

TB ET VOYAGES

DR NICOLAS VIGNIER
MCU - PH

AGENT



– **Mycobacterium tuberculosis complex**

- Famille des mycobactéries
- Appartient aux BAAR

M. tuberculosis (bacille de Koch [BK])

- Réservoir 100% humain

M. bovis

- tuberculose bovines et exceptionnellement humaine

M. canetti

- Djibouti, réservoir environnemental ?

M. africanum

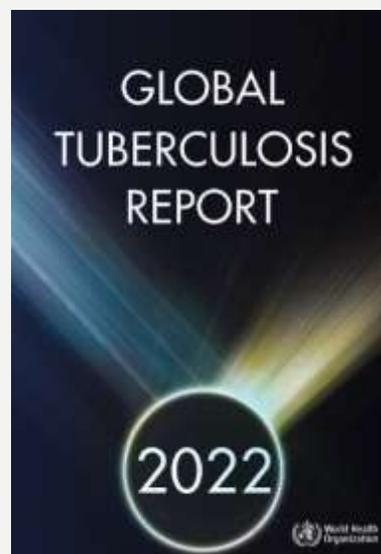
TUBERCULOSE: UN PROBLEME MAJEUR DE SANTÉ PUBLIQUE

- Maladie infectieuse
- Cause importante de **morbidité** et de **mortalité** dans le monde
- Atteinte le plus souvent **pulmonaire**, mais aussi ganglionnaire, osseuse, neurologique, digestive, etc.
- Pouvant être **contagieuse**
 - *Transmission Air: atteinte respiratoire, caverne, promiscuité, toux*
- Primo-infection tuberculeuse puis **infection tuberculeuse latente**
- Une **minorité** (10%) évoluera vers la **tuberculose maladie**
- Sans traitement:
 - **50% de décès attendus**
 - TB EM+: 70% des cas chez l'immunocompétent
 - TB EM- culture+: 20%
- Avec traitement: 85% de guérison

Houben RM, Plos Med 2016
Behr MA, BMJ 2019
Tiemerema EW, Plos One 2011

EPIDÉMIOLOGIE

- Un Fléau mondial
 - **¼ de l'humanité** y a été exposé (ITL)
 - **10,1 millions de cas de TM** en 2021 (estimation, + 4,5%/2020)
 - 90% adultes, H>F
 - **1,5 million de décès** en 2021 (stable)
 - Dont 226 000 enfants
 - Dont 187 000 chez les PVVIH
 - 1^{ère} cause de mortalité infectieuse avant le COVID-19
 - Alerte OMS en 2021 ↗ mortalité. Et ↗ incidence attendue en 2022-2023 en raison des reculs liés au COVID-19
 - 11% de TB résistantes à l'isoniazide (Hr)
 - **3,3% de TB MDR**
 - 450 000 nouveaux cas de TB résistantes à la rifampicine (TB-RR) ou multirésistantes (MDR)
 - Extensively drug-resistant (XDR-TB) et pre-XDR-TB ?

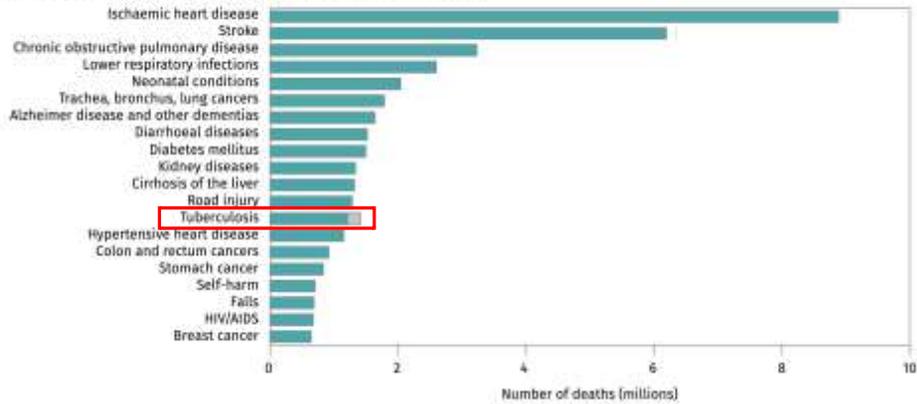


WHO Global tuberculosis report 2022
Tiemerema EW, Plos One 2011

MORTALITÉ DANS LE MONDE

Top causes of death worldwide in 2019^{a,b}

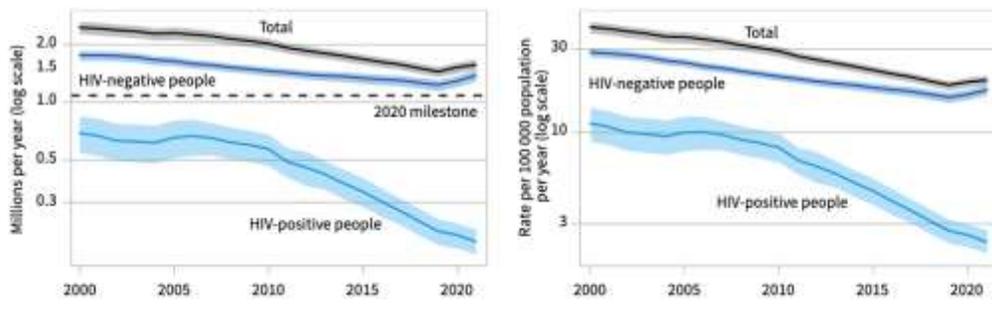
Deaths from TB among HIV-positive people are shown in grey.



MORTALITÉ DANS LE MONDE

Global trends in the estimated number of TB deaths (left) and the mortality rate (right), 2000–2021

The horizontal dashed line shows the 2020 milestone of the End TB Strategy, which was a 35% reduction in the total number of TB deaths between 2015 and 2020. Shaded areas represent 95% uncertainty intervals.



DONNÉES DÉTAILLÉES PAR PAYS

Site internet:

- <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>

Ou application smartphone:

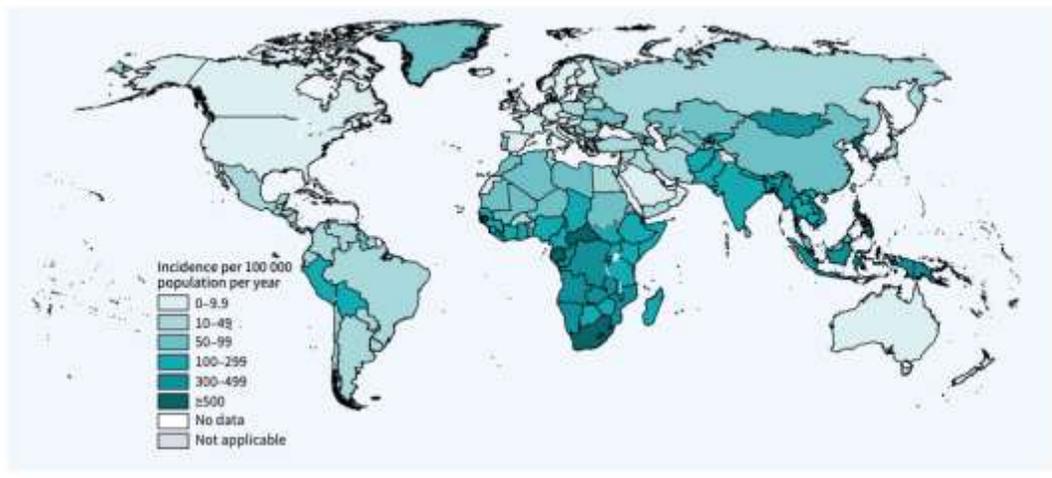
- <https://play.google.com/store/apps/details?id=uk.co.adappt.whotbreport>
- <https://apps.apple.com/us/app/tb-report/id1483112411>

Ou liste des pays de haute endémie (SPF 2021):

- https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose/donnees-tuberculose_tableau-12

INCIDENCE (POUR 100 000 PA)

Estimated TB incidence rates, 2021

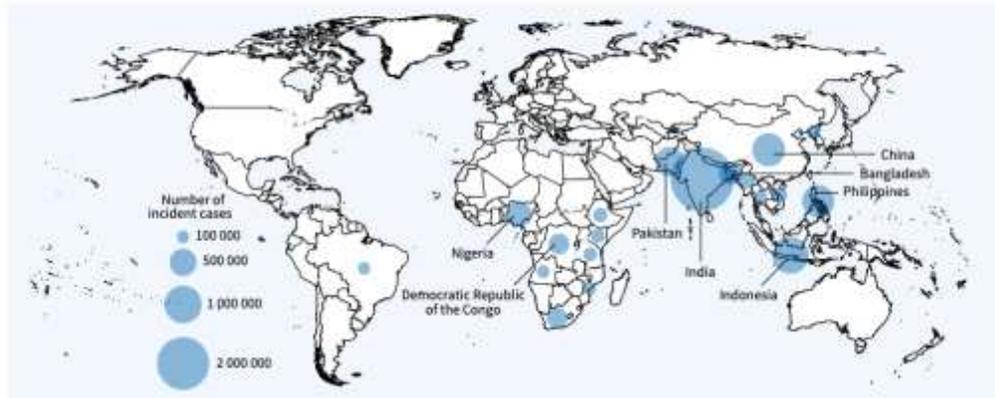


WHO Global tuberculosis report 2022

NOMBRE DE CAS

Estimated TB incidence in 2021, for countries with at least 100 000 incident cases

The countries that rank first to eighth in terms of numbers of cases, and that accounted for about two thirds of global cases in 2021, are labelled.



