994.
7. McCuaig K. *The weariness, the fever, and the fret. The campaign against tuberculosis in Canada, 1900-1950*. McGill-Queen's University Press, Montreal, 1999.
8. Lux MK. *Medicine that walks. Disease, medicine and Canadian Plains Native people, 1880-1940*. University of Toronto Press, Toronto, 2001.

9. Agence de santé publique du Canada. *La tuberculose au Canada 2004*. Ottawa (Canada) : Agence de santé publique du Canada, 2007.
10. Clark M, Riben P et Groupe de travail sur la tuberculose de la DGSPNI. *La tuberculose dans les communautés des Premières nations, 1999*. Ottawa, Ministère des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada; 1999; <www.hc-sc.gc.ca/fnih-spni/pubs/tuberculos/1999_commun/index_e.htm>.
11. Kunimoto D, Sutherland K, Wooldrage K, et al. Transmission characteristics of tuberculosis in the foreign-born and the Canadian-born populations of Alberta, Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(10):1213-20.
12. Chong H, Bochar K, Kunimoto D, et al. *The public health consequences of smear-positive respiratory tuberculosis by ethnic group in Alberta, 1998-2002*. Abstract, 9th Annual Conference, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, North American Region, February 23, 2005, p. 9.
13. Olson L. *A comparative study on the incidence of tuberculosis among Status Indians and other selected groups in Manitoba, Canada*. MSc thesis, Faculty of Medicine, University of Manitoba, 1999.
14. Arvanitakis Z, Long RL, Hershfield ES, et al. *M. tuberculosis* molecular variation in CNS infection. *Neurology* 1998;50:1827-32.
15. Kaushal Sharma M, Al-Azem A, Wolfe J, et al. Identification of a predominant isolate of *Mycobacterium tuberculosis* using molecular and clinical epidemiology tools and *in vitro* cytokine responses. *BMC Infect Dis* 2003;3:3.
16. Petrelli D, Kaushal Sharma M, Wolfe J, et al. Strain-related virulence of the dominant *Mycobacterium tuberculosis* strain in the Canadian province of Manitoba. *Tuberculosis* 2004;84:317-26.
17. Dyck RF, Klomp H, Marciniuk DD, et al. The relationship between diabetes and tuberculosis in Saskatchewan. Comparison of Registered Indians and other Saskatchewan people. *Can J Public Health* 2007;98:55-59.
18. Young TK, O'Neil JD, Elias B, et al. Chronic diseases. In: First Nations and Inuit Regional Health Survey National Steering Committee. *First Nations and Inuit Regional Health Survey: national report 1999*. Assembly of First Nations, Ottawa, 1999. ISN O-9685388-0-0.
19. Orr PH, Martin BD, Patterson K, et al. Prevalence of diabetes mellitus and obesity in the Keewatin District of the Canadian Arctic. In: *Proceedings of the Tenth International Congress on Circumpolar Health 1996*. American Society for Circumpolar Health, Anchorage, 1998;340-47.
20. Young TK, Kaufert JM, McKenzie JK, et al. Excessive burden of end-stage renal disease among Canadian Indians: a national survey. *Am J Public Health* 1989;79:756-58.

21. MacMillan HL, MacMillan AB, Offord DR, et al. Aboriginal health. *Can Med Assoc Journal* 1996;155:1569-78.
22. Moffatt MEK, O'Neil J, Young TK. Nutritional patterns of Inuit in the Keewatin Region of Canada. *Arctic Med Res* 1994;53(2):298-300.
23. Ledron I, Gervais J. Insécurité alimentaire. *Rapports sur la santé* 2005;16(3):35-9.
24. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch Intern Med* 1979;139:337-39.
25. Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, et al. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;156:1606-13.
26. Statistique Canada. *Langue, tradition, santé, habitudes de vie et préoccupations sociales : Enquête auprès des peuples autochtones de 1991*. Ottawa. Ministre des Approvisionnements et Services Canada, Statistique Canada, 1993. No 89-533 au catalogue.
27. Kemp KM, Kasper KD, Manfreda J, et al. HIV related tuberculosis in the Aboriginal community of Manitoba (Abstract). *Am J Resp Crit Care Med* 2004;169(7)suppl:A375.
28. Agence de santé publique du Canada. *L'infection à VIH et le sida chez les Autochtones du Canada : un problème persistant*. Ottawa : Agence de santé publique du Canada; 2003; <www.phac-aspc.gc.ca/publicat/epiu-aeppi/hiv-vih/aborig_f.html>.
29. Greenwood CMT, Fujiwara M, Boothroyd LJ, et al. Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMP1 in a large Aboriginal Canadian family. *Am J Hum Genet* 2000;67:405-16.
30. Clark M, Riben P, Nowgesic E. The association of housing density, isolation and tuberculosis in Canadian First Nations communities. *Int J Epidemiol* 2002;31:940-45.
31. Société canadienne d'hypothèques et de logement. *Série sur le logement selon les données du recensement de 2001*, numéro 3 : Révisé : qualité, taille et abordabilité du logement canadien. Le point en recherche : Série Socio-économique 04-077, 2004.
32. Statistique Canada. *Profil de la population autochtone*. Ottawa: Statistique Canada; 2004 [cité 2006 le févr 27]. Affiche à l'adresse : <www12.statcan.ca/english/profil01/APO1/Index.cfm?Lang=F>.
33. Waldram JB, Herring DA, Young TK. *Aboriginal health in Canada: historical, cultural and epidemiological perspectives*. University of Toronto Press, Toronto, 1995.
34. Jones JF, Ritenbaugh CK, Spence MA, et al. Severe combined immunodeficiency among the Navaho. Characteristics of phenotypes, epidemiology and population genetics. *Hum Biol* 1991;63(5):667-82.

35. Deeks S, Clark M, Scheifele D, et al. Serious adverse events associated with Bacille Calmette-Guérin vaccine in Canada. *Ped Infect Dis J* 2005;24(6):538-41.
36. Jacobs S, Warman A, Roehrig N et al. *Systematic withdrawal of BCG (Bacille Calmette-Guerin) vaccine from First Nations in Alberta*. Abstract. 9th Annual Conference, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, North American Region, February 23-26, 2005. p.29.
37. Gibson N, Cave A, Doering D, et al. Socio-cultural factors influencing prevention and treatment of tuberculosis in immigrant and Aboriginal communities in Canada. *Soc Sci Med* 2005;61:931-42.
38. Compte rendu de la Conférence nationale de concertation sur la tuberculose, du 3 au 5 décembre 1977. *RMTC* 1998;24S2:1-29.

L'immigration et la lutte antituberculeuse au Canada

Table des matières

Introduction	338
Un aperçu de l'immigration au Canada	338
Examen médical réglementaire de l'immigration	341
Évaluation et examen médicaux aux fins de l'immigration	343
Prise en charge de la tuberculose dans le contexte de l'immigration	343
Programme de surveillance médicale	344
L'immigration et les défis liés à la tuberculose	346
Soins de santé assurés dans le cas de certains groupes de migrants : Programme fédéral de santé intérimaire	347
Conclusions	347
Références	348

Introduction

Dans un contexte de mondialisation croissante et d'intensification des déplacements et des mouvements migratoires, les tendances relatives à l'épidémiologie des maladies, observées à l'échelle nationale, font de plus en plus écho à la situation internationale. La remarque est très vraie dans le cas de la tuberculose (TB). Depuis quatre ou cinq décennies, on assiste à une évolution du profil épidémiologique et démographique de la maladie dans de nombreuses régions industrialisées de la planète, surtout là où le taux d'incidence est faible et ce, sous l'effet de la migration et de la mobilité des populations¹.

La diversité culturelle, sociale et linguistique de ces nouveaux et importants groupes à risque comporte des défis pour les programmes initialement conçus dans une perspective de lutte nationale. Désormais, l'objectif de lutte à l'échelle locale dans des pays tels que le Canada qui affichent un faible taux d'incidence de la TB pourrait être plus facilement atteint dans le cadre d'initiatives internationales plutôt que nationales².

En plus d'avoir un retentissement sur des aspects plus globaux des politiques de lutte antituberculeuse et d'élimination de la TB à l'échelle nationale, l'immigration est un enjeu important pour ceux qui s'occupent quotidiennement de l'aspect clinique de la maladie. Une meilleure connaissance de la nature des tendances actuelles en matière d'immigration et de la raison d'être des aspects médicaux du processus d'immigration canadien et des pratiques qui s'y rattachent peut faciliter la planification et la mise en œuvre de programmes de lutte antituberculeuse à l'échelle communautaire. Enfin, il importe de souligner que le lien entre l'immigration et la prise en charge de la TB est une question qui se pose couramment dans d'autres pays à faible incidence qui mettent en œuvre de vastes programmes d'immigration³.

Un aperçu de l'immigration au Canada

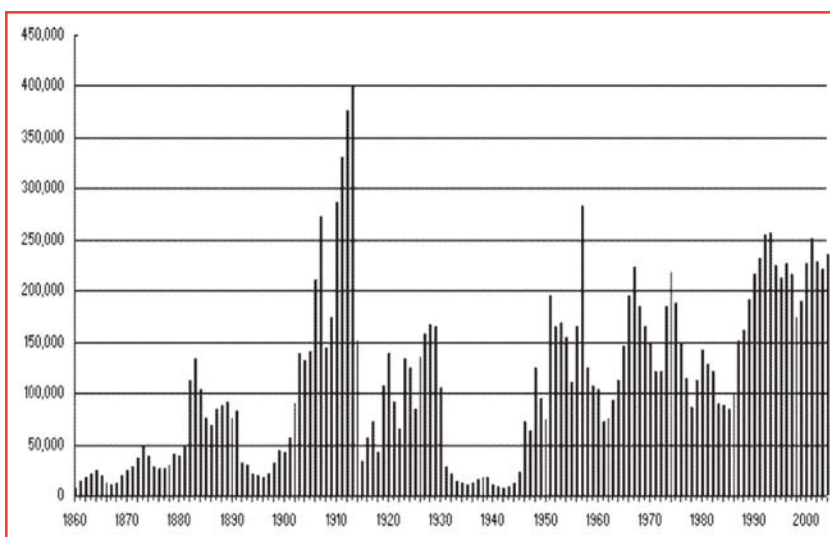
Fruit de l'immigration, le Canada demeure un pays qui s'est doté de politiques bien conçues, destinées à attirer ici des gens des quatre coins du monde. Au cours de la dernière décennie, le nombre d'immigrants au Canada a atteint en moyenne environ 225 000 par an (figure 1). Ce chiffre comprend toutes les personnes ayant reçu le statut de résident permanent, y compris les réfugiés et les immigrants (tableau 1).

En 2001, 18 % de l'ensemble de la population du Canada était née à l'étranger, la plus forte proportion enregistrée depuis 1931. En 2001, près de deux millions de résidents (6 % de l'ensemble de la population canadienne) étaient arrivés au Canada au cours de la dernière décennie⁴.

Tableau 1
 Résidents permanents par catégorie d'immigrants, 2004⁵

Catégorie d'immigrants	Hommes	Femmes	Total
Immigration économique (comprend les personnes à charge)			
• Comprend les travailleurs qualifiés, les gens d'affaires, les candidats des provinces et territoires et les aides familiaux	70 073	63 673	133 746
Regroupement familial			
• Comprend les époux, les conjoints, les partenaires, les enfants, les parents et les grands-parents	23 712	38 533	62 245
Personnes protégées			
• Comprend les réfugiés parrainés par le gouvernement, les réfugiés parrainés par le secteur privé et les réfugiés reconnus comme tels au Canada	16 978	15 708	32 686
Autres			
• Comprend les cas admis pour des motifs d'ordre humanitaire	3 392	3 754	7 146

Figure 1
 Nombre d'immigrants accueillis au Canada, 1860-2004⁵



Les chiffres applicables aux personnes admises de façon permanente ne comprennent pas les individus qui se trouvent au Canada à titre de résidents temporaires, comme les visiteurs, les étudiants et les travailleurs, ni les demandeurs du statut de réfugié n'ayant pas franchi toutes les étapes du processus de détermination du statut de réfugié (tableau 2).

Tableau 2
Certains résidents temporaires et demandeurs
du statut de réfugié au Canada, 2004⁵

	Hommes	Femmes	Total	Pourcentage
Travailleurs étrangers	60 513	30 155	90 668	36,9
Étudiants étrangers	29 565	26 970	56 535	23,0
Cas humanitaires	13 424	10 277	23 701	9,6
Autre	39 822	34 999	74 821	30,5
Total	143 324	102 401	245 725	100,0

De plus, on dénombre chaque année plusieurs millions de visiteurs de l'étranger. Toutes les personnes qui présentent une demande de résidence permanente au Canada et certaines qui présentent une demande de résidence temporaire sont tenues de subir un examen médical réglementaire de l'immigration (EMRI), qui comprend un test de détection de la TB. La plupart des visiteurs ne sont toutefois pas obligés de se soumettre à un EMRI.

Le Canada a pour tradition d'accueillir des personnes éprouvées par des conflits, des situations d'urgence et des catastrophes. Le choix des réfugiés fait officiellement partie du plan annuel d'immigration national. Ce processus humanitaire vise la sélection, dans plusieurs pays, de membres de populations déjà désignés comme des réfugiés au sens de la Convention des Nations Unies. Ces réfugiés peuvent recevoir l'aide du gouvernement ou être parrainés par des organismes ou des individus au Canada. Ils subissent un EMRI en bonne et due forme, y compris un test de dépistage de la TB pulmonaire, avant d'entrer au Canada.

Les arrivants de l'étranger qui demandent l'asile au Canada (demandeurs du statut de réfugié) n'ont pas subi d'examen médical avant leur arrivée. Ils doivent passer un EMRI après avoir demandé le statut de réfugié. L'examen doit avoir lieu peu après leur arrivée au Canada. Ce mécanisme permet de déterminer, avant la fin du processus de détermination du statut de réfugié, si l'individu est atteint de TB.

L'immigration canadienne a ceci de particulier qu'une forte proportion de nouveaux venus sont maintenant originaires de régions du monde où les taux locaux d'incidence et de prévalence de la TB sont plusieurs fois supérieurs à ceux observés au Canada (figure 2). Les taux dans ces populations rendent compte de l'épidémiologie de la maladie dans leur pays ou région d'origine⁶.

L'immigration canadienne se caractérise aussi par le lieu où les immigrants s'installent au pays après leur arrivée. La majorité des nouveaux immigrants et réfugiés choisissent en effet de s'établir en Ontario, au Québec, en Colombie-Britannique et en Alberta, essentiellement dans des grands centres tels que Toronto, Montréal et Vancouver. Dans une certaine mesure, le nombre de cas de TB enregistrés et les efforts de lutte antituberculeuse nécessaires à l'échelle nationale reflètent les tendances relatives aux modèles d'établissement des migrants au Canada (figure 3).

Figure 2
Proportion d'immigrants nés en Europe et en Asie, selon la période d'immigration, Canada, 2001⁷

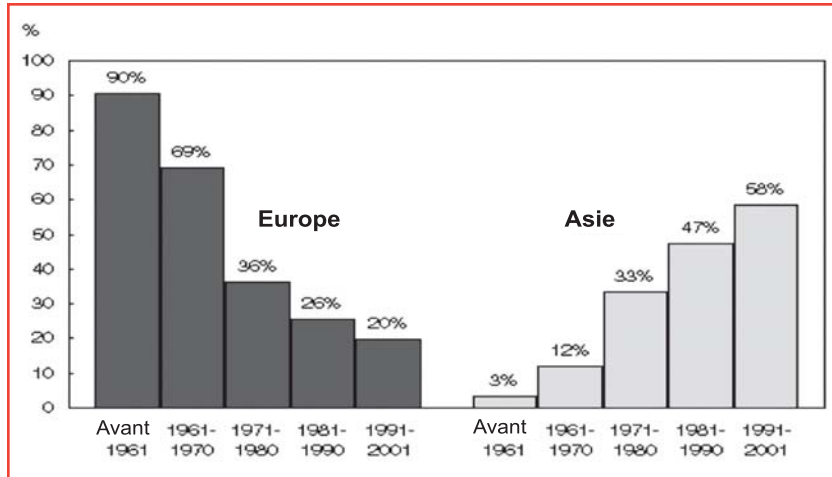
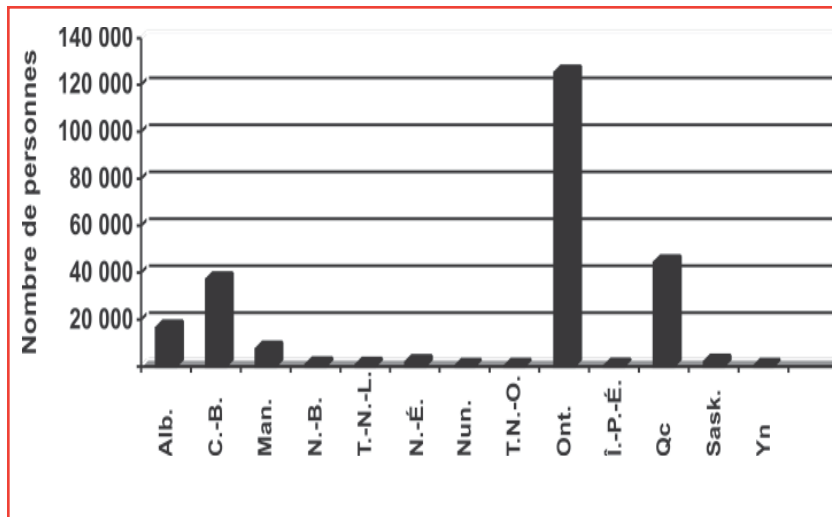


Figure 3
Province de destination des nouveaux résidents permanents, 2004⁵



Examen médical réglementaire de l'immigration

Les pouvoirs législatifs relatifs aux aspects médicaux de l'immigration au Canada découlent de la *Loi sur l'immigration et la protection des réfugiés* (LIPR), qui est entrée en vigueur en 2002, et de son règlement d'application. La protection de la santé des Canadiens fait partie des principaux objectifs de la LIPR. Citoyenneté et Immigration Canada (CIC) est responsable des formalités d'immigration alors que la Direction générale de la gestion de la santé de CIC s'occupe des aspects médicaux de l'immigration. L'Agence de la santé publique du Canada offre à CIC des conseils techniques sur les questions liées à la TB, en se fondant

sur l'avis du Comité canadien de lutte antituberculeuse et de son Sous-comité de l'immigration.

CIC a pour mandat d'évaluer les personnes ayant présenté une demande de résidence permanente ou temporaire en se basant sur les trois motifs d'exclusion liés à la santé, prévus par le paragraphe 38(1) de la Loi, à savoir : 1) risque pour la santé publique; 2) risque pour la sécurité publique et 3) fardeau excessif pour les services de santé ou les services sociaux. La TB pulmonaire active est considérée comme un risque pour la santé publique. Afin de concilier accès des citoyens d'autres pays au Canada et protection de la santé publique, CIC a adopté une stratégie en deux volets, soit l'examen médical réglementaire de l'immigration et le programme de surveillance médicale après l'arrivée.

Toutes les personnes qui demandent la résidence permanente au Canada, tous les demandeurs du statut de réfugié et certaines personnes qui demandent la résidence temporaire sont tenus de se soumettre à un EMRI. Les critères relatifs à l'examen sont énumérés dans le tableau 3.

Un pays ou un territoire qui affiche une forte incidence de TB est considéré comme **un pays ou un territoire désigné** aux fins de l'immigration. La liste de pays/de territoires désignés est fournie et actualisée par l'Agence de la santé publique du Canada. Il s'agit en substance de pays/de territoires qui affichent, sur une période de trois ans, un taux moyen d'incidence de TB pulmonaire à frottis positif $\geq 15/100\ 000$. On peut consulter la liste des pays désignés à : <http://www.cic.gc.ca/francais/information/medicaux/pays-designes.asp>.

Tableau 3
Critères concernant l'examen médical réglementaire de l'immigration

Arrivants au Canada	Critère
Ressortissants étrangers qui demandent la résidence permanente (immigrants et réfugiés sélectionnés à l'étranger)	Obligatoire pour tous
Ressortissants étrangers qui demandent le statut de réfugié au Canada	Obligatoire pour tous
Ressortissants étrangers qui demandent la résidence temporaire (y compris les étudiants, les travailleurs et les visiteurs)	Les personnes qui prévoient séjourner au Canada pendant plus de 6 mois et qui ont séjourné pendant une période de 6 mois consécutifs ou plus dans un pays ou un territoire désigné qui affiche une forte incidence de TB, selon l'Agence de la santé publique du Canada, au cours de la période d'un an précédant immédiatement la date de leur demande d'entrée au Canada.
Ressortissants étrangers qui demandent la résidence temporaire et qui cherchent à exercer certains métiers ou professions	Obligatoire pour tous ceux qui veulent exercer une profession ou un métier dans lesquels la protection de la santé publique est essentielle, peu importe la durée du séjour et le pays d'origine ET pour les travailleurs agricoles venant d'un pays ou d'un territoire désigné qui affiche une forte incidence de TB, selon l'Agence de la santé publique du Canada. On peut consulter la liste des professions et des métiers à : http://www.cic.gc.ca/francais/information/medicaux/examen-medical-temp.asp .
Ressortissants étrangers gravement malades	Pourraient être tenus de se soumettre à un EMRI si un agent de CIC ou de l'Agence des services frontaliers du Canada (ASFC) a de bonnes raisons de croire que la personne est médicalement inadmissible au Canada, peu importe la durée prévue de son séjour au Canada et son pays d'origine.

Évaluation et examen médicaux aux fins de l'immigration

L'examen médical réglementaire de l'immigration (EMRI) comprend les éléments suivants :

- examen des antécédents médicaux;
- examen physique;
- examen de l'état de santé mentale;
- tests courants en fonction de l'âge :
 - analyse d'urine, chez les demandeurs de 5 ans et plus;
 - radiographie pulmonaire, chez ceux de 11 ans et plus;
 - dépistage sérologique de la syphilis, chez ceux de 15 ans et plus;
 - dépistage sérologique du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)*, chez ceux de 15 ans et plus et chez certains enfants
 (*Le test systématique de dépistage du VIH a été mis en place en janvier 2002.);
- autres tests jugés nécessaires;
- évaluation médicale des dossiers concernant le demandeur.

La radiographie pulmonaire a été l'élément clé de la détection de la TB. D'autres pays qui mettent en œuvre des programmes nationaux de dépistage aux fins de l'immigration, comme l'Australie et les États-Unis, font aussi appel à la radiographie comme principal outil de détection. Il a été question d'étendre le dépistage aux fins de l'immigration pour qu'il repose non plus uniquement sur la détection radiologique de la TB pulmonaire, mais aussi sur la recherche systématique de l'infection tuberculeuse latente (ITL), au moyen du test cutané à la tuberculine (TCT)^{8,9}. Cette autre méthode de dépistage n'est pas recommandée dans le cadre de l'EMRI, pour des raisons d'ordre épidémiologique, technique, économique et opérationnel¹⁰. On se penche actuellement sur la possibilité de faire appel à des tests de mesure de la production d'interféron- γ pour la détection de l'ITL dans le cadre de l'EMRI.

L'examen médical est généralement effectué par un médecin désigné, autrement dit un médecin choisi pour ce rôle par la Direction générale de la gestion de la santé. Les médecins désignés sont supervisés et formés par des agents de la Direction générale de la gestion de la santé de CIC et effectuent les EMRI conformément aux normes du gouvernement fédéral. On dénombre plus de 1 000 médecins désignés partout dans le monde. On peut consulter la liste de médecins désignés à : <http://www.cic.gc.ca/dmp-md/medecins.aspx>. Le médecin désigné communique les résultats de l'EMRI, y compris les radiographies, à l'un des dix bureaux médicaux régionaux (neuf à l'étranger et un à l'administration centrale, à Ottawa).

Prise en charge de la tuberculose dans le contexte de l'immigration

Un radiologiste local examine les radiographies pulmonaires en vue de trouver des signes d'une TB active ou inactive. Cette étape est suivie d'une évaluation réalisée ou supervisée par un médecin agréé de CIC. Les radiographies

pulmonaires sont classées selon une échelle ascendante de 18 observations généralement associées à la prévalence de la TB active et au risque de progression vers la TB pulmonaire active (figure 4).

Les demandeurs chez qui on a détecté une TB active se voient refuser l'entrée au Canada aussi longtemps qu'ils n'ont pas prouvé qu'ils ont reçu un traitement complet : trois frottis et cultures d'expectorations négatifs et état stable ou amélioration révélés par des radiographies pulmonaires prises pendant une période minimale de 3 mois. Le traitement doit être conforme aux normes canadiennes ou, dans certaines circonstances, à celles de l'Organisation mondiale de la santé ou du pays source.

Les demandeurs chez qui on a détecté une TB pulmonaire inactive sont autorisés à entrer au Canada mais sont placés sous surveillance médicale et sont orientés vers les autorités sanitaires provinciales ou territoriales après leur arrivée.

Une TB pulmonaire inactive désigne :

- a) des antécédents de TB active; ou
- b) une anomalie à la radiographie pulmonaire évocatrice d'une TB et :
 - i) deux radiographies pulmonaires réalisées à un intervalle de 3 mois, révélant un état stable et trois frottis et cultures d'expectorations négatifs; ou
 - ii) deux radiographies pulmonaires réalisées à un intervalle de 6 mois et révélant un état stable.

Selon les antécédents, l'état clinique de la personne examinée et les résultats de la radiographie pulmonaire, certains cas sont considérés comme atteints d'une TB inactive sans être soumis à tout autre examen.

Programme de surveillance médicale

Le Programme de surveillance médicale de CIC renseigne les autorités provinciales/territoriales de la santé publique sur les demandeurs chez qui on a détecté une TB pulmonaire inactive et qui sont donc soumis à une surveillance médicale. Pour en savoir davantage sur le Programme, il suffit de s'adresser à :

Citoyenneté et Immigration Canada
Programme de surveillance médicale (PSM)
Direction générale de la gestion de la santé
(613-952-3891)
Courriel : nat-med-surveillance@cic.gc.ca

Ces personnes reçoivent un formulaire « Surveillance médicale – engagement » (IMM 0535B) et un guide qui leur donne des instructions sur les contacts à établir avec les autorités provinciales/territoriales de la santé publique à leur arrivée au Canada. Ils doivent communiquer avec un responsable de la santé publique dans les 30 jours suivant leur entrée, ou ce dernier entrera en contact avec eux.

Figure 4
Formulaire d'évaluation des radiographies aux fins de l'examen
médical réglementaire de l'immigration

Section E: page 2 de 2

4. Compte rendu des constatations particulières du radiologiste concernant la radiographie thoracique du requérant.
Veuillez examiner la liste ci-dessous et cochez TOUTES les cases appropriées.

CONSTATATIONS MINEURES

1.1 Strie/bande de fibrose unique

1.2 Îlots osseux

2.1 Épaississement pleural apical (< 1 cm d'épaisseur en tout point) à bordure inférieure lisse

2.2 Émoussement unilatéral ou bilatéral de l'angle costo-diaphragmatique (en-dessous de l'horizontale)

2.3 Nodule(s) calcifié(s) bien défini(s) dans le hile / médiastin sans granulome pulmonaire associé

CONSTATATIONS MINEURES (OCCASIONNELLEMENT ASSOCIÉES À UNE INFECTION TUBERCULEUSE)

3.1 Granulome solitaire (< 1 cm et de n'importe quel lobe) avec hiles normaux

3.2 Granulome solitaire (< 1 cm et de n'importe quel lobe) avec ganglions lymphatiques hilaires calcifiés/hypertrophiés

3.3 Nodules/micro-nodules pulmonaires individuels/multiples bien calcifiés à bordure nette

3.4 Lésions pleurales calcifiées

3.5 Émoussement de l'angle costo-diaphragmatique (unilatéral ou bilatéral, au-dessus de l'horizontale)

CONSTATATIONS PARFOIS ASSOCIÉES À UNE INFECTION TUBERCULEUSE ACTIVE OU À D'AUTRES CONDITIONS IMPORTANTES

4.0 Épaississement pleural apical (bordure inférieure inégale/en dents de scie OU ≥ 1 cm d'épaisseur à n'importe quel point)

4.1 Lésions apicales fibro-nodulaires/fibro-calcifiées ou micro-calcifications apicales

4.2 Nodules/micro-nodules pulmonaires multiples/individuels (mal définis ou non calcifiés).

4.3 Masse/lymphadénopathie hilare ou médiastinale isolée (non calcifiée)

4.4 Nodules/masses pulmonaires uniques/multiples ≥ 1 cm.

4.5 Fibrose pleurale non calcifiée et(ou) épanchement pleural

4.6 Fibrose interstitielle/maladie pulmonaire parenchymateuse/maladie pulmonaire aiguë

4.7 TOUTE lésion cavitaire OU lésions « duveteuses » ou « molles » pouvant représenter une tuberculose active

AUCUNE DES ANOMALIES CI-DESSUS

5. Attestation par le radiologiste

DÉCLARATION: Ce compte rendu de mes constatations est exact et vrai. SI LA RADIOGRAPHIE PEUT ÊTRE COMPATIBLE AVEC UNE TUBERCULOSE ACTIVE, LE MÉDECIN EXAMINATEUR EN SERA AVISÉ DIRECTEMENT.

Nom, adresse postale complète et numéro de Téléphone (en lettres moulées S.V.P. ou utilisez l'étampe du bureau)

Signature _____ Date _____ Jour _____ Mois _____ Année _____ Lieu de l'examen: _____

IMM 5410 (05-1008)P
CIC EXPLORE

Depuis 2003, dans le cas des personnes qui présentent une demande d'immigration au Canada, comme les demandeurs du statut de réfugié, l'orientation vers les autorités de la santé publique se fait à la fin du processus d'examen médical réglementaire de l'immigration et non à la fin du processus d'immigration complet. La Direction générale de la gestion de la santé de CIC envoie un Avis aux autorités sanitaires ou aux responsables de la lutte antituberculeuse des provinces/territoires et une lettre d'information et d'instructions au demandeur.

En février 2006, CIC a mis en place un nouveau processus pour l'orientation urgente, vers les autorités provinciales/territoriales de la santé publique, de cas complexes de TB pulmonaire inactive comportant un risque de réactivation plus élevé.

Au cours des dernières années, le nombre de personnes considérées comme ayant besoin de surveillance aurait représenté environ 2 % du nombre annuel total d'évaluations médicales aux fins de l'immigration (qui se situe entre à peu près 410 000 et 445 000).

Le Comité canadien de lutte antituberculeuse a préparé des lignes directrices pour la prise en charge des personnes placées sous surveillance et orientées vers les autorités locales de la santé publique/de la lutte antituberculeuse (voir l'annexe I, Lignes directrices pour l'examen et le suivi des personnes devant faire l'objet d'une surveillance médicale après leur arrivée au Canada).

Depuis 2002, les autorités provinciales/territoriales de la santé publique indiquent au Programme de surveillance médicale de CIC si les immigrants se conforment à l'exigence relative à la surveillance médicale. Selon la définition qui en est donnée partout au Canada, l'observance désigne le fait de se présenter au premier rendez-vous avec le clinicien ou de se soumettre à une évaluation par un spécialiste désigné par les autorités sanitaires. Le taux de déclaration de l'observance varie d'une province/d'un territoire à l'autre. Au cours des dernières années, il s'est établi en moyenne à 50 %.

Pour en savoir plus long sur les lignes directrices opérationnelles de CIC, il suffit de s'adresser à :

Citoyenneté et Immigration Canada
Directeur des opérations
Direction générale de la gestion de la santé
Courriel : MSB-OPS@cic.gc.ca

L'immigration et les défis liés à la tuberculose

L'incidence de la TB est élevée dans de nombreux pays sources d'immigrants. En outre, nombre de ces pays sources ne disposent pas de systèmes de santé publique qui offrent un dépistage de la TB et des traitements antituberculeux aussi perfectionnés que ceux qu'on retrouve au Canada. Certains facteurs influent sur l'évaluation et la prise en charge des personnes atteintes de TB qui présentent une demande d'entrée au Canada : les lacunes des outils de dépistage,

la qualité des laboratoires et des radiographies, la qualité des rapports fournis par des spécialistes de certaines régions du monde et les barrières culturelles et linguistiques.

Certaines considérations opérationnelles liées à l'immigration (comme le délai qui s'écoule entre l'évaluation médicale et l'entrée au Canada et la déportation de personnes atteintes de TB) peuvent aussi représenter des défis très importants.

Soins de santé assurés dans le cas de certains groupes de migrants : Programme fédéral de santé intérimaire

Les immigrants sont censés assumer les frais liés à leurs propres soins de santé jusqu'à ce qu'ils soient admissibles au régime provincial/territorial d'assurance-maladie, ce qui, dans certains cas, implique un délai d'attente de 90 jours à compter de l'arrivée au Canada. CIC administre un programme de soins de santé assurés, le Programme fédéral de santé intérimaire (PFSI), qui a été adopté pour des raisons d'ordre humanitaire. Le PFSI permet à certains immigrants ayant besoin d'aide au début de leur installation de bénéficier temporairement de soins de santé d'urgence et de soins de santé essentiels. Il s'adresse maintenant presque exclusivement aux demandeurs du statut de réfugié, aux réfugiés au sens de la Convention et aux personnes détenues par l'Agence des services frontaliers du Canada. Si une personne est jugée admissible au PFSI, elle aura droit aux soins médicaux et aux traitements antituberculeux nécessaires. On peut obtenir des renseignements sur le PFSI à <http://www.fasadmin.com/french.asp?language=french> et <http://www.cic.gc.ca/francais/index.asp>.

On peut obtenir les coordonnées des personnes-ressources du PFSI à :

Citoyenneté et Immigration Canada
Programme fédéral de santé intérimaire (PFSI)
Direction générale de la gestion de la santé
Courriel : CIC-IFH-program@cic.gc.ca

Conclusions

- L'arrivée massive d'immigrants de pays qui affichent des taux élevés d'incidence de la TB au cours des 40 à 50 dernières années a modifié l'épidémiologie de la TB au Canada.
- Avec la poursuite des mouvements migratoires, le profil épidémiologique de la TB au Canada reflétera les tendances observées à l'échelle mondiale.
- Les tendances relatives à la dispersion des immigrants après leur arrivée au Canada continueront d'influer sur les besoins provinciaux/territoriaux et régionaux en services de prévention et de lutte contre la TB.
- Les stratégies actuelles de prise en charge de la TB chez les nouveaux immigrants au Canada consistent à faire passer une radiographie pulmonaire de dépistage aux personnes qui demandent la résidence

permanente ou une prolongation de séjour (séjour de plus de 6 mois et candidat en provenance d'un pays/d'un territoire désigné). Les personnes chez qui on détecte une TB active se voient refuser l'entrée au Canada aussi longtemps qu'elles n'ont pas prouvé qu'elles ont reçu un traitement complet et approprié. Celles chez qui on détecte une TB pulmonaire inactive sont orientées vers les autorités provinciales/territoriales en vue d'une surveillance médicale.

- Il se dégage d'une récente évaluation des méthodes de dépistage existantes que la radiographie demeure la méthode la plus appropriée de dépistage de la TB pulmonaire.
- Si certains problèmes que pose la prise en charge de la TB chez les Canadiens et chez les immigrants sont les mêmes, d'autres sont spécifiquement liés au processus d'immigration, de sorte que CIC doit continuellement déployer des efforts, de concert avec ses partenaires du secteur de la santé, pour protéger la santé des Canadiens et contribuer à lutter contre la TB à l'échelle mondiale.

Références

1. Grzybowski S, Allen EA. Tuberculosis: 2. History of the disease in Canada. *Can Med Assoc J* 1999;160:1025-28.
2. Cowie RL, Field SK, Enarson DA. Tuberculosis in immigrants to Canada. A global problem which requires a global solution. *Can J Public Health* 2002;93:85-7,91.
3. Talbot EA, Moore M, McCray E, et al. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1993-1998. *JAMA* 2000;284:2894-2900.
4. Statistique Canada. Recensement de la population: immigration, lieu de naissance et lieu de naissance des parents, citoyenneté, origine ethnique, minorités visibles et peuples autochtones. *Le Quotidien*, 31 janvier 2003. URL: . <http://www.statcan.ca/Daily/Francais/030121/q030121a.htm>.
5. Citoyenneté et Immigration Canada. *Faits et chiffres 2004 : Aperçu de l'immigration: Résidents permanents et temporaires*. Ottawa : Citoyenneté et Immigration Canada, 2005. URL : <http://www.cic.gc.ca/francais/pub/faits2004/index.html>.
6. Wobeser WL, Yuan L, Naus M, et al. Expanding the epidemiologic profile: risk factors for active tuberculosis in people immigrating to Ontario. *Can Med Assoc J* 2000;163:823-28.
7. Statistique Canada. *Portrait ethnoculturel du Canada : une mosaïque en évolution*. Ottawa: Statistique Canada, 2003. URL : http://www12.statcan.ca/francais/census01/products/analytic/companion/etoimm/canada_f.cfm. Chart alone, URL: <http://www12.statcan.ca/english/census01/products/analytic/companion/etoimm/images/chart.gif>. Consulté le 15 mai 2006.
8. Institute of Medicine. *Ending neglect: the elimination of tuberculosis in the United States*. Washington: National Academy Press. 2000.

9. Khan K, Muennig P, Behta M, et al. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. *N Engl J Med* 2002;347:1850-59.
10. Menzies D; Immigration Subcommittee, Canadian Tuberculosis Committee. Screening immigrants to Canada for tuberculosis: chest radiography or tuberculin skin testing? *Can Med Assoc J* 2003;169:1035-36.

La lutte contre la tuberculose dans les établissements

Table des matières

Introduction et principes généraux	352
Déterminants de la transmission de la TB	353
Prévention de la propagation de la TB dans les établissements de santé canadiens	355
Classification selon le risque : établissements de santé	356
Classification selon le risque : travailleurs de la santé	356
Prévention de la transmission à l'intérieur des établissements – mesures administratives	357
Programme de prise en charge de la TB	357
Évaluation du risque	358
Formation des travailleurs de la santé	359
Identification précoce des cas suspects de TB	359
Isolement respiratoire dans certaines situations spéciales	360
Isolement respiratoire des cas confirmés de TB	361
Mesures environnementales	364
Ventilation	364
Rayons ultraviolets	368
Filtration HEPA	369

Table des matières

Protection respiratoire individuelle : respirateurs et masques	369
Programme de protection respiratoire	370
Utilisation des appareils de protection respiratoire (tous les hôpitaux)	370
Mesures personnelles : dépistage par TCT et traitement de l'infection	371
Tests tuberculiques de base	371
Tests tuberculiques après une exposition non protégée	372
Tests tuberculiques périodiques	372
Tests de libération d'interféron-gamma	373
Vaccination par le BCG	373
Prévention de la transmission de la TB dans les établissements de soins de longue durée	374
Prévention de la transmission de la TB dans les refuges pour sans-abri	375
Mesures administratives	375
Mesures techniques	375
Mesures personnelles	375
Prévention de la transmission de la TB lors des soins à domicile	376
Prévention de la TB dans les établissements correctionnels	376
Programme de lutte antituberculeuse dans les établissements correctionnels	377
Références	379

Introduction et principes généraux

Le risque professionnel de tuberculose (TB) chez les travailleurs de la santé était considérable et bien reconnu avant l'avènement des antibiotiques¹. Puis, peu à peu, l'incidence de la maladie a diminué et on a mis au point des traitements qui permettaient d'abrèger le séjour à l'hôpital et même de l'éviter; l'hospitalisation pour la TB au Canada a chuté rapidement, ce qui a entraîné un relâchement des mesures de lutte antituberculeuse et même, dans certains cas, une insouciance béate face à ce problème. Aujourd'hui, la plupart des hôpitaux canadiens admettent très rarement des patients atteints de TB active^{2,3}. La TB demeure cependant un risque professionnel important dans les établissements qui desservent des populations à haut risque, telles que les Autochtones canadiens, les pauvres vivant en milieu urbain ou les immigrants issus de pays où l'incidence de la TB est élevée en Asie, en Europe de l'Est, en Afrique et en Amérique latine³.

Des cas de transmission de la TB ont été signalés dans de nombreux types d'établissements, notamment les hôpitaux, les établissements de soins de longue durée, les refuges, les maisons de chambres et les prisons. Un certain nombre de lignes directrices ont été publiées à l'intention des établissements de santé; bien que celles-ci ne s'appliquent pas directement à d'autres établissements, les concepts de base sont certainement les mêmes. Même s'il existe des mesures efficaces de prévention de la transmission (que nous présenterons plus loin), une bonne part de la transmission nosocomiale de l'infection tuberculeuse se produit avant le diagnostic. Les lignes directrices actuelles destinées aux établissements de santé mettent donc l'accent sur l'importance du diagnostic précoce, qui peut être facilité par des programmes d'éducation à l'intention du personnel et de la clientèle.

Ces lignes directrices se fondent dans la mesure du possible sur les données publiées. Il reste que très peu de données concernant la lutte anti-infectieuse sont tirées d'essais randomisés, généralement considérés comme offrant la meilleure qualité de preuves. Cela tient à des considérations éthiques et pratiques – les travailleurs ne peuvent être exposés expérimentalement à la TB, et les interventions visant à réduire la transmission nosocomiale ne peuvent être offertes à des travailleurs choisis au hasard, vu qu'elles sont habituellement mises en œuvre à l'échelle d'un établissement. Ainsi, la majorité des données proviennent-elles d'études de cohorte et d'études cas/témoins, de même que d'analyses d'éclosions. C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas indiqué de niveaux de preuve dans ce chapitre, vu que la plupart des preuves seraient de niveau II ou III (selon les cotes décrites dans la préface). En outre, par souci de concision, nous citons fréquemment dans ce présent chapitre le corpus de données présentées dans plusieurs recensions approfondies qui ont été publiées^{1, 3-5} et dans un examen détaillé accompagné de recommandations publié par les U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁶. Le lecteur qui voudrait obtenir plus de détails est prié de consulter ces sources.

Déterminants de la transmission de la TB

La TB se transmet par l'inhalation d'organismes aéroportés. Des particules infectieuses sont produites lorsqu'une personne atteinte de TB pulmonaire ou laryngée tousse, éternue, chante, joue d'un instrument à vent ou, dans une moindre mesure, parle. Les interventions susceptibles de provoquer la toux, comme la bronchoscopie, sont associées à une production accrue de particules d'aérosols infectieux. Des particules peuvent être également mises en suspension dans l'air lors des travaux de laboratoire et des autopsies ou durant certaines activités comme l'irrigation de plaies infectées par le bacille tuberculeux. Une fois que les particules infectieuses sont aérosolisées, elles se propagent dans l'ensemble de la pièce ou de l'immeuble par les courants d'air et peuvent être inhalées par une autre personne. L'inhalation d'une seule microgouttelette contenant moins de trois bacilles tuberculeux peut provoquer une infection⁷. La probabilité de transmission nosocomiale de la TB dépendra des quatre groupes de facteurs suivants, résumés au tableau 1. En général, plus le nombre de déterminants présents lors d'une exposition est élevé, plus la probabilité de transmission de l'infection est forte.

Tableau 1
Facteurs associés à la transmission de la tuberculose

Facteurs liés au patient	Facteurs liés au diagnostic	Facteurs liés au traitement	Facteurs environnementaux
Nombre de patients atteints de TB infectieuse	Interventions provoquant la toux p.ex. induction de l'expectoration ou bronchoscopie	Retard dans le diagnostic	Ventilation stérile inadéquate
Sécrétions respiratoires qui sont positives pour les bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR)	Autopsie, préparation de pièces d'anatomopathologie, cultures de mycobactéries	Traitement inadéquat ou incorrect	Surpeuplement
TB pulmonaire ou laryngée		Administration d'aérosols thérapeutiques qui provoquent la toux	Durée d'exposition à un patient contagieux et proximité d'un tel patient
Présence d'une toux		Irrigation des plaies	Absence de lumière du soleil

Le nombre de patients contagieux. Le nombre de patients atteints de TB infectieuse qui sont soignés, en particulier de cas qui n'ont pas encore été diagnostiqués ou traités, constitue le déterminant le plus important du risque de transmission. Dans les établissements canadiens qui n'admettent aucun patient souffrant de TB active, le risque couru par les travailleurs de la santé devrait être très faible.

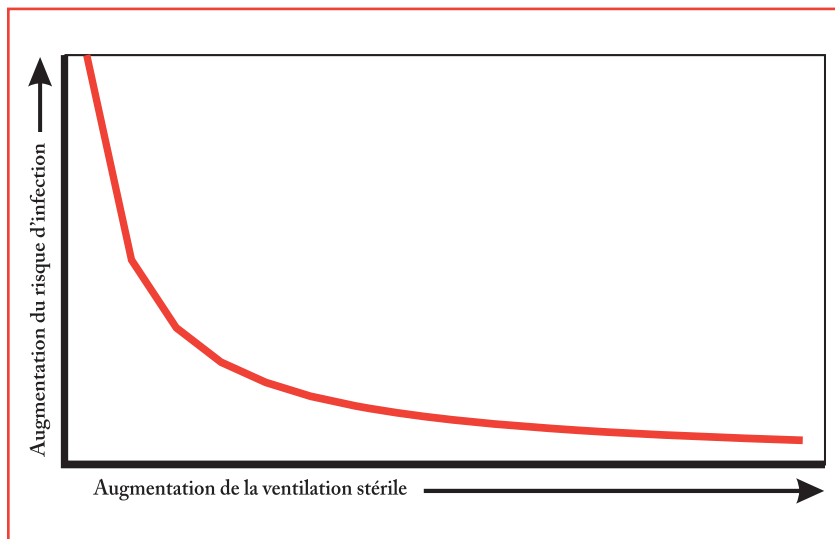
La contagiosité de chaque patient. Ce facteur est difficile à quantifier (voir le chapitre 3, La transmission et la pathogenèse de la tuberculose), mais un retard dans le diagnostic ou la reconnaissance tardive de la résistance aux médicaments ont été cités comme des facteurs importants dans presque tous les rapports d'éclosion de TB dans les hôpitaux. Le diagnostic peut être retardé si les manifestations sont atypiques, par exemple lorsque la TB survient chez des personnes âgées ou des sujets immunodéprimés, qui représentent maintenant

une proportion croissante de tous les cas. Chez près de la moitié de tous les patients hospitalisés pour une TB active, le diagnostic est posé tardivement, ce qui entraîne souvent une exposition importante des travailleurs de la santé et des autres patients publiées⁸. Les cas de TB laryngée peuvent être particulièrement contagieux⁹. La plupart des patients atteints uniquement d'une maladie extrapulmonaire ne sont pas contagieux, mais il est très important d'écartier toute atteinte concomitante des poumons : dans une étude, 50 % des patients atteints d'une TB pleurale avérée qui ne présentaient aucun signe radiologique d'atteinte pulmonaire ont obtenu des résultats positifs pour la TB dans des cultures d'expectorations provoquées¹⁰. Les jeunes enfants (< 10 ans) ne sont pas habituellement contagieux, bien que de rares cas de transmission aient été recensés¹¹. Les adolescents peuvent être aussi contagieux que les adultes.

La durée d'exposition. Le risque d'infection associé à une exposition d'une **heure** varie de 1 sur 4 durant la bronchoscopie pratiquée sur un patient atteint de TB à frottis positif non reconnue¹² et de 1 sur 60 durant l'exposition à un patient souffrant de TB laryngée¹³ à 1 sur 600 lors d'un contact avec des patients atteints de TB pulmonaire active traités dans une unité de TB datant des années 50 et dotée de chambres individuelles^{12,13}. Même si ce dernier risque est faible, le risque cumulatif peut être élevé si l'exposition se répète. Par exemple, si des travailleurs n'étaient exposés que pendant une heure à ce niveau chaque semaine, mais subissaient toutes les semaines une exposition similaire, le risque cumulatif devrait avoisiner les 100 % après 10 ans.

La ventilation. Le remplacement de l'air intérieur par de l'air frais (« stérile ») réduira le risque d'infection en diluant les particules infectieuses. Dans les immeubles munis de fenêtres scellées et de systèmes de ventilation mécanique, un taux important de recirculation de l'air peut contribuer à la transmission nosocomiale de l'infection, à moins que l'air remis en circulation ne soit traité pour le débarrasser de ses germes. Pour ce faire, on peut avoir recours à l'irradiation germicide aux ultraviolets ou à la filtration à haute efficacité (HEPA) (voir la section Mesures environnementales). On ne sait pas précisément dans quelle mesure la ventilation permet de réduire le risque de transmission dans les établissements, mais des chercheurs ont montré que les niveaux de ventilation dans les chambres d'hospitalisation générale (c.-à-d. celles qui ne sont pas des chambres d'isolement) constituaient un important déterminant du risque d'infection tuberculeuse¹⁴. Et comme l'indique la figure 1, le risque de transmission devrait en théorie diminuer de façon exponentielle plus l'apport d'air frais augmente.

Figure 1
Relation entre le risque de transmission
de la tuberculose et la ventilation stérile



Prévention de la propagation de la TB dans les établissements de santé canadiens

Une enquête nationale réalisée auprès des établissements de soins de courte durée au Canada a révélé que 3 746 patients atteints de TB pulmonaire ont été traités dans 191 établissements entre 1989 et 1993^{2,14,15}. Le nombre moyen de patients souffrant de TB pulmonaire qui ont été traités chaque année dans ces établissements au cours de cette période de 5 ans variait entre 0 et 102 (moyenne de 4,1).

Des rapports publiés aux États-Unis ont fait état de plusieurs éclosions de TB, y compris des éclosions de TB multirésistante (TB-MR) dans des établissements de santé durant les années 90; elles étaient dues en grande partie au fait que ces établissements n'avaient pas adopté de mesures appropriées de lutte antituberculeuse³. Ces constats ont accentué les inquiétudes relatives à la transmission nosocomiale de la TB et ont mené à l'élaboration de recommandations pour la prévention de la transmission nosocomiale de la TB dans les établissements de santé au Canada en 1996¹⁶ et aux États-Unis en 1994¹⁷ et en 2005 publiées⁶. L'application de ces normes a contribué à réduire la transmission nosocomiale de la TB⁶.

Les recommandations réclamaient une approche hiérarchisée des mesures de lutte, notamment des :

- *mesures administratives*, telles que l'isolement, le diagnostic et le traitement rapides des patients soupçonnés d'être atteints d'une TB active;
- *mesures techniques*, notamment une amélioration de la ventilation dans les zones de soins;

- *mesures personnelles*, notamment des tests cutanés à la tuberculine chez les travailleurs et l'utilisation d'appareils plus efficaces de protection respiratoire contre les particules (masques).

Dans les établissements de santé où bien de ces mesures ont été mises en œuvre, on a observé une réduction spectaculaire de la transmission nosocomiale. En fait, au cours des 10 dernières années, aucune éclosion similaire n'a été signalée en Amérique du Nord. L'exposition à des cas non soupçonnés de TB active et la transmission résultante de l'infection tuberculeuse sont des problèmes qui continuent néanmoins de survenir dans les établissements de santé canadiens^{14,18-20}. Les programmes de lutte antituberculeuse demeurent donc des outils essentiels dans tous les établissements de santé du Canada.

L'une des grandes préoccupations que suscitent bon nombre des recommandations déjà publiées tient au coût énorme de leur mise en œuvre, notamment en ce qui concerne les mesures techniques. L'efficacité et la rentabilité de certaines de ces mesures n'ont pas été démontrées. La plupart d'entre elles sont inutiles dans les établissements qui accueillent rarement des patients atteints de TB active. Les recommandations américaines révisées tiennent compte de ces réalités⁶.

Classification selon le risque : établissements de santé

Les catégories de risque présentées ici ont été modifiées par rapport aux classifications précédentes^{3,21} après un examen approfondi de la littérature disponible et de l'opinion d'experts⁶. Même si elles sont imprécises, elles servent néanmoins de fondement reconnu pour formuler des recommandations. S'il reste que le nombre de patients tuberculeux admis constitue un facteur clé, la probabilité d'être exposé à un patient quelconque peut varier considérablement selon la taille des établissements. La classification est ainsi fondée sur le nombre de lits d'hospitalisation de courte durée et le nombre de cas de TB, peu importe le type de maladie et sa localisation.

Hôpital de > 200 lits

- < 6 patients atteints de TB admis chaque année = faible risque
- ≥ 6 patients atteints de TB admis chaque année = risque modéré

Hôpital de < 200 lits

- < 3 patients atteints de TB admis chaque année = faible risque
- ≥ 3 patients atteints de TB admis chaque année = risque modéré

Autres établissements, tels que ceux de soins de longue durée

- < 3 patients atteints de TB admis chaque année = faible risque
- ≥ 3 patients atteints de TB admis chaque année = risque modéré

Classification selon le risque : travailleurs de la santé

Activités à risque élevé

1. Intervention qui provoque la toux (induction de l'expectoration, administration de pentamidine en aérosol)

2. Autopsie
3. Examen anatomopathologique
4. Bronchoscopie
5. Certains travaux des laboratoires de mycobactériologie, en particulier la manipulation de cultures de *M. tuberculosis*.

Activités à risque intermédiaire

Travail comportant un contact direct régulier avec des patients (p. ex. tâches effectuées par les infirmières, aides-soignantes, inhalothérapeutes, travailleurs sociaux, physiothérapeutes) dans les unités qui peuvent admettre des patients atteints de TB active. Les employés des services d'entretien ménager peuvent être inclus dans cette catégorie s'ils participent au nettoyage des chambres des patients.

Activités à faible risque

Contact direct minimal avec les patients (archives hospitalières, administration, entretien); travail dans les unités où des patients tuberculeux risquent peu d'être admis, telles que les unités d'obstétrique et de gynécologie. Il peut être cependant incorrect de considérer ces unités comme à faible risque si l'incidence de la TB est élevée dans la population qu'elles desservent (p. ex. patients nés à l'étranger qui sont issus de pays où l'incidence de la TB est élevée). C'est dans de tels milieux que le diagnostic peut être le plus tardif. On peut en général considérer que les unités pédiatriques sont des zones à faible risque; mais un cas de transmission de TB entre deux nourrissons a été signalé dans un centre pédiatrique canadien¹¹, probablement causé par du matériel respiratoire contaminé. Les adolescents atteints de TB sont souvent aussi contagieux que les adultes, et les enfants de 0 à 4 ans sont très réceptifs. De plus, les enfants peuvent fort bien avoir contracté la maladie d'un adulte dans leur famille, qui peut ensuite exposer le personnel et les patients à la TB lorsqu'il rend visite à l'enfant. Les centres pédiatriques devraient donc disposer de programmes de lutte antituberculeuse aussi stricts que ceux des centres pour adultes.

Prévention de la transmission à l'intérieur des établissements - mesures administratives

Programme de prise en charge de la TB (tous les établissements de santé)

Il est essentiel que tous les établissements de santé soient dotés d'un programme de prise en charge de la TB, appuyé à l'échelon administratif le plus élevé*. L'objectif général devrait être de prévenir la transmission de la TB aux employés et aux patients. En pratique, cela veut dire qu'il faut veiller à ce que les indicateurs de transmission mesurés dans cette population ne soient pas différents de ceux mesurés à l'échelle communautaire. Les politiques et procédures devraient définir

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

clairement les responsabilités administratives en ce qui concerne l'élaboration, la mise en œuvre, la révision et l'évaluation des divers éléments du programme. La responsabilité du programme à l'intérieur de l'établissement devrait être confiée à certains membres du personnel. Ce programme devrait comporter des politiques et des procédures pour l'identification, l'isolement et le traitement rapides des patients, la réduction de la transmission nosocomiale au moyen de mesures techniques et la protection des employés au moyen d'appareils adéquats de protection respiratoire (masques), de l'éducation et de tests cutanés à la tuberculine. Un des éléments essentiels de ce programme est la révision annuelle des indices de transmission nosocomiale. Citons entre autres exemples de ces indices (i) le virage tuberculinique chez les membres du personnel soignant; (ii) le nombre total de patients tuberculeux admis chaque année; (iii) le nombre d'épisodes d'exposition, c.-à-d. le nombre de cas de TB non diagnostiqués au départ qui ne sont pas traités et ne sont pas placés en isolement respiratoire; et (iv) le nombre de patients dont la TB a été diagnostiquée uniquement à l'autopsie.

Dans les hôpitaux à risque modéré, un comité de prise en charge de la TB devrait être formé et inclure parmi ses membres des responsables au quotidien de la lutte anti-infectieuse et de la santé des employés, ainsi que des représentants de la haute direction, du laboratoire, des services de soins infirmiers, de médecine, d'autres disciplines de la santé (p. ex. inhalothérapie) et de la santé publique. Il pourrait également compter des membres issus d'autres groupes d'employés (p. ex. centrale de distribution des fournitures médicales, entretien ménager, buanderie, pharmacie, bâtiments et terrains, et maintenance).

Dans les établissements de santé qui admettent rarement des patients tuberculeux, le programme de prise en charge peut ne prévoir que des ressources pour diagnostiquer les patients atteints de TB et un arrangement pour transférer tous ces patients à un autre centre qui dispose des mesures techniques et personnelles appropriées. Dans les établissements qui ont adopté une telle politique de transfert, il devrait y avoir au moins un endroit où les patients peuvent être gardés en isolement respiratoire jusqu'à leur transfert. Dans les régions où les cas de TB sont rares, les autorités régionales compétentes devraient faire en sorte qu'il y ait un nombre adéquat d'établissements disposant des mesures techniques et personnelles adéquates pour accueillir ces patients dans les plus brefs délais.

Il est fortement recommandé que tous les établissements mettent à la disposition des travailleurs de la santé des sommaires annuels des caractéristiques cliniques, épidémiologiques et microbiologiques des cas de TB diagnostiqués à l'hôpital. Ces renseignements sensibiliseront les employés à l'existence de la TB au sein de la clientèle de l'hôpital.

Évaluation du risque

La première mesure à prendre dans le cadre d'un programme institutionnel de lutte antituberculeuse est d'évaluer le risque au sein de l'établissement et parmi les travailleurs de la santé qui effectuent différentes activités. Cette évaluation devrait comporter un examen rétrospectif de tous les cas de TB hospitalisés dans l'établissement, leur diagnostic et leurs résultats cliniques au cours des 5 années

précédentes. Il convient également d'inclure un examen de tous les résultats des tests tuberculiques, si possible.

Formation des travailleurs de la santé

Un des éléments majeurs de tout programme de lutte anti-infectieuse demeure la formation des travailleurs de la santé. C'est certainement le cas des programmes de lutte antituberculeuse au sein des établissements. Les travailleurs de la santé devraient suivre une formation sur la TB au moment de leur embauche et périodiquement par la suite. Ils devraient notamment être mis au courant des facteurs de risque épidémiologiques et médicaux, des signes et symptômes, des mécanismes de transmission de la maladie, de même que de l'importance des mesures administratives, techniques et personnelles pour prévenir la transmission.

Identification précoce des cas suspects de TB (tous les établissements de santé)

Il faut maintenir un indice de suspicion élevé*. La présence d'une toux d'une durée de plus de 3 semaines accompagnée ou non d'une perte de poids et de fièvre chez une personne qui appartient à l'un des groupes présentant des facteurs de risque épidémiologiques devrait inciter le médecin à procéder à une investigation approfondie afin d'exclure la TB (voir le chapitre 1, L'épidémiologie de la tuberculose au Canada). Dans les cas suspects, on devrait effectuer une radiographie pulmonaire et rechercher la présence de bactéries (bacilles) acido-alcool-résistantes (BAAR) dans des échantillons d'expectorations. Trois échantillons d'expectorations devraient être examinés (ou des produits d'aspiration gastrique chez les enfants trop jeunes pour produire des expectorations). Ils peuvent être prélevés à un intervalle de 8 à 24 heures (ou plus si nécessaire). Au moins un échantillon devrait être recueilli tôt le matin au réveil. Le prélèvement d'échantillons d'expectorations doit être réalisé dans un environnement sûr (voir ci-dessous).

Dans tous les cas soupçonnés ou confirmés de TB infectieuse admis dans un établissement de santé, il faut mettre en œuvre immédiatement les précautions d'isolement appropriées. Cela signifie que les patients dont les sécrétions respiratoires (p. ex. expectorations ou liquide de lavage broncho-alvéolaire) sont positives au frottis ou dont les radiographies pulmonaires sont suspectes devraient être isolés (ce qui comprend les enfants de tout âge dont les sécrétions respiratoires ou le liquide de lavage gastrique sont positifs pour les BAAR ou qu'on soupçonne fortement de souffrir d'une TB pulmonaire active). Les politiques institutionnelles devraient désigner les personnes (habituellement des professionnels en prévention des infections) qui ont l'autorité pour imposer et lever les mesures d'isolement, surveiller l'observance des précautions d'isolement et prendre les mesures qui s'imposent lorsque les précautions n'ont pas été respectées. Certaines personnes à frottis positif qui sont infectées par des mycobactéries non tuberculeuses et un grand nombre de personnes présentant

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

des signes « suspects » à la radiographie pulmonaire chez lesquelles on découvre plus tard d'autres maladies pulmonaires seront placées en isolement respiratoire. Il est préférable d'isoler immédiatement les patients qui s'avéreront plus tard ne pas être atteints de TB active que de ne pas mettre en œuvre les précautions d'isolement appropriées chez des patients qui se révéleront plus tard être des cas contagieux de TB.

Il faudrait envisager un traitement empirique dans les cas où l'on soupçonne fortement une TB mais où le diagnostic n'a pas encore été confirmé par un frottis ou une culture. S'il y a un risque de résistance aux médicaments, le traitement empirique initial devrait être modifié en conséquence (voir le chapitre 7, La tuberculose pharmacorésistante).

Isolement respiratoire dans certaines situations spéciales

Unité de soins intensifs : Les cas suspects ou confirmés de TB active devraient être placés en isolement respiratoire dans une chambre d'isolement respiratoire bien ventilée à l'intérieur de l'unité de soins intensifs. Si l'on ne dispose pas d'une telle chambre, des dispositions devraient être prises pour transférer le plus rapidement possible les patients dans des établissements dotés de ces chambres. Dans les cas où une intubation et une ventilation mécanique sont nécessaires, un filtre bactérien approprié devrait être placé dans la sonde endotrachéale afin de prévenir la contamination de l'appareil de ventilation et de l'air ambiant. Si l'on pratique une aspiration endotrachéale, un appareil d'aspiration fermé doit être utilisé.

Service des urgences : Si le nombre de cas suspects ou avérés de TB est assez grand, le service des urgences devrait être doté d'une chambre d'isolement respiratoire adéquatement ventilée. Une telle chambre serait également utile pour isoler les patients souffrant d'autres maladies transmissibles par voie aérienne, comme la varicelle et la rubéole. Chaque fois qu'on soupçonne que des patients sont atteints d'une TB active, ils devraient être immédiatement dirigés vers cette chambre. S'il n'en existe pas dans le service des urgences mais qu'il y en a une ailleurs dans l'hôpital, les patients devraient être rapidement transférés dans cette chambre jusqu'à ce qu'on ait exclu ou confirmé la présence d'une TB.

Chirurgie : Toute chirurgie devrait être reportée ou programmée à la fin de la journée, dans la mesure du possible. Le personnel devrait porter des masques adéquats, p. ex. des respirateurs N95 (voir ci-dessous) sans valves, car ils empêcheront les travailleurs d'inhaler des particules infectieuses et aussi de contaminer le champ opératoire. L'air qui arrive dans la salle d'opération devrait être évacué à l'extérieur et non retourner dans les zones de soins. C'est habituellement le cas, à cause de la présence de gaz anesthésiques.

Isolement respiratoire des cas confirmés de TB (tous les établissements de santé sauf ceux à faible risque qui disposent d'une politique de transfert)

Principes généraux

Le personnel chargé de la prévention des infections devrait être avisé de la présence de tout cas confirmé de TB dans l'établissement. Il devrait également être informé de tous les cas qui sont placés en isolement respiratoire parce qu'on soupçonne fortement une TB. Ces patients devraient demeurer dans une chambre d'isolement respiratoire adéquatement ventilée (voir ci-dessous). Les visiteurs et le personnel qui entrent dans la chambre devraient porter des appareils de protection respiratoire appropriés (voir ci-dessous). Il ne faudrait pas autoriser les visites par les enfants en raison de leur plus grande réceptivité à l'infection. Les patients atteints de TB devraient porter un masque chirurgical ou un respirateur N95 lorsqu'ils quittent leur chambre. (Les respirateurs N95 ne sont pas réellement nécessaires dans le cas des patients, sont plus coûteux et peuvent être moins confortables. Toutefois, certains hôpitaux font porter un masque aux patients pour réduire les risques que le personnel porte un masque chirurgical/de soins, ce qui serait certainement sous-optimal.) Si les patients doivent se rendre dans un autre service de l'hôpital, ce dernier devrait en être informé. En général, il faudrait réduire au minimum les déplacements à l'extérieur de la chambre.

Arrêt de l'isolement respiratoire des cas suspects de TB

L'isolement respiratoire peut être interrompu si trois échantillons successifs d'expectorations (spontanées ou provoquées) sont négatifs au frottis, à moins qu'on soupçonne encore fortement une TB, qu'on attende les résultats des cultures et qu'aucun autre diagnostic n'ait été établi. L'isolement peut habituellement cesser si un autre diagnostic formel est posé (p. ex. cancer, pneumonie) et qu'une TB active concomitante est jugée peu probable. Il importe de noter qu'un seul frottis négatif pour les BAAR à partir de liquide de lavage broncho-alvéolaire ne devrait PAS exclure définitivement une TB active et que trois expectorations induites ont un rendement supérieur pour le diagnostic d'une TB active qu'une seule bronchoscopie.

Arrêt de l'isolement respiratoire des cas confirmés de TB

Le degré et la durée de la contagiosité des patients après la mise en route d'un traitement efficace demeurent incertains. On sait cependant qu'un traitement efficace (c.-à-d. l'administration d'au moins deux médicaments auxquels le bacille est sensible) réduira rapidement la toux et le nombre de bacilles vivants dans les expectorations. Les études réalisées dans le passé sur la durée de la contagiosité après que les patients ont commencé le traitement présentaient des défauts de conception majeurs et avaient une puissance limitée. En outre, cette question n'a jamais été étudiée dans un milieu équivalant à un hôpital canadien, où la plupart des travailleurs sont négatifs au TCT et où la plupart des patients souffrent de troubles qui s'accompagnent d'un déficit immunitaire.

Un certain nombre de variables déterminent la durée de la période de contagiosité, notamment le degré initial de contagiosité, la compétence immunitaire de la personne, la durée et l'observance de la chimiothérapie antituberculeuse et la présence ou l'absence de résistance aux médicaments. Bien que la plupart des personnes présentent rapidement une amélioration bactériologique lorsqu'elles reçoivent un traitement adéquat, des cas de transmission de TB multirésistante ont été signalés dans des établissements de santé américains parce qu'on avait mis fin aux précautions d'isolement respiratoire après une durée de traitement fixe de 2 semaines³. Les critères pour l'arrêt des précautions d'isolement ne devraient donc JAMAIS être fondés sur une période fixe de traitement (p. ex. 2 semaines) mais plutôt sur des données relatives à l'amélioration clinique et bactériologique et au caractère adéquat des régimes thérapeutiques. En résumé, les précautions d'isolement devraient être maintenues jusqu'à ce qu'il soit fort probable que les patients ne sont plus contagieux.

Cas de tuberculose respiratoire à frottis négatif et à culture positive : L'isolement respiratoire peut cesser après 2 semaines de polychimiothérapie appropriée, tant qu'il y a des signes cliniques d'amélioration. Le patient peut retourner à la maison plus tôt mais, pendant son séjour à l'hôpital, il devrait être isolé pendant au moins les 2 premières semaines de traitement²².

Cas de TB à frottis positif : L'isolement respiratoire devrait être maintenu jusqu'à l'obtention de résultats négatifs à trois frottis d'expectorations consécutifs. Les échantillons peuvent être prélevés à un intervalle de 8 à 24 heures, et au moins un d'entre eux devrait être recueilli tôt le matin. En outre, il devrait y avoir des signes cliniques d'amélioration et des preuves fondées sur la sensibilité connue des bacilles du patient aux antibiotiques qui attestent que le patient a suivi fidèlement pendant au moins 2 semaines la polychimiothérapie prescrite²³. Dans le cas des patients qui ne sont plus capables de produire spontanément des échantillons d'expectorations, une induction de l'expectoration devrait être utile et appropriée. Des tests plus effractifs, comme la bronchoscopie, ne sont pas recommandés.

Les patients dont le frottis était au départ positif peuvent obtenir leur congé après 2 semaines de traitement, même s'ils sont toujours positifs. Ces patients demeurent potentiellement contagieux, mais leurs contacts familiaux ont déjà été fortement exposés et souvent reçoivent déjà un traitement contre une infection tuberculeuse latente (ITL). Il faut ainsi soupeser, d'une part, le risque de transmission ultérieure à ces contacts étroits et, d'autre part, les avantages sociaux, psychologiques et physiques associés au retour à la maison du patient. Ce dernier devrait cependant éviter d'avoir des contacts avec des personnes de l'extérieur de la famille. Il ne devrait donc obtenir son congé que si les conditions suivantes sont réunies* :

1. Des dispositions ont été prises pour une thérapie sous observation directe, s'il y a lieu.
2. L'air dans le logement n'est pas remis en circulation dans d'autres unités d'habitation (p. ex. immeuble d'habitation).

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

3. Aucun nourrisson ni enfant de moins de 5 ans ni aucune personne immunodéprimée ne résident dans le logement, car ils courent un plus grand risque de progression vers la maladie active s'ils sont infectés. Une exception peut être faite s'ils reçoivent déjà un traitement contre la maladie active ou l'ITL.
4. Tous les membres du ménage qui sont immunocompétents ont déjà été exposés au patient.
5. On recommande au patient de ne PAS retourner au travail, à l'école, reprendre ses activités sociales habituelles, ni recevoir des visiteurs. De fait, il devrait s'abstenir de pénétrer dans un autre bâtiment où il pourrait transmettre la TB. Ces précautions devraient être maintenues jusqu'à l'obtention de résultats négatifs à trois frottis d'expectorations consécutifs. Les prélèvements peuvent être effectués à un intervalle de 8 à 24 heures, et au moins un échantillon devrait être prélevé tôt le matin. Il convient de noter que les patients devraient être autorisés à marcher à l'extérieur vu que le risque de transmission est négligeable s'ils ne sont pas en contact étroit avec des personnes réceptives pendant une longue période.
6. Il devrait y avoir des signes cliniques d'amélioration et des preuves raisonnables d'observance de la polychimiothérapie pendant au moins 2 semaines.
7. Jusqu'à l'obtention de trois frottis négatifs pour les BAAR, les patients qui sont suivis en consultation externe devraient porter un masque lorsqu'ils entrent dans l'établissement de santé. Si des préposés aux soins à domicile rendent visite au patient à la maison, ils devraient porter un masque approprié, p. ex. des respirateurs N95 ou l'équivalent.

Si le patient devient positif au frottis et négatif à la culture durant le traitement, on peut interrompre l'isolement respiratoire, à la condition que trois échantillons consécutifs d'expectorations soient négatifs à la culture après 6 semaines d'incubation.

Cas de TB-MR active : On peut habituellement obtenir les résultats des épreuves de sensibilité dans les 2 semaines si le cas est positif à la culture mais négatif au frottis et dans les 3 semaines si le frottis est positif (voir le chapitre 2, Les normes pour les laboratoires de mycobactériologie : services et politiques) pour confirmer ou non l'efficacité du traitement jusqu'à maintenant. Les patients atteints d'une TB-MR doivent demeurer en isolement respiratoire pendant toute la durée de leur séjour à l'hôpital ou jusqu'à ce que trois cultures consécutives d'expectorations se révèlent négatives après 6 semaines d'incubation.

Cas de TB-UR active : Les patient atteints d'une TB-UR active doivent demeurer en isolement respiratoire pendant toute la durée de leur séjour à l'hôpital ou jusqu'à ce que trois cultures d'expectorations consécutives soient négatives après 6 semaines d'incubation.

Transfert de cas suspects ou connus de TB contagieuse

Durant leur transport d'un établissement à un autre ou à l'intérieur d'un même établissement, les patients devraient porter un masque chirurgical/de soins ou encore un respirateur N95 (sans valve expiratoire). Si un patient doit voyager entre deux établissements, il ne devrait pas utiliser les transports publics. Dans la mesure du possible, il devrait être transporté dans des véhicules bien ventilés (p. ex. avec les fenêtres ouvertes). Les préposés devraient porter un masque approprié, p. ex. un respirateur N95.

Mesures environnementales

Ventilation

Les recommandations récentes visant à réduire le risque de transmission nosocomiale de la TB prévoyaient des augmentations considérables de la ventilation. Le fait d'accroître le nombre de renouvellements d'air par heure (ra/h) de 1 à 6 éliminera quatre à cinq fois plus rapidement les particules infectieuses dans l'air d'une pièce. Toute hausse au-delà de 6 ra/h aura cependant de moins en moins d'effet, et celles supérieures à 12 ra/h apporteront très peu d'avantages additionnels²³. L'augmentation de la ventilation entraîne des coûts très élevés²⁴. En général, plus on accroît le nombre de renouvellements d'air, plus les coûts de construction et d'entretien du système augmentent. Parmi les coûts initiaux figure l'installation de canalisations pour les systèmes de distribution et de reprise d'air. Dans les vieux hôpitaux, cela peut exiger des travaux importants de démolition et de transformation. En outre, il convient de mettre à niveau les systèmes de ventilation en augmentant la capacité des ventilateurs et en installant d'énormes systèmes de filtration. Quant aux coûts récurrents, ils englobent les coûts de chauffage ou de refroidissement des volumes accrus d'air extérieur qui sont nécessaires de même que les coûts pour l'inspection et l'entretien fréquents des ventilateurs, des filtres et des canalisations.

Un certain nombre de groupes ou d'organismes faisant autorité en la matière ont formulé des recommandations concernant les taux de ventilation requis pour réduire le risque de transmission nosocomiale de pathogènes aéroportés, non seulement des agents de la TB mais aussi de la rougeole et de la varicelle. Parmi ces organismes, citons les U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁶, l'Association canadienne de normalisation (CSA)²⁵, l'American Society of Heating Refrigeration and Air-conditioning Engineers (ASHRAE)²⁶, et le U.S. Institute of Medicine²⁷. Ces différents groupes ont publié des normes de ventilation un peu différentes pour les chambres d'isolement respiratoire et d'autres zones de soins à l'intérieur des hôpitaux (voir le tableau 2). Les différences dans ces recommandations ne tiennent pas au fait qu'on ait examiné des données différentes mais plutôt au niveau d'acceptation des risques et avantages.

Tableau 2
Ventilation recommandée pour certaines zones
dans les établissements de santé

Zone	Nbre de ra/h mécaniques, selon l'organisme de recommandation				Direction de l'écoulement de l'air (tous les organismes)*
	SCT	CDC	CSA	ASHRAE	
Salle d'autopsie	12	12	20	12	Vers l'intérieur
Salle de bronchoscopie	9-12	12	20	12	Vers l'intérieur
Service des urgences et salles d'attente en radiologie	2	NI†	9	12	Vers l'intérieur
Salle d'opération ou salle de chirurgie	15	15	20	15	Vers l'extérieur
Chambres d'isolement respiratoire‡					
• Immeubles existants	6	6	NI	NI	Vers l'intérieur
• Nouveaux immeubles	9	9	12	12	
Zones de soins généraux et chambres ne servant pas à l'isolement	2	NI†	6	4¶	n.d.

Ra/h = renouvellements d'air par heure; SCT = Société canadienne de thoracologie; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; CSA = Association canadienne de normalisation; ASHRAE = American Society of Heating Refrigeration and Air-conditioning Engineers

*Direction de l'écoulement de l'air du corridor par rapport à l'espace concerné (vers l'intérieur indique du corridor vers la chambre).

†Non indiqué, aucune recommandation présentée concernant ces zones.

‡Des dispositifs d'épuration de l'air peuvent être utilisés pour augmenter le ra/h équivalent.

¶Cette recommandation concerne les corridors utilisés par les patients.

Zones générales de l'hôpital

Il est important de s'assurer que la ventilation est adéquate dans les chambres générales d'hospitalisation (ne servant pas à l'isolement). C'est qu'il arrive que des cas non soupçonnés de TB y soient placés; or, ces patients sont ceux qui présentent le plus grand risque de transmission de l'infection tuberculeuse à d'autres patients et travailleurs de la santé¹⁴. L'accroissement des taux de ventilation entraîne toutefois des coûts importants, notamment en ce qui concerne l'installation initiale, l'entretien et l'énergie. Des dépenses inutiles associées à la ventilation peuvent mener à un sous-investissement dans d'autres secteurs qui influent également sur la sécurité des patients et des travailleurs de la santé. Les recommandations devraient se fonder, dans la mesure du possible, sur les données publiées. Ainsi, le Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie recommand au moins 2 ra/h dans ces chambres, à la lumière des seules données épidémiologiques publiées¹⁴. Dans cette étude menée dans des hôpitaux canadiens, le risque de transmission était très faible dans les zones générales de soins (y compris les services des urgences) lorsque les taux de ventilation dépassaient 2 ra/h. Les recommandations de la Société canadienne de thoracologie devraient être considérées comme des normes minimales, étant donné que la CSA recommande 6 ra/h pour les chambres d'hospitalisation dans des hôpitaux de soins de courte durée²⁵, 9 ra/h pour les services des urgences, 9 ra/h pour les salles cliniques, sauf en médecine familiale, en gastro-entérologie et en pédiatrie, où 6 ra/h sont considérés suffisants, et 3 ra/h pour les corridors²⁵. Il importe de noter qu'aucune de ces recommandations de la CSA ne s'appuie sur des données publiées.

Chambres d'isolement respiratoire (tous les hôpitaux sauf ceux à faible risque ayant une politique de transfert)

Tous les organismes recommandent 12 ra/h pour les chambres d'isolement qui viennent d'être construites. Les CDC recommandent que dans les chambres existantes, il y ait au moins 6 ra/h⁶. Étant donné que la protection additionnelle assurée par l'augmentation du nombre de renouvellements d'air est minime si l'on accroît les ra/h au-delà de 9, il y a lieu de se demander si les dépenses engagées pour en arriver à 12 ra/h constituent un usage efficace des ressources de l'hôpital (voir la discussion précédente – l'augmentation des dépenses pour obtenir une ventilation accrue peut entraîner une diminution des ressources affectées à d'autres mesures qui pourraient mieux protéger la santé des patients ou des travailleurs). À l'intérieur des établissements existants, les systèmes à filtre HEPA qui recyclent l'air et le renvoient dans la même chambre ou l'irradiation germicide aux ultraviolets peuvent être des méthodes complémentaires pour assurer une meilleure ventilation stérile. L'air de la chambre devrait être rejeté vers l'extérieur, idéalement par le toit de l'immeuble. Il importe que l'air évacué ne retourne pas dans l'immeuble (ou dans un immeuble adjacent occupé). Si l'air est recirculé ou si l'air évacué peut être réentraîné à l'intérieur de l'immeuble, il doit passer à travers un filtre HEPA avant de sortir de la chambre.

- (i) L'air devrait s'écouler du corridor vers la chambre, puis être évacué à l'extérieur. Pour ce faire, le système de ventilation doit être conçu et doit fonctionner de façon que la chambre ait une pression négative par rapport à celle du corridor. Les lignes directrices antérieures recommandaient des différences de pression très faibles, mais des études subséquentes ont montré que l'air ne s'écoulait pas toujours du corridor vers la chambre lorsque les différences de pression étaient aussi faibles. Selon des recommandations récentes, la différence de pression devrait donc être de 2,5 pascals (équivalant à 0,25 mm ou 0,01 pouce d'eau)⁶.
- (ii) Les fenêtres et les portes devraient rester fermées en tout temps. L'ouverture des fenêtres pourrait entraîner une inversion du sens de l'écoulement de l'air, effet qui peut varier selon la direction du vent et la température extérieure.
- (iii) Il faut vérifier les renouvellements d'air de même que la direction de l'écoulement de l'air au moins tous les 6 mois lorsque le système de ventilation n'est pas utilisé. La direction de l'écoulement de l'air devrait être vérifiée au moyen de tubes fumigènes placés aux quatre coins de la pièce chaque jour lorsque la chambre est occupée, à moins que celle-ci soit munie d'un système automatique de surveillance de la pression.
- (iv) Le nombre de chambres d'isolement respiratoire dans les hôpitaux à risque modéré devrait dépendre du nombre annuel de cas suspects de TB active admis qui doivent faire l'objet d'un isolement respiratoire. Les chambres d'isolement respiratoire devraient être regroupées. Il sera ainsi plus facile techniquement d'assurer la ventilation nécessaire et cela pourra réduire le risque de transmission de la TB à d'autres patients et faciliter le soin de ces patients. Dans les régions où très peu de cas de TB sont admis, le nombre de chambres d'isolement dans la région devrait être établi par les autorités régionales, et les ressources nécessaires devraient être mises à la disposition

de l'hôpital qui aura ces chambres d'isolement et recevra tous les patients atteints de TB active.

Induction de l'expectoration ou administration de pentamidine en aérosol (tous les hôpitaux)

- (i) La ventilation devrait prévoir au moins 12 ra/h.
- (ii) L'air devrait s'écouler vers l'intérieur (pression négative).
- (iii) L'air devrait être évacué à travers un système d'extraction spécial ou passer à travers un filtre HEPA.
- (iv) Les chambres plus petites sont mieux adaptées et plus pratiques. Idéalement, il faudrait utiliser des « cabines » spécialement construites à cette fin, qui sont disponibles dans le commerce.
- (v) Les portes et fenêtres devraient rester fermées durant l'intervention et suffisamment longtemps après pour que l'air de la pièce soit débarrassé de ses contaminants.

Bronchoscopie et autopsie (tous les hôpitaux)

Les salles où se déroulent ces activités sont généralement beaucoup plus grandes, de sorte qu'il est difficile de maintenir constamment une ventilation optimale avec un écoulement d'air vers l'intérieur. Cependant, le risque accru de transmission lié à ces activités justifie l'engagement de sommes importantes pour satisfaire aux conditions suivantes :

- (i) Il devrait y avoir au moins 12 ra/h.
- (ii) L'air devrait s'écouler vers l'intérieur de ces salles (pression négative).
- (iii) L'air devrait être évacué vers l'extérieur ou passer à travers un filtre HEPA.
- (iv) Les portes et fenêtres devraient rester fermées durant l'intervention et assez longtemps après pour que l'air de la pièce soit débarrassé de ses contaminants.