WHO Global tuberculosis report 2022

TB MDR

Estimated incidence of MDR/RR-TB in 2021, for countries with at least 1000 incident cases

The seven countries with the highest burden in terms of numbers of MDR/RR-TB cases, and that accounted for two thirds of global MDR/RR-TB cases in 2021, are labelled.

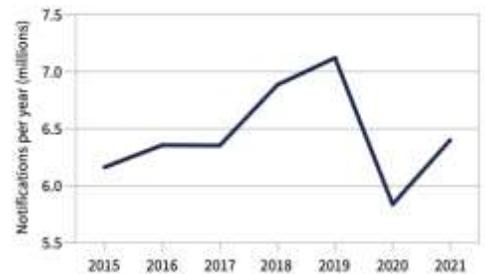


WHO Global tuberculosis report 2022

UNE BAISSSE HISTORIQUE EN 2020

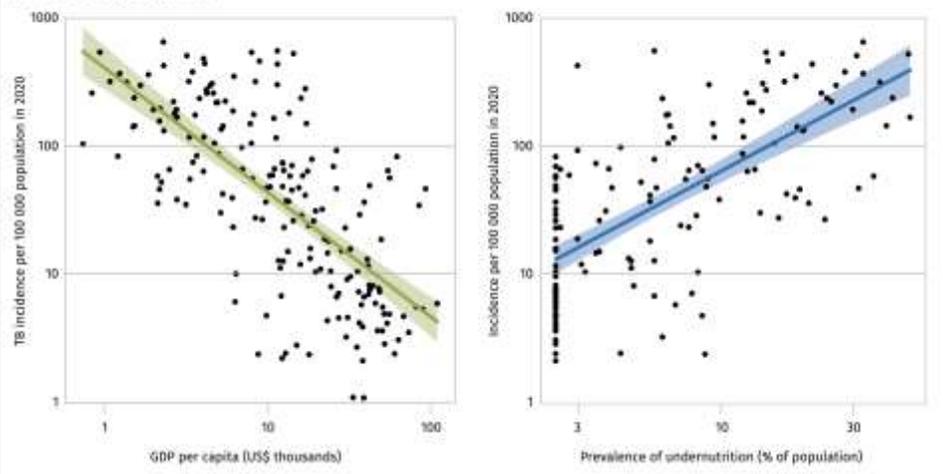
- Secondaire au COVID-19 et à l'adoption de mesures de protections respiratoires?
 - >18% cas en 2020 vs 2019
- Principalement lié à la baisse dans 3 pays (67%):
 - L'Inde, l'Indonésie, et les Philippines
 - Mais aussi au Bangladesh, au Lesotho, au Myanmar, en Mongolie et au Viet Nam
- Baisse des TB-RR ou MDR sous traitement (~17%)
- **Cependant cette baisse laisse craindre une augmentation importante du nombre de **TM non diagnostiquée et non traitée** (et donc un éventuel effet rebond)**
- Seules **1/3** des TB-RR ou MDR seraient sous traitement
- La vigilance est donc de mise dans les pays de forte incidence

Global trend in case notifications of people newly diagnosed with TB, 2015-2021



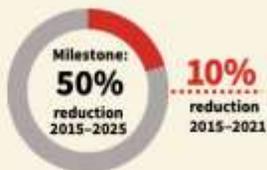
DETERMINISME SOCIAL

The relationship between GDP per capita and the prevalence of undernutrition, and TB incidence per 100 000 population



WHO End TB Strategy: 2025 milestones

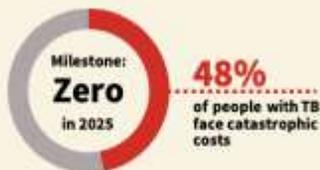
TB INCIDENCE RATE



NUMBER OF TB DEATHS



PERCENTAGE OF PEOPLE WITH TB FACING CATASTROPHIC COSTS*



GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2022

RIEN À DÉCLARER?

- Déclaration obligatoire à l'ARS
- > enquête autour du cas par le CLAT
- > enquête contact milieu professionnel
- Par la médecine du travail et EOHH
- ALD 30 pendant 2 ans
- Dotation OMS
- Soins urgents et vitaux en l'absence de couverture maladie
- Droit au séjour pour soins pdt 2 ans

Republique française

Membre ou biologiste déclarant (obligatoire) / Membre ou biologiste déclarant (obligatoire)

Nom: / Nom du déclarant:

Prénoms: / Prénoms:

Adresse: / Adresse:

Téléphone: / Téléphone:

Téléfax: / Téléfax:

Signature: / Signature:

Intitulé du poste: / Poste:

Sexe: M F / Date de naissance: /

Date de la notification: /

Code postal du domicile du patient: /

Nationalité: / Pays de naissance: /

Si réside à l'étranger, adresse d'urgence en France: /

Edifices de moins de 15 ans:

Pays de naissance des parents: père: / mère: /

Antécédents familiaux (parents, frères et sœurs) tuberculose maladie: oui non ne sait pas

Profession à caractère sanitaire ou social: oui non ne sait pas

Si oui, préciser: établissement de santé en contact avec des enfants de moins de 15 ans autre

Résidence en collectivité: oui non ne sait pas

Si oui, préciser: établissement d'hébergement pour personnes âgées établissement pénitentiaire

Si oui, préciser: centre d'hébergement collectif (pour adultes de moins de 15 ans) / autre, préciser: /

Sanctuaire: oui non ne sait pas

Contenu du diagnostic: nouveau épisode au système de santé épisode récidive d'un cas rétrologue

Membre à association reconnue arslta

Tuberculose 01/2019

Remarque: Cette maladie peut être transmise d'un individu à un autre, même si elle est traitée. Elle doit être signalée par tout médecin exerçant (médecin généraliste, médecin de famille, médecin spécialiste) à son médecin de famille.

Contenu de notification: voir sur site ARS

Tuberculose visible

Caution: mentionner si une notification a été faite à l'ARS (obligatoire) ou si elle n'a pas été faite (obligatoire) ou si elle n'a pas été faite (obligatoire) ou si elle n'a pas été faite (obligatoire).

Si oui, préciser: si après 2 semaines de traitement (obligatoire) ou si après 2 semaines de traitement (obligatoire) ou si après 2 semaines de traitement (obligatoire) ou si après 2 semaines de traitement (obligatoire).

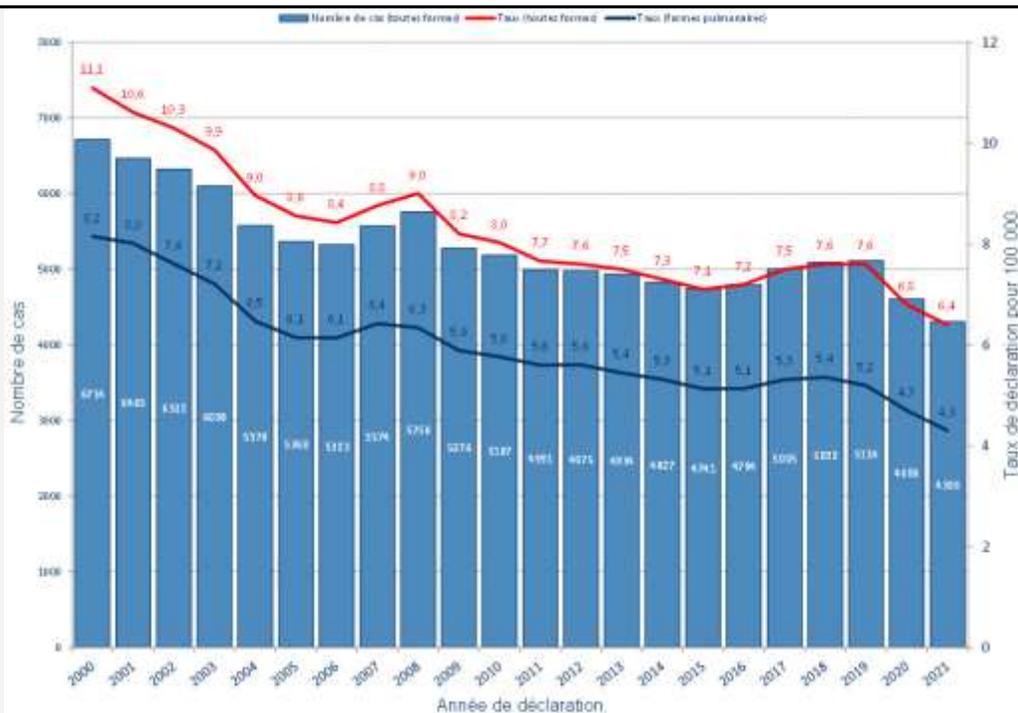
SI il y a eu contact avec une personne atteinte de tuberculose (obligatoire) ou si elle n'a pas été traitée (obligatoire) ou si elle n'a pas été traitée (obligatoire) ou si elle n'a pas été traitée (obligatoire).