Laboratoires de TB et d'anatomopathologie (voir le chapitre 2, Les normes pour les laboratoires de mycobactériologie : services et politiques)

Entrée dans une pièce après que la production d'aérosols infectieux a cessé

Les employés se demandent souvent s'ils peuvent pénétrer en toute sécurité dans une pièce ou l'utiliser pour une autre intervention une fois qu'on a cessé de produire des aérosols infectieux. Par exemple, quand peut-on utiliser sans danger une salle de bronchoscopie après qu'une bronchoscopie a été pratiquée chez un patient soupçonné de souffrir d'une TB active? Comme le montre le tableau 3, tout dépend du niveau de ventilation, exprimé ici en ra/h.

Tableau 3
Temps nécessaire pour éliminer les contaminants aéroportés
après que la production de microgouttelettes infectieuses
a cessé, selon le nombre de renouvellements d'air par heure

Renouvellements d'air par heure	Minutes requises pour enlever les contaminants avec deux taux d'efficacité différents	
	99 %	99,9 %
2	138	207
4	69	104
6	46	69
12	23	35
15	18	28
20	7	14
50	3	6

ra/h = nombre de renouvellements d'air par heure
**Ce tableau a été adapté de la référence n° 6.*

Les valeurs s'appliquent à une pièce où la production d'aérosols a cessé, et on présume que le mélange d'air dans la pièce est parfait, le facteur de mélange étant de 1,0. Si l'on sait que le facteur de mélange est supérieur à 1,0, les minutes dans le tableau devraient être multipliées par le facteur de mélange pour obtenir le temps réel requis pour éliminer les contaminants dans la pièce.

Rayons ultraviolets

On dispose de suffisamment de données indiquant que l'irradiation germicide aux ultraviolets (IGUV) a une très bonne action germicide contre *M. tuberculosis* et peut réduire autant les concentrations de gouttelettes infectieuses qu'une ventilation à 20 ra/h, tout dépendant du volume de la pièce et des types de lampes utilisées²⁴. Le recours à l'IGUV est jugé controversé en raison du risque de cancer de la peau et de complications oculaires. Or, avec les nouveaux appareils d'IGUV disponibles dans le commerce, le risque de cancer de la peau est essentiellement nul. Les complications oculaires possibles peuvent être évitées si ces appareils sont bien installés, sont inspectés et entretenus régulièrement. Rares sont les études qui ont évalué l'efficacité de l'IGUV, même si cette technologie est utilisée de plus en plus souvent dans certains milieux, comme les refuges pour sans-abri, afin d'assurer une meilleure ventilation stérile sans avoir à rénover le système de chauffage, ventilation et climatisation (CVC).

Emplacements des appareils d'IGUV pour un usage sûr et efficace

- (i) Au-dessus du niveau des yeux (irradiation de l'air en hauteur) dans les chambres occupées par des patients, les salles d'attente ou les corridors.
- (ii) À l'intérieur des canalisations de ventilation qui évacuent l'air vers l'extérieur.
- (iii) À l'intérieur des canalisations de ventilation traitant l'air recyclé qui retourne dans le même espace.
- (iv) À l'intérieur des purificateurs d'air portatifs.

Situations où l'IGUV peut être envisagée

- (i) Dans les salles de bronchoscopie et d'autopsie, si la ventilation est inadéquate et ne peut être améliorée de façon à répondre aux normes.
- (ii) Dans les zones où l'exposition est imprévisible, telles que le service des urgences dans les hôpitaux à risque modéré.

Si l'on irradie l'air dans le haut des pièces, les appareils devraient être installés au-dessus du niveau de la tête et devraient être munis de déflecteurs de manière que les occupants ne puissent pas voir directement la lampe UV. Les appareils devraient être inspectés tous les 6 mois. Il est également recommandé de consulter un expert en IGUV avant d'acheter et d'installer un appareil.

Filtration HEPA

On peut utiliser des systèmes de filtration HEPA pour filtrer l'air vicié provenant des chambres d'isolement respiratoire ou des salles de bronchoscopie. De petits appareils HEPA (fixes ou portatifs) peuvent également être employés pour filtrer l'air recyclé dans une pièce afin d'accroître la ventilation stérile sans avoir à augmenter l'apport d'air extérieur. Les filtres HEPA doivent être soigneusement contrôlés et changés régulièrement, car des filtres bouchés diminueront l'efficacité de la ventilation stérile. Pour plus d'information sur la filtration HEPA, prière de se reporter aux lignes directrices récentes des CDC⁶.

Tant pour l'IGUV que pour la filtration HEPA, il est nécessaire de faire un entretien régulier et de tenir des registres — selon des données anecdotiques, l'entretien est souvent négligé, ce qui peut rendre ces mesures environnementales fondamentalement inutiles.

Protection respiratoire individuelle : respirateurs et masques

Les masques chirurgicaux standard empêchent efficacement les gouttelettes plus grosses expirées par les travailleurs de la santé de se déposer dans les plaies. Ils filtrent cependant avec une efficacité de moins de 50 % les microgouttelettes beaucoup plus petites (1-5 microns) porteuses du bacille *M. tuberculosis* qui peuvent être inhalées et atteindre les alvéoles. On recommande donc actuellement de porter des appareils de protection respiratoire (masques) qui filtrent 95 % des particules de 1 micron ou plus avec moins de 10 % de fuite^{6,17} afin de protéger les travailleurs contre les bacilles tuberculeux aéroportés. Ceux qui sont les plus couramment utilisés à cette fin sont les respirateurs N95 certifiés par le NIOSH, bien qu'il existe d'autres respirateurs bien ajustés équivalents dont l'efficacité est similaire. Ces respirateurs devraient réduire de près de 90 % le nombre de particules en suspension dans l'air qui sont inhalées par un travailleur à cause de leur bon ajustement facial et d'un filtre qui emprisonne efficacement les bacilles tuberculeux aéroportés. Une fuite importante peut rendre pratiquement inutile un respirateur très efficace (par exemple un respirateur efficace à 95 % qui a un taux de fuite de 10 % protégera mieux qu'un respirateur efficace à 99,9 % qui a une fuite de 20 %).

Programme de protection respiratoire

Les hôpitaux devraient élaborer un programme de protection respiratoire, le premier élément d'un tel programme étant le choix de respirateurs (masques) appropriés pour leurs employés. Les respirateurs devraient être certifiés par le fabricant comme étant conformes aux critères de filtration de 95 % des particules de 1 micron ou plus. Les respirateurs N95 répondent à ces critères et sont couramment utilisés en Amérique du Nord par les travailleurs de la santé lorsqu'ils prennent soin de patients tuberculeux. Autre caractéristique à rechercher : le respirateur doit convenir à plus de 90 % des travailleurs. Il sera nécessaire de prévoir plus d'un modèle, car aucun ne pourra s'adapter au visage de tous les travailleurs.

Le programme de protection respiratoire d'un hôpital comprend un autre élément important, à savoir l'éducation des travailleurs de la santé concernant le risque professionnel de TB, le rôle de la protection respiratoire comme moyen de réduire ce risque et l'importance de bien porter les respirateurs de façon qu'il y ait un bon ajustement facial. Dans certaines provinces ou certains territoires canadiens, des essais officiels d'ajustement sont requis. Il n'existe jusqu'à maintenant aucune donnée publiée indiquant qu'un programme d'essais d'ajustement entraîne une réduction du risque de transmission nosocomiale de la TB ni de données publiées sur d'autres bienfaits pour les travailleurs de la santé²⁷. Lorsque les patients atteints de TB sont placés dans des chambres d'isolement à pression négative, les respirateurs N95 jouent un rôle minimal dans la prévention de la transmission de l'infection aux employés²⁸. Il est donc peu probable que des essais officiels d'ajustement auront un impact important dans ces milieux. En outre, ces essais d'ajustement ont une piètre reproductibilité^{29,30}.

Utilisation des appareils de protection respiratoire (tous les hôpitaux)

Dans les hôpitaux à faible risque, y compris ceux qui ont adapté une politique de transfert des cas de TB, les employés doivent avoir accès à des respirateurs bien ajustés avec filtre HEPA chaque fois qu'on détecte un cas suspect ou confirmé de TB active*. Le personnel soignant devrait y avoir accès même lorsque le patient attend d'être transféré dans un autre établissement qui applique des mesures environnementales et personnelles adéquates. Des respirateurs bien portés sont particulièrement importants dans de telles circonstances, car ces hôpitaux ne seront pas souvent dotés de chambres d'isolement respiratoire adéquatement ventilées où placer ces patients en attendant leur transfert.

Ces respirateurs devraient être portés par les préposés au transport des cas suspects ou confirmés de TB active, p. ex. le personnel ambulancier.

Les masques chirurgicaux ou de soins peuvent être utilisés par les patients atteints de TB lorsqu'ils quittent leur chambre. Ces masques captent en effet les grosses particules infectieuses expirées par ces patients (bien qu'ils ne préviennent pas efficacement l'inhalation des microgouttelettes aéroportées

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

beaucoup plus petites). Certains hôpitaux font porter des respirateurs N95 (sans valves expiratoires) aux patients lorsqu'ils quittent leur chambre. Cela peut comporter certains avantages et inconvénients. Au nombre des avantages possibles, citons le fait qu'un seul type de protection respiratoire est utilisé, ce qui pourrait réduire la confusion. Deuxièmement, des respirateurs étanches peuvent réduire la libération de gouttelettes aéropoortées, en particulier durant la toux; les masques chirurgicaux lâches peuvent poser un problème à cet égard. Les inconvénients tiennent au fait que les respirateurs N95 seront inconfortables pour les patients, en particulier ceux qui ont une réserve respiratoire limitée, s'ils sont portés pendant une assez longue période. De plus, on ne dispose d'aucune information concernant l'efficacité de ces respirateurs lorsqu'ils sont portés de cette façon. Il n'y a pas de données publiées sur les mérites relatifs des masques chirurgicaux ou des respirateurs N95 dans le cas des patients atteints de la TB; c'est la raison pour laquelle il n'y a pas de consensus à ce chapitre.

Mesures personnelles : dépistage par TCT et traitement de l'infection

On ne saurait trop insister sur l'importance de faire subir un test tuberculinique de base à tous les travailleurs de la santé potentiellement exposés dans tous les hôpitaux. Au moment de l'embauche, de nombreux travailleurs peuvent déjà être positifs au TCT en raison d'une exposition non professionnelle antérieure, notamment les travailleurs nés à l'étranger qui ont pu être exposés avant d'immigrer au Canada. En outre, dans certaines provinces ou certains territoires, un grand nombre de travailleurs nés à l'étranger et de travailleurs âgés nés au Canada peuvent avoir reçu le vaccin BCG (bacille de Calmette-Guérin). On trouvera à l'annexe F, Usage actuel et passé du vaccin BCG au Canada, un résumé de l'usage du BCG dans les provinces et les territoires au fil des ans (pour toute mise à jour, prière de consulter <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>). Selon des enquêtes réalisées au Canada, de 10 à 20 % des travailleurs de la santé avaient obtenu un résultat positif au TCT lors de leur embauche³¹. Un inventaire des taux de prévalence de l'ITL chez les travailleurs de la santé canadiens en général et dans d'autres groupes au Canada est tenu par l'Agence de la santé publique du Canada, et est affiché à <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose> et est présenté au chapitre 12, Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans le cadre de la lutte antituberculeuse.

Seconde source de préoccupation : le risque d'effet de rappel signalé chez 3 à 10 % des travailleurs de la santé canadiens^{31,32}. Cet effet est dû à une exposition antérieure à la tuberculose (p. ex. personnes nées à l'étranger), à une vaccination par le BCG ou à une infection par des mycobactéries non tuberculeuses (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active). On peut diagnostiquer par erreur un virage tuberculinique dans ces cas si l'on n'effectue pas de test initial en deux étapes.

Tests tuberculiques de base (tous les établissements de santé)

À l'embauche, tous les employés devraient subir un TCT en deux étapes (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active) à moins qu'ils n'aient eu une réaction positive documentée à un test antérieur

en deux étapes. Si l'on utilise les résultats de tests antérieurs, il faut les consigner dans le dossier médical de l'employé.

Tous les employés qui présentent une induration de 10 mm ou plus au premier ou au second test devraient être considérés comme positifs au TCT, devraient subir une radiographie pulmonaire et une évaluation médicale, et un traitement à l'isoniazide de l'ITL devrait être envisagé (voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse). Comme ils sont maintenant positifs au TCT, aucun autre TCT ne devrait être effectué dans le cadre d'un dépistage annuel ni s'ils entrent en contact avec un cas de TB infectieuse. Il n'est pas recommandé de faire passer chaque année une radiographie pulmonaire aux employés asymptomatiques qui sont positifs au TCT.

Les travailleurs dont la réaction tuberculique est inférieure à 10 mm aux deux tests devraient être considérés comme négatifs aux TCT de base.

Tests tuberculiques après une exposition non protégée (tous les établissements de santé)

On doit considérer qu'il y a un risque d'infection lorsqu'un travailleur de la santé non protégé est exposé à un cas ultérieurement confirmé de TB active contagieuse (ce qu'on appelle un épisode d'exposition)*. Il s'agit entre autres de situations où le travailleur de la santé ne portait pas de respirateur et où la TB du patient n'était pas diagnostiquée, le patient n'était pas placé en isolement ou n'a pas été traité pendant une assez longue période.

Dans le cas des travailleurs négatifs au TCT, un test tuberculique devrait être effectué immédiatement et, si les résultats sont négatifs, être répétés après 8 à 12 semaines. Si on observe un virage tuberculique, le travailleur devrait subir une radiographie pulmonaire et une évaluation médicale. Comme il s'agit d'une recherche des contacts, on se reportera au chapitre 12, Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans le cadre de la lutte antituberculeuse, pour obtenir des renseignements sur l'interprétation du résultat au TCT et la conduite à tenir par la suite.

Si le travailleur était déjà positif au TCT, il n'est pas utile d'effectuer un autre test à ce stade. Il faut lui fournir de l'information sur les signes ou symptômes de TB. Si de tels symptômes se manifestent, une radiographie pulmonaire avec incidences postéro-antérieure et de profil devrait être effectuée et l'on devrait rechercher des BAAR dans trois échantillons d'expectorations.

Tests tuberculiques périodiques (personnel clinique dans les hôpitaux à risque modéré ou employés qui effectuent des activités à risque élevé dans tous les hôpitaux)

Il est recommandé de faire subir un TCT annuel à tous les travailleurs de la santé qui sont négatifs au TCT de base et qui s'adonnent à des activités à risque modéré dans des hôpitaux à risque modéré ainsi qu'à tous les travailleurs qui

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

exercent des activités à risque élevé dans tous les hôpitaux. Voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active, pour connaître la définition d'un virage tuberculinique et le type de prise en charge subséquente du travailleur.

Même s'il est important de maintenir un programme de dépistage par TCT, des données anecdotiques semblent indiquer que l'observance de ces recommandations dans les établissements de santé au Canada n'est pas idéale, car la responsabilité de subir volontairement des tests incombe au travailleur. Les établissements devraient prendre des mesures pour éduquer les employés concernant l'utilité des tests annuels. On encourage fortement les établissements à respecter la norme minimale d'un test de base en deux étapes et d'un test post-exposition. Les travailleurs qui requièrent une évaluation médicale plus poussée devraient être examinés par un médecin qui a de l'expérience dans l'interprétation des TCT et le traitement de l'ITL.

Tests de libération d'interféron-gamma

On n'a pas encore étudié l'utilité des nouveaux tests de libération d'interféron-gamma pour les tests en série. Il n'est donc PAS recommandé pour le moment d'effectuer des tests périodiques ou post-exposition chez les employés des établissements de santé (pour plus d'information sur les nouveaux tests, prière de se reporter au chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active, ainsi qu'à l'annexe D, Tests de libération d'interféron-gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC), Comité canadien de lutte antituberculeuse, et de consulter les mises à jour à l'adresse <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>).

Vaccination par le BCG

La vaccination par le BCG est un sujet très controversé, parce que l'efficacité du vaccin a varié de zéro à plus de 80 % dans différents essais comparatifs randomisés³³. Par ailleurs, dans plusieurs études, les programmes de dépistage par TCT prévoyant l'administration d'isoniazide à ceux qui obtenaient des résultats positifs avaient une efficacité générale de moins de 20 % à cause d'une mauvaise observance des recommandations relatives au dépistage et au traitement³⁴⁻⁴⁰. Lorsqu'elle est administrée à l'âge adulte, la vaccination par le BCG rendra impossible l'interprétation des TCT subséquents. Aussi, les programmes des hôpitaux devraient-ils soit mettre l'accent sur l'exécution correcte des tests tuberculiniques assortie d'un suivi étroit pour faire en sorte que les employés qui présentent un virage tuberculinique fassent l'objet d'une évaluation et d'un traitement appropriés, soit choisir d'administrer le BCG. Un programme ne peut pas recourir à la vaccination par le BCG et utiliser aussi des tests tuberculiniques périodiques chez les mêmes employés. Cela dit, nous ne connaissons pas d'établissement au Canada qui offre systématiquement le vaccin BCG, mais une telle option peut être envisagée chez les travailleurs négatifs au TCT qui sont potentiellement exposés à une TB multirésistante (voir le chapitre 17, La vaccination par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) au Canada et le *Guide canadien d'immunisation*)⁴¹.

Prévention de la transmission de la TB dans les établissements de soins de longue durée

Les établissements de soins de longue durée englobent les foyers pour personnes âgées, les maisons de soins, les établissements pour malades chroniques, les maisons de retraite ou tout autre centre d'hébergement.

Au moment de leur embauche, tous les employés et les bénévoles réguliers devraient subir un TCT en deux étapes (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active) à moins que des documents attestent qu'ils ont déjà passé un test en deux étapes. Si les résultats antérieurs sont utilisés, ils devraient être transcrits dans le dossier médical de l'employé. Un bénévole régulier peut être défini comme une personne qui s'attend à travailler 150 heures ou plus au cours de l'année qui vient, soit environ une demi-journée par semaine. Les bénévoles qui pensent travailler moins de 150 heures au cours de l'année suivante devraient subir un test s'ils font partie d'un groupe qui court un risque accru de TB active ou d'ITL (p. ex. issu d'un pays ou d'une communauté autochtone au Canada où l'incidence de la TB est élevée), ont des antécédents de contacts antérieurs avec un cas connu ou suspect de TB ou sont séropositifs pour le VIH. S'ils ont déjà souffert d'une TB active ou déjà subi une radiographie pulmonaire évoquant la possibilité d'une TB antérieure ou s'ils manifestent des symptômes compatibles avec une TB active (fièvre, toux pendant plus de 3 semaines, perte de poids inexplicée, hémoptysie, perte d'appétit, fièvre ou sueurs nocturnes), un TCT ne devrait PAS être effectué, mais ces personnes devraient faire l'objet d'une évaluation médicale.

L'utilité d'effectuer un dépistage annuel chez tous les employés et les bénévoles réguliers dépend de la prévalence du virage tuberculique chez les employés et les bénévoles. En général, on peut mettre un terme au programme de dépistage si le taux annuel de virage tuberculique est inférieur à 0,5 %. Que des tests en série soient effectués ou non, les employés qui sont reconnus positifs au TCT devraient être invités à signaler rapidement tout symptôme évocateur de TB, tel qu'une toux qui dure pendant plus de 3 semaines, qu'elle soit accompagnée ou non d'une fièvre, de sueurs nocturnes ou d'une perte de poids.

Les résidents devraient subir une radiographie pulmonaire avec incidences postéro-antérieure et de profil lors de leur acceptation par l'établissement. Si des documents attestent qu'ils ont déjà subi un TCT, les résultats devraient être transcrits dans leur dossier. Si aucun résultat à un TCT antérieur n'est disponible, la décision de faire passer un TCT systématique de base (y compris le TCT en deux étapes, voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active) est loin de faire l'unanimité. Le Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie ne recommande pas de TCT systématique de base, mais les autorités sanitaires dans certaines provinces ou certains territoires du Canada peuvent l'imposer. Le principal objectif de ces TCT est d'établir une base de référence fiable pour des comparaisons advenant qu'un résident soit exposé à un cas de TB infectieuse. Ainsi, la décision de procéder à un dépistage systématique devrait se fonder sur l'incidence antérieure de la TB active dans la clientèle desservie par l'établissement. Dans la plupart des établissements de soins de longue durée, la TB est rare, et il peut être difficile d'effectuer des tests en deux étapes. La réalisation d'un TCT de base n'est pas recommandée dans

ces milieux. Si la population de résidents court un risque accru de TB active (p. ex. sont issus d'un pays ou d'une communauté autochtone au Canada où l'incidence de la TB est élevée, étaient autrefois des pauvres vivant en milieu urbain ou étaient infectés par le VIH), il est alors justifié de procéder à un TCT en deux étapes. Les TCT en série (p. ex. annuels) ne sont pas nécessaires chez les résidents de ces établissements.

Prévention de la transmission de la TB dans les refuges pour sans-abri

Le développement d'une TB active et sa transmission subséquente chez les sans-abri sont un phénomène bien connu. Des cas de réinfection ont également été signalés dans cette population.

Mesures administratives

Les recommandations relatives à l'utilisation des TCT et à la recherche active des cas sont présentées au chapitre 13, La surveillance et le dépistage dans le cadre de la lutte antituberculeuse. Le dépistage de l'ITL chez les sans-abri peut exiger beaucoup de main-d'œuvre, et l'observance du traitement de l'ITL est souvent faible. En outre, le suivi des contacts des cas actifs peut être très ardu et peu fiable parce qu'immanquablement, on n'arrivera pas à joindre bon nombre des contacts. La recherche active des cas peut également poser des difficultés, vu qu'une forte proportion de sans-abri peuvent présenter une toux chronique et d'autres symptômes qui imitent ceux de la TB. Dans les centres où une transmission continue est manifeste, des stratégies de surveillance ne suffiront pas probablement à contenir la propagation de la maladie.

Mesures techniques

Comme il est difficile de retracer les contacts et de retrouver les cas actifs chez les sans-abri, la prévention primaire de la TB par l'amélioration de la ventilation est peut-être la stratégie de lutte la plus importante. Des données expérimentales semblent indiquer qu'une amélioration de la ventilation naturelle peut entraîner une diminution remarquable de la transmission de la TB, en particulier dans les refuges où la ventilation est inadéquate.

Dans les zones fréquentées par les clients, on devrait prévoir une ventilation naturelle de 6 ra/h ou de 0,708 m³ (25 pieds cubes) par minute par personne, la plus élevée des deux étant retenue. Les refuges qui ne peuvent pas se permettre de mettre à niveau leurs systèmes de CVC pour fournir 6 ra/h devraient songer à placer à des endroits appropriés des systèmes d'IGUV, car ils peuvent permettre d'obtenir des renouvellements d'air équivalents à une fraction du coût⁴².

Mesures personnelles

Les employés et les bénévoles réguliers des refuges courent un risque accru d'être infectés par la TB, vu qu'ils sont fréquemment exposés à des cas non diagnostiqués, que la ventilation est inadéquate dans certains centres et qu'ils n'ont parfois pas accès à une protection respiratoire appropriée (masques). Il

est fortement recommandé que ces employés subissent un TCT en deux étapes (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active) avant leur embauche ou placement à moins qu'ils disposent de résultats documentés à un test antérieur en deux étapes. Si des résultats antérieurs sont utilisés, ceux-ci devraient être transcrits dans le dossier médical de la personne. Ceux qui ont obtenu des résultats négatifs à un TCT de base devraient passer un TCT annuel. Tous les virages tuberculiques recensés chez les employés de refuge devraient être signalés aux autorités sanitaires locales, car cela peut être un indice d'une transmission de la TB à l'intérieur de l'établissement. Les employés qui ont obtenu un résultat positif au TCT de base ou annuel devraient être évalués par un médecin qui a de l'expérience dans le traitement de l'ITL.

Prévention de la transmission de la TB lors des soins à domicile

Au moment de leur embauche, tous les employés devraient subir un TCT en deux étapes (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active), à moins qu'ils puissent fournir des résultats documentés à des tests antérieurs en deux étapes. Si les résultats antérieurs sont utilisés, ceux-ci devraient être transcrits dans le dossier médical de l'employé. Les personnes qui présentent une induration de 10 mm ou plus lors du premier ou du second test devraient être considérées comme positives au TCT, devraient faire l'objet d'une radiographie pulmonaire et d'une évaluation médicale, et on devrait envisager un traitement à l'isoniazide de l'ITL (voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse). Comme ces personnes sont maintenant positives au TCT, aucun autre TCT ne devrait être effectué dans le cadre du dépistage annuel ou après un contact avec un cas de TB infectieuse. Les personnes qui présentent une induration de moins de 10 mm aux deux tests devraient être considérées comme négatives au TCT aux fins du dépistage de base. Il n'est pas nécessaire d'effectuer des tests systématiques en série (p. ex. dépistage annuel) chez les employés.

Prévention de la TB dans les établissements correctionnels

Les renseignements suivants sont basés en partie sur les lignes directrices de Service correctionnel Canada sur la prévention et le contrôle de la tuberculose dans les établissements où des détenus purgent une peine de 2 ans ou plus⁴³. Les lignes directrices sont affichées à l'adresse <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>. Les CDC ont publié récemment des recommandations⁴⁴ pour la lutte antituberculeuse dans les établissements correctionnels et de détention aux É.-U.

Le risque de TB est plus élevé dans les établissements correctionnels à cause de plusieurs facteurs :

1. La prévalence de l'ITL chez les détenus est plus élevée que la moyenne canadienne, en raison de la présence d'un nombre disproportionné d'Autochtones, d'utilisateurs de drogues par injection et de sans-abri, qui présentent tous une plus forte prévalence d'ITL.

2. Le risque de réactivation d'une ITL en TB active est aussi plus élevé à cause de la prévalence de l'infection à VIH de même que de la consommation d'alcool et de drogues par injection.
3. Le diagnostic peut être retardé parce que les services médicaux sont inexistantes ou peu utilisés.
4. La ventilation est souvent inadéquate à cause de la recirculation de l'air et de l'absence de fenêtres ouvertes, en particulier dans les prisons qui ont été construites dans le but d'assurer la sécurité et non de lutter contre les infections aéroportées.
5. La densité de la population carcérale peut être élevée.
6. Les détenus peuvent être transférés fréquemment à l'intérieur d'un établissement et d'un établissement à l'autre.

Programme de lutte antituberculeuse dans les établissements correctionnels

Mesures administratives

L'évaluation du risque effectuée par les établissements se fonde sur le statut de base des détenus et des employés à l'égard de la TB et sur un examen annuel des cas de TB diagnostiqués parmi la population carcérale (et, le cas échéant, parmi les employés). Il est recommandé d'effectuer une recherche active des cas chez les détenus au moment de l'admission (base) et chaque année par la suite. À tout autre moment, il faut maintenir un indice de suspicion élevé afin de réduire au minimum les retards de diagnostic. Il faudrait être particulièrement aux aguets lorsqu'un détenu a des antécédents de TB même si le traitement a été jugé adéquat, vu que le traitement peut ne pas en réalité avoir été observé fidèlement, ce qui accroît le risque de rechute.

Les cas suspects de TB active contagieuse devraient être placés immédiatement dans une chambre d'isolement respiratoire jusqu'à ce qu'on ait écarté la TB ou qu'ils aient reçu un traitement suffisant pour ne plus être contagieux. Il est essentiel que les détenus traités pour une TB active reçoivent toutes les doses sous observation stricte. Si le détenu est mis en liberté pendant qu'il est toujours traité pour une TB active, un suivi devrait alors être organisé directement avec les autorités sanitaires locales, afin que la thérapie sous observation directe ne soit pas interrompue, même pour une journée.

Les détenus et les employés qui sont exposés à un cas de TB infectieuse devraient faire l'objet d'une enquête basée sur les principes présentés au chapitre 12, Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans le cadre de la lutte antituberculeuse. L'enquête devrait être menée en étroite collaboration avec les responsables locaux de la santé publique et de la lutte antituberculeuse.

Mesures environnementales

Les locaux généraux des détenus (cellules, salles pour les repas et les activités de loisir à l'intérieur) devraient disposer d'une ventilation naturelle stérile d'au moins 2 ra/h afin de lutter contre la TB. Un ra/h plus élevé peut être nécessaire

afin de respecter les codes de construction adoptés pour assurer le confort et pour d'autres raisons.

Il existe des chambres (cellules) d'isolement respiratoire dans les établissements du SCC de tout le Canada, soit au moins une par région géographique/administrative. La ventilation requise pour ces chambres est d'au moins 6 ra/h dans les prisons existantes et 9 ra/h dans les nouveaux établissements. La direction de l'écoulement de l'air devrait être vers l'intérieur de la chambre, puis l'air devrait être évacué à l'extérieur. La direction de l'air devrait être vérifiée au moyen de tubes fumigènes placés aux quatre coins de la pièce lorsqu'elle est occupée. L'usage complémentaire d'appareils munis de filtres HEPA et de l'IGUV peut être envisagé, en particulier dans les vieux établissements correctionnels où il n'est pas pratique ni faisable d'appliquer les recommandations relatives aux taux d'apport en air frais (de l'extérieur).

Mesures personnelles - respirateurs

Les respirateurs N95 (ou des masques HEPA bien ajustés équivalents) sont recommandés pour les employés qui ont des contacts avec un cas suspect ou actif de TB. Les cas actifs ou suspects de TB devraient porter un masque chirurgical/de soins lorsqu'ils ne sont pas dans une chambre d'isolement respiratoire. S'ils sont tolérés, les masques N95 peuvent être utilisés (voir Utilisation des appareils de protection respiratoire (tous les hôpitaux)).

Tests tuberculiques et traitement de l'ITL

Au moment de leur admission, les détenus susceptibles de demeurer emprisonnés pendant 1 an ou plus dans un établissement correctionnel devraient faire l'objet d'un dépistage de la TB active et de l'ITL à l'aide du TCT en deux étapes. Les détenus qui obtiennent un résultat positif au TCT, qui présentent des symptômes ou signes de TB ou ont des antécédents de TB devraient subir une radiographie pulmonaire et une évaluation médicale. Les antécédents de TB devraient être soigneusement vérifiés. On devrait notamment examiner les résultats des TCT et des radiographies pulmonaires antérieures, de même que de tout traitement antérieur de l'ITL ou de la TB active. Si le traitement a été incomplet, on devrait effectuer une évaluation soignée pour détecter toute TB active possible, notamment effectuer une radiographie pulmonaire, une évaluation médicale et une recherche des BAAR dans des frottis et des cultures d'expectorations. Le recueil d'antécédents exacts dans cette population peut être difficile mais pourrait être grandement simplifié si l'on a accès à une base de données médicales électronique complète. On réévaluera chaque année les détenus purgeant une peine de longue durée afin de détecter tout signe ou symptôme de TB et leur fera subir un TCT si leur test précédent était négatif.

Dans le cas des détenus qui seront probablement incarcérés pendant moins de 1 an dans des centres correctionnels provinciaux ou territoriaux, il faudrait, au moment de leur admission, rechercher la présence de signes ou symptômes de TB, recueillir les antécédents de diagnostic et de traitement de la TB et d'immunodépression connue, en particulier d'infection à VIH. Dans l'une ou l'autre de ces éventualités, une radiographie pulmonaire et une évaluation médicale sont recommandées.

Tous les employés des établissements correctionnels subiront au moment de leur embauche une évaluation visant à détecter tout symptôme ou signe de TB. Il est fortement recommandé que ces personnes subissent en même temps un TCT en deux étapes, à moins qu'elles aient des résultats documentés d'un test antérieur en deux étapes. Si les résultats précédents sont utilisés, ils devraient être transcrits dans le dossier médical de l'employé.

Le traitement de l'ITTL est recommandé dans le cas des détenus et des employés qui courent un risque accru de TB active (voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse, tableau 6).

Références

1. Sepkowitz K. Tuberculosis and the health care worker: a historical perspective. *Ann Intern Med* 1994;120:71-9.
2. Holton D, Paton S, Gibson H, et al. Status of tuberculosis infection control programs in Canadian acute care hospitals, 1989-1993: Part 1. *Can J Infect Dis* 1997;8(4):188-94.
3. Menzies RI, Fanning A, Yuan L. Tuberculosis among health care workers. *N Engl J Med* 1995;332:92-8.
4. Joshi R, Reingold A, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among healthcare workers in low and middle income countries: a systematic review. *PLoS Med* 2006;3(12):e494.
5. 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;6:593-605.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR* 2005;54(RR-17): 1-142.
7. Wells WF. Airborne contagion and air hygiene. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1955.
8. Greenaway C, Grewal R, Fanning A, et al. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active TB – predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(927):933.
9. Muecke C, Isler M, Menzies D, et al. The use of environmental factors as adjuncts to traditional tuberculosis contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(5):530-35.
10. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:723-25.
11. Crockett M, King SM, Kitai I, et al. Nosocomial transmission of congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2004; 39(11):1719-1723.

12. Catanzaro A. Nosocomial tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:559-62.
13. Riley RL, Mills CC, Nyka W, et al. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis: a two year study of contagion in a tuberculosis ward. *Am J Hyg* 1959;70:185-96.
14. Menzies RI, Fanning A, Yuan L, et al. Hospital ventilation and risk of tuberculous infection in Canadian health care workers. *Ann Intern Med* 2000;133(10):779-89.
15. Holton D, Paton S, Gibson H, et al. Comparison of tuberculosis infection control programs in Canadian hospitals categorized by size and risk of exposure to TB patients, 1989-1993 – Part 2. *Can J Infect Dis* 1997;8(4):195-201.
16. Health Canada. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in Canadian health care facilities and other institutional settings. *CCDR* 1996;22(S1).]
17. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities. *MMWR* 1994;43(RR13):1-132.
18. Menzies D, Fanning A, Yuan L, FitzGerald JM. Factors associated with tuberculin conversion in Canadian microbiology and pathology workers. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):599-602.
19. Plitt SS, Soskolne CL, Fanning EA, Newman SC. Prevalence and determinants of tuberculin reactivity among physicians in Edmonton, Canada: 1996-1997. *Int J Epidemiol* 2001;30(5):1022-28.
20. Liss GM, Khan R, Koven E, Simor AE. Tuberculosis infection among staff at a Canadian community hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17(1):29-35.
21. Great Britain Medical Research Council. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early life. *BMJ* 1963;1:973-78.
22. Menzies D. Effect of treatment on contagiousness of patients with active pulmonary tuberculosis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(8):582-86.
23. Nardell EA, Keegan J, Cheney SA, Etkind SC. Airborne infection: theoretical limits of protection achievable by building ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(2):302-6.
24. Nardell EA. Fans, filters, or rays? Pros and cons of the current environmental tuberculosis control technologies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:681-85.

25. Canadian Standards Association. *Special requirements for heating, ventilation and air conditioning (HVAC) systems in health care facilities*. Toronto, ON: CSA, 2001. Z317.2-01.
26. American Society of Heating Refrigeration and Air-conditioning Engineers. *HVAC design manual for hospitals and clinics*. ASHRAE, 2003.
27. Institute of Medicine. *Tuberculosis in the workplace*. 2001. URL: <www.nap.edu/books/0309073308/html>. Accessed January 10, 2005.
28. Fennelly KP, Nardell EA. The relative efficacy of respirators and room ventilation in preventing occupational tuberculosis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:754-59.
29. Lee MC, Joffe M, Long R, et al. Qualitative fit testing does not ensure health care worker protection. *Can J Infect Dis Med Micro* 2005;16(2):172(Abstract).
30. Coffey CC, Lawrence RB, Campbell DL, et al. Fitting characteristics of eighteen N95 filtering-facepiece respirators. *J Occup Environ Hyg* 2004;1(4):262-71.
31. Menzies D, Fanning A, Yuan L, et al. and the Canadian Collaborative Group in Nosocomial Transmission of Tuberculosis. Tuberculosis in health care workers: a multicentre Canadian prevalence survey: preliminary results. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(9):S98-S102.
32. Menzies RI, Vissandjee B, Rocher I, St.Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med* 1994;120:190-98.
33. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271(9):698-702.
34. Adhikari N, Menzies R. Community-based tuberculin screening in Montreal: a cost-outcome description. *Am J Public Health* 1995;85(6):786-90.
35. Onofre Moran-Mendoza A. *The value of the tuberculin skin test size in predicting the development of tuberculosis in contacts of active cases*. Department of Health Care and Epidemiology, University of British Columbia, 2004.
36. Yuan L, Richardson E, Kendall PRW. Evaluation of a tuberculosis screening program for high-risk students in Toronto schools. *CMAJ* 1995;153(7):925-32.
37. Wobese RW, To T, Hoepfner VH. The outcome of chemoprophylaxis on tuberculosis prevention in the Canadian Plains Indian. *Clin Invest Med* 1989;12:149-53.

38. Dasgupta K, Schwartzman K, Marchand R, et al. Comparison of cost effectiveness of tuberculosis screening of close contacts and foreign-born populations. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2079-86.
39. Blum RN, Polish LB, Tapy JM, et al. Results of screening for tuberculosis in foreign-born persons applying for adjustment of immigration status. *Chest* 1993;103:1670-74.
40. Catlos EK, Cantwell MF, Bhatia G, et al. Public health interventions to encourage TB class A/B1/B2 immigrants to present for TB screening. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1037-41.
41. Comité consultatif national de l'immunisation/Santé Canada. *Guide canadien d'immunisation*. Ottawa: Agence de santé publique du Canada, 2006.
42. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services. *TB in homeless shelters: reducing the risk through ventilation, filters, and UV*. 2000.
43. Correctional Service Canada/Health Canada. *Tuberculosis prevention and control guidelines for federal correctional institutions (provisional)*. Ottawa: Correctional Service Canada, 2004.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of tuberculosis in correctional and detention facilities: recommendations from CDC. *MMWR* 2006;55(RR9):1-44.

La vaccination par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) au Canada

Table des matières

Introduction	384
Efficacité	384
Administration	385
Indications	386
Doses de rappel et revaccination	387
Administration simultanée d'autres vaccins	388
Effets secondaires	388
Réactions locales	388
Réactions générales	389
Contre-indications de la vaccination par le BCG	389
Autres usages du vaccin BCG	390
Références	390

Introduction

Le BCG est un vaccin vivant atténué dérivé de *Mycobacterium bovis*. La souche originale a été mise au point à l'Institut Pasteur à Paris en 1921. Des souches subséquentes ont été obtenues par des sous-cultures répétées dans de nombreux laboratoires dans le monde. Ces souches plus récentes peuvent différer les unes des autres sur le plan antigénique. D'aucuns pensent que cette antigénicité variable a entraîné des variations dans l'immunogénicité¹. Trois souches parentales, les souches Glaxo, Tokyo et Pasteur, sont à l'origine de plus de 90 % des vaccins utilisés, la souche Pasteur de BCG servant actuellement de souche internationale de référence du vaccin. Le BCG est le seul vaccin actuellement employé contre la tuberculose (TB).

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 161 États membres ont intégré le BCG dans leur calendrier de vaccination, de sorte qu'en 2002 la couverture mondiale par le BCG chez les nourrissons de moins de 1 an était de 81 %². Au Canada, on s'intéresse depuis longtemps au BCG³. À partir de 1926 au Québec⁴ et de 1933 en Saskatchewan⁵, le Conseil national de recherches du Canada a parrainé des essais contrôlés de l'innocuité et de l'efficacité du BCG. Par la suite, la vaccination universelle ou sélective par le BCG a été encouragée dans tout le pays. Graduellement, à mesure que les antituberculeux devenaient accessibles et que les taux d'incidence chutaient, le BCG a cessé d'être administré dans la plupart des populations. Ces dernières années, il n'a été utilisé que chez les Premières nations et les Inuits, le vaccin faisant partie de la stratégie d'élimination de la TB dans ces populations⁶. Toutefois, par suite de la publication de rapports de cas d'infection disséminée par le BCG chez des enfants nés avec des immunodéficiences congénitales⁷⁻⁹ et de remises en question de l'indication du vaccin^{10,11}, l'usage du BCG a également été abandonné dans ce groupe.

Efficacité

L'efficacité du BCG a fait l'objet de maints débats au fil des ans malgré le fait que plus de 3 milliards de doses aient été administrées. Selon l'opinion généralement admise, basée sur des données épidémiologiques et des résultats d'autopsie, le BCG ne prévient pas l'acquisition d'une infection chez un sujet exposé^{12,13}. Toutefois, des données provenant de tests de libération d'interféron- γ ont remis en doute cette opinion, indiquant que le BCG, s'il ne prévient pas l'infection chez tous les sujets, peut la prévenir chez certains¹⁴. On reconnaît en général qu'en cas d'infection, le BCG accroît la résistance à la multiplication anarchique de *M. tuberculosis* et à sa dissémination à partir du foyer primaire de l'infection vers d'autres parties du poumon et de l'organisme. Le BCG ne préviendra pas le développement d'une TB active chez les personnes qui ont déjà été infectées par *M. tuberculosis*.