SI il y a eu contact avec une personne atteinte de tuberculose (obligatoire) ou si elle n'a pas été traitée (obligatoire) ou si elle n'a pas été traitée (obligatoire) ou si elle n'a pas été traitée (obligatoire).

EN FRANCE

- En 2021
 - **4306 cas en 2021** (vs 4606 cas en 2020 et 5116 en 2019)
 - Incidence **6,4 cas / 100 000** habitants / an (vs 6,4 en 2020 et 7,6 en 2019)
- Incidence la plus élevée chez:
 - Les personnes **sans domicile fixe** : 68 cas / 100 000
 - Les personnes **nées à l'étranger**: 32 cas / 100 000
 - Les personnes **détenues**: 44 cas / 100 000
 - Pas de données sur les **voyageurs ?**
- Tuberculose **MDR** (le plus souvent personnes originaires d'Europe de l'Est ou d'Afrique)
 - **43** cas en 2021 (vs 67 cas en 2020 vs 75 cas en 2019)
- Tuberculoses mono-résistantes à l'isoniazide (Hr) et sensibles à la rifampicine
 - 6,6% soit 300 cas/ an

www.santepubliquefrance.fr/
CNR MyRMA 2018



1 Taux de déclaration de tuberculose maladie par département (pour 100 000 habitants) 2021 ▼

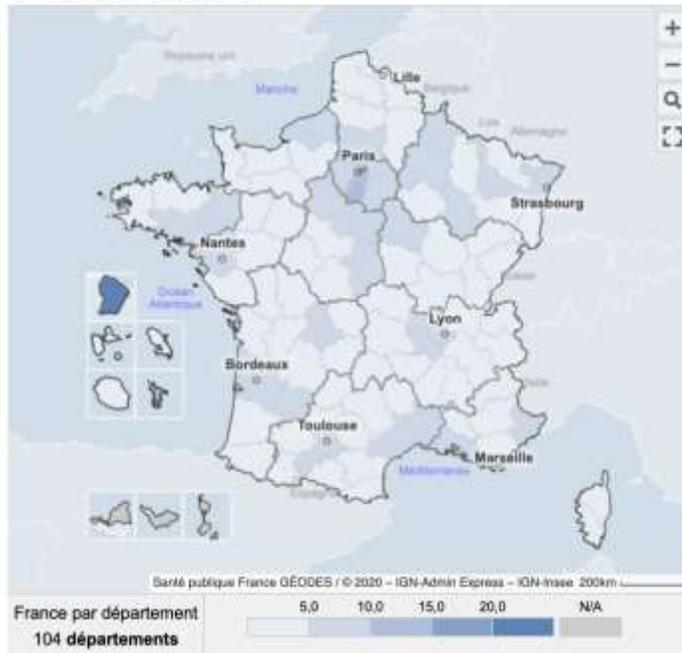
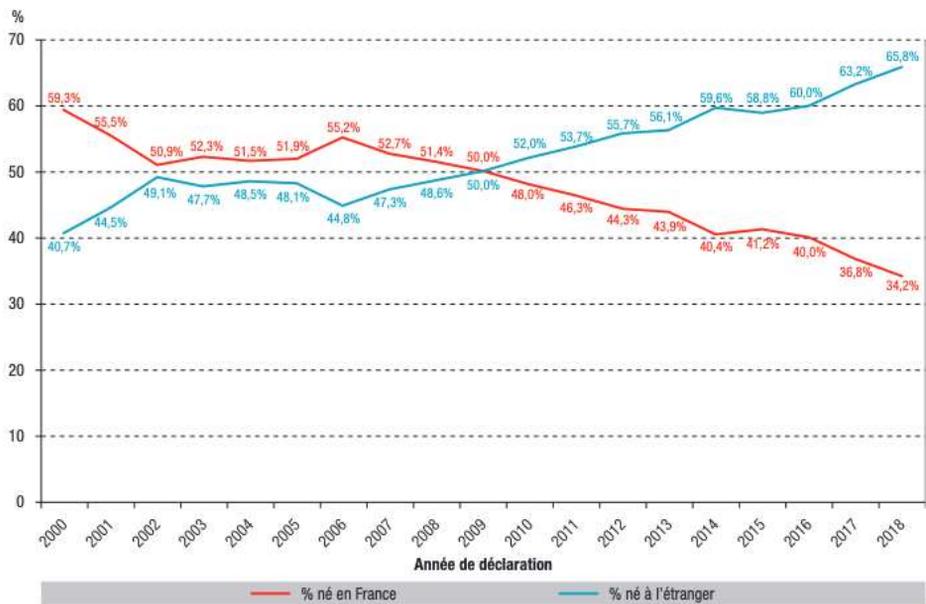


Figure 4

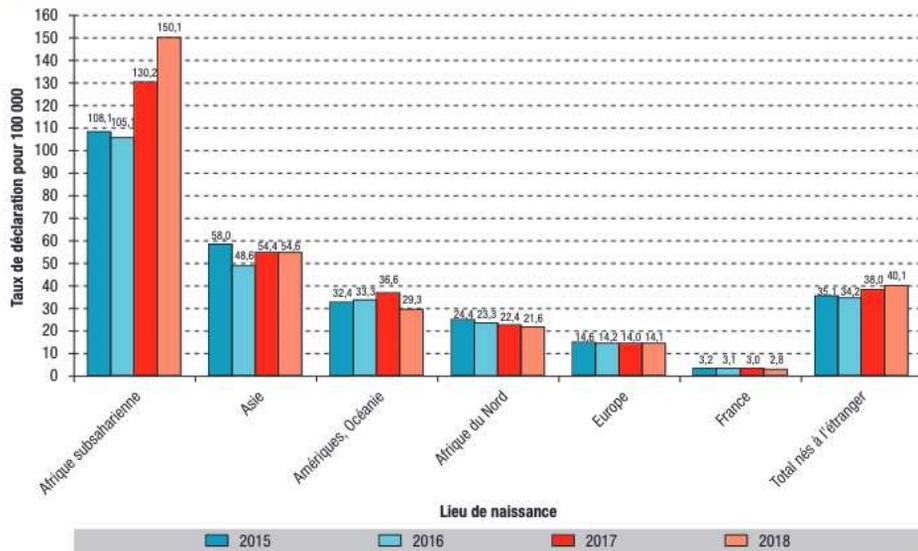
Proportion de cas de tuberculose en fonction du lieu de naissance, France, 2000-2018



Sources : DO tuberculose.

PAYS DE NAISSANCE

Taux de déclaration de tuberculose par lieu de naissance, France, 2015-2018



Source : DO tuberculose. Données de population : Insee 2015.

GUERRE EN UKRAINE

Refugees from Ukraine across Europe (as of 07 March 2023)



- 8 132 760 Exilés
 - 100 000 en France

- Tuberculose en Ukraine:
 - Incidence 73 / 100 000
 - 19 521 cas en 2020
 - 32,6% RR/MDR
 - Sex ratio M/F 2,4

<https://data.unhcr.org/>

UKRAINE SENTINEL STUDY

- 74 ID centers respondents
 - out of 135 ID departments surveyed
 - the majority of major hospitals
 - some of which are also tuberculosis and/or prevention centres
- from all regions of France
 - representing 49/101 departemnts of France
- Characteristics of centres
 - Hospital ID department: 95%
 - Tuberculosis control centre: 2,6%
 - Sexual health centre: 2,6%
- Centres involved in the health Rendezvous of Ukrainians: 15/71 (21%)
 - ½ on the request from the regional health agency
 - most often department with a tuberculosis control center, sexual health (CeGIDD), PASS



UKRAINE SENTINEL: RESULTS: TB

- Follow-up of TB among people from Ukraine in ID department:
 - 5/74 (6,8%)
 - i.e. 5 TB
 - 1 nodal TB S (discovery)
 - 1 TB Rifam-S INH-R PZA-R (W 60, caught)
 - 1 TB MDR (W 27 LHIV, asymptomatic)
 - 1 TB Rifam-S (asymptomatic)
 - 1 TB



MODE ET RISQUE DE TRANSMISSION DE LA TUBERCULOSE

- **“Transmission Air”** = dispersion de gouttelettes de sécrétions bronchiques à partir de la respiration d’un malade contagieux, en particulier lorsqu’il tousse
- **Contagiosité** d’autant plus élevée que
 - L’**atteinte pulmonaire** est importante
 - En présence de **caverne**
 - Que la **durée** de contact est longue
 - Que l’espace est confiné et non aéré
- **Critères** retenus par le **HCSP** comme associés à un risque relevant d’un dépistage:
 - Contact **≥ 8 heures** avec un cas index bacillifère (EM+) ou EM – avec **caverne** à l’imagerie
 - Contact **≥ 40 heures** pour les autres atteintes pulmonaires (EM-)
 - Tous les enfants de <5 ans et/ou immunodéprimés
 - Pas de risque pour les autres formes de tuberculose maladie ou latente

TUBERCULOSE ET VOYAGES VFR

- Risque probablement **plus élevé** mais mal connu
- Données agrégées (biais de sélection++)
 - Registre Espagnol sur les maladies d’importation: 1008 ITL et 448 TM

	Immigrés	VFR	VFR voyageurs	voyageurs
ITL	88%	5%	1%	1%
TM	90%	7%	1%	2%

- Besoins de travaux pour mieux estimer le risque chez les migrants et les VFR en fonction des pays d’origine, de destination, les conditions de la migration ou du voyage -> et les réponses

VFR-immigrant (immigrant who returns to country of origin to visit friends and family), traveller visiting friends and relatives (VFR-traveller: first generation of immigrants travelling to their parents’ country to visit friends and family), and travellers (conventional international tourists and ex-patriates)

RISQUE DE TUBERCULOSE CHEZ LE VOYAGEUR ?