Les résultats d'essais visant à évaluer la capacité du BCG de prévenir la TB active étaient très variables, le taux de protection allant de 0 à 80 %. Ces essais qui étaient assujettis à des critères plus rigoureux et étaient d'une certaine façon plus valides sur le plan scientifique ont obtenu des taux d'efficacité élevés, allant de 75 à 80 %. D'autres essais ayant une puissance statistique plus grande ont fait état d'une efficacité supérieure, ce qui donne à penser que la variation dans

les taux obtenus résulte du plan expérimental. Une méta-analyse portant sur 10 études cas/témoins de l'efficacité du BCG¹⁵ en est arrivée à une estimation sommaire d'au moins 50 % pour la protection conférée par le vaccin BCG. Une méta-analyse a également mis en évidence des taux élevés de protection contre la TB méningée et miliaire chez les vaccinés, qui pouvaient atteindre 85 % dans un essai clinique¹⁶. La durée de l'effet protecteur du BCG ne fait pas l'unanimité. Une méta-analyse qui a examiné la protection avec le temps a fait ressortir une diminution de l'efficacité de l'ordre de 5 à 14 % dans sept essais comparatifs randomisés et une augmentation de 18 % dans trois autres¹⁷. Une étude rétrospective récente a révélé que l'effet protecteur du BCG peut persister pendant 50 à 60 ans, ce qui indique qu'une seule dose peut avoir un effet durable¹⁸. L'efficacité du BCG chez les adultes n'est pas certaine mais elle risque d'être inférieure à celle relevée chez les enfants.

Le vaccin BCG ne confère pas une protection absolue contre la TB, et la maladie devrait être considérée comme un diagnostic possible chez tout vacciné qui présente des manifestations cliniques évocatrices de la TB, peu importe les antécédents de vaccination.

Administration

Le seul vaccin dont l'usage est approuvé au Canada est le BCG (lyophilisé) (sanofi pasteur, Mississauga, Ontario). Il se présente sous la forme d'une culture de bacilles vivants qui est administrée par voie intradermique. Il faut se conformer rigoureusement aux instructions du fabricant relativement à son administration. Le vaccin est vendu dans une fiole multidose et est reconstitué au moyen d'une technique aseptique par l'ajout du diluant fourni qui est composé d'une solution saline stérile tamponnée avec du phosphate. Le produit reconstitué doit demeurer à l'abri de la chaleur et de la lumière solaire directe et devrait être conservé conformément aux instructions du fabricant à une température de +2 °C à +8 °C et être utilisé dans les 8 heures. La dose chez les nouveau-nés est de 0,05 mL, soit la moitié de la dose usuelle de 0,1 mL. La dose plus forte est recommandée chez les enfants de plus de 12 mois. Le vaccin est administré à l'aide d'une seringue de 1,0 mL munie d'une aiguille de calibre 26, le biseau orienté vers le haut. Le BCG stimule l'apparition d'une hypersensibilité retardée, la réponse maximale étant observée après 12 semaines, au moment où le test tuberculique (TCT) est habituellement positif. Ni l'existence d'une réaction tuberculique ni sa taille ne sont prédicteurs d'un effet protecteur. La persistance d'un résultat positif au test cutané n'est pas corrélée à une protection continue¹⁹. L'interprétation des résultats au TCT chez les personnes qui ont reçu le BCG pose des problèmes, mais certains paramètres (voir chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active) faciliteront l'interprétation. Bien que la plupart des enfants présentent une cicatrice après avoir reçu le vaccin, des études récentes montrent que les enfants qui ont des preuves d'immunisation par le BCG n'ont pas tous une cicatrice. Dans une étude portant sur une série d'enfants adoptés à l'échelle internationale, 27 % des sujets qui possédaient des preuves de vaccination par le BCG ne présentaient pas de cicatrice²⁰.

Les préparations lyophilisées de BCG pour instillation intravésicale qui sont administrées aux patients souffrant d'un cancer *in situ* primitif ou récidivant

de la vessie contiennent des doses beaucoup plus fortes et ne doivent pas être utilisées aux fins de la vaccination contre la TB*.

Indications

On trouvera à l'annexe F, un résumé de l'usage avec le temps du BCG par les provinces et les territoires (pour des mises à jour, consulter <<http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>>). Depuis quelques années, on n'administre plus le BCG au Canada qu'aux enfants inuits et aux enfants des Premières nations vivant dans une réserve dont la mère était séronégative pour le VIH durant la période prénatale. Les recommandations concernant l'usage continu du BCG dans cette population et dans d'autres groupes au Canada ont récemment été révisées. Actuellement, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) ne recommande l'administration systématique du BCG dans aucune population canadienne. Il reconnaît cependant que dans certains milieux, des considérations relatives à l'épidémiologie locale de la TB et l'accès aux services diagnostiques pourraient inciter les autorités à offrir le BCG²¹⁻²² dans les cas suivants :

1. Les nourrissons des communautés des Premières nations et inuites ou les groupes de personnes dont le taux annuel moyen de TB pulmonaire à frottis positif a été supérieur à 15 pour 100 000 habitants (tous âges confondus) au cours des 3 années précédentes ou dont le risque annuel d'infection tuberculeuse est de > 0,1 % ou qui n'ont pas accès à des services de détection précoce et de traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Le dépistage des anticorps anti-VIH chez la mère de l'enfant devrait avoir donné des résultats négatifs et il ne devrait y avoir aucun signe ni facteur de risque connu d'immunodéficience chez l'enfant qui doit être vacciné.

Ce taux de TB pulmonaire à frottis positif (15 pour 100 000) est le même taux recommandé par le Comité canadien de lutte antituberculeuse et l'Agence de la santé publique du Canada pour la désignation des zones géographiques à l'extérieur du Canada où le taux de prévalence de l'infection tuberculeuse est élevé. Pour plus d'information sur les taux internationaux de TB pulmonaire à frottis positif, prière de consulter <<http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>>.

Un risque annuel d'infection tuberculeuse supérieur à 0,1 % est le seuil recommandé par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) pour l'interruption sélective des programmes de vaccination par le BCG¹¹. Si le vaccin BCG est actuellement offert à tous les nourrissons dans une collectivité qui ne répond pas à l'un des critères ci-dessus, le programme de vaccination devrait être abandonné dès qu'un programme de détection précoce et de traitement de l'ITL peut être mis en œuvre (voir le chapitre 8, La tuberculose de l'enfant).

2. Les personnes, y compris les travailleurs de la santé et le personnel de laboratoire, qui sont exposées de façon répétée à des personnes non traitées

* Une recommandation du Comité sur la tuberculose de la Société canadienne de thoracologie.

ou non adéquatement traitées, ou à des cas de TB active pharmacorésistante ou au bacille tuberculeux lorsque des mesures de protection contre l'infection sont impossibles à appliquer (même si le traitement primaire de la source, l'éloignement de la source ou l'administration d'un traitement prophylactique à la personne exposée sont généralement privilégiés). La consultation d'un expert en TB ou en maladies infectieuses est recommandée. Encore une fois, l'efficacité du BCG chez les adultes n'est pas certaine.

3. Les voyageurs qui prévoient séjourner durant une longue période dans des régions où l'incidence de la TB est élevée, en particulier lorsque des TCT en série et une chimiothérapie adéquate ne peuvent être administrés ou que le taux de pharmacorésistance, notamment de TB multirésistante (TB-MR), est élevé. On se reportera au chapitre 13, La surveillance et le dépistage dans le cadre de la lutte antituberculeuse, pour plus de détails sur le diagnostic au moyen du TCT de l'ITL avant et après un voyage. Au nombre des facteurs qui militent en faveur du BCG figurent un accès réduit à des TCT répétés, le refus personnel de prendre de l'isoniazide (INH), les contre-indications de la prise d'INH, telles qu'une maladie du foie ou une intolérance antérieure à l'INH, et le nombre limité d'options thérapeutiques en cas d'infection par une souche MR. Les voyageurs ayant des problèmes de santé, notamment une infection à VIH, qui peuvent être associés à un risque accru de progression de l'ITL à la maladie active devraient soupeser soigneusement avec leur médecin le risque de voyager dans une zone où l'incidence est élevée au moment de choisir la meilleure méthode de prévention.

On a maintenant cessé d'administrer le BCG aux nourrissons des Premières nations dans les provinces de l'Atlantique et en Colombie-Britannique. En Alberta, on conteste les raisons pour lesquelles le vaccin continue d'être administré¹⁰, et un processus de retrait systématique a été amorcé²³. Ailleurs, dans les Prairies et dans les territoires, les avantages de la vaccination par le BCG, laquelle prévient certaines formes graves de TB chez les nourrissons et les jeunes enfants, peuvent toujours surpasser les risques qui pourraient y être associés.

Un formulaire de consentement doit être signé avant la vaccination. Si le BCG cesse d'être utilisé dans une collectivité, il devrait être remplacé par un programme de surveillance accrue pour s'assurer que la TB active et l'ITL sont détectées tôt, en particulier dans les collectivités à risque élevé. La mise en œuvre d'une surveillance accrue et de mesures visant à faire respecter les recommandations du programme peut présenter des difficultés dans certaines collectivités.

Doses de rappel et revaccination

La revaccination par le BCG n'est pas recommandée, car il n'existe aucune donnée prouvant qu'elle confère une protection additionnelle. Comme il n'existe aucune corrélation entre la réactivité au test cutané et la protection, le TCT n'est pas recommandé comme méthode d'évaluation de l'immunogénicité.

Administration simultanée d'autres vaccins

Le BCG ne devrait pas être donné avant au moins 4 semaines après l'administration d'un vaccin à virus vivant, car ce type de vaccin peut inhiber la réponse immunitaire, ce qui se traduit par une baisse de l'immunogénicité²². Des vaccins à virus vivant (p. ex. contre la rougeole, la rubéole et les oreillons) peuvent être donnés en même temps que le BCG, mais à un point d'injection différent. L'administration simultanée de vaccins inactivés contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos et la polio n'altère pas la réponse immunitaire au vaccin BCG²⁴. Ces vaccins peuvent donc être donnés en même temps, mais à un point d'injection différent.

Effets secondaires

Les effets secondaires associés à la vaccination par le BCG doivent obligatoirement être déclarés seulement dans certains territoires ou provinces; il est ainsi possible que leur fréquence soit sous-estimée. Afin que les données de surveillance soient plus exactes, on recommande fortement de signaler les événements indésirables à l'Agence de la santé publique du Canada, peu importe les exigences réglementaires locales. On peut obtenir une copie du « Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation » à l'adresse <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/aei-form_f.html> ou dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (Association des pharmaciens du Canada).

Une papule indurée apparaît dans les 2 ou 3 semaines qui suivent l'injection intradermique du BCG. Puis, après 6 à 8 semaines, on peut voir apparaître une pustule ou une ulcération superficielle qui guérit dans les 3 mois et laisse une cicatrice de 4 à 8 mm au point d'injection chez la majorité des vaccinés. Une adénopathie régionale en l'absence d'érythème ou de vésicule devrait être considérée comme une réaction prévisible au vaccin²³.

Réactions locales

La majorité des réactions locales se produisent dans les 5 mois qui suivent la vaccination et se manifestent par une ulcération prolongée de la peau, une adénite suppurante et un abcès localisé. La souche BCG de *M. bovis* peut être cultivée dans des prélèvements d'environ 5 % des ganglions lymphatiques²⁵. Une étude européenne a établi le risque moyen d'adénite à 0,387/100 000 chez les nourrissons (enfants de moins de 1 an) et à 0,25/100 000 chez les vaccinés de 1 à 20 ans²⁶. Parmi les facteurs qui contribuent à l'apparition d'une adénite régionale, citons la souche vaccinale utilisée, le nombre total de bacilles viables et non viables dans la préparation vaccinale et la dose de BCG administrée. L'âge de la personne vaccinée est également un facteur important. Le fait de réduire la dose administrée aux nouveau-nés à 0,025 mL abaisse encore davantage l'incidence des réactions indésirables²⁷. Les opinions sont partagées en ce qui a trait au traitement de l'adénite suppurante. L'OMS a recommandé le drainage chirurgical et l'instillation directe d'un agent antituberculeux dans le cas d'une adénite adhérente ou fistulisée, mais encore une fois, il n'y a pas de données pour étayer cette recommandation²⁸. L'administration d'antituberculeux par voie générale semble inefficace²⁹.

Réactions générales

L'ostéite est une complication rare de la vaccination par le BCG qui apparaît dans les 4 à 144 mois suivant la vaccination. Elle semble être associée à l'administration du BCG dans la région fessière ou dans la cuisse; elle a été signalée surtout dans les pays scandinaves. Au nombre des réactions courantes figurent la fièvre, la conjonctivite, l'iritis et l'érythème multiforme. La complication la plus grave est l'infection disséminée par le BCG. Cette dernière survient habituellement dans les six mois suivant la vaccination, bien qu'on ait fait état de longues périodes de latence³⁰, et elle est normalement mortelle. Dans une étude effectuée par l'UICMTR, une infection disséminée par le BCG a été observée chez 3 vaccinés sur 1 000 000²⁶. Dans des études menées au Canada, un taux différent a été signalé⁷⁻⁹. Entre 1993 et 2002, 21 événements indésirables liés au vaccin BCG ont été déclarés. Quinze d'entre eux ont été qualifiés de graves; c.-à-d. le patient est décédé ou a été hospitalisé pendant plus de 3 jours. Six cas d'infection disséminée par le BCG ont été dénombrés, cinq chez des enfants inuits et des Premières nations, qui sont tous morts par la suite. On a également recensé deux cas d'ostéomyélite, cinq abcès et deux cas d'adénite. Les six cas d'infection disséminée ont tous été considérés comme étant très probablement ou certainement liés à la vaccination. Un autre cas mortel d'infection disséminée par le BCG a été détecté en 2003⁹. Bien que les estimations pour l'adénite et l'ostéomyélite semblent concorder avec les taux mondiaux, le taux d'infection disséminée par le BCG chez les enfants des Premières nations était beaucoup plus élevé que les plus hauts taux dans le monde³¹. Ce taux élevé semble indiquer que les états d'immunodéficience peuvent être plus courants chez les enfants inuits et des Premières nations, possibilité explorée actuellement par la Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits de Santé Canada et la Société canadienne de pédiatrie. Préoccupé par ce problème, le CCNI a révisé ses indications pour le BCG.

Contre-indications de la vaccination par le BCG

Le vaccin BCG est contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une immunodéficience, y compris celles infectées par le VIH, celles qui présentent un déficit immunitaire dû à une affection maligne et celles dont la fonction immunitaire est altérée par suite d'une corticothérapie, d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie. L'infection maternelle par le virus T-lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1) et peut-être l'infection néonatale par le HTLV-1 n'est pas une contre-indication de la vaccination par le BCG, car l'infection néonatale par le HTLV-1 n'entraîne pas une dépression immunitaire importante chez l'enfant. La présence d'une affection cutanée ou de brûlures étendues est également une contre-indication. Le BCG est contre-indiqué pour les personnes qui ont obtenu un résultat positif au TCT, même si le vaccin a souvent été administré sans problème à ces personnes. Avant d'administrer le BCG à un nouveau-né, on devrait déterminer si la mère est séronégative pour le VIH, et il ne devrait pas y avoir d'antécédents familiaux d'immunodéficience. Bien qu'aucun effet nocif n'ait été observé chez le fœtus, il est préférable de ne pas administrer le vaccin pendant la grossesse, mais d'attendre plutôt après l'accouchement. Le vaccin ne devrait pas être administré aux personnes qui prennent des

médicaments antituberculeux parce que ceux-ci peuvent être actifs contre la souche vaccinale.

Autres usages du vaccin BCG

L'instillation intravésicale du BCG est utilisée dans le traitement du carcinome transitionnel de la vessie, qui est la forme la plus répandue du cancer de la vessie. Ce type d'immunothérapie a été associé à des effets secondaires généraux, notamment une pneumopathie et une dissémination miliaire du bacille, qui peuvent être mortels³². Ces effets se manifestent chez les patients immunocompétents et répondent à la thérapie antituberculeuse classique, sauf que le micro-organisme est toujours résistant au pyrazinamide.

Références


1. Behr MA, Wilson MA, Gill WP, et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science* 1999;284(5419):1520-23.
2. World Health Organization. *WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2003, global summary*. World Health Organization, Geneva, 2003.
3. Wherrett GJ. *The miracle of the empty beds: a history of tuberculosis in Canada*. University of Toronto Press, Toronto, 1977.
4. Hopkins JW. BCG vaccination in Montreal. *Am Rev Tuberc* 1941;43:581-99.
5. Ferguson RG, Simes AB. BCG vaccination of Indian infants in Saskatchewan. *Tubercle* 1949;30:5-11.
6. Groupe de travail sur la tuberculose, Direction générale des services médicaux. *Stratégie nationale d'élimination de la tuberculose*. Ottawa, 1992.
7. Scheifele, D., Law, B., Jadavji, T., au nom du Programme de surveillance active des effets secondaires associés au vaccin (IMPACT). Infection disséminée par le bacille de Calmette-Guérin : trois cas récents au Canada. *RMTC* 1998; 24(9):69-72.
8. Cunningham JA, Kellner JD, Bridge PJ, et al. Disseminated bacille Calmette-Guérin infection in an infant with a novel deletion in the interferon-gamma receptor gene. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(8):791-94.
9. Deeks SL, Clark M, Scheifele DW, et al. Serious adverse events associated with bacille Calmette-Guérin vaccine in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6):538-41.
10. Long R, Whittaker D, Russell K, et al. Pediatric tuberculosis in Alberta First Nations (1991-2000): outbreaks and the protective effect of bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine. *Can J Public Health* 2004;95(4):249-55.

11. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1994;75(3):179-80.
12. Styblo K, Meijer J. Impact of BCG vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problem. *Tubercle* 1976;57(1):17-43.
13. Sutherland I, Lindgren I. The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle* 1979;60(4):225-31.
14. Soysal A, Millington KA, Bakir M, et al. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 2005;366(9495):1443-51.
15. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271(9):698-702.
16. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993;22(6):1154-58.
17. Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(3):200-7.
18. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study. *JAMA* 2004;291(17):2086-91.
19. Al-Kassini FA, al-Hajjaj MS, al-Orainey IO, et al. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(5 PT 1):1575-78.
20. Saiman L, Aronson J, Zhou J, et al. Prevalence of infectious diseases among internationally adopted children. *Pediatrics* 2001;108(3):608-12.
21. Comité consultatif national de l'immunisation. Déclaration concernant le vaccin bacille Calmette-Guérin. *RMTC* 2004;30(DCC-5).
22. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*. Ottawa (Ontario). Agence de la santé publique du Canada; 2006.
23. Jacobs S, Warman A, Roehrig N, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in First Nations preschool children in Alberta. Implications for BCG (bacille Calmette-Guérin) withdrawal. *Can J Public Health* 2007;98:116-20.

24. Global Programme for Vaccines and Immunization Expanded Program on Immunization. The immunological basis for immunization series. Module 5: Tuberculosis. In: *The immunological basis for immunization*. World Health Organization, Geneva, 1993.
25. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, et al. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res* 1984;21:107-93.
26. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988;63(2):47-59.
27. World Health Organization. *BCG vaccination of the newborn. Rationale and guidelines for country programs*. WHO/TB/86.147. Geneva: World Health Organization, 1986.
28. Belcourt JP. Experiments in dosage requirements of intradermal BCG for infants. International Symposium on BCG Vaccine, Frankfurt (Main). 1970. *Symp Series Immunobiol Standard* 1971;17:85-8.
29. Caglayan S, Yegin O, Kayran K, et al. Is medical therapy effective for regional lymphadenitis following BCG vaccination? *Am J Dis Child* 1987;141(11):1213-14.
30. Mackay A, Macleod T, Alcorn MJ, et al. Fatal disseminated BCG infection in an 18-year-old boy. *Lancet* 1980;2(8208-8209):1332-34.
21. Hodge, M. (Epius Consulting). *Final report*. Bureau de médecine communautaire, Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada, Ottawa, 2003.
32. McFarland DJ, Cotton, DJ, Kemp S, et al. Miliary *Mycobacterium bovis* induced by intravesical bacille Calmette-Guerin immunotherapy. *Am Rev Resp Dis* 1992;146:1330-33.

La lutte contre la tuberculose au Canada et à l'échelle internationale

Table de matières



Introduction	394
Taux mondiaux de tuberculose en 2005	394
Genèse de la lutte antituberculeuse dans le monde	394
Des progrès sont-ils observés?	397
Réussites et obstacles	398
Rôle du Canada dans la lutte internationale contre la tuberculose	399
Références	400

Introduction

Récemment, un chauffeur de taxi d'Ottawa d'origine libanaise commentait ainsi les disputes entendues à la Chambre des communes : « Les Canadiens ne connaissent pas leur chance. Ils devraient l'apprécier et en faire profiter les plus démunis ». La remarque semble bien s'appliquer à la présente analyse du fardeau mondial de la tuberculose (TB) dans le but d'essayer d'éradiquer la maladie au Canada, car l'objectif visé à l'échelle nationale ne sera pas atteint si l'on ne situe pas l'enjeu dans un contexte mondial.

Taux mondiaux de tuberculose en 2005

En 2005, le taux estimatif d'incidence de la TB à l'échelle mondiale était de 136/100 000, alors que le taux déclaré s'élevait à 74/100 000¹. Le taux provisoire signalé au Canada était de 5/100 000 en 2005². Alors que les pays industrialisés envisageaient l'élimination de la TB, le taux d'incidence pour 100 000 habitants venait de se stabiliser ou était en déclin dans les six régions de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Le nombre total de nouveaux cas a continué de progresser lentement, surtout à cause de l'augmentation du nombre de cas dans les régions de l'Afrique, de la Méditerranée orientale et de l'Asie du Sud-Est¹. On estime que le tiers de la population mondiale de 6,5 milliards de personnes est infecté par *Mycobacterium tuberculosis*. En 2005, le nombre *estimatif* de nouveaux cas de TB active atteignait 8,8 millions, dont 3,9 millions étaient à frottis positif. La même année, le nombre réel de cas *déclarés* de TB s'établissait à 4,8 millions et le nombre de décès attribuables à la maladie, à 1,6 million, dont 195 000 décès de personnes co-infectées par le VIH.

Bien que le diagnostic soit simple, seulement 60 % des nouveaux cas à frottis positif ont été détectés en 2005 et auraient bénéficié d'une thérapie de courte durée sous observation directe (TOD) (voir la définition dans la prochaine section). Le traitement est très abordable³. Dans les 22 pays qui comptent le plus grand nombre de nouveaux cas de TB, et qui représentent ensemble environ 80 % de tous les nouveaux cas de la maladie à l'échelle mondiale, le coût médian de la lutte antituberculeuse par patient en 2007 s'élevait à 259 \$US, dont une somme de 26 \$US consacrée aux antituberculeux majeurs¹.

Genèse de la lutte antituberculeuse dans le monde

Les premiers efforts entrepris à l'échelle mondiale par les responsables de la santé publique pour lutter contre la maladie remontent à la conférence internationale sur la médecine interne tenue à Paris en 1867⁴, qui a reconnu que le quart des Européens adultes sont décédés de la TB. Bien que les taux aient commencé à chuter à partir de 1830, les conséquences de la TB étaient dévastatrices, d'où la nécessité d'une coordination des efforts.

En 1882, l'annonce, par Robert Koch, de sa découverte du bacille de la TB, qui lui a valu par la suite le Prix Nobel, a été suivie d'efforts en vue de mettre au point la tuberculine comme outil de traitement. Les congrès annuels sur la tuberculose⁴ de la première décennie du XX^e siècle ont mis l'accent sur les traitements, l'importance de l'infection à *Mycobacterium bovis* chez l'animal et chez l'humain, le risque de transmission par le lait, la mise au point d'un

vaccin et la lutte antituberculeuse par la création d'un bureau international de lutte contre la TB. Au lendemain de la Première Guerre mondiale, en 1920, des délégués de 33 pays réunis à la Sorbonne, à Paris, se sont engagés à faire front commun contre la TB et ont conclu à la nécessité de créer une organisation qui coordonnerait le suivi de toutes les enquêtes en la matière. C'est ainsi qu'est née l'Union internationale contre la tuberculose (l'Union), qui est devenue par la suite l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR)⁴.

La Seconde Guerre mondiale a entraîné une hausse spectaculaire du nombre de cas de TB. Ce phénomène a donné naissance à une série d'initiatives : mise sur pied de la campagne internationale de lutte contre la tuberculose (1946-1952), extension de la vaccination par le BCG à l'ensemble de la population mondiale, dépistage et recherche active des cas et expansion des services offerts en établissement (sanatoriums). Lors de la première réunion tenue par l'Union après la Seconde Guerre mondiale, en 1946, on a suggéré à l'OMS, nouvellement créée, d'ériger en priorité la lutte contre la TB. La première initiative adoptée par l'OMS dans cette optique a consisté à mettre sur pied la division de la lutte contre la tuberculose en 1947. L'euphorie suscitée par l'avènement d'un traitement pharmacologique immédiatement après la Seconde Guerre mondiale a été de courte durée puisqu'on s'est aperçu que les monothérapies aboutissaient rapidement à la pharmacorésistance et à l'échec thérapeutique. L'allégation faite à Édimbourg⁵, fondée sur les travaux réalisés dans ce centre à compter du début des années 50, à savoir que les polythérapies pouvaient guérir les patients, était révolutionnaire et a été rejetée dans un premier temps. Toutefois, les résultats d'un vaste essai multicentrique d'envergure internationale, coordonné par l'Union, ont confirmé que la polythérapie pouvait effectivement guérir les personnes atteintes de la TB⁶.

En 1960, l'American Tuberculosis Association a convoqué, à l'Arden House, une conférence nationale, au cours de laquelle on a exposé les éléments d'un programme de santé publique axé sur la TB, qui a inspiré toutes les stratégies subséquentes⁷. Des comités d'experts de l'OMS ont élaboré, à la lumière de la conférence tenue à l'Arden House, une série de rapports techniques qui tracent les grandes lignes d'une stratégie mondiale. Un des volets importants de la stratégie concernait la recherche des cas, considérée comme le principal défi.

À la fin des années 60, les taux de TB avaient chuté de manière marquée et constante dans les pays industrialisés, alors que la maladie continuait de poser problème dans les pays en développement. C'est pourquoi le Canadien Eddie O'Brien a proposé de mettre sur pied un Programme d'assistance mutuelle lors de la réunion annuelle de l'Union tenue à Toronto en 1962. Le programme comportait deux volets : un « séminaire itinérant », essentiellement financé par les Pays-Bas et axé sur l'Afrique, et un programme visant à créer des associations nationales, financé par le Canada et surtout orienté vers l'Asie⁸.

Au début des années 70, lorsque le traitement par la rifampicine a été mis au point, le milieu de la lutte antituberculeuse n'a pas tardé à se rendre compte de la possibilité de guérir rapidement la maladie. Or, Stefan Grzybowski⁹ publiait des données tirées d'études de prévalence réalisées en Corée et à Taïwan et montrait que les efforts alors entrepris pour combattre la TB, loin de faire reculer le

problème, contribuaient en fait à l'intensifier, dans la mesure où ils privilégiaient la recherche des cas, reléguant au second plan d'excellents traitements et les résultats qui y étaient associés. D'où la suggestion faite, par des experts de partout dans le monde, de renforcer les services de santé primaire comme moyen de faciliter la mise en œuvre des traitements⁹.

En 1978, le ministre de la Santé de la République-Unie de Tanzanie a invité les experts internationaux à proposer une stratégie en vue de l'établissement d'un programme national axé sur la TB et sur la lèpre, problèmes dont ne s'occupaient jusque-là que les hôpitaux de mission. L'idée, lancée par Karel Styblo, mettait l'accent sur la qualité des traitements et sur la documentation des résultats dans le cadre du système de santé publique³. Cette approche a été appliquée au Bénin, au Kenya, au Malawi, au Mali, au Mozambique, au Nicaragua, au Sénégal et au Yémen dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose.

À la fin des années 80, la Banque mondiale a entrepris un examen des priorités du secteur de la santé (Health Sector Priorities Review, 1989-1993) dans l'optique d'un investissement dans le développement des services de santé. Selon cet examen, le travail accompli par K. Styblo auprès de l'Union prouve que la lutte contre la tuberculose figure parmi les investissements les plus rentables en santé dans les pays à faible revenu. Les cinq éléments clés de cet investissement sont devenus les pierres angulaires de la stratégie de traitement de courte durée sous observation directe (TOD) : engagement des autorités gouvernementales à faire de la lutte antituberculeuse une priorité; dépistage des cas à l'aide de l'examen microscopique des expectorations prélevées chez les personnes présentant des symptômes de TB; chimiothérapie standardisée de courte durée dans le cadre d'une prise en charge appropriée; approvisionnement continu en médicaments de première qualité pour des régimes standardisés qui suit tous les cas jusqu'à l'issue finale pour assurer le maintien de la qualité du programme; v) système uniformisé d'enregistrement¹⁰.

En 1993, l'OMS a déclaré que la tuberculose constituait une urgence mondiale sur le plan de la santé publique, compte tenu de l'alourdissement du fardeau de la maladie conjugué à une infrastructure de santé publique déficiente et au phénomène de la co-infection par le VIH¹¹. Malgré cette déclaration, l'expansion de la stratégie TOD a été lente. Ce qui manquait, c'était un effort de mobilisation de la société civile à l'échelle mondiale¹². C'est alors qu'est né le Partenariat Halte à la tuberculose, qui compte sept groupes de travail chargés chacun d'une question : l'expansion de la stratégie TOD, l'accès au TOD-Plus en cas de TB multirésistante (TB-MR), la co-infection par le VIH et la TB, les nouveaux cas diagnostiqués, les nouveaux médicaments, la mise au point de vaccins et la sensibilisation, les communications et la mobilisation sociale dans le but d'inciter les collectivités à promouvoir les programmes TOD à l'échelle communautaire et d'encourager les pays donateurs à financer les efforts entrepris dans les pays qui affichent un taux d'incidence élevé de la TB.

Le Partenariat a été dirigé par Jacob Kumaresan de 1999 à 2003 et par Marcos Espinal depuis 2004. Les pays qui comptent une forte proportion de cas de TB s'étaient donné pour objectif de détecter, au plus tard en 2005, 70 % des cas de TB pulmonaire à frottis positif et de traiter avec succès 85 % de ces cas. Fait remarquable, ces pays ont eux-mêmes réussi à trouver 50 % des sommes

nécessaires à la réalisation de l'objectif. Bien que les pays riches aient pris part au Partenariat, leur participation financière a tardé à se matérialiser, ce qui a été un des obstacles à la réalisation de l'objectif de 2005.

Des progrès sont-ils observés?

C'est un fait de plus en plus reconnu partout dans le monde : il faut juguler la TB, l'une des maladies associées à la pauvreté, si l'on veut atteindre les objectifs de développement du Millénaire¹³. Les 191 États membres des Nations Unies se sont tous engagés à atteindre les objectifs suivants d'ici 2015 : réduire de 50 % l'extrême pauvreté; faire en sorte que tous aillent à l'école jusqu'à la sixième année; réduire de 67 % le taux de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans; réduire de 75 % le taux de mortalité maternelle; veiller à l'égalité des sexes; inverser la tendance à la hausse de l'infection à VIH, du paludisme et d'autres maladies, dont la TB; assurer un environnement durable et créer un partenariat mondial en vue d'atteindre ces objectifs. Il s'agit d'un mandat de taille, qui fait appel à tous les pays et à tous les peuples. Le coût estimatif de l'opération s'élève à 760 milliards \$US, soit un peu moins que les dépenses militaires mondiales de 2005 (900 milliards \$US)¹⁴.

Les cibles de la lutte contre la TB pour 2005, dans le cadre des objectifs de développement du Millénaire, consistaient à détecter 70 % des nouveaux cas à frottis positif et à traiter avec succès 85 % de ces cas. Les résultats réels ont été les suivants : taux de détection des cas de 60 % et taux de réussite du traitement de 84 % pour les nouveaux cas à frottis positif. En ce qui concerne l'expansion des programmes TOD et la détection des cas, certains des progrès les plus remarquables ont été observés dans les pays les plus touchés, soit le Bangladesh, l'Inde, l'Indonésie, le Myanmar et les Philippines.

Le plan mondial Halte à la tuberculose 2006-2015¹⁵ a pour objet de stopper et d'inverser la tendance à la hausse de l'incidence de la TB-MR et de réduire de moitié les taux de prévalence de la maladie et de mortalité attribuable à la maladie par rapport à 1990. En 2005, ces taux avaient chuté à 217/100 000 et 24/100 000, respectivement¹, l'objectif fixé pour 2015 étant de 150/100 000 et 15/100 000¹⁶. Cet objectif permettrait d'éviter 14 millions de décès par le traitement de 50 millions de personnes à l'aide de la stratégie TOD, le traitement de 800 000 cas de TB-MR (56 % de tous les cas de TB-MR, au lieu du taux actuel de 2 %) et de 3 millions de cas de co-infection par le VIH et la TB. Pour que ces objectifs soient atteints, le plan table sur l'accès, dans les laboratoires périphériques, à un nouveau test de diagnostic rapide des cas de TB à frottis négatif, d'ici 2008, et à un test rapide de sensibilité aux médicaments, d'ici 2010. Un autre objectif a été fixé, soit l'introduction, d'ici 2010, d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle association de médicaments qui réduirait à 3 ou 4 mois la durée du traitement, et la réalisation d'essais cliniques en vue de la mise au point d'un traitement d'une durée d'un mois, d'ici 2015. L'idée est de disposer de régimes thérapeutiques efficaces contre la TB-MR, compatible avec les traitements antirétroviraux et efficaces contre l'infection tuberculeuse latente. La date cible pour la mise au point d'un nouveau vaccin sûr et efficace est l'année 2015. Ce second plan mondial se veut un engagement à faire participer de façon constructive les patients et la collectivité aux efforts de lutte antituberculeuse, en leur donnant l'assurance que la TB figure au programme de développement

mondial, renforcé par le Partenariat Halte à la tuberculose. Finalement, l'objectif visé est de faire en sorte que d'ici 2050, la TB cesse d'être un problème de santé publique à l'échelle mondiale, et que l'on recense annuellement moins d'un nouveau cas par million d'habitants¹⁵. Il reste encore beaucoup de chemin à parcourir!

L'engagement pris dans le cadre du Partenariat Halte à la tuberculose ne se résume pas à élargir la portée de la stratégie TOD. Il consiste aussi à établir des liens entre la TB et l'infection à VIH, notamment pour les tests de dépistage et le counselling offerts sur une base volontaire et l'accès à des traitements antirétroviraux, surtout en Afrique, où les taux de co-infection dans certains pays sont supérieurs à 50 %. Il s'applique aussi au problème de la TB-MR. Ayant terminé son troisième rapport de surveillance internationale de la TB-MR à partir des données fournies par 77 pays ou régions, l'OMS signale que le pourcentage médian des cas de TB-MR s'élevait à 1,1 % parmi les nouveaux cas, à 7 % parmi les cas déjà traités et à 1,7 % parmi tous les cas réunis. Au nombre des régions qui comptaient plus de 10 % de cas de TB-MR figuraient certaines parties de l'Union soviétique, Israël (surtout chez les immigrants originaires de l'ancienne Union soviétique) et certaines parties de la Chine (les provinces de Liaoning et de Henan)¹⁷. Quelques régions sont en mesure d'examiner les tendances en la matière, mais il est encore trop tôt pour mesurer l'impact des programmes TOD-Plus, qui font appel à des antituberculeux mineurs pour le traitement de la TB-MR.

Réussites et obstacles

L'une des réussites mesurables a été le dispositif mondial pour l'approvisionnement en médicaments, qui a permis l'accès à des médicaments de première qualité à des coûts aussi modiques que 11 \$US par patient, dans des pays qui n'avaient pas les ressources financières voulues, mais qui s'étaient engagés à mettre en œuvre un programme de lutte¹⁸. Le Comité Feu Vert a rationalisé la gestion des traitements contre la TB-MR en exigeant que le recours à des antituberculeux mineurs soit conditionnel à l'obtention d'une approbation; il s'est associé au dispositif mondial pour l'approvisionnement en médicaments¹⁹. Le comité VIH-TB du Partenariat Halte à la tuberculose a mis l'accent d'abord sur le dépistage et le counselling et, ensuite, sur l'accès des patients tuberculeux, positifs à l'égard du VIH, à des traitements antirétroviraux. Les fonds et l'infrastructure nécessaires à la mise au point des nouveaux vaccins, tests diagnostiques et traitements pharmacologiques qui permettront d'éliminer la TB à l'échelle mondiale ont augmenté de manière spectaculaire. Pour obtenir des renseignements à jour sur les réussites et les projets du Partenariat Halte à la tuberculose, il suffit de consulter son site Web à : <http://www.stoptb.org>.

Un autre exemple de réussite consiste en la publication, en 2006, des *Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose*²⁰, où l'on décrit le niveau de soins que, de l'avis général, tous les praticiens, tant publics que privés, devraient chercher à atteindre lorsqu'ils prennent en charge des patients atteints de TB, ou soupçonnés de l'être. Ces normes seront particulièrement utiles aux responsables non gouvernementaux de programmes de lutte antituberculeuse. Pour plus de détails, prière de consulter l'annexe H.

Les facteurs qui nuisent à la réalisation des objectifs demeurent la pénurie de personnel dûment formé, l'absence d'engagement politique, le caractère inadéquat des laboratoires et de la prise en charge des cas de TB-MR et des personnes doublement infectées par le VIH et la TB.

Rôle du Canada dans la lutte internationale contre la tuberculose

Selon l'une des recommandations de la Conférence nationale de concertation sur la tuberculose, tenue en 1997, chaque province et territoire au Canada devaient se fixer, comme objectif global l'élimination de la tuberculose (ramener le nombre de cas à moins de 1 pour 100 000 habitants), en réduisant chaque année de 5 % le nombre de nouveaux cas et de cas de rechute, l'accent étant mis sur les groupes à risque élevé²¹. Le taux global moyen de déclin a été de 2,4 % entre 1992 et 2002. À ce rythme, l'objectif de 1 cas pour 100 000 habitants sera atteint en 2070 au Canada²². Il va sans dire que l'objectif de 1 cas pour 1 000 000 (conformément à la définition de l'élimination dans le Plan mondial Halte à la tuberculose 2006-2015) se réalisera dans un avenir encore plus lointain¹⁵. C'est pourquoi il semble indiqué d'envisager des stratégies de rechange.

Au cours des deux dernières décennies, la proportion de cas de TB chez les personnes nées à l'étranger a est passée de 38 % à 67 % en 2004, au Canada². Cette tendance s'observe aussi dans d'autres pays à revenu élevé, qui ont accueilli un nombre grandissant d'immigrants issus de pays à forte incidence de TB à cause des disparités économiques. En réponse à ce problème, de nombreux pays ont recommandé l'application plus rigoureuse des mesures de dépistage de la TB active et de l'infection tuberculeuse latente.

Il se dégage de récents travaux de recherche dirigés par des Canadiens qu'un investissement dans l'expansion de la stratégie TOD au Mexique, en République dominicaine et à Haïti permettrait non seulement de sauver des vies et de prévenir la propagation de la maladie, mais aussi de réduire les coûts des soins de santé dans ces pays. Une telle mesure aurait aussi pour effet d'abaisser considérablement les coûts des soins de santé aux États-Unis, pays qui accueille un nombre élevé d'immigrants originaires de ces trois pays²³. L'application du modèle d'expansion de la stratégie TOD dans des pays sources de mouvements migratoires montre bien la détermination des pays à revenu élevé à appuyer la lutte mondiale contre la TB.

Par l'entremise de l'Agence canadienne de développement international (ACDI), le gouvernement du Canada a participé à la lutte internationale contre la TB en soutenant des projets FIDELIS (Fund for Innovative DOTS Expansion through Local Initiatives to Stop TB [fonds d'appui à la stratégie Halte à la tuberculose au moyen d'initiatives locales de lutte antituberculeuse]) de l'UICMR, ce qui a permis de découvrir d'autres cas de TB dans 60 pays, et a apporté aussi sa contribution à l'OMS dans le cadre du dispositif mondial pour l'approvisionnement en médicaments, aux programmes TOD et de traitement antirétroviral contre le VIH, au Fonds mondial de lutte contre le sida, la TB et le paludisme, et à d'autres programmes de lutte antituberculeuse mis en oeuvre dans certains pays.

Pour que l'idéal de la réduction des taux de TB se concrétise, il faut veiller à ce que la volonté politique soit assez forte pour assurer le financement de l'application universelle de la stratégie TOD²⁴, ce qui suppose une mobilisation de la population non seulement dans les pays qui affichent un taux élevé d'incidence de la TB, mais aussi dans les pays donateurs, comme le Canada. Les personnes désireuses de se porter à la défense de la lutte internationale contre la TB sont priées de communiquer avec Halte à la Tuberculose Canada à <http://www.stoptb.ca/fr/>. Il est indéniable que des sommes investies à l'étranger ont non seulement des retombées bénéfiques pour le pays donateur, mais aussi un impact humanitaire dans les pays qui en bénéficient, contribuant à réduire la morbidité, le nombre de vies perdues et les coûts.