- Le risque d'acquisition d'une ITL a été estimé à moins de **1% par année** passée dans un pays à risque
 - Donc négligeable pour un voyage court dans de bonnes conditions d'hygiène
 - Mais nécessite d'être évalué en fonction du profil des voyageurs
 - Incidence du pays de destination / présence de TM MDR
 - Long séjour
 - Promiscuité
 - Travail en milieu sanitaire / hospitalier
 - Les personnes immunodéprimées sont plus à risque de TM en cas d'acquisition d'ITL



OPEN ACCESS
Tuberculosis and the traveller: evaluating and reducing risk through travel consultation
Justin Y. Denholm *Travel Medicine*
Journal of Travel Medicine, Volume 23, Issue 5, May 2016, <https://doi.org/10.1093/jtm/taaw001>
Published: 15 March 2016 [Article history](#) >

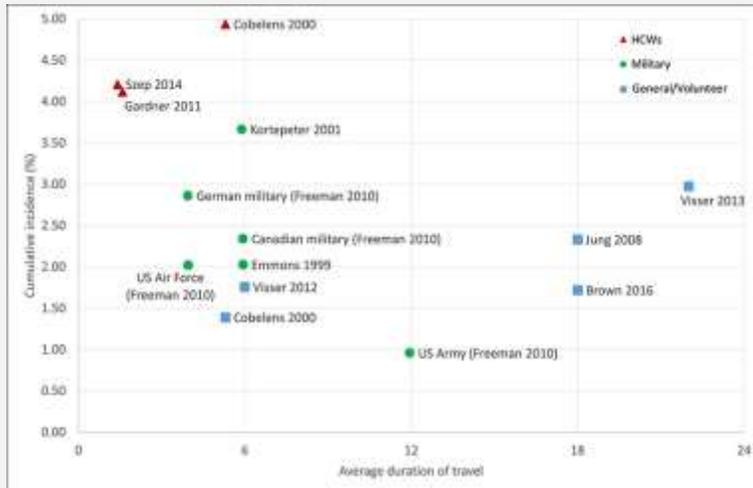
Denholm JT, Journal of Travel Medicine 2016

RISQUE DE TUBERCULOSE CHEZ LE VOYAGEUR ?

- Jung t al.
 - Volontaires US Peace corps: 800 000 voyageurs-mois
 - Corrélation entre le virage tuberculique et l'incidence de la TB
 - Maximal en Afrique subsaharienne
 - Dans les pays de forte endémie, risque estimé à
 - **1,6% ITL par an**
 - **0,1% TM par an**
- Cobelens et al.
 - Voyageurs Allemands
 - **0,4 à 0,5 % ITL par an**
- Freeman et al.
 - **2% d'incidence cumulée d'ITL** chez les voyageurs au long cours
 - 4,6% chez les soignants
 - 2,5% les militaires
 - 1,6% chez les voyageurs conctionnels ou volontaires
 - Risque global estimé à
 - **120 cas / 100 000 voyageurs**

Jung P, J Travel Med 2008
Brown M J Travel Med 2015
Cobelens FG, Lancet 2000
Freeman RJ, J Travel Med 2010
Diefenbach-Elstob, TR J Travel Med 2021

INCIDENCE CUMULÉE DU RISQUE D'ITL EN FONCTION DE LA DURÉE ET DU TYPE DE VOYAGE



J Travel Med, Volume 28, Issue 1, January 2021, taaa214, <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa214>
The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.



RISQUE DE TUBERCULOSE ET VOYAGES AERIENS



- Recommandations OMS
 - **Flux laminaire** filtré avec renouvellement de l'air /15-20 minutes
 - Risque défini pour tout voyageur assis **≥ 8h** dans un siège adjacent à un cas index EM+ ou EM-
 - Contre indication des voyages aériens pour les patients atteints de de TM tant que
 - 2 BK crachats négatifs au direct pour les TB sensibles
 - 2 BK crachats négatifs à la culture pour les TB résistantes
- Dans une revue systématique incluant 13 études:
 - Globalement peu de risque d'infection démontré et aucun cas de TM rapporté
 - **Seules 2 études** ont rapporté une possible transmission au cours d'un voyage

Tuberculosis and air travel: a systematic review and analysis of policy

Emma M. Walker

© 2021 International Council for the Control of Tuberculosis and other respiratory infections (ICCTRI). All rights reserved.

	Year of report	Country	Number of people eligible for screening	Number of people screened	Number of people with positive tuberculin skin tests	Number of people with conversion of tuberculin skin tests	Unexplained conversions
Driver et al ²²	1992	USA/multiple	274	266 (97%)	23	2	2
McFarland et al ²¹	1992	USA	343	79 (23%)	8	0	0
Miller et al ²⁴	1993	USA/Germany	169	142 (84%)	34	5	0
CDC (MacFarland) ^{21†}	1993	USA/Mexico	92	22 (24%)	10	–	–
CDC (Miller) ²¹	1994	USA/multiple	925	755 (82%)	18	6	4
Keryon et al ²⁶	1994	USA/multiple	1042	760 (73%)	29	4	4
Moore et al ²⁷	1994	USA	160	120 (75%)	5	–	–
Beller et al ²⁸	1994	USA	12	12 (100%)	1	0	0
CDC (Driver) ^{21†}	1994	USA/Taiwan/Tokyo	345	87 (25%)	14	–	–
Parnet et al ²⁹	1995	USA/multiple	48	–	–	0	0
Whitlock et al ³⁰	1996	New Zealand/USA	238	206 (87%)	24	4	0
Wang et al ³¹	1997	USA/Taiwan	377	225 (81%)	173	9	0
Vassiloyanakisopoulos et al ^{32†}	1998	Greece/Thailand	144	24 (17%)	1	0	0
Chemardin et al ^{33†}	2008	France/Lebanon	12	11 (92%)	–	–	–
Abubakar et al ^{34†}	2008	UKA/multiple	247	4 (2%)	0	–	–

[†]Some papers reported data from multiple incidents. In this table, data from the six CDC reported incidents (MacFarland, Driver, and Miller) are detailed separately because they provided sufficient data for calculating the yield of screening making a total of 25 studies or incidents. †Involve flights to countries with high incidence.

Table 2: Yield of screening*

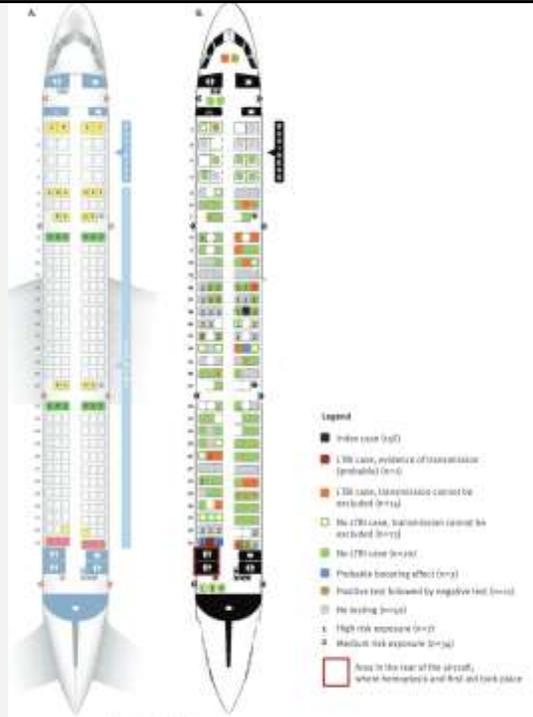
Tuberculosis and air travel: a systematic review and analysis of policy

Byrne et al.