Références

1. WHO. *Global tuberculosis control—surveillance, planning, financing*. Geneva: World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2007.376). URL: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Cité le 28 mai 2007.
2. Lutte antituberculeuse, Agence de la santé publique du Canada. *La tuberculose au Canada 2005 prédiffusion*. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada, 2006.
3. Murray CJ, DeJonghe E, Chum HJ, et al. Cost-effectiveness of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in three sub-Saharan African countries. *Lancet* 1991;338:1305-8.
4. Enarson DA, Rouillon A. History of the IUATLD. Atlanta: U.S. Centers for Disease Control and Prevention. *TB Notes* 2000;1:33-7.
5. Crofton J. The contribution of treatment to the prevention of tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1962;32:643-53.
6. Bignall JR, Rist N. An international investigation of the effectiveness of chemotherapy in previously untreated patients with pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1964;34:79-191.
7. National Tuberculosis Association. Recommendations of the Arden House Conference on Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1960;81:482-84.
8. Hershfield ES. The Canadian Lung Association and international health. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1987;62(1-2):12-6.
9. Grzybowski S, Enarson DA. The fate of cases of pulmonary tuberculosis under various treatment programs. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1978;53:70-5.
10. Murray CJ, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990; 65(1):6-24.
11. Global Tuberculosis Program. *Tuberculosis a global emergency*. Geneva: WHO, 1993.

12. *Report of the ad-hoc committee on the tuberculosis epidemic*. London: WHO/GBT, March 1998.
13. *UN Millennium Development Goals*. New York: United Nations. URL: <<http://www.un.org/millenniumgoals/>>. Cité le 29 mai 2006.
14. Labonte R, Schrecker T. Global Health Equity agenda for the G8. *BMJ* 2005;330:533-36.
15. *The Global Plan to Stop TB 2006-2015*. STOP TB Partnership and World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35). URL: <<http://www.stoptb.org/globalplan/>>. Cité le 18 mai 2006.
16. Dye C, Maher D, Weil D, et al. Targets for global tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:460-62.
17. WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1999-2002. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: third global report*. URL: <http://www.tballiance.org/MDR_report/WHO_MDRTB_report.pdf>. Cité le 18 mai 2006.
18. Stop TB Partnership. Global Drug Facility. URL: <<http://www.stoptb.org/gdf>> Cité le 18 mai 2006.
19. Green Light Committee. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. URL: <http://www.stoptb.org/resource_center/assets/documents/tb_guidelines.pdf>. Cité le 18 mai 2006.
20. Coalition antituberculeuse pour l'assistance technique . *Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose (SITT)*. La Haye : Coalition antituberculeuse pour l'assistance technique, 2006. URL: http://www.who.int/tb/publications/2006/istc_report.pdf . Cité le 18 mai 2006.
21. Division de la lutte antituberculeuse. Laboratoire de lutte contre la maladie. *Compte rendu de la Conférence nationale de concertation sur la tuberculose*. RMTTC 1998;24(S2). URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmttc/98vol24/24s2/index_f.html>. Cité le 18 mai 2006.
22. Scholten DJ, Gallant V, Ellis E. *Forecasting the future of tuberculosis in Canada: Meeting 2015 global targets*. Presented at the 10th Annual Conference of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, North American Region, Chicago, Ill., March, 2006.
23. Schwartzman K, Oxlade O, Barr RG, et al. Domestic returns from investment in the control of tuberculosis in other countries. *N Engl J Med* 2005;353:1008-20.
24. Dye C, Watt CJ, Bleed D. Low access to a highly effective therapy: a challenge for international tuberculosis control. *Bull World Health Organ* 2002;80(6):437-44. URL: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-96862002000600006&lng=en&nrn=iso&tlng=en>. Cité le 18 mai 2006.

Collaborateurs

Kym Antonation

Biologiste
Centre national de référence en
mycobactériologie
Laboratoire national de microbiologie
Agence de la santé publique du
Canada
1015, rue Arlington
Winnipeg (Manitoba) R3E 3P6

Monica Avendano, MD, FRCPC

West Park Healthcare Centre
82, avenue Buttonwood
Toronto (Ontario) M6M 2J5

Marcel Behr, MD

Professeur agrégé
Division des maladies infectieuses et
de la microbiologie médicale
Hôpital général de Montréal
1650, avenue Cedar, bureau A5.165
Montréal (Québec) H3G 1A4

Jerome Bickenback, MD

Professeur et titulaire d'une chaire de
recherche
Département de philosophie et
facultés de droit et de médecine
Université Queen's
Kingston (Ontario) K7L 3N6

Paul Brassard, MD

Division de l'épidémiologie clinique
Hôpital Royal Victoria
687, avenue des Pins Ouest, Ross4.29
Montréal (Québec) H3A 1A1

Cheryl Case

Consultante en maladies
transmissibles
Santé de la population
Ministère de la Santé et des Services
sociaux Gouvernement des Territoires
du Nord-Ouest
C.P. 1320, CST-6
Yellowknife (T.N.-O.) X1A 2L9

Anne Fanning, MD, FRCPC

Professeure émérite et ancienne
coordonnatrice de la Global Health
Initiative
Faculté de médecine et de dentisterie
Université de l'Alberta
Health Sciences Centre
Walter Mackenzie, 2E4.11
8440 - 112 Street
Edmonton (Alberta) T6G 2R7

Stephen K. Field, MD, FRCPC

Professeur clinicien
Division de la pneumologie
Université de Calgary
Health Sciences Centre
3330 Hospital Drive NW
Calgary (Alberta) T2N 4N1

- Mark FitzGerald, MB, MD, FACCP,
FRCPC, FRCPI
Professeur de médecine
Chef, UBC and VGH Division of
Respiratory Medicine
The Lung Centre, 7th floor
Gordon and Leslie Diamond Health
Care Centre
2775 Laurel Street
Vancouver (Colombie-
Britannique) V5Z 1M9
- Michael Gardam, M.Sc., MD, CM,
MSc, FRCPC
Directeur, Prévention et contrôle des
infections
Directeur médical, Clinique
antituberculeuse
Réseau universitaire de santé
Toronto General Hospital
New Clinical Services Building, 12C-
1261
200, rue Elizabeth
Toronto (Ontario) M5G 2C4
- Brian Gushulak, MD
Migration Health Consultants
#10-04 Four Seasons
Singapour, 249693
- Vernon Hoepfner, MD
Professeur et chef d'équipe
Division du contrôle de la tuberculose
Faculté de médecine
Université de la Saskatchewan
103 Hospital Drive
Saskatoon (Saskatchewan)
S7N 0W8
- Victoria Cook, MD, FRCPC
Médecin conseil
TB Services for Aboriginal
Communities
Division of TB Control
British Columbia Centre for Disease
Control
655 West 12th Avenue
Vancouver (Colombie-
Britannique) V5Z 4R4
- Robert Cowie, MD
Directeur médical
Calgary Health Region Tuberculosis
Clinic
Health Sciences Centre
3330 Hospital Drive NW
Calgary (Alberta) T2N 4N1
- Edward Ellis, MD, MPH, FRCPC
Gestionnaire, Lutte antituberculeuse
Agence de la santé publique du
Canada
100, promenade Eglantine
I.A. 0603B
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
- Kevin Elwood, MD
Directeur, Division of TB Control
British Columbia Centre for Disease
Control
655 West 12th Avenue
Vancouver (Colombie-
Britannique) V5Z 4R4
- Joanne Embree, MD
Faculté de microbiologie médicale, de
pédiatrie et de santé infantile
Université du Manitoba
730, avenue William, bureau 545
Winnipeg (Manitoba) R3E 0W3
- Donald A. Enarson, MD
Professeur auxiliaire
Faculté de médecine
Université de l'Alberta
Conseiller principal
Union internationale contre
la tuberculose et les maladies
respiratoires
68, boulevard Saint-Michel
Paris France 75006
- Stan Houston, MD
Professeur de médecine
Directeur, Programme sur le VIH du
Nord de l'Alberta
Université de l'Alberta
2E4.12, Walter Mackenzie Centre
Edmonton (Alberta) T6G 2B7

Kamran Khan, MD, MPH, FRCPC
 Professeur adjoint de médecine
 Division des maladies infectieuses
 Université de Toronto
 Centre for Research on Inner City
 Health
 St. Michael's Hospital
 30, rue Bond
 Toronto (Ontario) M5B 1W8

Ian Kitai, MB, BCh, FRCPC
 Médecin membre du personnel,
 spécialiste de la tuberculose
 Hospital for Sick Children
 555, avenue University
 Toronto (Ontario) M5G 1X8

Alice Kowalczyk, BSc Pharm, PharmD
 Gestionnaire, Medical Information
 and Drug Safety, LEO Pharma Inc.
 Pharmacienne membre du personnel
 Hospital for Sick Children
 555, avenue University
 Toronto (Ontario) M5G 1X8

Dennis Kunimoto, MD, FRCPC
 Professeur
 Faculté de médecine
 Université de l'Alberta
 2F1 Walter Mackenzie Centre
 8440 – 112 Street
 Edmonton (Alberta) T6G 2B7

Marcus Lem, MD, MHSc, FRCPC
 Contrôle des maladies transmissibles
 Direction générale de la santé des
 Premières nations et des Inuits
 Santé Canada
 200, promenade Eglantine
 I.A. 1915C
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Richard Long, MD
 Aberhart Hospital, salle 8325
 Université de l'Alberta
 11402 University Avenue
 Edmonton (Alberta) T6G 2J3

Patricia Malloy, RN, MSN
 Infirmière clinicienne spécialisée/
 praticienne
 Tuberculosis Program
 Hospital for Sick Children
 555, avenue University
 Toronto (Ontario) M5G 1X8

Sylvie Martin, MD
 Conseillère médicale
 Citoyenneté et Immigration Canada
 3^e étage
 219, avenue Laurier Ouest
 Ottawa (Ontario) K1A 1L1

Linette McElroy, IA
 Éducatrice en matière de tuberculose
 et conseillère en pratique
 1900 Neil Street
 Victoria (Colombie-
 Britannique) V8R 3C9

Dick Menzies, MD
 Institut thoracique de Montréal
 Pièce K1.24
 3650, rue Saint-Urbain
 Montréal (Québec) H2X 2P4

Teresa Mersereau, BScN, IA, MSc
 (santé publique)
 Coordonnatrice nationale
 Maladies transmises par l'air et
 tuberculose
 Division du contrôle des maladies
 transmissibles
 Direction générale de la santé des
 Premières nations et des Inuits
 C1563, édifice Jeanne-Mance
 I.A. 1915C, pré Tunney
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pamela Orr, MD, MSc, FRCPC
 Directrice
 Programme de lutte antituberculeuse
 du Manitoba
 Centre des sciences de la santé
 820, rue Sherbrook, GC430
 Winnipeg (Manitoba) R3A 1R9

Melissa Phipps, MSc
 Épidémiologiste principale
 Lutte antituberculeuse
 Agence de la santé publique du
 Canada
 100, promenade Eglantine
 I.A. 0603B
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

- Elaine Randell
Conseillère II en maladies transmissibles
Unité de la protection de la santé
Ministère de la Santé et des Services sociaux
Gouvernement du Nunavut
Box 1000, Station 1000
Bldg 1107, 3rd Floor
Iqaluit (Nunavut) X0A 0H0
- Derek Scholten, MSc
Épidémiologiste
Lutte antituberculeuse
Agence de la santé publique du Canada
100, promenade Eglantine
I.A. 0603B
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
- Kevin Schwartzman, MD, MPH
Professeur adjoint de médecine
Université McGill
Institut thoracique de Montréal
Pièce K1.23
3650, rue Saint-Urbain
Montréal (Québec) H2X 2P4
- Meenu Kaushal Sharma, PhD
Biologiste
Centre national de référence en mycobactériologie
Laboratoire national de microbiologie
Agence de la santé publique du Canada
1015, rue Arlington
Winnipeg (Manitoba) R3E 3P6
- Robert Stirling, MD, MSc, MHSc, FRCPC
Directeur de programme
Programme canadien d'épidémiologie de terrain
Agence de la santé publique du Canada
130, chemin Colonnade
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
- Terry Nan Tannenbaum, MD, MPH
Responsable int. du Secteur Vigie et Protection
Direction de la santé publique
Montréal-Centre
1301, rue Sherbrooke Est
Montréal (Québec) H2L 1M3
- Tamara Wallington, MD, FRCPC
Médecin hygiéniste adjointe
Communicable Disease Control
Toronto Public Health
277, rue Victoria
Toronto (Ontario) M5B 1W2
- Heather Ward, MD, M.Sc
Faculté de médecine
Université de la Saskatchewan
P. O. Box 100
Royal University Hospital
Saskatoon (Saskatchewan) S7N 0W8
- Lori Whitehead, MD, FRCPC
Professeure agrégée de clinique
Directrice de programme
Pneumologie de l'adulte
Université McMaster
Directrice, Regional Tuberculosis Clinic
Firestone Institute for Respiratory Health
St. Joseph's Healthcare, Hamilton
50, avenue Charlton E.
Hamilton (Ontario) L8N 4A6
- Wendy Wobeser, MD
Professeure adjointe
Division des maladies infectieuses
Université Queen's
Directrice médicale
Clinical Immunology Clinic
Kingston General Hospital
Etherington Hall
Kingston (Ontario) K7L 3N6
- Joyce Wolfe
Gestionnaire de programme,
Mycobactériologie
Centre national de référence en mycobactériologie
Laboratoire national de microbiologie
Agence de la santé publique du Canada
1015, rue Arlington
Winnipeg (Manitoba) R3E 3P6
- Lilian Yuan, MD
Consultante en santé publique
Population Health Strategies Inc.
7, avenue Simpson
Toronto (Ontario) M4K 1A1

ANNEXE B

Systèmes canadiens de surveillance de la tuberculose

Le Système canadien de déclaration des cas de tuberculose (SCDCT)

Les programmes provinciaux et territoriaux de lutte antituberculeuse participent à ce système national de surveillance en transmettant à la Section de la lutte antituberculeuse, Agence de la santé publique du Canada, des rapports sur tous les nouveaux cas de tuberculose active et les cas de retraitement qui répondent à la définition de cas du Canada. (Nota : Avant 2008 au Canada, les cas de retraitement étaient appelés cas de rechute).

Cas confirmé

- Cas confirmé

Cas pour lesquels le complexe *Mycobacterium tuberculosis*, plus précisément *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedii* ou *M. bovis* (sauf la souche BCG de *M. bovis*), est mis en évidence par culture.

- Cas clinique

Si on ne possède pas de preuves bactériologiques, cas présentant des signes cliniques compatibles avec une TB active, par exemple cas où :

- i. les modifications de la radiographie des poumons sont compatibles avec le diagnostic de TB active;
- ii. un diagnostic de TB non respiratoire active (méninges, os, rein, ganglions lymphatiques périphériques, etc.) a été posé;
- iii. un examen anatomopathologique ou une autopsie confirme le diagnostic de TB active;
- iv. une réponse favorable à un essai thérapeutique d'antituberculeux a été obtenue.

Nouveaux cas de tuberculose et cas de retraitement

- Nouveau cas

Aucune preuve accompagnée de pièces justificatives ni antécédents adéquats de TB active.

- Cas de retraitement

1. a) Preuve accompagnée de pièces justificatives et antécédents adéquats de TB active qui a été déclarée guérie ou dont le traitement est considéré terminé selon les normes actuelles, et
 - b) Laps d'au moins 6 mois depuis le dernier jour du traitement précédent* et
 - c) Diagnostic d'un épisode subséquent de TB qui répond à la définition de cas de TB active.

OU

2. a) Preuve accompagnée de pièces justificatives et antécédents adéquats de TB active qui ne peut être déclarée guérie ou dont le traitement ne peut être considéré terminé selon les normes actuelles, et
 - b) TB inactive[†] pendant 6 mois ou plus après le dernier jour du traitement précédent* et
 - c) Diagnostic d'un épisode subséquent de TB qui répond à la définition de cas de TB active.

Déclaration des cas au SCDCT

Que le traitement ait débuté ou non, on signalera tous les cas de tuberculose diagnostiqués au Canada dans les groupes suivants : les citoyens canadiens, les résidents permanents, les réfugiés, les revendicateurs du statut de réfugié et les personnes protégées.

Dans le cas des résidents temporaires (visiteurs, étudiants et titulaires d'un permis de travail) et des ressortissants étrangers **dont le traitement a débuté** au Canada, la province ou le territoire où le traitement a été amorcé doit déclarer le cas.

* Si moins de 6 mois se sont écoulés depuis le dernier jour du traitement précédent et si le cas n'a pas déjà été déclaré au Canada, on déclarera le cas comme un cas de retraitement. Si moins de 6 mois se sont écoulés depuis le dernier jour du traitement précédent et si le cas a déjà été déclaré au Canada, on ne déclarera pas le cas comme un cas de retraitement. On enverra à la fin du traitement une copie additionnelle du formulaire Résultat du traitement d'un nouveau cas ou d'un cas de retraitement.

† L'inactivité dans le cas de la tuberculose respiratoire est définie comme la présence de 3 frottis et cultures négatifs pour la TB avec des radiographies pulmonaires en série stables depuis 3 mois ou des radiographies pulmonaires en série stables depuis 6 mois. L'inactivité dans le cas de la tuberculose non respiratoire doit être étayée par des preuves bactériologiques, radiographiques ou cliniques selon le siège de la maladie.

Présentation des données

Les données sont présentées soit sur support papier ou par voie électronique et comprennent tous les éléments figurant dans deux formulaires de déclaration (voir plus loin), le *Formulaire de déclaration des cas de tuberculose active – Nouveaux cas et cas de retraitement* et *Résultat du traitement d'un nouveau cas ou d'un cas de retraitement*. Les *Lignes directrices pour remplir les formulaires de déclaration du Système canadien de déclaration des cas de tuberculose* ont été élaborées pour aider à remplir les formulaires de déclaration. Des versions à jour des formulaires de déclaration et des lignes directrices pour remplir les formulaires sont affichées à l'adresse suivante : www.santepublique.gc.ca/tuberculose.

À partir des données recueillies par le SCDCT, l'Agence de la santé publique du Canada publie un rapport annuel sur l'épidémiologie de la tuberculose intitulé *La tuberculose au Canada*, qui a paru pour la première fois en 1995, après que Santé Canada eut pris la relève de Statistique Canada pour gérer ce système de surveillance national. Les données sont ventilées en fonction des variables suivantes : province/territoire, type de tuberculose, état bacillaire, âge, sexe et origine/lieu de naissance. Les données nationales sont accessibles sur support papier depuis 1924 et les données électroniques sur chaque cas, depuis 1970.

Le Système canadien de surveillance des laboratoires de tuberculose (SCSLT)

Ce système national de surveillance en laboratoire a été mis sur pied en 1998 en vue de recueillir des données à jour sur la résistance aux antituberculeux dans tout le Canada. Au nombre des laboratoires participants figurent les membres du Réseau technique canadien des laboratoires de tuberculose (représentant toutes les provinces et tous les territoires). Ces laboratoires fournissent des rapports annuels de données sur les résultats d'épreuves de sensibilité aux médicaments pour tous les isolats de bacilles tuberculeux à la Section de la lutte antituberculeuse, Agence de la santé publique du Canada. Les données sont présentées tant sur support papier que sur support électronique et comprennent de l'information tirée du *Formulaire de rapport sur la sensibilité des souches du complexe M. tuberculosis aux antimicrobiens*.

L'Agence de la santé publique du Canada publie un rapport annuel basé sur les données recueillies par le SCSLT intitulé *La résistance aux antituberculeux au Canada*. Ce rapport présente les résultats fédéraux, provinciaux et territoriaux concernant les profils de résistance aux antituberculeux, y compris les souches multirésistantes et ultrarésistantes.

Pour obtenir des exemplaires des documents, prière de communiquer avec :

Lutte antituberculeuse
Agence de la santé publique du Canada
100, promenade Églantine, I.A. 0603B
Ottawa (ONT) K1A 0K9

Téléphone : (613) 941-0238
Fax : (613) 946-3902
TB_1@phac-aspc.gc.ca



The Canadian Tuberculosis Laboratory Surveillance System
M. TUBERCULOSIS COMPLEX ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY REPORTING FORM

Système de surveillance des laboratoires de tuberculose au Canada
RAPPORT SUR LA SENSIBILITÉ DES SOUCHES DU COMPLEXE
M. TUBERCULOSIS AUX ANTIMICROBIENS

FOR INTERNAL USE ONLY - POUR USAGE INTERNE SEULEMENT		Unique Source Laboratory ID No. - Identificateur unique du laboratoire déclarant:	
Date Rec'd at TBPC: Date de réception au LATB: Y/A M D/J		Date specimen / culture received at laboratory: Date de réception échantillon / culture au laboratoire: Y/A M D/J	
TBPC Number: Numéro du LATB:			
Specie: <input type="checkbox"/> M. tuberculosis complex (species known)* Espèce: <input type="checkbox"/> Complexe M. tuberculosis (espèce connu)* <input type="checkbox"/> M. bovis <input type="checkbox"/> M. BCG bovis <input type="checkbox"/> MTB Complex (species unknown) Complexe MTB (espèce inconnu)			
Have susceptibility test results been previously reported for this patient? - Des résultats d'antibiogramme ont-ils déjà été fournis pour ce patient?			
<input type="checkbox"/> No / <input type="checkbox"/> Oui		What is the previous Unique Source Laboratory ID No.? Identificateur antérieur? _____	
		What is the previous Form No.? (If known) N° de formulaire antérieur? (Si connu) _____	
Note: Only DRUG TESTING RESULTS OF ONE ISOLATE are to be reported. No subsequent drug testing results for the same patient are to be reported unless the sensitivity pattern changes.		Note: Ne fournir que les RÉSULTATS POUR UNE SEULE SOUCHE par patient à moins d'un changement du profil de sensibilité.	
1	Province / territory from which this report originates: Province / territoire qui soumet ce rapport: _____ (see code list) (voir liste de codes)	PROV / TERR CODES PROV / TERR 10 = NFLD / TN 46 = MAN 11 = PEI / IPÉ 47 = SASK 12 = NS / NÉ 48 = ALTA / ALB 13 = NB 59 = BC / BC 24 = QUÉ / Qc 60 = YUK 35 = ONT 61 = NWT / TNO 62 = NUN	
2	Province / territory from which specimen originated: Province / territoire d'où provient l'échantillon: _____ (see code list) (voir liste de codes)		
3	Patient's date of birth: Date de naissance du patient: Y/A M D/J	(CCYYMMDD) (SSAA MMJJ)	<input type="checkbox"/> Unknown Inconnu
4	Patient's gender: Sexe du patient: <input type="checkbox"/> Male / <input type="checkbox"/> Female Masculin / Féminin	<input type="checkbox"/> Unknown Inconnu	
5		LABORATORY RESULTS RÉSULTATS DE LABORATOIRE	
Antituberculous Drugs Agents Antituberculeux		Concentration (if different from on file) Concentration (si autre que spécifiée)	Results (check appropriate box for every drug) Résultats (cocher la case pertinente pour chaque antibiotique)
SM (Streptomycin) (Streptomycine)	mg / L	<input type="checkbox"/> Sensitive Sensible	<input type="checkbox"/> Resistant Résistant
INH (Isoniazid) (isoniazide)	mg / L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RMP (Rifampin) (Rifampicine)	mg / L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMB (Ethambutol)	mg / L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PZA (Pyrazinamide)	mg / L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2nd line drugs (specify) Antibiotiques de 2 ^e ligne (préciser)	Concentration	Sensitive Sensible	Resistant Résistant
1.	mg / L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	mg / L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	mg / L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	mg / L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	mg / L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	mg / L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Comments - Commentaires			

* Include/Inclus: M. tuberculosis, M. africanum, M. canetti, M. caprae, M. microti, M. pinnipedii.

ANNEXE C

Définitions

Abandon Dans le cadre du traitement antituberculeux, désigne un patient qui a été perdu de vue avant qu'il ait fini de prendre 80 % des doses recommandées.

Aérosol Petites gouttelettes d'humidité qui sont rejetées dans l'air quand la personne expire ou tousse. Chez un patient atteint de **tuberculose pulmonaire**, elles peuvent contenir le bacille *Mycobacterium tuberculosis* en suspension dans l'air et peuvent contribuer à la propagation de l'infection. La production de ces aérosols infectieux est plus importante dans les cas de tuberculose laryngée et de tuberculose pulmonaire **cavitaire**.

Agrégat Existence d'au moins deux isolats qui ont la même empreinte génétique (génotype identique) lorsqu'on utilise la méthode MIRU (*Mycobacteria Interspersed Repetitive Unit*), la séquence d'insertion 6110 (IS6110) basée sur la **cartographie différentielle de restriction** (*Restriction Fragment Length Polymorphism* [RFLP]) ou le spoligotypage.

Amplification par la polymérase (PCR) Polymerase chain reaction. Méthode qui consiste à amplifier le matériel génétique puis à l'examiner pour déceler la présence de fragments d'ADN dans le but d'identifier les différentes espèces de mycobactéries.

- Anergie** État d'une personne qui a perdu la capacité de présenter une réaction d'hypersensibilité retardée due aux lymphocytes T après avoir été exposée à des antigènes en raison d'une affection ou d'une situation qui affaiblit son système immunitaire. Lorsqu'on se réfère à l'incapacité de réagir à un test cutané, le terme approprié est « anergie cutanée ».
- Antituberculeux majeurs** Antibiotiques de première intention pour le traitement de la **tuberculose active**, notamment l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide. La streptomycine n'est plus considérée comme un antituberculeux majeur au Canada.
- Antituberculeux mineurs** Antituberculeux autres que les **antituberculeux majeurs** (isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide) et autres que ceux dont l'efficacité n'est pas claire. Les antituberculeux mineurs comprennent (1) les aminoglycosides, tels que l'amikacine, la kanamycine et la streptomycine, (2) les polypeptides cycliques, tels que la capréomycine, (3) les analogues de la D-alanine, comme la cyclosérine, (4) les fluoroquinolones, comme la ciprofloxacine, la gatifloxacine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, l'ofloxacine et la sparfloxacine, (5) les rifamycines, autres que la rifampicine, telles que la rifabutine, (6) les composés d'acide salicyclique-antifolates, tels que le *para*-aminosalicylate (PAS), (7) les thioamides, tels que l'éthionamide et le protionamide et (8) les dérivés de la phénazine, comme la clofazimine.
- Autochtones** Descendants des premiers habitants de l'Amérique du Nord. La *Loi constitutionnelle de 1982* reconnaît trois principaux groupes d'Autochtones au Canada : les Indiens (Amérindiens inscrits et non inscrits), les **Métis** et les **Inuits**.
- Bacille de Calmette-Guérin (BCG)** Vaccin vivant atténué dérivé de *Mycobacterium bovis* qui est utilisé pour prévenir ou atténuer la **tuberculose active**.

- Bacilles acido-alcoolo-résistants** Micro-organismes qui se distinguent par leur rétention de colorants spécifiques même après avoir été rincés avec une solution acide. La majorité des bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) dans les échantillons cliniques sont des mycobactéries, notamment des espèces n'appartenant pas au complexe *Mycobacterium tuberculosis*. La concentration relative de BAAR par champ sur une lame (résultat du **frottis**) est associée à l'infectivité. Une culture positive est requise pour confirmer en laboratoire la présence du complexe *M. tuberculosis*.
- BACTEC** Technique de laboratoire commerciale qui repose sur des méthodes radiométriques et qui permet d'obtenir une multiplication rapide des organismes et des résultats d'épreuves de sensibilité aux médicaments en quelques semaines.
- Cartographie différentielle de restriction (RFLP)** *Restriction fragment length polymorphism*. Technique qui permet de comparer les empreintes génétiques d'organismes individuels avec celles d'autres organismes. La découverte d'un profil RFLP identique chez des isolats indique qu'il existe probablement un lien épidémiologique récent ou ancien entre les sujets chez qui les organismes ont été isolés.
- Cas à frottis positif** Cas de tuberculose qui a obtenu des résultats positifs au **frottis** effectué à partir d'expectorations spontanées ou provoquées, de liquides de lavage bronchique, d'aspiration trachéale ou de lavage gastrique.
- Cas chronique** Patient chez qui il a été impossible d'éradiquer complètement l'infection et qui continue d'excréter des bacilles tuberculeux. La maladie est souvent chronique lorsqu'elle est **résistante aux médicaments**, en particulier chez les sujets dont le système immunitaire est intact.
- Cas de rechute** Avant 2008 au Canada, preuve accompagnée de pièces justificatives ou antécédents adéquats de TB active qui est devenue inactive mais qui répond maintenant à la définition de cas de tuberculose.
À partir de 2008 au Canada, **cas de retraitement** qui serait dû à l'incapacité d'éradiquer l'épisode antérieur de TB active.

**Cas de
retraitement**

1. a) Preuve accompagnée de pièces justificatives et antécédents adéquats de TB active qui a été déclarée guérie ou dont le traitement est considéré terminé selon les normes actuelles, et
- b) Laps d'au moins 6 mois depuis le dernier jour du traitement précédent* et
- c) Diagnostic d'un épisode subséquent de TB qui répond à la définition de cas de TB active.

OU

2. a) Preuve accompagnée de pièces justificatives et antécédents adéquats de TB active qui ne peut être déclarée guérie ou dont le traitement ne peut être considéré terminé selon les normes actuelles, et
- b) TB inactive† pendant 6 mois ou plus après le dernier jour du traitement précédent* et
- c) Diagnostic d'un épisode subséquent de TB qui répond à la définition de cas de TB active.

**Cas de
tuberculose**

Cas de maladie défini au Canada comme étant causé par le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (c.-à-d. *M. tuberculosis* [y compris la sous-espèce *M. canetti*], *M. bovis* [à l'exclusion de la souche BCG], *M. africanum*, *M. caprae*, *M. microti* ou *M. pinnipedii*).

Cas index

Premier cas ou cas initial à partir duquel débute le processus de recherche des **contacts**.

Cas source

Personne à l'origine de l'infection du ou des cas secondaires ou des **contacts**. Le cas source correspond parfois mais pas toujours au **cas index**.

* Si moins de 6 mois se sont écoulés depuis le dernier jour du traitement précédent et si le cas n'a pas déjà été déclaré au Canada, on déclarera le cas comme un cas de retraitement. Si moins de 6 mois se sont écoulés depuis le dernier jour du traitement précédent et si le cas a déjà été déclaré au Canada, on ne déclarera pas le cas comme un cas de retraitement. On enverra à la fin du traitement une copie additionnelle du formulaire *Résultat du traitement d'un nouveau cas ou d'un cas de retraitement*.

† L'inactivité dans le cas de la tuberculose respiratoire est définie comme la présence de 3 frottis et cultures négatifs pour la TB avec des radiographies pulmonaires en série stables depuis 3 mois ou des radiographies pulmonaires en série stables depuis 6 mois une stabilité pendant 3 mois. L'inactivité dans le cas de la tuberculose non respiratoire doit être étayée par des preuves bactériologiques, radiographiques ou cliniques selon le siège de la maladie.

Chimiothérapie	Administration de médicaments pour traiter une tuberculose active .
Comité canadien de lutte antituberculeuse	Comité formé de représentants fédéraux, provinciaux, territoriaux et d'organisations non gouvernementales dans le domaine de la santé qui fournit des conseils scientifiques à l'Agence de la santé publique du Canada sur les stratégies antituberculeuses et les priorités pour le Canada en la matière et qui joue le rôle de forum où seront traitées les questions communes liées aux programmes provinciaux et territoriaux de lutte contre la tuberculose. Pour plus d'information, prière de consulter : http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose .
Contact	Personne identifiée comme ayant été en contact avec un cas de tuberculose active . Le degré de contact peut habituellement être précisé de la façon suivante : contact familial étroit, contact non familial étroit, contact occasionnel et contact communautaire. La proximité et la durée du contact sont généralement un indicateur du risque d'acquisition de l'infection.
Contagieuse	Se dit d'une infection qui peut être transmise à d'autres par des aérosols infectieux produits par le patient. Les patients souffrant d'une tuberculose laryngée et cavitaire à frottis positif sont habituellement les plus contagieux.
Déclaration non nominative	Système de déclaration des cas dans lequel aucun nom ni renseignement permettant d'identifier le patient n'est fourni aux autorités sanitaires lorsque les données sur la tuberculose sont communiquées.
Défaut d'observance	Cas où le traitement a été interrompu pendant au moins 2 mois consécutifs.
Échec thérapeutique (tuberculose active)	Cas dont une culture d'expectoration est positive 4 mois ou plus après le début du traitement ou dont deux cultures d'expectorations effectuées dans des mois différents au cours des 3 derniers mois sont positives, même si la culture finale est négative. Pour la TB-MR (résistance au moins à la rifampicine et à l'isoniazide), le traitement sera considéré comme un échec si

- deux cultures ou plus sur cinq effectuées au cours des 12 derniers mois sont positives; ou
- une des trois cultures finales est positive; ou
- on a pris la décision clinique d'interrompre tôt le traitement à cause d'une mauvaise réponse ou d'événements indésirables.

Éclosion

Les Centers for Disease Control and Prevention aux É.-U. ont récemment proposé la définition de travail suivante pour une éclosion aux fins de la planification des enquêtes : [TRADUCTION]

- « Au cours (et par suite) d'une recherche des contacts, deux contacts ou plus sont identifiés comme étant atteints de TB active, peu importe le degré de priorité (pour la recherche des contacts) qu'on leur a assigné; ou
- deux cas ou plus survenus à 1 an ou moins d'intervalle sont reliés entre eux et le lien est établi en dehors d'une recherche des contacts (p. ex. deux patients qui ont reçu un diagnostic de TB en dehors d'une recherche des contacts travaillent dans le même bureau, et seulement un, ou aucun des deux, était énuméré parmi les contacts de l'autre). Le lien entre les cas devrait être confirmé par le génotypage si l'on dispose d'isolats ».

Effet de rappel

Réaction initiale négative au **test cutané à la tuberculine (TCT)** suivie d'une réaction positive quand le test est répété entre 1 semaine et 1 an plus tard. Ce phénomène se produit souvent de nombreuses années après une **infection tuberculeuse**, le plus souvent chez les personnes âgées. La réaction négative initiale est due au fait que le système immunitaire du sujet n'a pas de mémoire immunologique de l'infection ancienne. Pour éviter de confondre une réponse positive à la tuberculine et un **virage tuberculinique**, en particulier lorsqu'on prévoit des tests cutanés en série, on recommande de pratiquer un **test cutané en deux étapes**.

Élimination

Élimination de la tuberculose comme problème mondial de santé publique, qui est défini par le Partenariat Halte à la tuberculose (voir <http://www.stoptb.org/globalplan/>) comme le résultat obtenu lorsque l'incidence de la tuberculose active est inférieure à 1 cas pour 1 million d'habitants.

Épreuve de Mantoux	Terme technique utilisé pour décrire l'injection de 5 unités de tuberculine PPD dans l'avant-bras. C'est la technique recommandée pour administrer le test cutané à la tuberculine .
Frottis	Technique de laboratoire utilisée pour préparer un échantillon afin de pouvoir visualiser les bacilles au microscope. Les résultats des frottis d'expectorations effectués pour la recherche de bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR) sont habituellement exprimés en nombres de BAAR par champ au fort grossissement ou encore sont gradués selon une échelle allant de l'absence de BAAR à 4+ BAAR. La quantité de micro-organismes colorés est associée au degré de contagiosité.
Guérison (tuberculose active)	Obtention de résultats négatifs à la culture à la fin du traitement. Dans le cas de la TB multirésistante (résistante au moins à la rifampicine et à l'isoniazide), se dit d'un patient dont la culture a toujours été négative (au moins cinq résultats) au cours des 12 derniers mois du traitement. Si une culture seulement a été positive sans manifestation clinique de détérioration, un patient peut être considéré guéri à la condition que la culture positive soit suivie d'au moins trois cultures négatives consécutives effectuées à au moins 30 jours d'intervalle.
Hypersensibilité retardée (HR)	Réaction inflammatoire à médiation cellulaire à un antigène qui est reconnu par le système immunitaire, en général parce que le patient a déjà été exposé au même antigène ou à des antigènes similaires. Les réactions à médiation cellulaire sont à distinguer des réactions à un anticorps (ou à médiation humorale). L'HR atteint habituellement son point culminant 48 à 72 heures après l'exposition à l'antigène.
Incidence	Nombre de nouveaux cas d'une maladie donnée survenant au cours d'une période déterminée.
Incitatif	Cadeau donné aux patients pour les encourager ou pour souligner leur observance du traitement.
Indien inscrit	Personne enregistrée comme Indien auprès du gouvernement fédéral, aux termes de la <i>Loi sur les Indiens</i> . Les Indiens inscrits sont également appelés Indiens enregistrés.

Induration	Tuméfaction des tissus mous qui est mesurée lorsqu'on détermine la réponse au test cutané à la tuberculine qui utilise la tuberculine dérivée de protéines purifiées (PPD). Elle doit être distinguée de l'érythème, qui n'est pas ce qu'il faut mesurer.
Infection tuberculeuse latente (ITL)	Présence d'une infection latente ou quiescente par <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sans signe clinique de maladie active . Chez le sujet immunocompétent, le risque à vie de progression de l'infection à la maladie active (réactivation) est habituellement de l'ordre de 10 %. Les sujets qu'on pense porteurs d'une ITL sont par définition non contagieux. Selon leurs contacts antérieurs, leur âge, les résultats de leur radiographie pulmonaire et leurs problèmes de santé connexes, ils peuvent être des candidats au traitement de l'infection tuberculeuse latente .
Intradermique	Se dit d'une méthode d'injection d'antigène PPD pour le test de Mantoux ou l'administration du vaccin BCG .
Inuit	Peuple autochtone du Nord du Canada, qui vit principalement au Nunavut, dans les Territoires du Nord-Ouest, dans le Nunavik, dans le Nord du Québec et le Nord du Labrador. Le terme signifie « peuple » en langue inuite – l'inuktitut.
Isolement respiratoire	Procédure par laquelle on isole un patient atteint ou soupçonné d'être atteint d'une tuberculose active dans le but de prévenir la transmission de la maladie à d'autres personnes. Dans la plupart des établissements, l'isolement respiratoire combine une augmentation de la ventilation (p. ex. de la chambre occupée par le patient) et l'utilisation par les employés ou les visiteurs de matériel de protection individuelle (respirateurs qui filtrent 95 % des particules de 1 micron ou plus et qui ont un taux de fuite de moins de 10 %).
Maladie active	Voir tuberculose active .
Maladie avec culture positive	Isolement du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (à l'exclusion de la souche BCG) dans les expectorations, les sécrétions corporelles ou les tissus.

Mesure facilitatrice	Moyen pratique utilisé pour faciliter l' observance par le patient (p. ex. du traitement ou des rendez-vous à la clinique).
Métis	Personne d'ascendance à la fois autochtone et européenne qui s'identifie comme Métis et qui n'est pas membre des Premières nations , ni un Inuit ni un non-Autochtone.
MGIT	<i>Mycobacteria growth indicator tube</i> . Système non radiométrique de culture en milieu liquide. La détection de la croissance est rendue possible par l'apparition d'une fluorescence mesurable par suite de la consommation d'oxygène.
Mycobactéries non tuberculeuses (MNT)	Toutes les espèces de mycobactérie sauf celles qui causent la tuberculose (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> [y compris la sous-espèce <i>M. canetti</i>], <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> , <i>M. caprae</i> , <i>M. microti</i> et <i>M. pinnipedii</i>) et celles qui causent la lèpre (<i>M. leprae</i>).
Nouveau cas actif de tuberculose	Cas pour lequel on ne dispose d'aucune preuve accompagnée de pièces justificatives d'un épisode de tuberculose active antérieure à l'épisode en cours.
Observance	Terme qui désigne l'aptitude du patient et du soignant à suivre les lignes directrices du traitement de façon appropriée. Il renvoie le plus souvent à l'adhésion stricte du patient à la chimiothérapie antituberculeuse ou au traitement préventif.
Pays à forte incidence de tuberculose	Pays qui, selon l'estimation de l'Organisation mondiale de la santé, ont un taux de tuberculose pulmonaire à frottis positif (moyenne sur 3 ans) de 15 cas pour 100 000 ou plus. La moyenne mobile sur 3 ans est utilisée pour tenir compte de l'instabilité des taux dans certains pays. On utilise les taux estimatifs de tuberculose pulmonaire à frottis positif plutôt que les taux d' incidence déclarés du pays, car ils tiennent compte de la sous-déclaration des cas et indiquent mieux le risque actuel d'infection associé à la résidence ou au séjour prolongé dans le pays/territoire. Pour avoir un aperçu des taux actuels d'incidence à l'échelle internationale, prière de consulter : http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose .

Pays/territoire désigné	Conformément à l'alinéa 5.30(1)c) du <i>Règlement sur l'immigration et la protection des réfugiés</i> , toute personne qui demande à entrer au Canada pour une période de plus de 6 mois et qui a résidé ou séjourné dans l'un des pays/territoires désignés pendant une période de 6 mois consécutifs au cours de l'année précédant sa demande doit subir l'examen médical réglementaire de l'Immigration. La désignation d'un pays/territoire est surtout fondée sur les taux internationaux d'incidence de la tuberculose publiés par l'Agence de la santé publique du Canada (voir http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose).
Pleurésie de la primo-infection tuberculeuse progressive	État morbide qui se caractérise par une pleurite et un épanchement pleural, habituellement chez un adolescent ou un jeune adulte, mais éventuellement dans n'importe quel groupe d'âge, découlant d'une infection récente (dans les 24 mois précédents) par le complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (code de la CIM-9 010.1; codes de la CIM-10 15.7 et 16.7). Ce diagnostic exclut la pleurésie tuberculeuse non primaire qui a été contractée plus de 24 mois avant le diagnostic (code de la CIM-0 012.0 et codes de la CIM-10 A15.6 et 16.5). Lorsqu'on pense que la tuberculose s'est développée ailleurs, p. ex. atteinte du SNC ou forme disséminée/miliaire, à la suite d'une infection récente (au cours des 24 mois précédents), elle doit être désignée et signalée comme une tuberculose des méninges ou une tuberculose miliaire.
Positif pour le bacille (la bactérie)	Se dit d'un échantillon qui est positif au frottis de détection de bacilles acido-alcool-résistants ou à la culture, le complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> étant l'espèce isolée dans la culture.
Premières nations	Terme qui englobe les Indiens « inscrits » et « non inscrits » au Canada. Les Indiens inscrits sont enregistrés comme Indiens auprès du gouvernement fédéral, aux termes de la Loi sur les Indiens.
Prévalence	Nombre de personnes atteintes de la maladie qui sont vivantes au cours d'une période déterminée.

Primo-infection tuberculeuse de l'appareil respiratoire	Survient habituellement, mais pas toujours, chez un enfant et est due à une infection par le complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> contractée dans les 24 mois précédents. Elle englobe la tuberculose pulmonaire (parenchyme pulmonaire) de même que la tuberculose des ganglions lymphatiques endothoraciques, du larynx, de la trachée, des bronches ou du rhinopharynx (codes de la CIM-9 010, 010.0, 010.8, 010.9; codes de la CIM-10 A15.7 et 16.7). Ce diagnostic exclut la pleurésie de la primo-infection tuberculeuse progressive (voir ci-dessus).
Primo-infection tuberculeuse	Inclut la primo-infection tuberculeuse de l'appareil respiratoire et la pleurésie de la primo-infection tuberculeuse progressive (codes de la CIM-9 010-010.9; codes de la CIM-10 A15.7 et 16.7).
Prise en charge des cas	Terme qui englobe tous les aspects du diagnostic et de la mise en route du traitement d'un cas de tuberculose active , y compris l'achèvement d'un traitement adéquat.
Prophylaxie sous observation directe (POD)	Processus suivant lequel l'ingestion de chaque dose de médicament prescrit pour le traitement d'une infection tuberculeuse latente est observée directement par un travailleur de la santé ou une personne qui distribue le médicament, ce qui contribue à obtenir des taux plus élevés d'achèvement du traitement. La POD est également appelée traitement préventif sous observation directe (TPOD).
Réactivation	Apparition d'une maladie active après une période d' infection tuberculeuse latente
Registre	Collecte systématique des données sur tous les cas de tuberculose active dans une province ou un territoire donné, pour permettre la prise en charge efficace des cas et la collecte de données épidémiologiques.
Renouvellements d'air à l'heure (RAH)	Nombre de changements d'air par heure dans une pièce; un renouvellement d'air étant un volume d'air équivalent au volume de la pièce.

Résistance aux médicaments ou pharmacorésistance	Se dit d'une souche de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> qui est résistante à un ou plusieurs des quatre anti-tuberculeux majeurs : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide ou éthambutol. La streptomycine n'est plus considérée comme un antituberculeux majeur au Canada.
Sonde d'ADN	Technique de diagnostic moléculaire qui permet d'identifier en quelques heures l'espèce d'un micro-organisme qui s'est développé dans un milieu de culture.
TAAN	Tests d'amplification des acides nucléiques. Nouveaux tests de diagnostic moléculaire visant à accroître la sensibilité de façon à pouvoir détecter de très petits nombres de micro-organismes, soit par une augmentation de la quantité de leurs acides nucléiques, soit par une augmentation du signal de la sonde. Bien que ces tests soient très spécifiques, ils n'ont pas encore la sensibilité nécessaire pour remplacer la culture .
Test cutané à la tuberculine (TCT)	Test cutané qui permet d'identifier si une personne présente une réaction d' hypersensibilité retardée aux antigènes tuberculiques.
Test de libération d'interféron-gamma (TLIG)	Tests <i>in vitro</i> basés sur les lymphocytes T qui mesurent la production d'interféron-gamma (IFN- γ) et qui ont été mis au point pour le diagnostic de l' infection tuberculeuse latente (ITL). Ces tests reposent sur le principe que les lymphocytes T déjà sensibilisés aux antigènes de la tuberculose produisent de fortes concentrations d'IFN- γ lorsqu'ils sont réexposés aux mêmes antigènes mycobactériens. Deux types différents de TLIG sont actuellement homologués au Canada et peuvent constituer des solutions de rechange au test cutané à la tuberculine (TCT). Il s'agit des tests Quantiferon ^{MD} -TB Gold In-Tube (Cellistis Limited, Carnegie, Victoria, Australie) et le test T-SPOT. <i>TB</i> ^{MD} (Oxford Immunotec, Oxford, R.-U.).
Thérapie intermittente	Thérapie administrée 2 à 3 fois par semaine. Cette thérapie devrait toujours être administrée sous observation directe et être entièrement surveillée; elle est habituellement réservée pour la période qui fait suite à la phase initiale de traitement quotidien intensif.

Thérapie sous observation directe (TOD)	Processus suivant lequel l'ingestion de chaque dose de médicament prescrit pour le traitement d'une tuberculose active est observée directement par un travailleur de la santé ou une personne qui distribue le médicament, ce qui contribue à obtenir des taux plus élevés d'achèvement du traitement. La TOD peut être répartie entre trois sous-classes : modifiée, standard ou améliorée. La TOD modifiée s'entend d'une TOD administrée pendant une partie de la période de traitement seulement, habituellement durant la phase initiale, suivie d'une auto-médication durant la phase de continuation. La TOD standard désigne la TOD administrée tout au long de la phase initiale et de la phase de continuation. Une TOD améliorée est administrée pendant les deux phases mais comprend également des incitatifs et des mesures facilitatrices .
Traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL)	Administration d'un traitement préventif , habituellement sous forme d'isoniazide, à des personnes infectées par <i>M. tuberculosis</i> qui ne souffrent pas de la maladie active . On utilise également le terme chimio prophylaxie pour décrire ce traitement.
Traitement préventif	Voir traitement de l'ITL .
Traitement terminé (tuberculose active)	Traitement mené à terme sans qu'une culture ne soit effectuée à la fin du traitement; le cas ne répond donc pas au critère de guérison ni d'échec thérapeutique.
Transféré dans un nouveau pays—résultat du traitement inconnu	Patient qui a été transféré dans une unité d'enregistrement et de déclaration à l'extérieur du Canada et dont on ne connaît pas le résultat du traitement.
Tuberculine dérivée de protéines purifiées (<i>purified protein derivative</i> [PPD])	Préparation de tuberculine purifiée que l'on a standardisée dans le passé. Le test tuberculinique habituel utilise 0,1 mL de PPD bioéquivalent à la dose de 5 unités de tuberculine (UT).

Tuberculose active	Terme désignant la présence d'une tuberculose active en cours, le plus souvent sur la foi d'un résultat bactériologique positif, mais dans environ 15 à 25 % des cas, le diagnostic repose sur des signes cliniques et/ou radiologiques et/ou sur des signes anatomopathologiques de même que sur la réponse au traitement.
Tuberculose cavitaire	Diagnostic radiologique ou anatomopathologique se rapportant à des signes de destruction du tissu pulmonaire, p. ex. des signes radiologiques ou anatomopathologiques de cavités ou de zones kystiques qui communiquent avec une bronche. Les cavités abritent généralement un grand nombre de bacilles et c'est pourquoi les patients atteints d'une tuberculose cavitaire sont habituellement très contagieux.
Tuberculose multirésistante (TB-MR)	Tuberculose causée par des bacilles résistants à l'isoniazide et à la rifampicine et qui est résistante ou non à d'autres antituberculeux majeurs ou mineurs.
Tuberculose pulmonaire	Au Canada, la tuberculose pulmonaire englobe la tuberculose du poumon et des voies aériennes de conduction, qui comprend la fibrose tuberculeuse du poumon, la bronchectasie tuberculeuse, la pneumonie tuberculeuse, le pneumothorax tuberculeux, la tuberculose trachéale ou bronchique isolée et la laryngite tuberculeuse (codes de la CIM-9 011-011.9, 012.2, 012.3; codes de la CIM-10 A15.0-A15.3, A15.5, A15.9, A16.0-A16.2, A16.4, A16.9).
Tuberculose respiratoire	Elle comprend la primo-infection tuberculeuse (qui inclut la primo-infection tuberculeuse de l'appareil respiratoire et la pleurésie de la primo-infection tuberculeuse progressive), la tuberculose pulmonaire , la pleurésie tuberculeuse (non primaire) et la tuberculose des ganglions endothoraciques, du médiastin, du rhinopharynx, du nez (cloison) et des sinus de la face (codes de la CIM-9 010-012 sauf 010.1; codes de la CIM-10 A15-16 sauf 15.7 et 16.7).
Tuberculose ultrarésistante (TB-UR)	Tuberculose causée par des bacilles qui sont résistants au moins à l'isoniazide et à la rifampicine parmi les antituberculeux majeurs , en plus d'être résistants à au moins une des fluoroquinolones et à au moins un des trois antituberculeux mineurs injectables (capréomycine, kanamycine et amikacine).

Virage

Changement dans le résultat d'un test de détection de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* qui est interprété comme un passage d'un état non infecté à un état infecté. Un virage du **test cutané à la tuberculine** (TCT) est défini comme une induration de 10 mm ou plus lorsqu'un test précédent a provoqué une réaction inférieure à 5 mm. Si le résultat antérieur se situe entre 5 et 9 mm, deux critères sont appliqués :

1. Augmentation de 6 mm ou plus – il s'agit d'un critère plus sensible, qui est proposé dans le cas des sujets immunodéprimés qui courent un risque accru de développer la maladie ou encore dans le cas d'une éclosion.
2. Augmentation de 10 mm ou plus – il s'agit d'un critère moins sensible, mais plus spécifique. En général, plus l'augmentation est importante, plus il est probable qu'elle soit attribuable à un virage réel.

Tests de libération d'interféron-gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)
Le Comité canadien de lutte antituberculeuse^{*†}

Préambule

Le Comité canadien de lutte antituberculeuse (CCLA) donne à l'Agence de santé publique du Canada (ASPC) des conseils constants, à jour et fondés sur des données scientifiques en ce qui concerne les stratégies et les priorités canadiennes en matière de prévention et de lutte contre la tuberculose au pays. L'ASPC reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques et la pratique médicale les plus récentes. Elle diffuse ce document à des fins d'information aux intervenants en médecine et en santé publique qui cherchent à prévenir et à contrer la tuberculose.

Les personnes qui administrent ou utilisent des médicaments, des vaccins ou d'autres produits devraient bien connaître la monographie des produits ainsi que toute autre norme ou instruction approuvée concernant leur usage. Les recommandations relatives à l'usage des produits et les autres renseignements présentés ici peuvent différer de ceux figurant dans les monographies ou dans toute autre norme ou instruction approuvée pertinente qui a été établie par les fabricants autorisés. Rappelons que les fabricants font approuver leurs produits et démontrent l'innocuité et l'efficacité de ces derniers uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie ou à toute norme ou instruction approuvée semblable.

* **Membres :** D^r R. Long (président); D^{re} H. Akwar, D^r A. Al-Azem, M^{me} C. Case, D^r E. Ellis (secrétaire exécutif), D^r K. Elwood, D^r B. Graham, M^{me} C. Hemsley, D^r V. Hoepfner, D^r A. Kabani, D^r M. Lem, M^{me} J. Marshall, D^{re} P. Orr, M^{me} E. Randell, D^r P. Rivest, M^{me} S. Sarjesh, D^{re} L. Scott, D^{re} F. Stratton, D^r L. Sweet, D^{re} W. Wobeser et M^{me} J. Wolfe.

† La présente déclaration a été rédigée par les D^{rs} M. Gardam, D. Kunimoto, R. Long, D. Menzies et M. Pai (le travail de secrétariat ayant été assuré par le D^r R. Stirling). Elle a été approuvée par le Comité canadien de lutte antituberculeuse.

Les recommandations qui suivent sont basées en général sur un survol de la littérature et sur l'opinion d'experts en date d'octobre 2006. Comme des études sur les tests de libération d'interféron- γ ne cessent d'être publiées, c'est un domaine qui évolue rapidement. La présente déclaration du Comité consultatif sera donc périodiquement mise à jour au besoin. Les déclarations mises à jour, de même qu'une liste des études citées regroupées par catégorie, seront affichées sur le site Web de l'Agence de santé publique du Canada à l'adresse <<http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>>.

Introduction

Des tests *in vitro* utilisant des lymphocytes T pour mesurer la production d'interféron- γ (IFN- γ) ont été mis au point récemment pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Ces tests reposent sur le principe suivant lequel les lymphocytes T préalablement sensibilisés à des antigènes tuberculeux produisent des concentrations élevées d'IFN- γ lorsqu'ils sont réexposés aux mêmes antigènes mycobactériens¹. Pour le moment, deux types différents de tests de libération d'IFN-gamma (TLIG) sont homologués au Canada et offrent des solutions de rechange possibles au test cutané à la tuberculine (TCT). Il s'agit du test QuantiFERON^{MD}-TB Gold In-Tube (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australie) et du T-SPOT.TB^{MD} (Oxford Immunotec, Oxford, R.U.).

Le premier TLIG commercial a été le QuantiFERON^{MD}-TB, et ce test utilisait comme antigène stimulant un dérivé de protéines purifiées (PPD). Il a été remplacé par le QuantiFERON^{MD}-TB Gold (QFT-G) qui utilise des antigènes spécifiques de la TB. Le test T-SPOT.TB, le premier TLIG homologué au Canada, a également reçu le marquage CE; cette condition exigée pour mettre en marché un produit au sein de l'Union européenne (UE) indique que le produit respecte les exigences applicables des directives de l'UE. En janvier 2007, le T-SPOT.TB n'avait pas encore été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Comme ces tests évoluent rapidement et qu'il existe des variations dans les valeurs limites et les techniques employées, il importe de noter que la présente déclaration se fonde sur les études publiées concernant les tests QFT-G et QFT-G In-Tube, et les versions expérimentales et commerciales du test T-SPOT.TB.

Les TLIG plus récents utilisent des protéines spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* codées par des gènes situés à l'intérieur du segment appelé région de différence 1 (RD-1) du génome de *M. tuberculosis*. On ne retrouve pas ces antigènes dans le vaccin BCG (Bacille de Calmette-Guérin) ni dans de nombreuses espèces de mycobactéries non tuberculeuses (MNT)¹. Les antigènes immunogènes codés à l'intérieur de la RD-1 de *M. tuberculosis* sont présents dans *M. leprae*, le type sauvage de *M. bovis* et certaines des MNT (notamment *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai* et *M. flavescens*). En théorie, la présence de ces espèces chez un hôte pourrait entraîner une réaction faussement positive à un TLIG. Bien que *M. leprae* et *M. bovis* soient des espèces peu répandues au Canada, et ne risquent pas ainsi de causer de réactions croisées, les MNT, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai* et *M. flavescens* (énumérées dans l'ordre approximatif de leur fréquence au Canada) ne sont pas aussi rares. Pour chaque

10 isolats de *M. tuberculosis*, jusqu'à 1 ou 2 isolats de ces espèces sont cultivés (Laboratoire national de microbiologie, Agence de santé publique du Canada, communication personnelle).

En 2005, les US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont recommandé que la version du test QFT-G approuvée par la FDA américaine puisse être utilisée au lieu du TCT pour toutes les indications, y compris les recherches de contacts, l'évaluation des immigrants et les tests en série effectués chez les travailleurs de la santé². En 2006, les lignes directrices pour la TB du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) au R.-U. recommandaient l'adoption d'une approche hybride en deux étapes pour le diagnostic de l'ITL : un dépistage initial au moyen du TCT et un TLIG subséquent, si possible, chez ceux qui étaient positifs au TCT (ou chez lesquels le TCT peut ne pas donner des résultats fiables) afin de confirmer les résultats du TCT³.

Description des tests

QuantiFERON-TB Gold In-Tube

Le test QFT-G se présente sous deux formes, une plaque de culture à 24 puits (approuvée par la FDA américaine et actuellement utilisée aux États-Unis) et un nouveau format simplifié *In-Tube* pas encore approuvé par la FDA américaine, mais disponible dans d'autres pays que les États-Unis). Au Canada, seul le test QFT-G In-Tube est offert. Ce dernier utilise des peptides de la cible antigénique sécrétés précocement de 6 kDa (ESAT-6), la protéine 10 du filtrat de culture (CFP-10) et une portion de TB7.7. Dans ce test, un millilitre (1 mL) de sang est versé dans chacun des trois tubes : un témoin négatif, un témoin positif qui renferme un agent mitogène et un tube qui contient les antigènes de la RD-1 spécifiques de *M. tuberculosis* CFP-10, ESAT 6 et TB7.7. Le plus tôt possible, soit dans les 16 heures suivant le prélèvement, les tubes sont incubés pendant 16 à 24 heures à 37 °C puis sont centrifugés. Le plasma est retiré et un dosage de l'IFN- γ est effectué par une méthode immunoenzymatique (ELISA). Le plasma est stable jusqu'à 4 semaines à 4 °C ou peut être congelé à -20 °C pendant 3 mois. À l'aide du logiciel fourni avec la trousse commerciale, on utilise les résultats du dosage ELISA pour calculer la quantité d'IFN- γ en unités internationales par millilitre. Après prise en compte des valeurs pour le témoin négatif, une valeur $\geq 0,35$ UI/mL pour l'IFN- γ est considérée positive.

T-SPOT. TB

Le T-SPOT.TB est un test diagnostique *in vitro* qui mesure la quantité d'IFN- γ libérée après l'exposition des lymphocytes T à l'ESAT-6 et à la CFP-10. Ce test est offert en deux formats – une plaque contenant 96 puits (T-SPOT.TB 96) ou une bande de huit puits (T-SPOT.TB 8). Dans ce test, 8 mL de sang est recueilli dans des tubes de préparation cellulaire renfermant du citrate de sodium. Après avoir isolé et lavé des cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP), on ajoute $2,5 \times 10^5$ cellules viables à chacun des quatre puits des microplaques : un témoin négatif (nul), un témoin positif et deux puits pour le

sang testé du patient (contenant l'ESAT-6 et la CFP-10 respectivement). Le T-SPOT.TB comporte une période d'incubation des CMSP avec des antigènes de *M. tuberculosis* et mesure le nombre de lymphocytes T produisant de l'IFN- γ à l'aide d'un test ELISPOT (*enzyme linked immunospot*). On interprète le résultat du test en comparant le nombre de spots produits dans les puits contenant le sang du patient avec celui dans les puits du témoin négatif et du témoin positif correspondants. C'est le nombre de spots produits dans le puits du témoin négatif qui détermine ce qui est considéré comme un résultat positif. Il convient de consulter la notice ou le site Web du fabricant pour obtenir plus d'information sur l'interprétation du test.

Utilisation des tests de libération d'interféron- γ dans divers groupes

Les indications précises pour l'utilisation et l'interprétation des résultats des TLIG n'ont pas encore été établies. Les sections qui suivent visent à fournir des conseils sur l'utilisation et l'interprétation de ces tests dans divers groupes et milieux cliniques.

1. Tests en série

Très peu d'études ont été publiées sur les résultats des TLIG en série. Plusieurs études de petite envergure ont examiné les résultats de TLIG répétés chez les patients qui suivaient un traitement contre la TB active⁴⁻⁹ ou l'ITT^{10,11}. Ces résultats sont contradictoires – dans certaines études, les réponses au TLIG ont augmenté^{5,6}; dans d'autres, elles ont diminué^{4,7,8} ou aucun changement n'a été observé après le traitement^{10,11}. On ne peut donc tirer aucune conclusion claire de ces études longitudinales. En outre, l'effet du traitement ne pouvait être distingué de la variabilité biologique ou due au hasard. La seule étude publiée sur les TLIG en série chez des personnes non traitées mais exposées a été effectuée chez des travailleurs de la santé en Inde¹². Dans cette étude, des virages, des négativations et des variations non spécifiques sont survenus lors de tests en série au moyen de QuantiFERON-TB Gold In-Tube, comme c'est le cas avec le TCT. Pour interpréter de façon utile les résultats de TLIG répétés, d'autres études doivent être menées pour déterminer les seuils optimaux permettant de distinguer les infections nouvelles (c.-à-d. les virages) des variations non spécifiques.

Recommandation :

- ▶ On ne dispose pas de suffisamment de données provenant d'études publiées pour recommander la réalisation de TLIG en série dans les populations exposées à la tuberculose, comme les travailleurs de la santé ou les employés et détenus des centres correctionnels. Le dépistage sérié de l'ITT devrait continuer d'être effectué à l'aide du TCT, tel que recommandé dans les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*¹³.

2. Diagnostic de l'ITL chez les enfants

Il est particulièrement difficile d'évaluer les nouveaux tests pour le diagnostic de l'ITL chez les enfants à cause de l'absence de norme de référence, même chez les patients atteints de la maladie active. De même, presque tous les cas diagnostiqués d'ITL sont traités parce qu'ils risquent davantage de développer la maladie. Les études effectuées jusqu'à maintenant chez les enfants ont porté sur des sujets souffrant de différents problèmes de santé qui ont subi différents tests à la tuberculine et TLIG¹⁴⁻²¹. Dans deux études, provenant de pays où l'incidence de la TB est élevée, une proportion égale de sujets était positive au TCT et aux TLIG^{14,17}, alors que dans deux études, les TLIG donnaient plus fréquemment des résultats positifs^{20,21}. Dans une étude, la proportion de sujets positifs n'a pas été signalée¹⁸, et dans trois études le TCT était plus souvent positif – différence qui n'a pas été expliquée dans deux études^{16,19}, mais qui a été associée au BCG dans la troisième¹⁵. Dans quatre études, les résultats au QFT étaient indéterminés chez 32 %¹⁸, 17 %¹⁶ et 0 %^{17,19} des sujets; ces différences dans la performance du test n'ont pas non plus été expliquées. Les méthodes utilisées et les résultats étant hétérogènes, on ne peut tirer aucune conclusion valable. On ne peut même pas dire si les TLIG sont équivalents, meilleurs ou pires que le TCT dans cette population. Pour le moment, la solution la plus prudente consiste donc à attendre la publication d'autres évaluations des TLIG chez les enfants, car c'est un domaine très actif de recherche.

Recommandation :

- ▶ L'utilisation des TLIG n'est pas recommandée chez les enfants, tant qu'on ne disposera pas de données publiées qui démontrent systématiquement l'utilité et l'exactitude de ces tests chez les enfants.

3. Dépistage chez les immigrants

Dans des déclarations déjà publiées, la Société canadienne de thoracologie n'a pas recommandé d'effectuer un dépistage systématique ou de masse de l'ITL chez les nouveaux immigrants à l'aide du TCT²². La grande majorité des cas diagnostiqués d'ITL courent un faible risque de développer la maladie, ce qui fait que cette stratégie de prévention de la TB est beaucoup moins rentable que d'autres stratégies, telles que la recherche des contacts²³. En outre, dans des rapports publiés sur des programmes de dépistage à grande échelle, l'impact général de ces programmes était faible parce qu'une grande partie des patients et des soignants ne suivaient pas les recommandations relatives au dépistage, au suivi et au traitement de l'ITL²³⁻²⁸. Selon les données limitées publiées sur l'utilisation pratique de ces tests dans le cadre de programmes de dépistage systématique, il semble que l'utilisation des nouveaux TLIG n'améliorera pas grandement l'efficacité des programmes²⁹.

En revanche, parce que les personnes nées à l'étranger affichent un plus haut taux de prévalence de l'ITL, elles **DEVRAIENT** être ciblées pour le

dépistage de l'ITL si elles souffrent de problèmes de santé qui accroissent le risque de réactivation de l'ITL^{30,31}, notamment les suivants¹³ :

- infection à VIH
- transplantation (problèmes liés au traitement immunosuppresseur)
- silicose
- insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse
- carcinome de la tête et du cou
- infection tuberculeuse récente (≤ 2 ans)
- anomalies à la radiographie pulmonaire – maladie fibronodulaire ou granulome
- traitement par des glucocorticoïdes
- traitement par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF)-alpha
- diabète sucré (tous les types)
- insuffisance pondérale (aux fins de la TB, indice de masse corporelle < 20 pour la plupart des personnes)
- usage de la cigarette
- enfants de moins de 15 ans qui ont vécu dans un pays où l'incidence de la TB est élevée et ont immigré au cours des 2 dernières années
- personnes âgées de 15 ans et plus qui ont vécu dans un pays où l'incidence de la TB est élevée, ont immigré au cours des 2 dernières années et ont soit vécu, soit été en contact avec un cas de TB ou courent un grand risque de développer une TB active.

Nota : Un pays est considéré comme présentant une incidence élevée de TB si le taux d'incidence de la TB pulmonaire à frottis positif estimé par l'Organisation mondiale de la santé est de 15/100 000 ou plus (moyenne sur 3 ans). Pour voir les taux actuels, prière de consulter : <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>.

Recommandation :

- Le dépistage systématique ou de masse de l'ITL chez tous les immigrants – soit au moyen du TCT ou d'un TLIG – n'est PAS recommandé. On recommande cependant d'effectuer un dépistage ciblé de l'ITL après l'arrivée au Canada des personnes nées à l'étranger qui présentent des problèmes de santé pouvant accroître leur risque de réactivation de l'ITL. Il convient d'utiliser dans ces cas le TCT.

4. Contacts d'un cas de tuberculose infectieuse active

Sept rapports ont été publiés comparant les TLIG au TCT dans le cadre de la recherche de contacts³²⁻³⁸. Deux études ont évalué le QFT-G par rapport à une réaction au TCT de ≥ 10 mm comme résultat positif chez les contacts des cas de TB^{33,35}. Ces deux études semblent indiquer que les résultats du QFT-G étaient similaires à ceux du TCT chez les contacts non vaccinés par le BCG, mais qu'ils étaient davantage associés à une exposition que le TCT chez les contacts ayant reçu le BCG. Cinq études ont également

comparé les tests ELISPOT et le TCT chez les contacts^{32,34,36-38}. Une a eu recours au Heaf Test³³ et les quatre autres ont fait appel au test de Mantoux, deux utilisant une induration de ≥ 5 mm^{36,37} et deux une induration de ≥ 10 mm^{34,38} comme indication d'un résultat positif. En général le T-SPOT. TB était similaire au TCT chez les contacts, sa performance étant meilleure chez les personnes ayant reçu le BCG. Chez les non-vaccinés, les TLIG et le TCT semblaient donner les mêmes taux de positivité, bien qu'on ait observé des discordances. Chez les vaccinés, le nombre de résultats positifs dans le groupe faiblement exposé était beaucoup moins élevé avec les TLIG qu'avec le TCT. Cela concorde avec les résultats de nombreuses études qui montrent que les TLIG ont une plus grande spécificité.

Comme plusieurs études ont fait ressortir une discordance importante entre les résultats au TCT et aux TLIG (tant TCT+/TLIG- que l'inverse, TCT-/TLIG+) et comme on ne connaît pas les fondements biologiques de cette discordance, le recours aux TLIG devrait être dicté par le contexte clinique. Lorsque la probabilité d'infection avant le test est élevée, comme chez un contact étroit d'un cas actif de TB infectieuse, il importe de ne pas rater l'occasion d'identifier les personnes qui ont été infectées récemment. Dans ces constances, un TCT (ou le TCT et un TLIG) devrait être utilisé, et si **l'un ou l'autre** est positif, on devrait considérer que le contact souffre d'une ITL. Toutefois, dans le cas des contacts qui, avant le test, risquent peu d'avoir contracté une ITL et qui ne présentent aucun autre facteur de risque important de progression vers la maladie active s'ils sont infectés (prière de se reporter à la section précédente « Dépistage chez les immigrants » pour une description de ces facteurs de risque), un TLIG peut être combiné au TCT pour améliorer la spécificité du TCT. Lorsqu'il existe une raison connue pour qu'un contact obtienne un résultat faussement positif au TCT (p. ex. antécédents de vaccination par le BCG après la première année de vie), le résultat du TLIG peut être utilisé pour réduire la probabilité d'administrer un traitement de l'ITL à des personnes qui ont obtenu des résultats faussement positifs à des TCT.

Remarque concernant l'ordre d'administration des TCT et TLIG simultanés : Lorsqu'un TCT et un TLIG doivent être effectués en même temps, il importe de tenir compte de l'ordre dans lequel ils seront réalisés. Bien qu'une étude menée chez les humains ait montré qu'un TCT antérieur n'influaient pas sur les résultats subséquents d'un test ELISPOT³⁹, des études animales semblent indiquer que le TCT peut amplifier les résultats du dosage subséquent de l'IFN- γ ^{40,41}. Vu qu'on dispose de peu de données sur la question, il est recommandé que, dans la mesure du possible, le sang soit prélevé pour le TLIG avant le TCT ou le même jour. On évitera ainsi tout effet potentiel de la sensibilisation à la PPD sur les mesures subséquentes de l'IFN- γ .

Recommandations :

1. Les TLIG peuvent être utilisés comme tests de confirmation d'un TCT positif chez les contacts qui, après évaluation de la durée et du degré de contact avec un cas contagieux de TB active, semblent présenter avant le test une faible probabilité d'avoir contracté récemment une ITL et qui ne possèdent aucun autre facteur de risque élevé ou accru de progression vers la maladie active s'ils sont infectés¹³.
2. Dans le cas des contacts étroits ou des contacts qui présentent un risque élevé ou accru de progression vers la maladie active s'ils sont infectés, un TCT (ou un TCT de même qu'un TLIG) devrait être effectué, et si l'un ou l'autre de ces tests est positif, on devrait considérer que le contact souffre d'une ITL.
3. Si l'on utilise tant le TCT que le TLIG, il est recommandé de prélever le sang pour le TLIG avant l'administration du TCT ou le même jour.

5. Sujets immunodéprimés

On ne dispose que de données publiées limitées sur l'utilisation des TLIG dans des populations immunodéprimées. Deux études ont examiné la sensibilité du test T-SPOT.TB dans cette population^{42,43}. Dans une étude, le T-SPOT.TB détectait avec une grande sensibilité la TB active chez des Zambiens adultes infectés par le VIH et non infectés⁴². Les résultats du T-SPOT.TB, comparativement à ceux du TCT semblaient également indiquer que ce premier test avait une plus grande sensibilité que le TCT chez les sujets positifs pour le VIH. Dans une étude récente comparant la performance du T-SPOT.TB par rapport à celle du TCT et au diagnostic posé par un comité de médecins experts (qui incluait une enquête épidémiologique sur la TB, une radiographie pulmonaire et un TCT en deux étapes chez des patients souffrant d'insuffisance rénale terminale qui étaient hémodialysés), le T-SPOT.TB était plus étroitement corrélé que le TCT aux facteurs de risque connus de TB, comme une maladie active antérieure et une radiographie pulmonaire anormale⁴³.

Dans une étude portant sur 590 personnes positives pour le VIH, le QFT-G In-Tube a été utilisé pour détecter l'ITL⁴⁴ – mais n'a pas été comparé avec le TCT. En général, 4,6 % des personnes positives pour le VIH ont obtenu un résultat positif au TLIG, 78 % présentaient des facteurs de risque d'ITL. Seulement 20 sujets (3,4 %) dans la population étudiée ont obtenu des résultats indéterminés, les taux étant supérieurs chez ceux dont le nombre de CD₄ était < 100. Dans une deuxième étude⁴⁵, 318 patients hospitalisés ont subi un test QFT-G et un TCT. La concordance entre les résultats du QFT-G et du TCT était beaucoup plus faible chez les personnes ayant reçu le BCG. Le fait que le QFT-G ait donné un résultat indéterminé chez 68 personnes (21,4 %) était particulièrement préoccupant.

Recommandations :

1. Chez une personne immunodéprimée, le TCT devrait être effectué en premier pour détecter l'ITL. Si le TCT est positif, on devrait considérer que la personne souffre d'une ITL.
2. Toutefois, comme on sait que le TCT peut donner des résultats faussement négatifs chez les sujets immunodéprimés, un clinicien peut effectuer un TLIG s'il soupçonne toujours la possibilité d'une ITL chez une personne immunodéprimée qui a obtenu un résultat négatif au TCT initial. Si le résultat au TLIG est positif, la personne peut être considérée comme un cas d'ITL. Si le résultat au TLIG est indéterminé, le test devrait être répété pour exclure toute erreur de laboratoire. Si le résultat au test répété est également indéterminé, le clinicien devrait soupçonner une anergie et s'appuyer sur les antécédents de la personne, les caractéristiques cliniques et tout autre résultat de laboratoire pour prendre une décision quant à la probabilité d'une ITL. Si l'on accepte comme positifs les résultats obtenus à l'un ou l'autre test (TCT ou TLIG), on pourra détecter avec une plus grande sensibilité l'ITL chez les sujets immunodéprimés, ce qui semblerait être un objectif souhaitable. Dans une méta-analyse portant sur cinq essais randomisés menés dans des pays où l'incidence de la TB est élevée, l'isoniazide n'a cependant apporté aucun bienfait aux adultes infectés par le VIH qui étaient négatifs au TCT. Le clinicien doit donc soupeser, d'une part, l'avantage potentiel d'identifier un plus grand nombre de personnes ayant obtenu des résultats positifs et, d'autre part, l'absence de données démontrant que le traitement à l'isoniazide apporte des bienfaits à ces personnes.

6. Personnes « à faible risque » ayant obtenu un résultat positif au TCT

Les adultes (personnes > 14 ans) immunocompétents positifs au TCT qui courent un risque relativement faible d'infection tuberculeuse et de progression vers la maladie active s'ils sont infectés peuvent être adressés à un médecin ou à une clinique spécialisée en prévention de la TB où la possibilité d'un traitement de l'ITL sera examinée. Ce groupe comprend (i) les personnes qui ont obtenu un résultat positif au TCT lors d'un dépistage durant leurs études postsecondaires, mais qui n'ont aucun antécédent de contact avec la TB, aucun problème de santé susceptible d'accroître le risque de réactivation, et dont la radiographie pulmonaire est normale, et (ii) les immigrants issus de pays où l'incidence de la TB est élevée qui ont obtenu un résultat positif au TCT (voir la section « Dépistage chez les immigrants » pour une définition des pays où l'incidence de la TB est élevée) mais qui n'ont aucun problème de santé susceptible d'accroître le risque de réactivation et dont la radiographie pulmonaire est normale. Leurs TCT pourraient être faussement positifs à cause du vaccin BCG ou

d'une exposition à des mycobactéries non tuberculeuses. Un TLIG peut être effectué pour diagnostiquer avec une plus grande spécificité l'ITL et réduire la probabilité de traiter pour une ITL des personnes dont les résultats au TCT sont faussement positifs.

Recommandation :

- Un TLIG peut être effectué chez des adultes immunocompétents positifs au TCT qui courent un risque relativement faible d'infection tuberculeuse et de progression vers la maladie active s'ils sont infectés. Un traitement de l'ITL peut être envisagé si les personnes ont obtenu un résultat positif à un TLIG.

7. Diagnostic de la TB active

Il importe d'évaluer les TLIG chez les patients atteints de TB active pour deux raisons : (i) pour utiliser la TB active comme critère de substitution pour l'ITL (la plupart des études se classeraient dans cette catégorie); et (ii) pour déterminer si les TLIG faciliteraient le diagnostic de la TB active en soi. Ces deux approches comportent des limites. La première raison repose sur l'argument selon lequel toute personne qui présente une TB active doit souffrir d'une infection tuberculeuse – mais non latente. Du point de vue immunologique, une TB active se déclare lorsque la réponse immunitaire de l'hôte ne parvient pas à contenir l'infection latente; il est donc possible que la sensibilité avec laquelle les TLIG détectent la maladie active ne reflète pas leur sensibilité à l'égard de l'ITL. La deuxième raison s'appuie sur l'hypothèse qu'une preuve d'une infection tuberculeuse (c.-à.-d. un résultat positif à un TLIG) est utile pour diagnostiquer la maladie active. Ce n'est pas sûr, parce que les TLIG, comme le TCT, ne permettent pas de distinguer l'ITL de la maladie active et que la plupart des cas de TB active surviennent dans des populations où la prévalence de l'ITL est élevée.

Certains ont laissé entendre que les TLIG pourraient être utiles pour écarter la possibilité d'une TB active dans certaines populations (p. ex. enfants, sujets immunodéprimés) lorsque le diagnostic microbiologique est difficile à établir. Autrement dit, si un TLIG positif peut ne pas toujours indiquer la présence de la maladie active, un TLIG négatif peut révéler l'absence d'infection tuberculeuse et, partant, de la maladie. Pour que les TLIG puissent aider à exclure la maladie active, ils doivent être très sensibles chez les patients souffrant d'une TB active. Comme des études l'ont déjà montré^{46,47}, la sensibilité des TLIG pour la détection de la TB active est comparable à celle du TCT et, par extension, les deux tests ont une sensibilité sous-optimale chez les patients atteints d'une TB active. Cette observation rend compte de la diminution connue de la réponse immunitaire chez les cas de TB active au moment du diagnostic, en particulier si la maladie est plus avancée, si les patients souffrent de malnutrition ou sont âgés^{48,49}. Ainsi, un TLIG ou un TCT négatif ne peut à lui seul exclure un diagnostic de TB active².

Recommandation :

- Les TLIG ne sont pas recommandés pour le diagnostic de la TB active. Les cliniciens qui soignent des patients soupçonnés d'être atteints d'une TB active devraient suivre dans leur pratique les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*¹³ et les Standards internationaux pour le traitement de la TB⁵⁰, et utiliser l'examen microscopique et la culture des expectorations comme méthodes d'investigation chez les patients soupçonnés d'être atteints d'une TB active.

Interprétation des résultats chez les personnes qui ont subi et un TCT et un TLIG

Bien que les recommandations actuelles relativement à l'utilisation des TLIG soient limitées, comme nous l'avons vu, un TLIG peut avoir été effectué dans des situations non prévues dans les recommandations ci-dessus. Si un TLIG de même qu'un TCT ont été effectués et si le clinicien ne sait pas comment interpréter les résultats, voici la marche à suivre recommandée :

Risque de développer la maladie si la personne est infectée par *M. tuberculosis*

	Élevé			Faible		
	TLIG positif	TLIG négatif	TLIG indéterminé	TLIG positif	TLIG négatif	TLIG indéterminé
TCT positif	Envisager de traiter l'ITL			Envisager de traiter l'ITL	Le traitement de l'ITL n'est pas nécessaire	Répéter le TLIG ou fonder l'interprétation sur le résultat au TCT
TCT négatif	Envisager de traiter l'ITL	Le traitement de l'ITL n'est pas nécessaire si le sujet est immuno-compétent	Répéter le TLIG ou fonder l'interprétation sur le résultat au TCT	Consulter un spécialiste de la TB	Le traitement de l'ITL n'est pas nécessaire	

Déclaration de non-responsabilité : ce tableau est fourni dans le cadre de la présente déclaration et ne doit PAS être considéré comme un guide général pour la prise en charge de l'ITL. Pour des recommandations complètes sur la prise en charge de l'ITL, le lecteur est prié de consulter les chapitres 4 et 6 des Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse¹³.

Rentabilité des tests de libération d'interféron- γ

Pour le moment, seules quelques études comparatives ont été publiées sur la rentabilité des TLIG et du TCT⁵¹⁻⁵³. Des analyses disponibles ont montré que si les coûts unitaires des nouveaux TLIG sont beaucoup plus élevés que ceux du TCT, ces nouveaux tests ne seront alors rentables que dans les situations où leur spécificité est beaucoup plus grande. Le prix de détail des fabricants pour le QFT-

G In-Tube et pour le T-SPOT.*TB* variera selon le milieu clinique et le volume de tests commandé. À cela il faut ajouter 22 \$ par test QFT-G In-Tube pour les coûts accessoires liés au prélèvement de sang, au transport des échantillons au laboratoire ainsi qu'à l'exécution du test et à la transmission des résultats par le technicien; ces estimations se fondent sur des données relatives à un programme qui ont récemment été publiées²⁹. Vu qu'il faut plus de temps au technicien pour effectuer le test T-SPOT.*TB* que le test QFT-G In-Tube, les coûts accessoires associés au T-SPOT.*TB* sont légèrement plus élevés. En revanche, le coût total du TCT s'élève à seulement 14 \$ dans les services de santé publique^{31,51,54,55}, bien qu'il puisse être plus élevé dans les centres de soins primaires s'ils ne sont pas couverts par le régime provincial ou territorial d'assurance-maladie. Le QFT-G In-Tube et le T-SPOT.*TB* seront donc rentables, par rapport au TCT, seulement dans les populations comptant une forte proportion de membres qui ont reçu le BCG après leur première année de vie⁵⁶.

Recommandation :

- Comme leurs coûts unitaires et leurs coûts de main-d'œuvre sont plus élevés, les nouveaux TLIG seront moins rentables que le TCT dans la plupart des groupes et des milieux cliniques. La stratégie la plus rentable dans les populations à faible risque qui ont reçu le BCG après leur première année de vie consiste à effectuer un TCT initial suivi d'un QFT-G In-Tube si les résultats au TCT sont positifs.