WHO International Code of Sanitary Regulations for Air Navigation, 1954, 1968, 1979, 1981, 1984, 1986, 1988, 1990, 1992, 1994, 1996, 1998, 2000, 2002, 2004, 2006, 2008, 2010, 2012, 2014, 2016, 2018, 2020, 2022, 2024, 2026, 2028, 2030, 2032, 2034, 2036, 2038, 2040, 2042, 2044, 2046, 2048, 2050, 2052, 2054, 2056, 2058, 2060, 2062, 2064, 2066, 2068, 2070, 2072, 2074, 2076, 2078, 2080, 2082, 2084, 2086, 2088, 2090, 2092, 2094, 2096, 2098, 2100, 2102, 2104, 2106, 2108, 2110, 2112, 2114, 2116, 2118, 2120, 2122, 2124, 2126, 2128, 2130, 2132, 2134, 2136, 2138, 2140, 2142, 2144, 2146, 2148, 2150, 2152, 2154, 2156, 2158, 2160, 2162, 2164, 2166, 2168, 2170, 2172, 2174, 2176, 2178, 2180, 2182, 2184, 2186, 2188, 2190, 2192, 2194, 2196, 2198, 2200, 2202, 2204, 2206, 2208, 2210, 2212, 2214, 2216, 2218, 2220, 2222, 2224, 2226, 2228, 2230, 2232, 2234, 2236, 2238, 2240, 2242, 2244, 2246, 2248, 2250, 2252, 2254, 2256, 2258, 2260, 2262, 2264, 2266, 2268, 2270, 2272, 2274, 2276, 2278, 2280, 2282, 2284, 2286, 2288, 2290, 2292, 2294, 2296, 2298, 2300, 2302, 2304, 2306, 2308, 2310, 2312, 2314, 2316, 2318, 2320, 2322, 2324, 2326, 2328, 2330, 2332, 2334, 2336, 2338, 2340, 2342, 2344, 2346, 2348, 2350, 2352, 2354, 2356, 2358, 2360, 2362, 2364, 2366, 2368, 2370, 2372, 2374, 2376, 2378, 2380, 2382, 2384, 2386, 2388, 2390, 2392, 2394, 2396, 2398, 2400, 2402, 2404, 2406, 2408, 2410, 2412, 2414, 2416, 2418, 2420, 2422, 2424, 2426, 2428, 2430, 2432, 2434, 2436, 2438, 2440, 2442, 2444, 2446, 2448, 2450, 2452, 2454, 2456, 2458, 2460, 2462, 2464, 2466, 2468, 2470, 2472, 2474, 2476, 2478, 2480, 2482, 2484, 2486, 2488, 2490, 2492, 2494, 2496, 2498, 2500, 2502, 2504, 2506, 2508, 2510, 2512, 2514, 2516, 2518, 2520, 2522, 2524, 2526, 2528, 2530, 2532, 2534, 2536, 2538, 2540, 2542, 2544, 2546, 2548, 2550, 2552, 2554, 2556, 2558, 2560, 2562, 2564, 2566, 2568, 2570, 2572, 2574, 2576, 2578, 2580, 2582, 2584, 2586, 2588, 2590, 2592, 2594, 2596, 2598, 2600, 2602, 2604, 2606, 2608, 2610, 2612, 2614, 2616, 2618, 2620, 2622, 2624, 2626, 2628, 2630, 2632, 2634, 2636, 2638, 2640, 2642, 2644, 2646, 2648, 2650, 2652, 2654, 2656, 2658, 2660, 2662, 2664, 2666, 2668, 2670, 2672, 2674, 2676, 2678, 2680, 2682, 2684, 2686, 2688, 2690, 2692, 2694, 2696, 2698, 2700, 2702, 2704, 2706, 2708, 2710, 2712, 2714, 2716, 2718, 2720, 2722, 2724, 2726, 2728, 2730, 2732, 2734, 2736, 2738, 2740, 2742, 2744, 2746, 2748, 2750, 2752, 2754, 2756, 2758, 2760, 2762, 2764, 2766, 2768, 2770, 2772, 2774, 2776, 2778, 2780, 2782, 2784, 2786, 2788, 2790, 2792, 2794, 2796, 2798, 2800, 2802, 2804, 2806, 2808, 2810, 2812, 2814, 2816, 2818, 2820, 2822, 2824, 2826, 2828, 2830, 2832, 2834, 2836, 2838, 2840, 2842, 2844, 2846, 2848, 2850, 2852, 2854, 2856, 2858, 2860, 2862, 2864, 2866, 2868, 2870, 2872, 2874, 2876, 2878, 2880, 2882, 2884, 2886, 2888, 2890, 2892, 2894, 2896, 2898, 2900, 2902, 2904, 2906, 2908, 2910, 2912, 2914, 2916, 2918, 2920, 2922, 2924, 2926, 2928, 2930, 2932, 2934, 2936, 2938, 2940, 2942, 2944, 2946, 2948, 2950, 2952, 2954, 2956, 2958, 2960, 2962, 2964, 2966, 2968, 2970, 2972, 2974, 2976, 2978, 2980, 2982, 2984, 2986, 2988, 2990, 2992, 2994, 2996, 2998, 3000, 3002, 3004, 3006, 3008, 3010, 3012, 3014, 3016, 3018, 3020, 3022, 3024, 3026, 3028, 3030, 3032, 3034, 3036, 3038, 3040, 3042, 3044, 3046, 3048, 3050, 3052, 3054, 3056, 3058, 3060, 3062, 3064, 3066, 3068, 3070, 3072, 3074, 3076, 3078, 3080, 3082, 3084, 3086, 3088, 3090, 3092, 3094, 3096, 3098, 3100, 3102, 3104, 3106, 3108, 3110, 3112, 3114, 3116, 3118, 3120, 3122, 3124, 3126, 3128, 3130, 3132, 3134, 3136, 3138, 3140, 3142, 3144, 3146, 3148, 3150, 3152, 3154, 3156, 3158, 3160, 3162, 3164, 3166, 3168, 3170, 3172, 3174, 3176, 3178, 3180, 3182, 3184, 3186, 3188, 3190, 3192, 3194, 3196, 3198, 3200, 3202, 3204, 3206, 3208, 3210, 3212, 3214, 3216, 3218, 3220, 3222, 3224, 3226, 3228, 3230, 3232, 3234, 3236, 3238, 3240, 3242, 3244, 3246, 3248, 3250, 3252, 3254, 3256, 3258, 3260, 3262, 3264, 3266, 3268, 3270, 3272, 3274, 3276, 3278, 3280, 3282, 3284, 3286, 3288, 3290, 3292, 3294, 3296, 3298, 3300, 3302, 3304, 3306, 3308, 3310, 3312, 3314, 3316, 3318, 3320, 3322, 3324, 3326, 3328, 3330, 3332, 3334, 3336, 3338, 3340, 3342, 3344, 3346, 3348, 3350, 3352, 3354, 3356, 3358, 3360, 3362, 3364, 3366, 3368, 3370, 3372, 3374, 3376, 3378, 3380, 3382, 3384, 3386, 3388, 3390, 3392, 3394, 3396, 3398, 3400, 3402, 3404, 3406, 3408, 3410, 3412, 3414, 3416, 3418, 3420, 3422, 3424, 3426, 3428, 3430, 3432, 3434, 3436, 3438, 3440, 3442, 3444, 3446, 3448, 3450, 3452, 3454, 3456, 3458, 3460, 3462, 3464, 3466, 3468, 3470, 3472, 3474, 3476, 3478, 3480, 3482, 3484, 3486, 3488, 3490, 3492, 3494, 3496, 3498, 3500, 3502, 3504, 3506, 3508, 3510, 3512, 3514, 3516, 3518, 3520, 3522, 3524, 3526, 3528, 3530, 3532, 3534, 3536, 3538, 3540, 3542, 3544, 3546, 3548, 3550, 3552, 3554, 3556, 3558, 3560, 3562, 3564, 3566, 3568, 3570, 3572, 3574, 3576, 3578, 3580, 3582, 3584, 3586, 3588, 3590, 3592, 3594, 3596, 3598, 3600, 3602, 3604, 3606, 3608, 3610, 3612, 3614, 3616, 3618, 3620, 3622, 3624, 3626, 3628, 3630, 3632, 3634, 3636, 3638, 3640, 3642, 3644, 3646, 3648, 3650, 3652, 3654, 3656, 3658, 3660, 3662, 3664, 3666, 3668, 3670, 3672, 3674, 3676, 3678, 3680, 3682, 3684, 3686, 3688, 3690, 3692, 3694, 3696, 3698, 3700, 3702, 3704, 3706, 3708, 3710, 3712, 3714, 3716, 3718, 3720, 3722, 3724, 3726, 3728, 3730, 3732, 3734, 3736, 3738, 3740, 3742, 3744, 3746, 3748, 3750, 3752, 3754, 3756, 3758, 3760, 3762, 3764, 3766, 3768, 3770, 3772, 3774, 3776, 3778, 3780, 3782, 3784, 3786, 3788, 3790, 3792, 3794, 3796, 3798, 3800, 3802, 3804, 3806, 3808, 3810, 3812, 3814, 3816, 3818, 3820, 3822, 3824, 3826, 3828, 3830, 3832, 3834, 3836, 3838, 3840, 3842, 3844, 3846, 3848, 3850, 3852, 3854, 3856, 3858, 3860, 3862, 3864, 3866, 3868, 3870, 3872, 3874, 3876, 3878, 3880, 3882, 3884, 3886, 3888, 3890, 3892, 3894, 3896, 3898, 3900, 3902, 3904, 3906, 3908, 3910, 3912, 3914, 3916, 3918, 3920, 3922, 3924, 3926, 3928, 3930, 3932, 3934, 3936, 3938, 3940, 3942, 3944, 3946, 3948, 3950, 3952, 3954, 3956, 3958, 3960, 3962, 3964, 3966, 3968, 3970, 3972, 3974, 3976, 3978, 3980, 3982, 3984, 3986, 3988, 3990, 3992, 3994, 3996, 3998, 4000, 4002, 4004, 4006, 4008, 4010, 4012, 4014, 4016, 4018, 4020, 4022, 4024, 4026, 4028, 4030, 4032, 4034, 4036, 4038, 4040, 4042, 4044, 4046, 4048, 4050, 4052, 4054, 4056, 4058, 4060, 4062, 4064, 4066, 4068, 4070, 4072, 4074, 4076, 4078, 4080, 4082, 4084, 4086, 4088, 4090, 4092, 4094, 4096, 4098, 4100, 4102, 4104, 4106, 4108, 4110, 4112, 4114, 4116, 4118, 4120, 4122, 4124, 4126, 4128, 4130, 4132, 4134, 4136, 4138, 4140, 4142, 4144, 4146, 4148, 4150, 4152, 4154, 4156, 4158, 4160, 4162, 4164, 4166, 4168, 4170, 4172, 4174, 4176, 4178, 4180, 4182, 4184, 4186, 4188, 4190, 4192, 4194, 4196, 4198, 4200, 4202, 4204, 4206, 4208, 4210, 4212, 4214, 4216, 4218, 4220, 4222, 4224, 4226, 4228, 4230, 4232, 4234, 4236, 4238, 4240, 4242, 4244, 4246, 4248, 4250, 4252, 4254, 4256, 4258, 4260, 4262, 4264, 4266, 4268, 4270, 4272, 4274, 4276, 4278, 4280, 4282, 4284, 4286, 4288, 4290, 4292, 4294, 4296, 4298, 4300, 4302, 4304, 4306, 4308, 4310, 4312, 4314, 4316, 4318, 4320, 4322, 4324, 4326, 4328, 4330, 4332, 4334, 4336, 4338, 4340, 4342, 4344, 4346, 4348, 4350, 4352, 4354, 4356, 4358, 4360, 4362, 4364, 4366, 4368, 4370, 4372, 4374, 4376, 4378, 4380, 4382, 4384, 4386, 4388, 4390, 4392, 4394, 4396, 4398, 4400, 4402, 4404, 4406, 4408, 4410, 4412, 4414, 4416, 4418, 4420, 4422, 4424, 4426, 4428, 4430, 4432, 4434, 4436, 4438, 4440, 4442, 4444, 4446, 4448, 4450, 4452, 4454, 4456, 4458, 4460, 4462, 4464, 4466, 4468, 4470, 4472, 4474, 4476, 4478, 4480, 4482, 4484, 4486, 4488, 4490, 4492, 4494, 4496, 4498, 4500, 4502, 4504, 4506, 4508, 4510, 4512, 4514, 4516, 4518, 4520, 4522, 4524, 4526, 4528, 4530, 4532, 4534, 4536, 4538, 4540, 4542, 4544, 4546, 4548, 4550, 4552, 4554, 4556, 4558, 4560, 4562, 4564, 4566, 4568, 4570, 4572, 4574, 4576, 4578, 4580, 4582, 4584, 4586, 4588, 4590, 4592, 4594, 4596, 4598, 4600, 4602, 4604, 4606, 4608, 4610, 4612, 4614, 4616, 4618, 4620, 4622, 4624, 4626, 4628, 4630, 4632, 4634, 4636, 4638, 4640, 4642, 4644, 4646, 4648, 4650, 4652, 4654, 4656, 4658, 4660, 4662, 4664, 4666, 4668, 4670, 4672, 4674, 4676, 4678, 4680, 4682, 4684, 4686, 4688, 4690, 4692, 4694, 4696, 4698, 4700, 4702, 4704, 4706, 4708, 4710, 4712, 4714, 4716, 4718, 4720, 4722, 4724, 4726, 4728, 4730, 4732, 4734, 4736, 4738, 4740, 4742, 4744, 4746, 4748, 4750, 4752, 4754, 4756, 4758, 4760, 4762, 4764, 4766, 4768, 4770, 4772, 4774, 4776, 4778, 4780, 4782, 4784, 4786, 4788, 4790, 4792, 4794, 4796, 4798, 4800, 4802, 4804, 4806, 4808, 4810, 4812, 4814, 4816, 4818, 4820, 4822, 4824, 4826, 4828, 4830, 4832, 4834, 4836, 4838, 4840, 4842, 4844, 4846, 4848, 4850, 4852, 4854, 4856, 4858, 4860, 4862, 4864, 4866, 4868, 4870, 4872, 4874, 4876, 4878, 4880, 4882, 4884, 4886, 4888, 4890, 4892, 4894, 4896, 4898, 4900, 4902, 4904, 4906, 4908, 4910, 4912, 4914, 4916, 4918, 4920, 4922, 4924, 4926, 4928, 4930, 4932, 4934, 4936, 4938, 4940, 4942, 4944, 4946, 4948, 4950, 4952, 4954, 4956, 4958, 4960, 4962, 4964, 4966, 4968, 4970, 4972, 4974, 4976, 4978, 4980, 4982, 4984, 4986, 4988, 4990, 4992, 4994, 4996, 4998, 5000, 5002, 5004, 5006, 5008, 5010, 5012, 5014, 5016, 5018, 5020, 5022, 5024, 5026, 5028, 5030, 5032, 5034, 5036, 5038, 5040, 5042, 5044, 5046, 5048, 5050, 5052, 5054, 5056, 5058, 5060, 5062, 5064, 5066, 5068, 5070, 5072, 5074, 5076, 5078, 5080, 5082, 5084, 5086, 5088, 5090, 5092, 5094, 5096, 5098, 5100, 5102, 5104, 5106, 5108, 5110, 5112, 5114, 5116, 5118, 5120, 5122, 5124, 5126, 5128, 5130, 5132, 5134, 5136, 5138, 5140, 5142, 5144, 5146, 5148, 5150, 5152, 5154, 5156, 5158, 5160, 5162, 5164, 5166, 5168, 5170, 5172, 5174, 5176, 5178, 5180, 5182, 5184, 5186, 5188, 5190, 5192, 5194, 5196, 5198, 5200, 5202, 5204, 5206, 5208, 5210, 5212, 5214, 5216, 5218, 5220, 5222, 5224, 5226, 5228, 5230, 5232, 5234, 5236, 5238, 5240, 5242, 5244, 5246, 5248, 5250, 5252, 5254, 5256, 5258, 5260, 5262, 5264, 5266, 5268, 5270, 5272, 5274, 5276, 5278, 5280, 5282, 5284, 5286, 5288, 5290, 5292, 5294, 5296, 5298, 5300, 5302, 5304, 5306, 5308, 5310, 5312, 5314, 5316, 5318, 5320, 5322, 5324, 5326, 5328, 5330, 5332, 5334, 5336, 5338, 5340, 5342, 5344, 5346, 5348, 5350, 5352, 5354, 5356, 5358, 5360, 5362, 5364, 5366, 5368, 5370, 5372, 5374, 5376, 5378, 5380, 5382, 5384, 5386, 5388, 5390, 5392, 5394, 5396, 5398, 5400, 5402, 5404, 5406, 5408, 5410, 5412, 5414, 5416, 5418, 5420, 5422, 5424, 5426, 5428, 5430, 5432, 5434, 5436, 5438, 5440, 5442, 5444, 5446, 5448, 5450, 5452, 5454, 5456, 5458, 5460, 5462, 5464, 5466, 5468, 5470, 5472, 5474, 5476, 5478, 5480, 5482, 5484, 5486, 5488, 5490, 5492, 5494, 5496, 5498, 5500, 5502, 5504, 5506, 5508, 5510, 5512, 5514, 5516, 5518, 5520, 5522, 5524, 5