Conclusions

Pour le diagnostic de l'ITL, les TLIG offrent un certain nombre d'avantages potentiels par rapport au TCT. Les tests actuellement vendus dans le commerce qui combinent des antigènes de la RD-1, tels qu'ESAT-6 et CFP-10, ont une excellente spécificité, donnant un minimum de résultats faussement positifs dus au BCG et à une sensibilisation par certaines MNT. Ils offrent également l'avantage de pouvoir être effectués en une seule visite et ne présentent aucun risque de réaction cutanée grave.

Un des principaux avantages du TCT réside dans le fait que les résultats ont été validés par un suivi effectué dans d'importantes cohortes en vue de déterminer l'incidence subséquente de la TB active. À partir de ces études, on peut prédire avec une certaine exactitude le risque de maladie chez une personne présentant certains facteurs de risque et une réaction donnée au TCT. Jusqu'à présent, cependant, aucun des TLIG n'a été validé ainsi de façon prospective.

Le matériel initial et les coûts accessoires des TLIG sont plus importants que ceux du TCT, et les analyses de rentabilité ont montré qu'à cause de ces coûts, ces tests seront moins rentables dans la plupart des populations. La survenue de nombreuses réactions qui ne concordent pas avec les réactions tuberculiques suscitent des préoccupations, parce que ce phénomène de discordance demeure en grande partie inexpliqué. Il sera donc difficile de prendre en charge adéquatement les personnes positives à un TLIG mais négatives à un TCT.

Il importe de noter que les TLIG, comme le TCT, ne sont pas recommandés pour le diagnostic de la TB active. Les indications précises pour l'utilisation et l'interprétation des résultats, notamment en ce qui concerne le risque futur de TB active n'ont pas encore été établies. D'autres recherches doivent être menées pour définir la mesure dans laquelle ces tests permettent de prédire le développement de la maladie active, pour démontrer leur reproductivité et évaluer les répercussions sanitaires et économiques de leur utilisation. D'autres études, en particulier des études prospectives, où le TCT et des TLIG sont effectués simultanément seraient grandement utiles.

Remerciements

Les auteurs remercient les membres du Comité canadien de lutte anti-tuberculeuse et les responsables des programmes provinciaux et territoriaux de lutte antituberculeuse pour leur contribution et leur participation au Système canadien de déclaration des cas de tuberculose :

Alberta Health and Wellness, Disease Control and Prevention Branch

Division of Tuberculosis Control, British Columbia Centre for Disease Control

Programme de lutte antituberculeuse du Manitoba

Ministère de la Santé et du Mieux-Être, Nouveau-Brunswick

Department of Health and Community Service, Terre-Neuve-et-Labrador

Department of Health and Social Services, Government of Northwest Territories

Office of the Chief Medical Officer of Health, Nova Scotia Department of Health

Department of Health & Social Services, Government of Nunavut

Unité de prévention des maladies par vaccination et de lutte contre la tuberculose, ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario

Department of Health and Social Services, Île-du-Prince-Édouard

Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

Tuberculosis Control Program, Saskatchewan Health

Department of Health and Social Services, Yukon

Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada

Association pulmonaire du Canada

Réseau des laboratoires de santé publique du Canada

Société canadienne de thoracologie

Citoyenneté et Immigration Canada

Service correctionnel Canada

Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada

Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada

Halte à la Tuberculose Canada

Section de la lutte antituberculeuse, Agence de la santé publique du Canada

Références

Introduction/description des tests

1. Anderson P, Munk ME, Pollock S, et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356:1099-1104.
2. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-15):49-55.
3. National Collaborating Centre for Chronic Diseases. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London. Royal College of Physicians, 2006.

Tests en série

4. Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P, et al. Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN- γ -secreting CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment. *J Immunol* 2001; 167:5217-25.
5. Ferrand RA, Bothamley GH, Whelan A, et al. Interferon-gamma responses to ESAT-6 in tuberculosis patients early into and after anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(9):1034-39.
6. Nicol MP, Pienaar D, Wood K, et al. Enzyme-linked immunospot assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: implications for diagnosis and monitoring of therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40(9):1301-8.
7. Aiken AM, Hill PC, Fox A, et al. Reversion of the ELISPOT test after treatment in Gambian tuberculosis cases. *BMC Infect Dis* 2006; 6(1):66.

8. Carrara S, Vincenti D, Petrosillo N, et al. Use of a T cell-based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38(5):754-756.
9. Pai M, Joshi R, Bandyopadhyay M, et al. Sensitivity of a whole-blood interferon-gamma assay among patients with pulmonary tuberculosis and variations in T cell responses during anti-tuberculosis treatment. *Infection* 2006: Sous presse.
10. Wilkinson KA, Kon OM, Newton SM, et al. Effect of treatment of latent tuberculosis infection on the T cell response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens. *J Infect Dis* 2006; 193(3):354-9.
11. Pai M, Joshi R, Dogra S, et al. Persistently elevated T cell interferon-gamma responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report. *J Occup Med Toxicol* 2006; 1:7.
12. Pai M, Joshi R, Dogra S, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(3):349-55.
13. Long R, Ellis E, eds. *Canadian tuberculosis standards*. 6th ed. Ottawa: Public Health Agency of Canada and Canadian Lung Association; 2007.

Diagnostic de l'ITL chez les enfants

14. Hill PC, Brookes RH, Adetifa IM, et al. Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Pediatrics* 2006; 117(5):1542-48.
15. Soysal A, Millington KA, Bakir M, et al. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 2005; 366(9495):1443-51.
16. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, et al. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 2006; 61(7):616-20.
17. Dogra S, Narang P, Mendiratta DK, et al. Comparison of a whole blood interferon- γ assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect* 2007; 54: 267-76.
18. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367(9519):1328-34.
19. Tsiouris SJ, Austin J, Toro P, et al. Results of a tuberculosis-specific IFN- γ assay in children at high risk for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006. 10(8):939-41

20. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004; 364:2196-203.
21. Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006;12[9], 1383-88.

Dépistage chez les immigrants

22. Menzies D. Screening immigrants to Canada for tuberculosis: chest radiography or tuberculin skin testing? *CMAJ* 2003; 169(10):1035-6.
23. Dasgupta K, Schwartzman K, Marchand R, et al. Comparison of cost effectiveness of tuberculosis screening of close contacts and foreign-born populations. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6):2079-86.
24. Onofre Moran-Mendoza A. The value of the tuberculin skin test size in predicting the development of tuberculosis in contacts of active cases. Department of Health Care and Epidemiology, University of British Columbia; 2004.
25. Yuan L, Richardson E, Kendall PRW. Evaluation of a tuberculosis screening program for high-risk students in Toronto schools. *CMAJ* 1995; 153(7):925-32.
26. Blum RN, Polish LB, Tapy JM, et al. Results of screening for tuberculosis in foreign-born persons applying for adjustment of immigration status. *Chest* 1993; 103:1670-74.
27. Catlos EK, Cantwell MF, Bhatia G, et al. Public health interventions to encourage TB Class A/B1/B2 immigrants to present for TB screening. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1037-41.
28. Adhikari N, Menzies R. Community-based tuberculin screening in Montreal: A cost-outcome description. *Am J Public Health* 1995; 85(6):786-90.
29. Dewan PK, Grinsdale J, Liska S, et al. Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay. *BMC Infect Dis* 2006; 6(47).
30. Menzies RI, Vissandjee B, Amyot D. Factors associated with tuberculin reactivity among the foreign-born in Montreal. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:752-6.
31. Khan K, Muennig P, Behta M, et al. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1850-9.

Contacts d'un cas de tuberculose infectieuse active

32. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*. 2003; 361(9364):1168-73.
33. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 65-9.
34. Hill PC, Brookes RH, Fox A, et al. Large-Scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection against a gradient of exposure in The Gambia. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 966-73.
35. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon γ assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA*. 2005; 293:2756-61.
36. Richeldi L, Ewer K, Losi M, et al. T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 288-95.
37. Shams H, Weis SE, Klucar P, et al. Enzyme-linked immunospot and tuberculin skin testing to detect latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1161-68.
38. Zellweger J-P, Zellweger A, Ansermet S, et al. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9(11):1242-7.
39. Richeldi L, Ewer K, Losi M, et al. Repeated tuberculin testing does not induce false positive ELISPOT results. *Thorax* 2006; 61(2):180.
40. Lyashchenko K, Whelan AO, Greenwald R, et al. Association of tuberculin-boosted antibody responses with pathology and cell-mediated immunity in cattle vaccinated with *Mycobacterium bovis* BCG and infected with *M. bovis*. *Infect Immun* 2004; 72(5): 2462-7.
41. Palmer MV, Waters WR, Thacker TC, et al. Effects of different tuberculin skin-testing regimens on gamma interferon and antibody responses in cattle experimentally infected with *Mycobacterium bovis*. *Clin Vaccine Immun* 2006; 13(3): 387-94.

Sujets immunodéprimés

42. Chapman ALN, Munkanta M, Wilkinson KA, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS* 2002; 16:2285-93.

43. Passalent L, Khan K, Richardson R, et al. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol ePress* 2006 Oct 18; doi: 10.2215/CJN.01280406.
44. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, et al. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. Tuberculosis* specific interferon- γ test. *Respiratory Res* 2006; 7:56 (available from: <http://respiratory-research.com/content/7/1/56>)
45. Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon- γ assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 631-5.

Diagnostic de la TB active

46. Pai M, Menzies D. Interferon-gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis? *Clin Infect Dis* 2007;44:74-7.
47. Pai M, Kalantri SP, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part 1. Latent tuberculosis. *Expert Rev Molec Diagnostics* 2006;6(3), 413-22.
48. Stead WW, To T. The significance of the tuberculin skin test in elderly persons. *Ann Int Med* 1987; 107:837-42.
49. Battershill JH. Cutaneous testing in the elderly patient with tuberculosis. *Chest* 1980; 77(2):188-9.
50. Hopewell PC, Pai M, Maher D, et al. International standards for tuberculosis care. *Lancet* 2006; 6; 710-25

Rentabilité des tests de libération d'interféron- γ

29. Dewan PK, Grinsdale J, Liska S, et al. Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay. *BMC Infect Dis* 2006; 6(47).
31. Khan K, Muennig P, Behta M, et al. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1850-59.
51. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. Interferon-gamma release assays and TB screening in high income countries: A cost effectiveness analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 11(1): 16-26.
52. Diel R, Nienhaus A, Lange C, et al. Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J* 2006; 28(1):35-44.
53. Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006;28 :45-50.

54. Schwartzman K, Menzies D. Tuberculosis screening of immigrants to low-prevalence countries. A cost-effectiveness analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:780-9.
55. Menzies D, Oxlade O, Lewis M (Montreal Chest Institute, Montreal, QC, Canada). Costs for tuberculosis care in Canada. Final report. Ottawa (ON): Public Health Agency of Canada, Tuberculosis Prevention and Control, 2006.
56. Farhat M, Greenaway C, Pai M, et al. False positive tuberculin skin tests – What is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(11):1-13.

ANNEXE E

Ressources éducatives et didactiques sur la tuberculose

L'éducation et la formation dans le domaine de la tuberculose (TB) sont des éléments fondamentaux des efforts de prévention et de lutte contre la TB. L'objectif de cette annexe est de fournir l'information qui peut être utile aux organisations et aux particuliers concernant les nombreuses et excellentes sources et ressources éducatives et didactiques sur la TB qui existent au Canada et à l'étranger. Lorsqu'il subsiste des lacunes dans les ressources, il est à espérer que des partenariats entre les personnes intéressées s'établiront et qu'il y aura une concertation des efforts en vue de créer et de diffuser de nouvelles ressources.

Le matériel éducatif et didactique sur la TB se présente sous diverses formes : textes, documents sur le Web, vidéos et CD/DVD. Il existe également un certain nombre de cours, d'ateliers et de conférences sur la TB auxquels on peut participer en personne ou par vidéoconférence.

Les dispensateurs de soins, les organismes communautaires, le grand public et les patients ont tous des besoins d'éducation ou de formation particuliers en ce qui concerne la TB. Bien que certains de ces besoins soient similaires, d'autres sont propres à chaque public cible. La liste des ressources a donc été divisée en sections.

La liste des ressources qui suit est fournie à titre de service public. Il incombe à l'utilisateur d'évaluer le matériel, les outils et les programmes tirés de ces sources avant de s'en servir.

Ressources sur la TB à l'intention des dispensateurs de soins, des patients et du grand public

Sources canadiennes

- Réseau canadien de la santé
www.reseau-canadien-sante.ca
Les contributions canadiennes au Réseau sont encouragées!

- Association pulmonaire du Canada
www.poumon.ca
- Agence de la santé publique du Canada
www.phac-aspc.gc.ca (généralités)
www.santepublique.gc.ca/tuberculose
- TB Canada
Ce site Web sécurisé, qui fait partie du Réseau canadien de renseignements sur la santé publique, s'adresse aux personnes qui s'intéressent à la prévention et à la lutte contre la TB et qui travaillent dans le domaine des services, de l'éducation et de la recherche. Il offre un forum de discussion et facilite la demande de conseils et d'aide techniques. Pour s'inscrire, se rendre au site www.cnphi-rcrsp.ca. Cliquer sur la langue préférée, puis sur « Demander un nouveau compte ». Remplir tous les champs dans la demande et inscrire « TB Canada » dans la case réservée aux commentaires au bas de la demande et soumettre.

Sources américaines (Veillez noter que les recommandations américaines peuvent différer de celles que l'on trouve dans les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* en raison de différences dans l'épidémiologie de la TB, la pratique en santé publique et la pratique clinique aux É.-U.)

- American Thoracic Society
www.thoracic.org/index.html
- Tuberculosis Education and Training Network
www.cdc.gov/tb/TBETN/default.htm
- TB Education and Training Resource Guide
www.cdc.gov/tb/pubs/TB_Edu_Train_Resources.htm
- Tuberculosis Education and Training Resources
www.findtbresources.org/scripts/index.cfm
- U.S. Regional Training and Medical Consultation Centers
www.cdc.gov/nchstp/tb/rtmcc.htm

Bien que chacun des centres desserve une région géographique des É.-U., leur site Web présente diverses ressources qui peuvent être utiles pour les activités de prévention et de lutte contre la TB à l'extérieur des É.-U.

Ressources sur le test cutané à la tuberculine (TCT)

- Le vidéo des Centers for Disease Control and Prevention des É.-U. intitulé « Mantoux Tuberculin Skin Test » (n° de cat. 00-5457, en anglais seulement) fait une démonstration claire et détaillée des étapes à suivre dans l'administration et la lecture du test. On peut le commander

gratuitement en remplissant le bon de commande fourni en ligne à l'adresse www2.cdc.gov/nchstp_od/piweb/tborderform.asp.

- Pour pratiquer le TCT, on peut injecter de l'eau par voie intradermique dans une saucisse. On peut également obtenir d'un certain nombre de sources un « bras » de mannequin pour pratiquer les injections ou lire les réactions au TCT. Certaines de ces sources figurent à l'adresse www.findtbresources.org/scripts/index.cfm.
- Un algorithme interactif est affiché sur le Web pour faciliter l'interprétation du TCT : www.meakins.mcgill.ca/respepi/homeE.htm.

Autres organisations qui fournissent de l'information et des ressources sur la TB :

- Global Alliance for TB Drug Development
www.tballiance.org
- Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR)
www.uictmr.org
- Halte à la Tuberculose Canada
www.stoptb.ca/fr/
- Stop TB Partnership/Département Halte à la tuberculose de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)
www.stoptb.org

Usage actuel et passé du vaccin BCG au Canada (octobre 2007)

Les renseignements suivants ont été gracieusement fournis par les provinces et les territoires et par la Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits de Santé Canada.

Veillez indiquer toute erreur ou omission à la Section de la lutte antituberculeuse, Agence de la santé publique du Canada, 100, promenade Eglantine, I.A. 0603B, Ottawa (Ontario) K1A 0K9, ou par courriel à TB_1@phac-aspc.gc.ca

Province/territoire	Usage du BCG (sauf dans les communautés des Premières nations)	Usage du BCG* (communautés des Premières nations)
Alberta	Usage abandonné au début des années 70 (était administré aux travailleurs de la santé)	Usage abandonné dans 41 des 44 communautés en date de 2007
Colombie-Britannique	Fin de l'administration aux travailleurs de la santé dans les années 70	Usage abandonné dans toutes les communautés en 2003
Manitoba	Fin de l'administration aux travailleurs de la santé dans les années 70	Vaccin offert aux nourrissons dans la plupart des communautés
Nouveau-Brunswick	Administration systématique aux étudiants en sciences infirmières à partir de 1949; usage abandonné dans les années 70	Usage abandonné dans les années 70
Terre-Neuve-et-Labrador	Administration systématique aux étudiants à partir de 1948, usage abandonné en 1975	Usage abandonné en 1979 chez les Autochtones du Labrador
Territoires du Nord Ouest	Administration systématique du BCG à partir de 1954. Vaccination systématique des nourrissons inuits vivant dans les communautés où la TB est endémique. Vaccin offert également aux nourrissons immigrants dont la famille est issue d'un pays d'endémicité	Vaccination systématique des nourrissons des Premières nations vivant dans les communautés où la TB est endémique. La TB endémique correspond à un taux d'infectivité (TB active et infection tuberculose latente) ou un fardeau total d'infection tuberculose latente supérieurs à 10 %
Nouvelle-Écosse	Usage abandonné en 1979 (était administré aux travailleurs de la santé)	Usage abandonné dans les années 70

Province/territoire	Usage du BCG (sauf dans les communautés des Premières nations)	Usage du BCG* (communautés des Premières nations)
Nunavut	Vaccin offert à tous les nouveau-nés	
Ontario	Administration à certains travailleurs de la santé avant les années 70	Vaccin offert aux nourrissons dans le Nord-Ouest de l'Ontario, les zones de Thunder Bay et de Sioux Lookout
Île-du-Prince-Édouard	Usage abandonné en 1966 chez les enfants en milieu scolaire et en 1976 chez les travailleurs de la santé	Usage abandonné dans les années 1970
Québec	L'usage clinique a commencé à Montréal en 1925, la vaccination systématique des élèves débutant en 1948; vaccin abandonné au milieu des années 70 chez les élèves et, plus récemment, chez les étudiants dans le domaine des soins de santé	Usage abandonné dans toutes les communautés en 2005
Saskatchewan	Usage clinique à partir de 1933; abandonné en 1987	Vaccin offert aux nourrissons dans 24 des 65 communautés en plus de la Northern Inter Tribal Health Authority (NITHA)
Yukon	Usage abandonné au début des années 90	

* La vaccination systématique a commencé au début des années 40; l'usage actuel varie selon la province ou le territoire.

Recommandations portant sur le dépistage et la prévention de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH et sur le dépistage du VIH chez les patients atteints de tuberculose et leurs contacts

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)*
Comité canadien de lutte antituberculeuse†‡

Préambule

Le Comité canadien de lutte antituberculeuse (CCLA) fournit à Santé Canada des conseils courants, à jour et reposant sur de solides bases scientifiques au sujet des stratégies et des priorités à adopter à l'échelle nationale pour prévenir la tuberculose et lutter contre cette maladie au Canada. Santé Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration se fondent sur la pratique médicale et les connaissances scientifiques les plus récentes, et les diffuse dans le but d'informer les professionnels de la santé appelés à prodiguer des soins aux personnes atteintes de tuberculose et/ou infectées par le VIH ou atteintes du sida.

Dépistage et prévention de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH

L'épidémie d'infection à VIH a eu des répercussions catastrophiques sur les taux de tuberculose (TB) et sur la lutte antituberculeuse dans les populations où sévissent ces deux infections⁽¹⁾. L'infection à VIH,

* **Source** : *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2002;28(DCC-7). URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/02vol28/28sup/dcc7.html>.

† **Membres** : D^r V. Hoepfner (président); D^r M. Baikie; D^r C. Balram; M^{me} P. Bleackley; M^{me} C. Case; D^r E. Ellis (secrétaire général); R.K. Elwood (ancien président); M^{me} P. Gaba; D^r B. Graham; D^r B. Gushulak; M^{me} C. Hemsley; D^r E.S. Hershfield; M^{me} R. Hickey; D^r A. Kabani; D^r B. Kawa; D^r R. Long; D^{re} F. Stratton; M^{me} N. Sutton; D^r L. Sweet; D^r T.N. Tannenbaum.

‡ Cette déclaration a été rédigée par les D^{rs} R. Long, S. Houston et E.S. Hershfield. Elle a été approuvée par le Comité canadien de lutte antituberculeuse, la Société canadienne de thoracologie de l'Association pulmonaire du Canada, la Société canadienne des maladies infectieuses et le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada.

et en particulier le stade avancé de l'infection (sida), est le facteur de risque d'évolution vers la maladie clinique le plus important pour les cas d'infection récente ou ancienne par *Mycobacterium tuberculosis*⁽²⁾. Le VIH agit en détruisant les deux types les plus importants de cellules immunitaires aptes à freiner le bacille de la tuberculose (soit les macrophages et les lymphocytes T à récepteurs CD4)⁽³⁾. Chez les sujets infectés par *M. tuberculosis* qui ne reçoivent pas de traitement antirétroviral hautement actif (HAART), on estime que le risque de tuberculose évolutive pour les patients ne présentant pas de facteur de risque connu est de 170,0 dans les cas de sida et de 113,0 dans le cas d'infection à VIH sans sida⁽²⁾. Les cas de tuberculose ainsi produits font augmenter le risque de transmission de *M. tuberculosis* au sein de la collectivité, ce qui constitue un deuxième mécanisme, indirect, par lequel l'infection à VIH accroît la morbidité liée à la TB⁽⁴⁾.

Au Canada, la tuberculose latente ou « dormante » frappe principalement quatre groupes : les personnes nées dans des pays où la TB est endémique, les Autochtones, les personnes défavorisées et les sans-abri vivant dans les grandes villes, et les personnes âgées⁽⁵⁾. Il n'est pas rare que les personnes vivant dans les grandes villes qui ont des antécédents d'utilisation de drogues injectables présentent une co-infection TB-VIH⁽⁶⁾. Selon des données récentes, il semble que l'incidence du VIH/sida soit à la hausse chez les Autochtones⁽⁶⁻⁸⁾ et chez les personnes nées dans des pays où la tuberculose est endémique⁽⁹⁾. On a constaté que le traitement de la tuberculose latente réduit le risque d'évolution vers la maladie clinique chez les sujets qui présentent une co-infection TB-VIH^(10,11). On recommande ce qui suit :

1. Chaque fois que l'on diagnostique un nouveau cas d'infection à VIH, il faut rechercher la présence éventuelle d'une TB évolutive. Il faut questionner le sujet pour déterminer s'il présente des symptômes évocateurs d'une TB évolutive (toux, surtout s'il s'agit d'une toux productive ou accompagnée d'hémoptysie, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids) et déterminer s'il a des antécédents de TB ou s'il a déjà été exposé, ou a pu être exposé, à la TB. Si un patient a déjà reçu un traitement pour une TB évolutive ou latente, il faut déterminer si ce traitement était adéquat. Il faut également procéder à un examen physique comprenant l'examen des sièges extrapulmonaires de la maladie, comme les ganglions lymphatiques⁽¹²⁾, et effectuer une radiographie thoracique pour rechercher des signes de TB actuelle ou passée. Le médecin qui effectue l'examen doit être conscient que le tableau clinique de la TB peut être différent en présence d'une infection à VIH et que les caractéristiques radiographiques peuvent être altérées ou absentes en fonction du déficit immunitaire que présente le sujet⁽³⁾. Les sujets chez qui l'on soupçonne une TB évolutive doivent fournir des échantillons d'expectorations, ou autres échantillons appropriés, qui seront soumis à une culture visant à détecter la présence de bacilles acido-résistants (BAR).
2. Les travailleurs de la santé qui s'occupent de patients infectés par le VIH doivent fortement soupçonner la présence de TB chez ces personnes.
3. À l'exception des sujets ayant des antécédents de TB évolutive ou qui ont déjà subi un test cutané à la tuberculine (TCT) pour lequel les résultats étaient bien documentés et positifs, toute personne infectée par le VIH doit subir un TCT

faisant appel à un dérivé protéinique purifié et administré par la méthode de Mantoux, qui sera interprété 48 à 72 heures plus tard par un travailleur de la santé ayant de l'expérience dans la lecture des résultats des TCT.

4. Le TCT doit être administré le plus tôt possible après le diagnostic d'infection à VIH car la fiabilité du TCT peut diminuer à mesure que le nombre de lymphocytes CD4 diminue.
5. Chez les sujets appartenant à des groupes dont les taux d'infection élevés justifient des tests annuels, il faut envisager l'administration d'un TCT de référence en deux étapes⁽²⁾.
6. Une induration de ≥ 5 mm à la suite d'un TCT doit être considérée comme un signe d'infection tuberculeuse^(2,3).
7. Il n'est pas recommandé de procéder systématiquement à des tests pour déterminer la présence d'une anergie^(13,14). Le recours à un traitement prophylactique de la TB chez les sujets infectés par le VIH présentant une anergie ne s'est pas révélé utile ou rentable en l'absence de toute autre indication (voir ci-dessous)⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.
8. Lorsque des patients ayant obtenu des résultats négatifs au TCT présentent des signes de lésions anciennes et cicatrisées de TB à la radiographie thoracique, et en particulier lorsqu'ils ont des antécédents d'exposition à la TB, il faut envisager un traitement prophylactique après avoir exclu la présence d'une tuberculose évolutive. On peut envisager de répéter le TCT après avoir entrepris un traitement anti-rétroviral et constaté des signes d'une reconstitution immunitaire⁽³⁾.
9. À moins que cela ne soit spécifiquement contre-indiqué, il faut encourager fortement le traitement prophylactique des sujets infectés par le VIH qui a) ont obtenu un résultat positif au TCT (induration ≥ 5 mm), b) qui n'ont pas déjà été traités pour une infection tuberculeuse et c) qui ont obtenu des résultats excluant la présence d'une TB évolutive^(1,18-20). Le traitement prophylactique est indiqué même si la date de l'infection décelée par le TCT ne peut être déterminée. À cause du risque très élevé d'évolution vers la maladie clinique chez les sujets présentant une co-infection TB-VIH, il faut trouver des moyens créatifs de favoriser l'observance du traitement, par exemple, par une prophylaxie directement suivie, surtout si l'on a des doutes sur la faculté du patient à respecter le traitement. Les différents traitements prophylactiques et systèmes de surveillance de la tuberculose sont décrits dans la 5^e édition des *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, qu'on peut consulter à l'adresse suivante : <http://www.lung.ca/tb/TBstandards_Fr.pdf>.
10. Les contacts étroits infectés par le VIH des sujets présentant une tuberculose infectieuse doivent être traités comme s'ils étaient atteints d'une tuberculose latente, même si le TCT répété, après le contact, n'évoque pas la présence d'une infection latente⁽²⁰⁾. Étant donné la possibilité d'une réinfection, il faut parfois traiter de nouveau un sujet qui a déjà subi un traitement.
11. Il est recommandé d'administrer un traitement prophylactique aux femmes enceintes infectées par le VIH qui ont obtenu un résultat positif au TCT

ou qui ont des antécédents récents d'exposition à un cas de tuberculose évolutive, après avoir exclu la présence d'une tuberculose évolutive.

12. Il faut procéder à des examens périodiques des sujets infectés par le VIH qui sont candidats à un traitement prophylactique contre la TB, mais qui n'en reçoivent pas, pour rechercher les symptômes de TB évolutive, dans le cadre du traitement qui leur est dispensé pour l'infection à VIH. Les cliniciens devraient les sensibiliser aux symptômes de la TB et leur conseiller de consulter immédiatement un médecin si ces symptômes apparaissent.
13. L'administration du vaccin BCG à des patients infectés par le VIH est contre-indiquée car cela pourrait favoriser la diffusion de la maladie.
14. Il faut avertir les patients infectés par le VIH que certaines activités ou certains emplois peuvent faire augmenter leurs risques d'exposition à la TB. Parmi ceux-ci, mentionnons le bénévolat ou le travail dans des établissements de santé, des établissements carcéraux et des refuges pour les sans-abri, ainsi que les voyages dans des pays où la TB est endémique.

La TB chez un sujet infecté par le VIH est une maladie donnant lieu à la définition de sida. Tant les cas de TB que ceux de sida doivent être déclarés au Département de santé publique⁽²¹⁾.

Dépistage du VIH chez les patients atteints de tuberculose et leurs contacts

Les patients atteints de TB constituent une importante population « sentinelle » pour le dépistage du VIH. Dans certains pays d'Afrique où la prévalence de la TB est élevée, la prévalence de l'infection à VIH est de > 50 % chez les patients atteints de TB⁽²²⁾. Entre 1985 et 1992, les patients atteints de TB aux États-Unis étaient 204 fois plus nombreux à être atteints du sida que les membres de la population générale⁽²³⁾. Le dépistage des cas d'infection à VIH jusque-là non décelés représente des avantages considérables; en effet, cela permet de prévenir la transmission future du VIH, tout en fournissant au patient la possibilité de bénéficier des bienfaits indéniables que peut lui apporter un traitement antirétroviral⁽³⁾. Le fait de savoir qu'un patient atteint de TB est séropositif pour le VIH peut également influencer sur le cours de son traitement antituberculeux⁽¹⁷⁾. Il existe un risque accru d'effets indésirables provoqués par les médicaments antituberculeux même chez les patients qui ne reçoivent pas de traitement antirétroviral⁽²⁴⁾. Étant donné que les sujets infectés par le VIH sont exposés à un risque de neuropathie périphérique, il peut être judicieux d'associer de la pyridoxine à l'isoniazide.

Chez certains patients atteints de TB et infectés par le VIH, on a signalé une malabsorption de leurs médicaments antituberculeux; il peut donc être nécessaire de mesurer les concentrations sériques des médicaments si l'on constate une mauvaise réponse au traitement⁽³⁾. On recommande ce qui suit :

1. Il faut encourager fortement tous les patients chez qui l'on vient de diagnostiquer une TB de subir un test sérologique de dépistage du VIH, selon les lignes directrices établies^(25,26).

2. Il faut envisager de procéder à un dépistage du VIH chez les contacts des cas de TB infectieuse si ces personnes sont à risque pour le VIH^(27,28).
3. Les patients pour qui le dépistage du VIH est recommandé, ainsi que les autres patients vus dans le cadre de programmes antituberculeux, devraient avoir à leur disposition des ressources supplémentaires qui pourraient leur fournir de l'information au sujet du VIH.

Les soignants, les administrateurs et les responsables des programmes de lutte antituberculeuse doivent promouvoir la prestation de soins coordonnés pour les patients atteints de TB et infectés par le VIH, et chercher à améliorer l'échange d'information entre les programmes de lutte antituberculeuse et les programmes de lutte contre le VIH/sida.

Remerciements

Les auteurs désirent remercier le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada, la Société canadienne de thoracologie et la Société canadienne des maladies infectieuses, pour l'examen critique qu'ils ont fait de ces recommandations et leur approbation finale. Ils remercient également Susan Falconer pour le soutien fourni à la rédaction de cet article.

Références

1. Cantwell MF, Binkin NJ. *Tuberculosis in sub-Saharan Africa: a regional assessment of the impact of the human immunodeficiency virus and National Tuberculosis Control Program quality*. *Tubercle Lung Dis* 1996;77:220-25.
2. Menzies D, Pourier L. *Le diagnostic de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie*. Dans : Long R, éd. *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 5^e éd. Ottawa : Santé Canada et l'Association pulmonaire, 2000 : 47-69.
3. Houston S, Schwartzman K, Brassard P et coll. *La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine*. Dans : Long R, éd. *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 5^e éd. Ottawa : Santé Canada et l'Association pulmonaire, 2000 : 151-62.
4. Narain JP, Raviglione MC, Kochi A. *HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention*. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:311-21.
5. Long R, Njoo H, Hershfield E. Tuberculosis: 3. *The epidemiology of the disease in Canada*. *Can Med Assoc J* 1999;160:1185-90.
6. Blenkush MF, Korzeniewska-Kozela M, Elwood RK et coll. *HIV-related tuberculosis in British Columbia: indications of a rise in prevalence and a change in risk groups*. *Clin Invest Med* 1996;19:271-78.
7. Calzavara LM, Bullock S, Myers T et coll. *Sexual partnering and risk of HIV/STD among Aborigines*. *Can J Public Health* 1999;90:186-91.

8. Santé Canada. *Actualités en épidémiologie VIH/sida. Le VIH et le sida chez les peuples autochtones du Canada : une question pressante*. Division du VIH/sida, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada, mai 2001.
9. Santé Canada. *Actualités en épidémiologie VIH/sida. Le sida et l'appartenance ethnique au Canada*. Division du VIH/sida, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada, mai 2002.
10. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. *Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: a systematic review of randomized placebo controlled trials*. BMJ 1998;317:625-28.
11. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH et coll. *Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials*. AIDS 1999;13:501-508.
12. Korzeniewska-Kosela M, FitzGerald MJ, Vedal S et coll. *Spectrum of tuberculosis in patients with HIV infection in British Columbia: report of 40 cases*. Can Med Assoc J 1992;146:1927-34.
13. CDC. *Anergy skin testing and tuberculosis preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations*. MMWR 1997;46(RR-15):1-10.
14. Slovis BS, Plitman JD, Haas DW. *The case against anergy testing as routine adjunct to tuberculin skin testing*. JAMA 2000;283:2003-2007.
15. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A et coll. *A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with human immunodeficiency virus*. N Engl J Med 1997;337:801-808.
16. Gordin FM, Matts JP, Miller C et coll. *A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis*. N Engl J Med 1997;337:315-20.
17. CDC. *Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations*. MMWR 1998;47(RR-20):1-51.
18. CDC. *USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus*. MMWR 1997;46(RR-12):1-46.
19. DeRiemer K, Daley CL, Reingold AL. *Preventing tuberculosis among HIV-infected persons: a survey of physicians' knowledge and practices*. Prev Med 1999;28:437-44.
20. American Thoracic Society. *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(supplement): S221-S247.
21. Brassard P, Remis RS. *Incidence of tuberculosis among reported AIDS cases in Quebec from 1979 to 1996*. Can Med Assoc J 1999;160:1838-42.

22. Dye C, Scheele S, Dolin P et coll. for the WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country*. JAMA 1999;282:677-86.
23. Cantwell MF, Snider DE, Cauthen GM et coll. *Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992*. JAMA 1994;272:535-39.
24. Ungo JR, Jones D, Ashkin D et coll. *Antituberculosis drug induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C and the human immunodeficiency virus*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1871-76.
25. Association médicale canadienne. *Counselling guidelines for HIV testing*. Ottawa: CMA, 1995.
26. Rowan MS, Toombs M, Bally G et coll. *Qualitative evaluation of the Canadian Medical Association's counselling guidelines for HIV serologic testing*. Can Med Assoc J 1996;154:665-71.
27. CDC. *Missed opportunities for prevention of tuberculosis among persons with HIV infection - selected locations, United States, 1996-1997*. MMWR 2000;49 (30):685-87.
28. Marks SM, Taylor Z, Qualls NL et coll. *Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2033-38.

Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose

L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), la Société canadienne de thoracologie et le Comité canadien de lutte antituberculeuse appuient les *Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose (SITT)* et la *Charte des patients pour les soins de la tuberculose*. Ces documents sont affichés aux adresses suivantes : <http://www.worldcarecouncil.org/pdf/PatientsCharteFR2006.pdf> et <http://www.who.int/tb/publications/2006/istc/en/index.html> (version anglaise). Une version anglaise abrégée des SITT a été publiée dans la revue *Lancet Infectious Diseases* (2006;6:710-25).

Le texte qui suit est un résumé des SITT traduit en français par la Coalition antituberculeuse pour l'assistance technique. Dans la liste des standards ci-dessous, les notes en italiques renvoient à des recommandations canadiennes spécifiques basées sur les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*.

L'objectif des *Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose (SITT)*^{1,2} consiste à décrire un niveau de soins largement accepté que tous les praticiens, tant du secteur public que privé, doivent essayer de réaliser avec la prise en charge des malades qui ont ou sont soupçonnés d'avoir la tuberculose. Les *Standards* ont pour but de faciliter l'engagement effectif de tous les dispensateurs de soins pour assurer des soins de haute qualité à tous les patients, de tous âges, atteints de tuberculose pulmonaire avec examen microscopique de l'expectoration positif ou négatif, ou atteints de tuberculose extra-pulmonaire, ou encore de tuberculose causée par des bacilles du complexe tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*) résistants aux antibiotiques ou de tuberculose associée à la séropositivité pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Les principes de base mis en œuvre pour le traitement des personnes ayant ou suspectes d'avoir la tuberculose sont les mêmes dans le monde entier : diagnostic rapide et précis; traitement standardisé avec des thérapies d'efficacité prouvée; soutien des malades et supervision du traitement appropriés; surveillance de la réponse au traitement; et les responsabilités essentielles vis-à-vis de la santé publique doivent

être assumées. Un diagnostic rapide et précis ainsi qu'un traitement efficace sont essentiels, non seulement pour le traitement du patient, mais aussi dans la réponse des autorités sanitaires à la tuberculose. Ils constituent la pierre angulaire de la lutte contre la tuberculose. Ainsi, tous les dispensateurs de soins qui entreprennent l'examen et le traitement des patients atteints de tuberculose doivent reconnaître que non seulement ils dispensent des soins individuels mais qu'ils remplissent aussi une fonction de santé publique importante impliquant un haut niveau de responsabilité envers la communauté et le patient lui-même.

Bien que les dispensateurs de soins dans le cadre des programmes antituberculeux publics doivent aussi adhérer aux *Standards*, les dispensateurs de soins non participants à ces programmes constituent la cible principale. Il faut souligner cependant que les programmes nationaux et locaux de lutte contre la tuberculose peuvent nécessiter une mise au point des règles et des procédures permettant aux dispensateurs de soins hors programme d'adhérer aux Standards. Ces mises au point peuvent s'avérer nécessaires, par exemple, pour faciliter la supervision du traitement et les enquêtes sur les contacts.

Outre les dispensateurs de soins et les programmes nationaux de lutte antituberculeuse, les patients et les populations locales font partie des cibles à atteindre. Les patients sont de plus en plus conscients de ce que leurs soins doivent répondre à des critères de haut niveau et s'attendent à ce qu'il en soit ainsi, comme il est écrit dans la *Charte des patients pour le traitement de la tuberculose* (Charte)³. Ayant des standards qui sont communément acceptés, les patients sont responsabilisés et peuvent évaluer la qualité des soins qui leur sont prodigués. Assurer de bons soins aux malades tuberculeux est aussi dans l'intérêt de la communauté.

L'objectif des *Standards* est de compléter les programmes nationaux et locaux de lutte contre la tuberculose qui suivent les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ils ne sont pas destinés à remplacer les directives locales et ont été rédigés pour harmoniser les différences au sein des pratiques locales. Ils sont basés sur l'idée selon laquelle le bon traitement clinique de chaque patient atteint ou soupçonné d'être atteint de tuberculose participe à la lutte antituberculeuse au niveau de l'ensemble de la population. Une méthode d'approche équilibrée soulignant aussi bien l'importance des soins individuels que celle des principes de santé publique qui régissent le contrôle des maladies est essentiel pour réduire la souffrance et les pertes économiques résultant de la tuberculose.

Les *Standards* doivent être considérés comme un document dynamique qui sera révisé en fonction des changements de la technologie, des ressources et des circonstances. Tels qu'ils sont rédigés, les Standards sont présentés dans le contexte de ce qui est généralement estimé être réalisable à présent ou dans un proche avenir.

Les *Standards* sont également prévus pour accompagner et étayer la Charte mise au point en tandem avec les Standards. La Charte précise les droits et les responsabilités des patients et servira à établir les standards du point de vue du patient, définissant ce que le patient doit attendre des dispensateurs de soins et ce que ces derniers doivent attendre des patients.

Standards du diagnostic

- Standard 1** Toutes les personnes ayant une toux productive non expliquée par ailleurs depuis deux à trois semaines ou plus devraient être examinées pour la tuberculose.
- Standard 2** Tous les patients (adultes, adolescents et enfants capables d'expectoration) soupçonnés d'avoir une tuberculose pulmonaire doivent avoir au moins deux, et de préférence trois, examens microscopiques de l'expectoration. Lorsque ceci est possible, il faut obtenir au moins un prélèvement d'expectoration tôt le matin.
- Standard 3** Pour tous les patients (adultes, adolescents et enfants) soupçonnés d'avoir une tuberculose extra-pulmonaire, il faut obtenir des prélèvements des sites soupçonnés d'être atteints pour examen microscopique et, lorsque les moyens et les ressources le permettent, pour culture et examen histo-pathologique.
- Standard 4** Il faut faire des examens microbiologiques de l'expectoration pour toute personne avec images suspectes de tuberculose à la radiographie pulmonaire.
- NOTA : Au Canada, les expectorations spontanées et provoquées, les liquides de lavage bronchique, les produits d'expectoration ou d'aspiration gastrique après une bronchoscopie sont acceptables.*
- Standard 5** Le diagnostic de tuberculose pulmonaire à frottis d'expectoration négatif doit être basé sur les critères suivants : au moins trois frottis d'expectoration négatifs (notamment, au moins un échantillon prélevé tôt le matin) ; des images radiographique pulmonaire compatibles avec la tuberculose ; et pas de réponse à un traitement d'essai par antibiotiques à large spectre. (REMARQUE : étant donné que les fluoroquinolones sont actives contre les bacilles du complexe *M. tuberculosis* et peuvent entraîner une amélioration transitoire chez les malades tuberculeux, il faut les éviter.) Chez ces patients, si les moyens permettent la mise en culture, il faut faire des cultures de l'expectation. Chez les personnes qui sont ou que l'on soupçonne d'être séropositives pour le VIH, l'évaluation diagnostique doit être faite sans délai.
- Standard 6** Le diagnostic de tuberculose intrathoracique (c.-à-d. pulmonaire, pleurale, et médiastinale ou ganglionnaire hilare) chez les enfants symptomatiques avec frottis d'expectation négatifs doit être basé sur la présence d'anomalies radiographiques pulmonaires compatibles avec la tuberculose et, soit sur un ou des antécédents d'exposition à un cas infectieux, soit sur la preuve d'une infection tuberculeuse (test cutané à la tuberculine positif ou dosage de libération d'interféron gamma). Pour ces patients, si on dispose de moyens de la mise en culture, il faut obtenir des échantillons d'expectation (par expectation, lavage d'estomac ou induction d'expectation) et les mettre en culture.