UN MORT DANS L'AIR

- An der Heiden M al. Eurosurveillance 2017
 - TM XDR fatale sur un vol Turquie-Allemagne
 - Enquête autour d'un cas: 1+ / 112 dépistés (+ 14 ITL sans données baseline)
 - IDR 16 vs 2 mm à 6 mois écart



PRÉVENTION DE LA TUBERCULOSE CHEZ LE VOYAGEUR

- A priori **aucune mesure spécifique** n'est recommandable
- **Pour les enfants de moins de 15 ans amenés à séjourner plus d'un mois en zone de forte incidence, indication à être à jour du vaccin BCG**
 - Protection principalement contre les formes graves neuroméningées et miliaires (75%), et partielle et inconstante dans le temps pour les formes pulmonaires (50%)
 - IDR prévacinale uniquement pour les enfants 6-15 ans
 - Vaccin vivant atténué donc contre indiqué en cas d'immunodépression et enfants de moins de 2 kg
 - Effets indésirables: induration et ulcération au point d'injection (fréquente), abcès, adénite, allergie (rares), BCGite généralisée (<1/1000 si immunodépression)
- **En cas de contact** avec une personne qui tousse ou qui a une altération de l'état général
 - Essayer d'éviter un contact prolongé, à fortiori dans un espace clos et mal aéré
 - Probable protection partielle en cas de port d'un masque chirurgical (meilleure si FFP2)

Colditz GA, Pediatrics 1995
Trunz BB, Lancet 2006

LA VACCINATION BCG EN FRANCE

- **Chute historique** de la couverture vaccinale en France en lien:
 - Avec la levée de l'obligation vaccinale en 2007
 - L'arrêt de commercialisation du BCG SSI
 - La reprise de la vaccination par le BCG Biomed Lublin puis le BCG AJ Vaccine mais
 - Au prix de flacons multidoses et plus couteux
 - Un contingentement du vaccin dans les PMI, les CLAT, les CVP et les maternités
 - Et une priorisation des plus à risque (enfants < 5 ans et région IDF, ou parents immigrés ou voyage > 1 mois)
 - Un retour annoncé en ville mais toujours pas effectif
- On estimerait ainsi à près de **700 000 enfants** de moins de 5 ans en France "à risque" mais non vaccinés
- Il n'a cependant **pas été observé d'augmentation du nombre de formes graves** (méningées ou miliaires) chez l'enfant
 - 11 cas en 2021 contre 9 en 2020 (conforme aux prédictions)

CHIMIOPROHYLAXIE ANTITUBERCULOSE

- Balance bénéfique / risque **non favorable**
- Indication à discuter pour les **PVVIH** ou immunodéprimés voyageant pour un séjour long (>6 mois?) en zone de forte endémie
 - Isoniazide 300 mg preventive therapy (**IPT**) pendant 6 mois



JOURNAL ARTICLE
Isoniazid prophylaxis for the prevention of travel associated tuberculosis 
Ron H Behrens
Journal of Travel Medicine, Volume 23, Issue 4, July 2016, taw030, <https://doi.org/10.1093/jtm/taw030>
Published: 12 May 2016

FAUT-T-IL DEPISTER LA TUBERCULOSE MALADIE AU RETOUR DE VOYAGE?

- Il n'existe **pas de recommandation** confortant un dépistage au retour de voyage
- Le dépistage semble justifié chez les **personnes migrantes primo-arrivantes originaires des pays de forte endémie (ECDC 2015)**
- Il pourrait se discuter chez les **voyageurs au long cours ou expatriés** ayant séjourné plusieurs années dans un pays de forte endémie

CONCLUSION

- La tuberculose est toujours un **problème de santé publique mondial majeur**
- Le risque semble cependant **négligeable pour les voyageurs conventionnels**
 - Y compris lors des voyages en avion avec un cas index EM+
- Les **VFR** (immigrés voyageant au pays) et surtout **leurs enfants** et **proches** pourraient être beaucoup plus concernés
 - Importance de la **vaccination BCG** chez les enfants de moins de 5 ans (15 ans)
 - Eviter le contact avec les malades / les personnes présentant une toux chronique, port du masque si nécessaire
 - Sensibilisation sur la maladie et le repérage des signes d'alerte

CONCLUSION

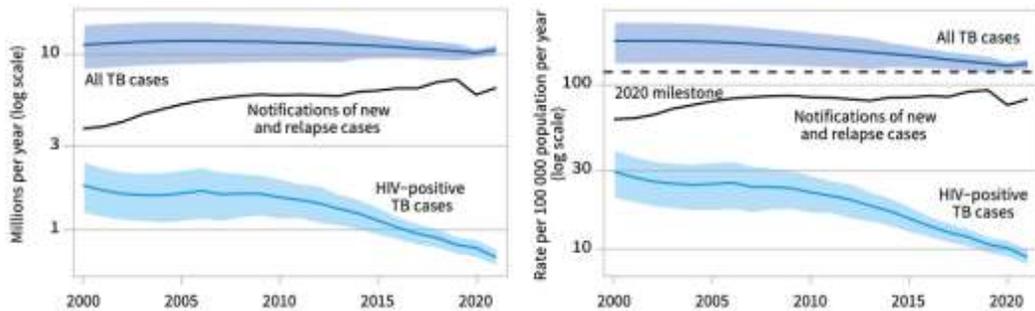
- **Les étudiants en santé ou les soignants** effectuant des stages / exerçant en milieu de soins pourraient également être concernés
 - Importance du port du masque chirurgical ou mieux FFP2 (mais accessibilité?)
 - Bénéfice d'une vaccination BCG non démontrée mais non exclue
- Les **voyageurs VVIH ou immunodéprimés**
 - Intérêt d'un dépistage de l'ITL selon le profil du voyage?
 - IPT si expatriation
- Intérêt d'aborder le sujet de la TB en consultation pré-voyage surtout pour **les profils les plus à risque** d'exposition et/ou de formes graves
- Importance de la sensibilisation pour **diagnostic précoce en présence de symptômes au retour**

MERCI !

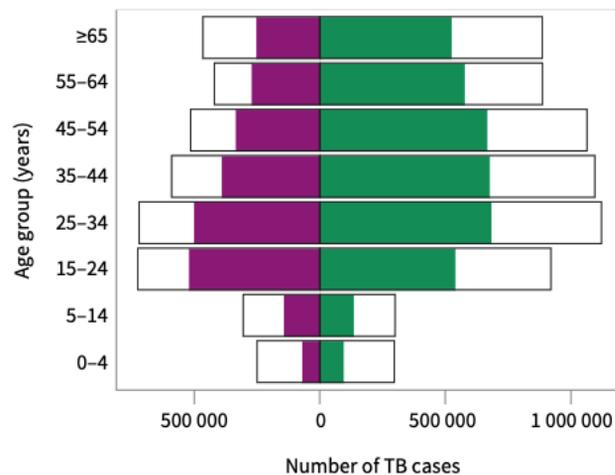
DR.VIGNIER@GMAIL.COM

Global trends in the estimated number of incident TB cases (left) and the incidence rate (right), 2000–2021

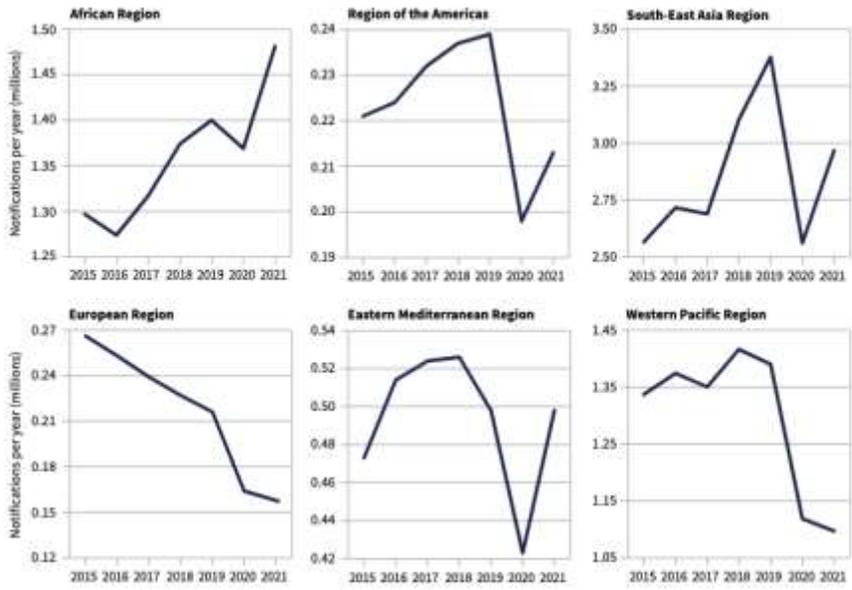
The horizontal dashed line shows the first milestone of the End TB Strategy, which was a 20% reduction in the TB incidence rate between 2015 and 2020. Shaded areas represent 95% uncertainty intervals.



Global estimates of TB incidence (black outline) and case notifications of people newly diagnosed with TB disaggregated by age and sex (female in purple; male in green), 2021

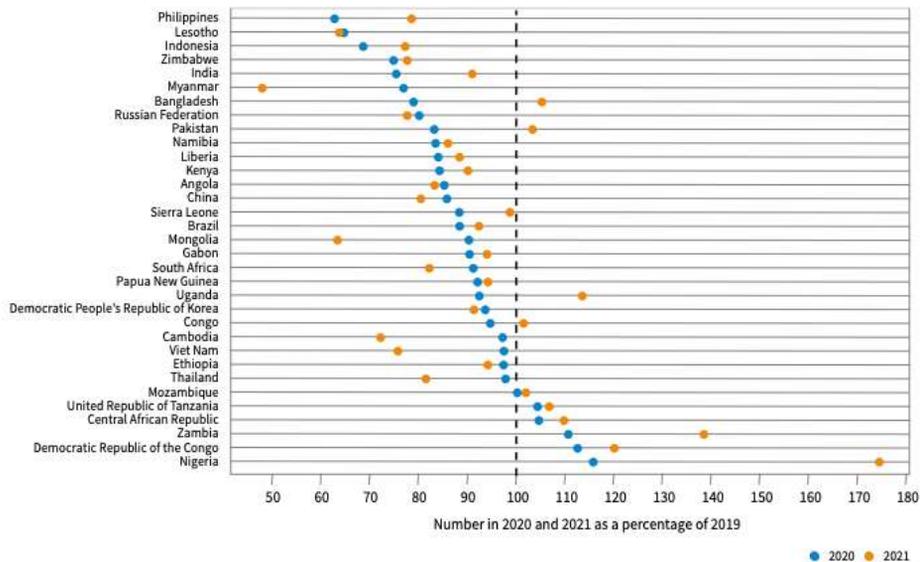


Trends in case notifications of people newly diagnosed with TB by WHO region, 2015–2021