Standards de traitement

Standard 7 Tout praticien traitant un patient contre la tuberculose assume une responsabilité importante pour la santé publique. Pour remplir cette responsabilité, le praticien doit non seulement prescrire un traitement approprié mais il doit également être capable d'évaluer l'adhésion du patient à la thérapie et, le cas échéant, d'intervenir en cas de défaut d'adhésion. Ce faisant, le dispensateur de soins pourra assurer l'adhésion au traitement jusqu'à l'achèvement de celui-ci.

NOTA : Au Canada, le traitement de la TB devrait être entrepris en collaboration avec les services de santé publique.

Standard 8 Tous les patients (y compris ceux qui sont séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]) qui n'ont pas été traités antérieurement doivent recevoir un traitement internationalement reconnu d'antituberculeux de première ligne à biodisponibilité connue. La phase initiale doit comporter deux mois de traitement par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol. La meilleure phase de continuation comporte isoniazide et rifampicine administrés pendant quatre mois. L'isoniazide et l'éthambutol administrés pendant six mois est une alternative pour la phase de continuation qui peut être utilisée lorsqu'on ne peut pas évaluer l'observance, mais ce traitement est associée à un taux plus élevé d'échecs et de rechutes, surtout chez les patients séropositifs pour le VIH. Les doses d'antituberculeux utilisés doivent être conformes aux recommandations internationales. Les associations à doses fixes de deux (isoniazide et rifampicine), trois (isoniazide, rifampicine et pyrazinamide) et quatre (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) antituberculeux sont fortement recommandées, surtout lorsqu'on ne peut pas superviser l'ingestion des médicaments.

NOTA : Au Canada, on ne recommande pas d'administrer pendant 6 mois l'association isoniazide et éthambutol durant la phase de continuation du traitement.

Standard 9 Pour favoriser et évaluer l'observance, il faut établir avec tous les patients un climat de confiance basé sur l'appréciation des besoins du patient et le respect mutuel entre le patient et les dispensateurs de soins. La supervision du traitement et le soutien apporté aux patients doivent être adaptés à leur sexe et leur âge et doivent tirer parti de toute la gamme des interventions recommandées et des services d'aide disponibles, notamment les conseils aux patients et leur éducation. Un élément crucial de la stratégie centrée sur le patient est l'emploi de mesures permettant l'évaluation et l'incitation à une bonne adhésion au traitement, et de mesures à prendre en cas de mauvaise observance. Ces mesures doivent être adaptées aux circonstances propres à l'individu et être mutuellement acceptables pour

le patient et pour le dispensateur de soins. De telles mesures peuvent comporter l'observation directe de l'ingestion des antituberculeux (traitement sous observation directe ou TOD) par un tiers partisan du traitement, accepté par le patient et responsable envers lui et les services de santé.

Standard 10 Tous les patients devraient être surveillés pour juger de la réaction au traitement, que l'on évalue le mieux avec la tuberculose pulmonaire par des analyses microscopiques d'expectorations (deux spécimens) au moins à la fin de la phase initiale du traitement (à deux mois), à cinq mois et à la fin du traitement. Les patients ayant des frottis positifs pendant les cinq mois de traitement doivent être considérés comme des échecs au traitement et recevoir une thérapie modifiée comme il convient. (Voir les Standards 14 et 15.) Chez les patients atteints de tuberculose extra-pulmonaire et chez les enfants, on évalue au mieux la réaction au traitement cliniquement. Les examens radiographiques de suivi ne sont pas normalement nécessaires et peuvent induire en erreur.

NOTA : Au Canada, on recommande aux patients atteints de TB respiratoire de soumettre des expectorations à la fois pour un examen microscopique et une culture après 2 mois, 4 mois (si l'on soupçonne un échec thérapeutique) et à la fin du traitement.

Standard 11 Tous les patients doivent avoir un dossier médical écrit où sont enregistrés tous les médicaments administrés, les résultats bactériologiques et les effets secondaires.

Standard 12 Dans les régions à forte prévalence de l'infection par le VIH dans la population générale et où il est probable que la tuberculose et l'infection par le VIH coexistent, il est recommandé que tous les patients tuberculeux bénéficient systématiquement d'une consultation VIH et de tests de dépistage. Dans les régions où les taux de prévalence du VIH sont plus faibles, les consultations pour le VIH et les tests de dépistage du VIH sont indiqués pour les patients tuberculeux ayant des symptômes et/ou des signes en rapport avec le VIH et chez les patients tuberculeux ayant des antécédents de risque élevé d'exposition au VIH

NOTA : Au Canada, on recommande que tous les nouveaux cas de TB subissent un test de dépistage du VIH.

Standard 13 Tous les patients atteints de tuberculose et séropositifs pour le VIH doivent être évalués pour déterminer si une thérapie antirétrovirale est indiquée pendant le traitement antituberculeux. Des mesures appropriées doivent être prises pour l'accès aux médicaments antirétroviraux pour les patients répondant aux indications de traitement. Compte tenu de la complexité de la co-administration du traitement antituberculeux et de la thérapie antirétrovirale, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans ce domaine avant d'entreprendre un

traitement concomitant contre la tuberculose et contre l'infection par le VIH, quelle que soit la maladie qui se soit manifestée en premier. Toutefois, il ne faut pas retarder la mise en oeuvre du traitement antituberculeux. Les patients atteints de tuberculose et séropositifs pour le VIH doivent également recevoir du cotrimoxazole à titre prophylactique contre d'autres infections.

NOTA : Au Canada, les patients dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à $200 \times 10^6/L$ devraient recevoir un traitement prophylactique contre d'autres infections (voir MMWR, 2002; 51(RR-8) pour plus de détails).

Standard 14 Il faut obtenir pour tous les patients une évaluation de leur probabilité de résistance aux médicaments basée sur les antécédents de traitements antérieurs, sur l'exposition à un cas-source probable à microorganismes résistants, et sur la prévalence des microorganismes résistants dans la communauté. Les patients dont le traitement échoue et les cas chroniques doivent toujours être évalués du point de vue de la résistance des microorganismes. Pour les patients chez qui une probabilité de microorganismes résistants est établie, il faut rapidement effectuer des cultures et des tests de sensibilité de ces microorganismes à l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol.

*NOTA : Au Canada, on devrait évaluer la sensibilité de tous les isolats initiaux de *M. tuberculosis* au moins à l'INH, à la rifampicine, à l'éthambutol et au pyrazinamide.*

Standard 15 Les patients atteints de tuberculose à bacilles résistants (en particulier des bacilles multirésistants), doivent être traités par des thérapies spécialisées contenant des antituberculeux de seconde ligne. Il faut utiliser au moins quatre médicaments pour lesquels on connaît, ou présume, la sensibilité des microorganismes, et ce traitement devrait être administré pendant au moins 18 mois. Il faut prendre toutes les mesures nécessaires pour assurer l'observance du patient. Il faut également prévoir une consultation avec un dispensateur de soins ayant l'expérience du traitement des patients atteints de tuberculose à bacilles multirésistants.

Standards concernant les responsabilités vis-à-vis de la santé publique

Standard 16 Tous les dispensateurs de soins aux patients tuberculeux doivent s'assurer que les personnes (surtout les enfants âgés de moins de 5 ans et les personnes séropositives pour le VIH) qui sont en contact étroit avec des patients atteints de tuberculose infectieuse soient examinées et prises en charge conformément aux recommandations internationales. Les enfants de moins de 5 ans et les personnes séropositives pour le VIH qui ont été en contact avec un cas infectieux doivent être examinés pour

dépister une infection tuberculeuse latente et une tuberculose active.

Standard 17 Tous les dispensateurs de soins doivent déclarer les nouveaux cas et les cas de retraitement de la tuberculose ainsi que les résultats de ces traitements aux autorités sanitaires locales, conformément aux dispositions légales et réglementaires.

Références

1. Coalition antituberculeuse pour l'assistance technique. *Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose (SITT)*. La Haye : Coalition antituberculeuse pour l'assistance technique, 2006.
2. Hopewell PC, Pai M, Maher D, et al. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006;6:710-25.
3. Conseil mondial de soins. *La Charte des patients pour les soins de la tuberculose*. 2006. URL: <<http://www.worldcarecouncil.org/pdf/PatientsCharteFR2006.pdf>>

Lignes directrices pour l'examen et le suivi des personnes devant faire l'objet d'une surveillance médicale de la tuberculose après leur arrivée au Canada (2007)

Les présentes lignes directrices ont été rédigées par le Sous-comité de l'immigration du Comité canadien de lutte antituberculeuse. Elles ont été approuvées par le Comité canadien de lutte antituberculeuse et la Société canadienne de thoracologie et elles remplacent toutes les versions antérieures, y compris la dernière version publiée en 2001¹ et résumée en 2003². L'information sur l'épidémiologie de la tuberculose (TB) et sur l'examen médical réglementaire de l'immigration (EMRI) fourni à la section 1 et 2 des lignes directrices précédentes est maintenant contenue dans les Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 6^e édition (voir le chapitre 1, L'épidémiologie de la tuberculose au Canada, et le chapitre 15, L'immigration et la lutte antituberculeuse au Canada). Les modifications futures apportées à ces lignes directrices seront affichées à l'adresse <<http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>>.

Raisons pour lesquelles une surveillance médicale est exigée

Par ordre de priorité :

1. rechercher la présence d'une TB active existante;
2. évaluer si la personne devrait recevoir un traitement de l'infection tuberculeuse latente;
3. évaluer si la personne a besoin d'un suivi continu de la TB.

Cas orientés par Citoyenneté et Immigration Canada (CIC) pour faire l'objet d'une surveillance médicale de la TB

Les personnes arrivées depuis peu au Canada peuvent être tenues par CIC de se soumettre à une surveillance médicale urgente ou régulière de la TB parce qu'elles ont des antécédents de TB ou ont eu une radiographie pulmonaire anormale évoquant une TB inactive³⁻⁹.

1. Les cas d'orientation médicale urgente doivent être évalués dans les 7 jours suivant leur arrivée au Canada par une autorité sanitaire canadienne à cause d'une TB pulmonaire inactive (TPI) ou d'une autre TB non infectieuse complexe.
2. Les cas d'orientation médicale régulière doivent communiquer avec les autorités sanitaires dans les 30 jours suivant leur arrivée au Canada ou être contactés par ces dernières.

Les critères standard de la Direction de la gestion de la santé de CIC pour la stabilité de la TPI sont les suivants : trois frottis et cultures négatifs pour la TB et une stabilité pendant 3 mois des radiographies pulmonaires en série, ou une stabilité pendant 6 mois des radiographies pulmonaires en série. Les radiographies pulmonaires sont cotées en fonction d'un système hiérarchique où les scores les plus élevés sont donnés aux anomalies évocatrices d'une TB active existante (voir le tableau 1, adapté de la figure 4, chapitre 15, *L'immigration et la lutte antituberculeuse au Canada*, dans les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6^e édition).

Voici les critères pour déterminer s'il s'agit d'un cas d'orientation médicale urgente :

1. Problème de santé exposant le demandeur à un risque élevé de progression de l'infection tuberculeuse latente à la maladie active avec un score pour la radiographie pulmonaire allant de 4.1 à 4.7. Ces problèmes de santé sont les suivants :
 - a) Infection à VIH/sida
 - b) Transplantation s'accompagnant d'un traitement immunosuppresseur
 - c) Insuffisance rénale terminale (insuffisance rénale chronique/hémodialyse).
2. Tout cas de TB non respiratoire (voir le chapitre 5, *La tuberculose non respiratoire*, *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6^e édition) qui reçoit un traitement.
3. Tout autre facteur important qui peut compliquer la prise en charge des contacts au Canada si l'infection tuberculeuse latente progresse vers la maladie active (comme une TB multirésistante soupçonnée [TB-MR] ou une TB ultrarésistante [TB-UR] à cause d'un contact antérieur avec des cas de TB-MR ou de TB-UR).
4. Une radiographie pulmonaire ayant reçu le score :
 - a) 4.5 : fibrose pleurale non calcifiée et (ou) épanchement pleural probablement associés à la TB
 - b) 4.6 : maladie du parenchyme pulmonaire probablement associée à la TB
 - c) 4.6 : maladie pulmonaire aiguë probablement associée à la TB.

5. Une radiographie pulmonaire cotée 4.7 (toute formation de cavernes ou de lésions « floconneuses » ou « molles » probablement associées à la TB) ou avec des anomalies étendues importantes qui rendent la détermination de la stabilité radiologique difficile ou douteuse.
6. Un cas connu de TB-MR ou de TB-UR traitée.
7. Toute personne qui a reçu un traitement pour deux épisodes indépendants ou plus de TB dans le passé (respiratoire ou non respiratoire).
8. Toute personne ayant des antécédents de TB qui a reçu un traitement non classique/particulièrement inhabituel, selon un médecin de CIC, après consultation d'un spécialiste canadien de la TB.

Tableau 1
Rapport radiologique de Citoyenneté et
Immigration Canada, IMM 5419 (08-1998) Section E

3.4	Lésions pleurales calcifiées
3.5	Émoussement de l'angle costo-diaphragmatique (unilatéral ou bilatéral, au-dessus de l'horizontale)
4.0	Épaississement pleural apical (bordure inférieure inégale en dents de scie ou ≥ 1 cm d'épaisseur à n'importe quel point)
4.1	Lésions apicales fibro-nodulaires/fibro-calcifiées ou micro-calcifications apicales
4.2	Nodules/micro-nodules pulmonaires multiples/individuels (non définis ou non calcifiés)
4.3	Masse/lymphadénopathie hilare ou médiastinale isolée (non calcifiée)
4.4	Nodules/masses pulmonaires uniques/multiples ≥ 1 cm
4.5	Fibrose pleurale non calcifiée et (ou) épanchement pleural
4.6	Maladie du parenchyme pulmonaire/maladie pulmonaire aiguë probablement associée à la TB
4.7	Toute lésion cavitaire ou lésions « duveteuses » ou « molles » pouvant représenter une TB active

Les critères suivants servent à déterminer s'il s'agit d'un cas d'orientation médicale régulière :

1. Une radiographie pulmonaire de score 3.5 et plus, à moins qu'il y ait des données en bonne et due forme indiquant que l'anomalie observée n'est pas liée à la TB (p. ex. tumeur pulmonaire) ou qu'on sache déjà que la personne peut faire l'objet d'une orientation urgente.
2. Traitement adéquat et complet de la TB respiratoire active diagnostiquée durant l'EMRI associée à une stabilité radiologique et à des frottis et à des cultures d'expectoration négatifs après le traitement.
3. Antécédents de TB respiratoire ou non respiratoire.

Observance d'une exigence de CIC en ce qui concerne la surveillance médicale de la TB

L'observance consiste à se présenter au premier rendez-vous avec le clinicien ou à subir une évaluation par un spécialiste désigné de la santé publique. Cette observance est importante pour l'immigrant car l'admissibilité future à la citoyenneté canadienne dépend en partie de la façon dont ces conditions d'entrée sont respectées.

Prise en charge d'autres nouveaux arrivants au Canada identifiés comme présentant certains problèmes de santé

Certains nouveaux arrivants souffrent de problèmes de santé qui ne correspondent pas aux critères de surveillance médicale définis par CIC.

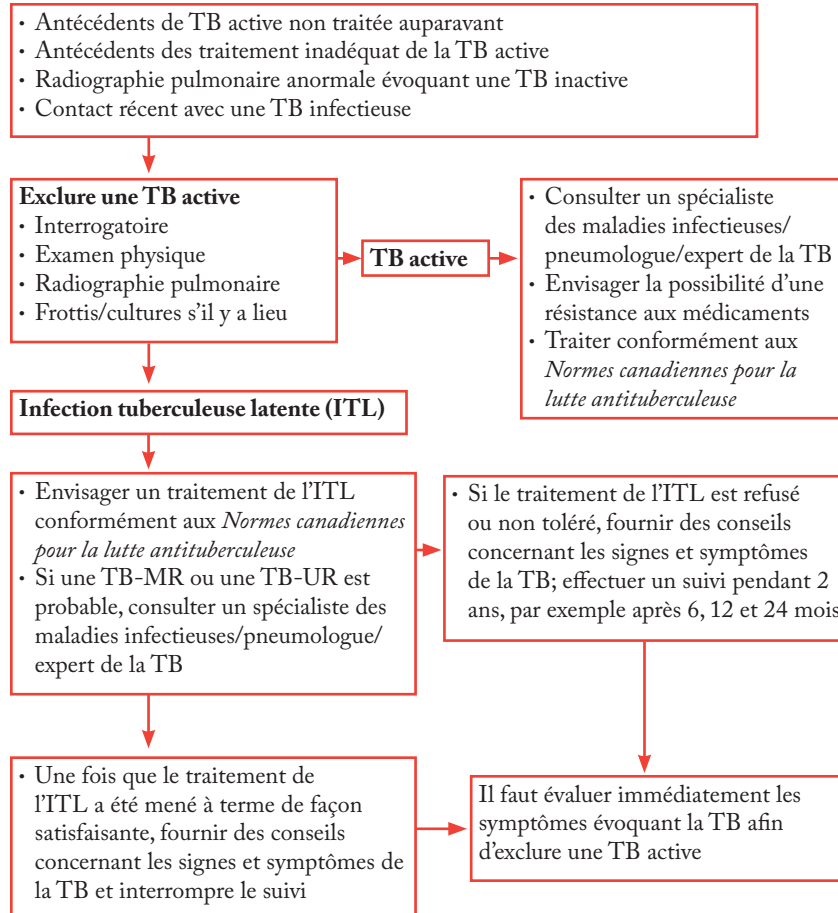
Ces problèmes de santé sont toutefois considérés comme des facteurs de risque de développement d'une TB active seulement dans le contexte d'une infection antérieure par *Mycobacterium tuberculosis* (voir le tableau 2, adapté du chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose active, *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6^e édition).

Dans le cadre de leurs soins médicaux courants, il est recommandé que ces nouveaux arrivants subissent une évaluation médicale de la TB telle que décrite dans les présentes lignes directrices.

Tableau 2
Facteurs de risque de développement d'une TB active chez les personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis*

Facteur de risque	Risque estimatif de TB par rapport aux personnes qui ne présentent aucun facteur de risque connu
RISQUE ÉLEVÉ	
Syndrome d'immunodéficience acquise (sida)	110-170
Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	50-110
Transplantation (associée à un traitement immunosuppresseur)	20-74
Silicose	30
Insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse	10-25
Cancer de la tête et du cou	16
Infection tuberculeuse récente (≤ 2 ans)	15

Figure 1
Évaluation des personnes atteintes de tuberculose



Évaluation médicale des cas orientés par CIC

Toute personne orientée pour une surveillance médicale devrait subir au moins une évaluation médicale complète, effectuée par un médecin qui a de l'expérience dans le diagnostic et la prise en charge de la TB, ou en collaboration avec ce dernier (voir la figure 1). Les documents et clichés radiographiques liés à l'EMRI, qui peuvent être obtenus de CIC (voir le chapitre 15, L'immigration et la lutte antituberculeuse au Canada, *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6^e édition), peuvent faciliter l'évaluation et justifier l'orientation. Les éléments importants de cette évaluation médicale initiale sont indiqués ci-après :

1. Un interrogatoire complet :
 - a) raison de l'orientation pour une surveillance médicale;
 - b) données démographiques (p.ex. date de naissance, sexe, pays de naissance, pays de dernière résidence);

- c) antécédents de TB et traitement d'une TB active ou d'une ITL antérieure;
 - d) antécédents familiaux de TB ou contact récent avec un cas de TB respiratoire;
 - e) antécédents médicaux personnels et questions spécifiques sur les symptômes de TB (p. ex. toux, perte de poids, fatigue, fièvre, sueurs nocturnes, hémoptysie), relevé des maladies concomitantes, notamment déficits immunitaires, médicaments actuellement prescrits et antécédents de vaccination par le BCG.
2. Examen physique ciblé, orienté par les résultats de l'interrogatoire et les données de laboratoire disponibles.
3. Autres investigations jugées pertinentes :
- a) radiographie pulmonaire, autres études radiologiques indiquées d'après les résultats de l'interrogatoire et de l'examen physique;
 - b) recueil d'expectorations pour un frottis et une culture de mycobactéries (chez les patients symptomatiques présentant une TPI, une induction de l'expectoration est préférable¹⁰);
 - c) test cutané à la tuberculine (TCT) s'il n'existe aucun résultat documenté;
 - d) test de libération d'interféron-gamma : voir l'annexe D, Tests de libération d'interféron-gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente, Déclaration d'un comité consultatif (DCC), Comité canadien de lutte antituberculeuse, dans *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6^e édition.

Si on diagnostique une TB active ...

Si un diagnostic de TB active est posé, il faut avertir le service de santé publique et amorcer un traitement antituberculeux approprié (voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse, *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6^e édition). Lorsqu'on choisit le schéma thérapeutique, il faut tenir compte de la possibilité qu'une TB soit pharmacorésistante, étant donné que ce problème n'est pas rare dans les régions du monde d'où sont originaires de nombreux patients (voir le chapitre 7, La tuberculose pharmacorésistante, *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6^e édition).

Si on diagnostique une infection tuberculeuse latente ou une TB guérie qui n'a jamais été traitée ou qui a été traitée inadéquatement ...

Le traitement recommandé est décrit dans le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse, *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6^e édition.

L'élimination de la TB au Canada dépendra de l'identification des sujets infectés et du traitement de l'ITL dont ils sont atteints en vue d'empêcher la progression vers la maladie active. Il est donc primordial que les responsables de l'examen et du suivi des personnes orientées pour une surveillance médicale de la TB s'efforcent de repérer et de traiter les personnes infectées qui courent un risque accru de développer une TB active. Il faut notamment procéder à la vérification de l'observance du traitement prescrit de l'ITL. L'observance du traitement prescrit pourrait poser un problème chez les sujets faisant l'objet d'une surveillance médicale¹¹, et la non-observance a été associée de façon significative à l'apparition de la TB active chez les réfugiés¹². Des facteurs culturels et communautaires peuvent influencer sur l'observance de la part du patient¹³. On devra avoir recours, au besoin, à des stratégies visant à accroître l'observance. Il serait bon de consulter les autorités sanitaires locales ou des cliniques antituberculeuses de même que les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6^e édition.

Les personnes d'un jeune âge (en particulier celles de < 5 ans) atteintes d'une ITL qui ont été identifiées à la suite de l'examen de leur(s) parent(s) ou tuteur(s) peuvent courir un risque accru de progression vers la TB active et toléreront probablement le traitement de l'ITL sans complications.

Si un suivi ultérieur est nécessaire...

1. Si un diagnostic de TB inactive est posé et si la personne a reçu un traitement, le suivi devrait alors être personnalisé (voir le chapitre 6, Le traitement de la tuberculose active et de l'infection tuberculeuse, et le chapitre 7, La tuberculose pharmacorésistante, *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6^e édition). Il faut consulter un expert de la TB si l'on sait ou soupçonne qu'il s'agit d'une TB-MR ou d'une TB-UR (voir le chapitre 7, La tuberculose pharmacorésistante, *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6^e édition).
2. Le suivi peut durer en général jusqu'à 2 ans, par exemple être effectué après 6, 12 et 24 mois. Le médecin qui examine le patient peut toutefois juger prudent de suivre ce dernier de plus près ou plus longtemps. Les examens de suivi devraient comprendre, à tout le moins, un bilan des symptômes, une radiographie pulmonaire et, si le patient présente des symptômes, le prélèvement d'échantillons pour la recherche de BAAR (bactéries acido-alcool-résistantes) dans un frottis et une culture. Le suivi peut varier selon le risque de rechute ou de réactivation, en particulier s'il s'agit d'une souche pharmacorésistante de TB. Il n'est pas rare que des personnes faisant l'objet d'une surveillance médicale systématique présente des symptômes de TB active à un autre moment que lors du rendez-vous prévu¹⁴. Il est donc important de s'assurer de réduire au minimum les obstacles qui entravent l'accès aux soins médicaux, advenant que des symptômes apparaissent.
3. Le risque de TB active chez les immigrants peut persister pendant 10 ans ou plus après leur arrivée¹⁵. On devrait conseiller aux personnes dont le suivi est terminé de consulter immédiatement un médecin si elles présentent des symptômes évocateurs d'une maladie active et d'aviser le personnel médical

qu'elles ont fait l'objet d'une surveillance médicale de la TB par les services d'immigration.

Références

1. Sous-comité de l'immigration, Comité canadien de lutte antituberculeuse, Santé Canada. Lignes directrices canadiennes pour l'examen et le suivi des personnes devant faire l'objet d'une surveillance médicale de la tuberculose après leur arrivée au Canada. *RMTC* 2001;27(19):157-65.
2. Heywood N, Kawa B, Long R, et al. Guidelines for the investigation and follow-up of individuals under medical surveillance for tuberculosis after arriving in Canada: a summary. *CMAJ* 2003;168:1563-65.
3. Orr PH, Manfreda J, Hershfield ES. Tuberculosis surveillance in immigrants to Manitoba. *CMAJ* 1990;142:453-58.
4. Thomas RE, Gushulak B. Screening and treatment of immigrants and refugees to Canada for tuberculosis: implications of the experience of Canada and other industrialized countries. *Can J Infect Dis* 1995;6:246-55.
5. Wobeser W, Yuan L, Naus M et al. Expanding the epidemiologic profile – risk factors for tuberculosis among persons immigrating to Ontario. *CMAJ* 2000;163: 823-28.
6. Uppaluri A, Naus M, Heywood N, et al. Effectiveness of the immigration medical surveillance program for tuberculosis in Ontario. *Can J Public Health* 2002;93: 88-91.
7. Long R, Sutherland K, Kunimoto D, et al. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in Alberta, 1989-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:332-39.
8. Richards B, Kozak R, Brassard P, et al. Tuberculosis surveillance among new immigrants to Montreal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(8):858-64.
9. Menzies D. Screening immigrants to Canada for tuberculosis: chest radiography or tuberculin skin testing? *CMAJ* 2003;169:1035-36.
10. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fibreoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1570-74.
11. Pang SC, Harrison RH, Brearley J, et al. Preventive therapy for tuberculosis in Western Australia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:984-88.
12. MacIntyre CR, Ansari MZ, Carnie J, et al. No evidence for multiple-drug prophylaxis for tuberculosis compared with isoniazid alone in Southeast Asian refugees and migrants: completion and adherence are major determinants of effectiveness. *Prev Med* 2000;30:425-32.

13. Ito KL. Health culture and the clinical encounter: Vietnamese refugees' responses to preventive drug treatment of inactive tuberculosis. *Med Anthropol Q* 1999;13:338-64.
14. Styblo K, van Guens HA, Meijer J. The yield of active case-finding in persons with inactive pulmonary tuberculosis or fibrotic lesions. A 5-year study in tuberculosis clinics in Amsterdam, Rotterdam and Utrecht. *Tubercle* 1984;65:237-51.
15. Zuber PLF, McKenna MT, Binkin NJ, et al. Long-term risks of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 1997;278:304-07.

INDEX

ADN, analyse d', voir « Empreintes d'ADN »

Aérosolisation, 44, 353

Autochtones, voir « Premières nations »

Bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR), frottis pour les, 23, 88

Bacille de Calmette-Guérin (BCG)

administration, 385

administration simultanée d'autres vaccins, 388

contre-indications, 389

dans les établissements, 373

doses de rappel et revaccination, 387

effets secondaires, 388

efficacité, 384

et le VIH, 233

et prévention, 47

indications, 386

usage au Canada, 449

Bactéricide, activité, 127

Cartographie différentielle de restriction, voir « RFLP »

Charte des patients pour les soins de la tuberculose, 458

Classification du risque, 356

CMTB, 21

Collectivités éloignées, 292

Contre-indications du TCT, 61-62

Corticostéroïdes, indications des, 141

Culture des mycobactéries pour le diagnostic, 87

Déclaration, système de, voir « SCDCT »

Dépistage

chez les détenus, 310, 378

chez les enfants et adolescents, 209, 210, 307

chez les immigrants, 306, 341, 431

chez les patients infectés par le VIH, 451

chez les sans-abri, 307

- chez les voyageurs, 311
 - considérations éthiques, 313
 - dans les communautés des Premières nations et les communautés inuites, 309
 - dans les groupes prioritaires, 303-304
 - définition de, 301
 - éléments du, 304
 - en milieu scolaire, 210-211
 - évaluation du, 314
 - outils de, 301-302
 - recommandations pour les patients infectés par le VIH, 451
- Diagnostic de l'infection tuberculeuse, 61
- et infection à VIH, 221
 - TCT, voir « Test cutané à la tuberculine »
 - tests de libération d'interféron-gamma (TLIG), 76
- Diagnostic de la TB respiratoire, 81
- chez les personnes co-infectées par le VIH, 226
 - microbiologie, 83
 - radiographie pulmonaire, 82
 - sérologie, 89
- DICS, voir « Premières nations et Inuits »
- Échantillons
- dans la TB pédiatrique, 203-204
 - prélèvement des, 84
 - réception par les laboratoires, 21
- Éclosions, gestion des, 293
- Effet de rappel dans le TCT en 2 étapes, 74
- Effets indésirables secondaires, 134-135, 180, 388
- Empreintes d'ADN, 47
- Enfants, voir « TB de l'enfant »
- dépistage, 209, 307-308
- Environnementales, mesures de contrôle, 364
- Épidémiologie
- âge et sexe, 9
 - Autochtones, 4
 - co-infection VIH/TB, 12
 - distribution géographique, 8
 - échelle internationale, 2, 394
 - épidémiologie moléculaire et transmission, 14, 42-43
 - localisation, 10
 - personnes nées à l'étranger, 5
 - pharmacorésistance, 12
 - résultats du traitement, 13
- Épidémiologie moléculaire, 12

- Établissements correctionnels
 - dépistage, 378
 - prévention de la TB, 376
 - recherche des contacts, 290
- Établissements de santé, voir « Lutte contre la TB dans les établissements »
- Établissements de soins de longue durée, 374
- Établissements, voir « Lutte contre la TB dans les établissements »
- Éthiques/considérations, 313
- Extrapulmonaire, TB, voir « TB non respiratoire »

- Facteurs de risque de TB active, 72
- Formulaires de déclaration, 409-411

- Génotypage, 27, 289
- Grossesse/allaitement et traitement, 140, 148

- HEPA (High efficiency particulate air), filtration, 369
- Hospitalisation
 - indications de l', 138
 - mesures de contrôle durant l', 355
- Hypersensibilité retardée (HR), 50, 104

- Immigration et lutte contre la TB
 - aperçu de l'immigration, 338
 - assurance de soins de santé, 347
 - évaluation et examen médicaux (EMRI), 343
 - examen médical réglementaire, 345
 - lignes directrices pour la surveillance médicale aux fins de l'immigration, 465
 - prise en charge de la TB, 343-344
 - programme de surveillance médicale, 306, 341, 344
- Immunité à médiation cellulaire, 48-49, 104
- Incidence, voir « Épidémiologie »
- Incitatifs pour le traitement, 133, 143
- Induration, mesure de l', 66
- Infection tuberculeuse latente (ITL), voir « Latente, TB »
- Interféron-gamma, tests de libération d' (TLIG)
 - dans les établissements, 373
 - déclaration du Comité canadien de lutte antituberculeuse, 451
 - et efficacité du BCG, 384
 - pour le diagnostic, 76
 - tests de laboratoire, 31
- Internationale, lutte contre la TB à l'échelle
 - cas/décès, 2

- génése de la lutte antituberculeuse dans le monde, 394-395
- objectifs et progrès, 386-397
- réussites et obstacles, 398
- rôle du Canada, 399
- Standards internationaux pour le traitement de la TB, 458
- taux mondiaux de TB en 2005, 394
- TOD (thérapie sous observation directe), 396
- Irradiation germicide aux ultraviolets, 368
- Isolement, dans les établissements, 361

- Laboratoires de mycobactériologie
 - amplification par la polymérase (PCR), 26
 - bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR), 23, 88
 - biosécurité, 22
 - concentrations sériques des médicaments, 31
 - digestion, décontamination, concentration, 23
 - échantillons, 26
 - épreuves de sensibilité, 29
 - génotypage, 27-28
 - MIRU-VNTR, 28
 - niveaux de services, 34
 - rapport des résultats, 32
 - vérification de la compétence, 32
- Laboratoires, normes/services, voir « Laboratoires de mycobactériologie »
- Latente, TB (ITL), 52
 - chez les cas infectés par le VIH, 222
 - dépistage, 61
 - grossesse, 148
 - traitement, 144, 223
- Législation voir « Observance »
- Localisation, voir « Mycobactéries non tuberculeuses »
- Lutte contre la TB dans les établissements
 - établissements correctionnels, 377
 - établissements de santé
 - classification du risque, 356
 - mesures de contrôle, hiérarchie des, 355
 - administratives, 355
 - personnelles, 356
 - techniques, 355
 - établissements de soins de longue durée, 374
 - isolement, 360
 - rayons ultraviolets, 368
 - refuges pour les sans-abri, 375
 - transmission, déterminants de la, 353
 - vaccination, 373
 - ventilation, 364

- Mantoux, test de, 63, 419
- Masques, 369
- Médicaments à doses fixes, 134
- Microbiologie et diagnostic, 83
- Multirésistance, voir « Résistance aux médicaments »
- Mycobactéries, voir « Culture des mycobactéries »
- Mycobactéries non tuberculeuses (MNT)
 - caractéristiques, 243
 - complexe *Mycobacterium avium*, 244
 - méthodes de laboratoire, 24, 246
 - syndromes cliniques, 247
 - adénopathies, 249
 - infection disséminée, 251-252
 - infections de la peau et des tissus mous, 250
 - maladies pulmonaires, 247
- Mycobacterium tuberculosis*
 - complexe (CMTB), 21
 - virulence de la souche, 53-54

- Normes de soins, voir « Internationale, lutte contre la TB à l'échelle »
- Nouveau-nés, prise en charge, 211

- Observance
 - chez les enfants, 208
 - et achèvement du traitement, 131, 143, 148
 - non-observance et intervention législative, 263
 - partielle, 132

- Partenariat Halte à la TB, 397
- Pathogenèse, voir « Transmission et pathogenèse »
- PCR (amplification par la polymérase), 26
- Pharmacorésistance, voir « Résistance aux médicaments »
- POD, voir Prophylaxie
- Premières nations et Inuits
 - collectivités éloignées, 292
 - déficit immunitaire combiné sévère (DICS), 332
 - dépistage, 309
 - déterminants de l'infection et de la maladie, 329
 - environnement, 331
 - facteurs génétiques, 331
 - maladies concomitantes, 330
 - et le BCG, 309, 384-385
 - épidémiologie de la TB, 4, 328

- lutte contre la TB, responsabilité de la, 328
- objectif du sous-groupe de travail sur la TB de la DGSPNI, 332
- Prévalence de la positivité au TCT, 281
- Prisons, voir « Établissements correctionnels »
- Prophylaxie sous observation directe (POD), 148

- Radiographie
 - et diagnostic de la TB, 80
 - examen médical de l'immigration, 343
 - TB pédiatrique, 203
- Réactions paradoxales, 229
- Recherche des contacts
 - chez les enfants, 210
 - dans certains milieux, 288
 - d'un cas de TB-MR, 189
 - durant des voyages par avion et d'autres moyens de transport, 292
 - et santé publique, 267
 - objectifs, 278
 - principes, 278
- Reconstitution immunitaire, réactions de, 229
- Renouvellements d'air à l'heure (RAH), voir « Ventilation »
- Résistance aux médicaments, 12, 127, 161, 408
 - acquise, 170
 - épreuves de sensibilité, 29
 - prédicteurs, 173
 - prévention, 176
 - primaire, 170
 - prise en charge de la, 176
 - résistance à l'isoniazide, 177
 - résistance à la rifampicine, 178
 - TB multirésistante (TB-MR), 179
 - TB ultrarésistante (TB-UR), 179
 - théorie, 170-171
- Respirateurs, 369
- Ressources éducatives et didactiques, 446
- RFLP, voir « Cartographie différentielle de restriction »
- Risque professionnel, voir « Lutte contre la tuberculose dans les établissements »

- Sans-abri
 - dépistage, 307
 - recherche des contacts, 289
 - refuges, 375

- Santé publique et lutte antituberculeuse au Canada, 262
 - activités opérationnelles, 265
 - infrastructure, 262
 - échelle internationale, 261
 - stratégie TOD, 261
- Sensibilité, voir Laboratoires de mycobactériologie
- Service correctionnel Canada
 - lignes directrices pour la prévention de la TB, 376
 - programme de lutte, 377
- Soins à domicile et prévention de la TB, 376
- Standards internationaux pour le traitement, 458
- Stérilisation par des médicaments, 128
- Surveillance
 - définition, 301
 - Systèmes canadiens de surveillance de la tuberculose, 406
- Système canadien de déclaration des cas de TB (SCDCT), 161, 406
- Système canadien de surveillance des laboratoires de TB (SCSLT), 169, 408

- Taux d'enzymes hépatiques, 135, 149
- TB de l'enfant
 - observance du traitement, 208
 - pathogénèse et définitions, 200
 - prise en charge des contacts, 209
 - prise en charge des nouveau-nés, 211
 - tableau clinique, 202
 - tests ciblés et traitement de l'ITL, 210
 - tests diagnostiques, 202
 - traitement, 204
- TB non respiratoire
 - considérations diagnostiques, 105
 - définition, 102
 - épidémiologie, 102
 - et les personnes nées à l'étranger, 102
 - pathogénèse, 103-104
 - tableau clinique, 106
 - traitement, 118
- TB-UR, voir « Résistance aux médicaments »
- TCT, voir « Test cutané à la tuberculine »
- Test cutané à la tuberculine (TCT), 74
 - administration, 63
 - dans les établissements, 371
 - en deux étapes, 74
 - et maladie active, 80
 - et traitement de l'ITL, 145

- et vaccination par le BCG, 70
 - et virage, 66, 73-74
 - interprétation du, 67
 - pour la recherche des contacts, 283
 - pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse, 61
 - prévalence de la positivité, 281
- Tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN)
- diagnostic de la TB non respiratoire, 105
 - pour le diagnostic, 25, 88
- Thérapie sous observation directe (TOD), 132
- améliorée, 133
 - définition, 132
 - groupes prioritaires pour la, 121
 - stratégie, 261, 396
- Traitement
- achèvement et observance, 131-132
 - chez les enfants, 204
 - chez les personnes infectées par le VIH, 221
 - corticostéroïdes, indications des, 141
 - de la TB latente, 144, 210-211
 - de la TB non respiratoire, 131
 - échec, 141
 - et fonction rénale, 139
 - et grossesse, 140
 - et hépatopathie, 139
 - phases, 128-129
 - régimes possibles, 128-129
 - résultats, 13
 - voies d'administration, 138
- Transmission et pathogenèse
- pathogenèse, 48
 - et transmissibilité, 53-54
 - infection latente, 52
 - primo-infection, 48-49
 - TB post-primaire, 52-53
 - tuberculose primaire, 50-51
 - transmission, 42
 - caractéristiques des patients, 43
 - contacts étroits, 47
 - déterminants de la, 353
 - état bacillaire, 44-45
 - facteurs environnementaux, 45
 - microgouttelettes, 42
 - prévention de la, 48, 143
 - principes de la, 277-278
- Typage moléculaire, 14-15

Vaccination, voir « BCG »

Ventilation, 45, 354

Vérification de la compétence, 32

VIH et TB

dépistage, 451

diagnostic de l'infection à VIH chez les patients tuberculeux, 220

diagnostic de l'infection tuberculeuse chez les sujets infectés par le VIH, 221

diagnostic de la TB active, 225

épidémiologie, 11

interactions médicamenteuses, 227

moment où le TAR est mis en route, 229

monorésistance aux rifamycines, 230

physiopathologie, 220

réactions paradoxales ou de reconstitution immunitaire, 229

traitement antirétroviral (TAR) chez les patients tuberculeux, 227

traitement de l'ITL, 223

traitement de la TB, 226

types, 163

Virage, voir « Test cutané à la tuberculine »

Voyages effectués par les personnes infectées, 268

Voyageurs, dépistage chez les, 311-312