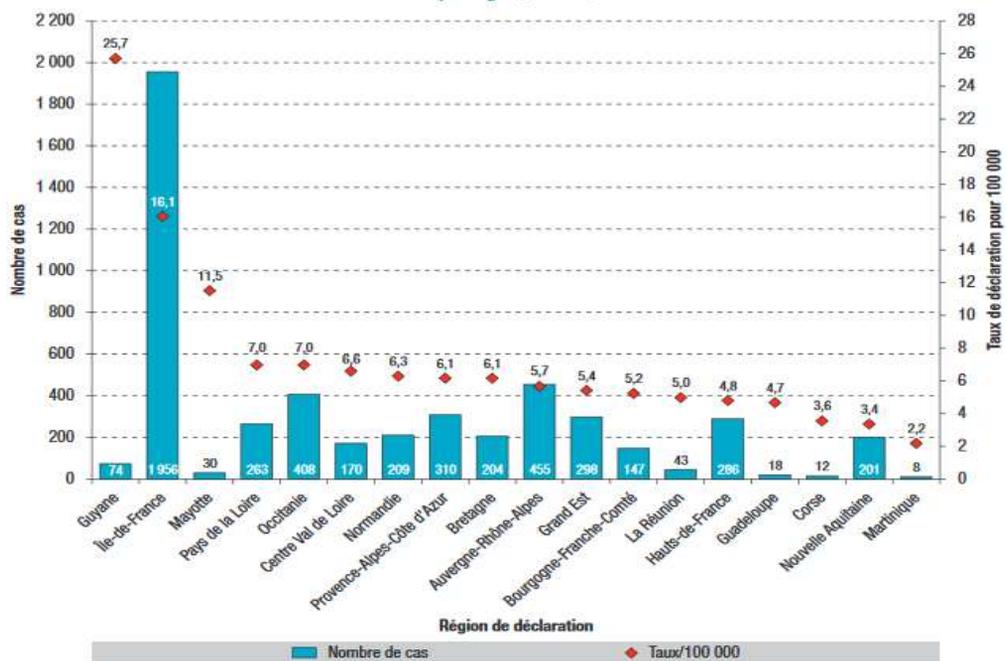


Case notifications of people newly diagnosed with TB in 2020 and 2021 compared with 2019, 30 high TB burden and 3 global TB watchlist countries*

The vertical dashed line marks the level of 2019.



Nombre de cas et taux de déclaration de tuberculose par région, France, 2018



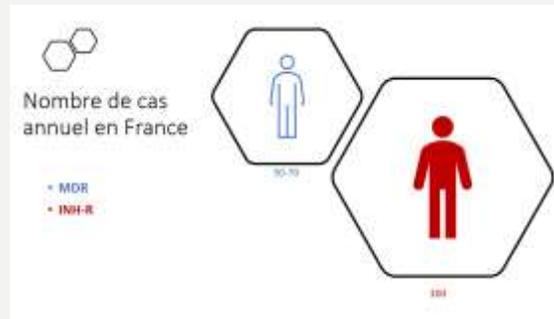
Sources : DO tuberculose ; Estimations localisées de population, Insee.

TRANSMISSION ET VOYAGE AERIEN

Index case	Flight details	Screening criteria	Number screened	Number positive	Conclusion
CDC 1995 (USA)** Investigation of six incidents Crew, sputum-smear positive (Driver et al)**	Multiple flights	Tuberculin skin test for flight crew	212 who worked with the crew member with the infection and 247 who did not, 59 frequent-flyer passengers	Positive tuberculin skin test of 25.6% versus 4.1% in control group, conversion in two crew members, four passengers with positive tuberculin skin tests	Transmission to crew but inconclusive evidence of transmission to passengers
Kanyon et al 1996 (USA)** Follow-up of contacts Passengers, sputum-smear positive, multidrug-resistant tuberculosis	8 h, 1.75 h, 2 h, 8.75 h, HEPA filtration	All passengers and crew resident in the USA	760 of 1042 contacts screened	29 with positive tuberculin skin tests (four conversions) of 731 passengers and crew, all four conversions in fourth leg, no risk factors for two positives, higher risk of positivity among those sitting in close proximity	Evidence of transmission from infectious passenger to other passengers and crew
Driver 1994 (USA)** Driver 1994 (USA)** Retrospective cohort study and survey with multivariable analyses Flight attendant, sputum-smear positive, cavitary tuberculosis	167 flights, cumulative exposure, crew had prolonged cumulative exposure (>10.8 h), passengers median exposure 3-8 h	All passengers and crew	266 of 274 crew members, 61 of 71 passengers	23 positive of 212 crew, travel with index case was an independent risk factor for positive tuberculin skin tests among crew, two crew had conversion of tuberculin skin test, four of 59 passengers at low risk had positive tuberculin skin tests	Evidence of transmission to crew, possible transmission to passengers
Wang 2008 (Taiwan)** Retrospective assessment of contacts Passenger, smear positive cavitary/pulmonary tuberculosis, on treatment for 1 month	14 h	All passenger and crew	325 of 277 passengers	Nine people with conversion of tuberculin skin tests, including three with no other risk factors who sat over 20 rows away, 173 people with initial positive tuberculin skin tests	Evidence of transmission to other passengers

RESISTANCE EN FRANCE

- 50-100 cas/an MDR (*Multi-Drug Resistant*)
 - Chez les patients naïfs: 5% H-R et 1% R-R
 - Chez les patients ayant déjà reçu un traitement: 14% H-R et 8% R-R
- Dès la première résistance (H-r)
 - Risque d'échec ou de rechute de 15% vs 4% pour TB multisensible
 - Risque de nouvelles résistances de 3,6% (dt 96% MDR) vs 0,6% si sensible



Robert J, Veziris N, Truffot- Pernot C, Grigorescu C, Jarlier V. Surveillance de la résistance aux antituberculeux en France : données récentes. BEH n° 11, 20 mars 2007 , disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/beh/2007/11/index.html#2>
Bachir M, Journée tuberculose 2022, CNR-MyRMA

CONTRÔLE DIFFICILE DE LA TUBERCULOSE

- **En amont:**
 - identification rapide et prise en charge précoce des cas
 - nouveaux arrivants: problématique du dépistage actif à l'arrivée en France
 - précarité (enquêtes radiodépistage camps, foyers de migrants, SDF...)
- **En aval:**
 - amélioration du suivi nécessaire des TM: exhaustivité des issues de traitement, collaboration hôpital/CLAT
 - difficultés des enquêtes autour d'un cas (CLAT): 68,7% des sujets contacts identifiés ont été dépistés en 2016 à Paris

VACCINATION – C'EST QUOI?



- Bacille de Calmette et Guérin = *Mycobacterium bovis* atténué
 - > réaction croisée avec tuberculosis
 - Immunité innée puis adaptative
- Vaccin bactérien atténué, sans adjuvant
- Injection intradermique



Par Y tambe — Y tambe's file, CC BY-SA 3.0,

- Efficacité sur les formes graves de l'enfant:
 - miliaire
 - méningite
- Efficacité chez l'enfant
 - 20% contre ITL
 - 58% contre ITL->TM
 - 70% contre TM
 - 75% à 80% contre méningite/miliaire
- Efficace après 1 à 2 mois
- Durée?

Roy A, Brit Med J 2014

VACCINATION – QUAND? POUR QUI?

Indications:

- Enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse
- Enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays
- Enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays
- Enfant ayant un antécédent familial de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs)
- Enfant résidant en Île-de-France, en Guyane ou à Mayotte
- Autres enfants à risque

- A partir de 1 mois
- À 2 mois avec autres vaccins

- À la maternité en Guyane/Mayotte

Si fait après 6 ans ou voyage en zone endémique: faire IDR avant vaccination

- Si > 5 mm: pas de vaccination

Coadministrations possibles (autre bras)

Rattrapage jusqu'à 15 ans (hors pénurie)

- Contre indiqué chez les immunodéprimés



Questionnaire avant une vaccination par le BCG chez les enfants de 1 mois à 15 ans

Le vaccin BCG est un vaccin vivant bactérien contre la tuberculose.

- Il n'y a pas d'indication à vacciner par le BCG les enfants ayant un antécédent d'infection tuberculeuse latente ou de tuberculose maladie.
- Il n'est plus indiqué de pratiquer une IDR à la tuberculine (Tubertest® ou Tubertest®) préalablement à la vaccination par BCG pour les enfants de moins de 6 ans, à l'exception de ceux ayant résidé ou effectué un séjour de plus d'un mois dans un pays de forte incidence de la tuberculose, ou si le médecin identifie un risque d'exposition particulier (l'interrogatoire de la famille est indispensable).

Comme pour la plupart des vaccinations recommandées, le consentement des deux parents est requis avant la vaccination par le BCG.

Pour les nourrissons nés prématurés ou nés à terme de moins de 2 kg, un avis d'expert s'impose pour évaluer la nécessité d'une vaccination en milieu hospitalier ou d'une surveillance particulière.

Au moins une réponse OUI au questionnaire impose de reporter ou contre-indiquer la vaccination.

Contre-indications définitives

	Oui	Non
Allergie connue à l'un des composants du vaccin (solvant : glutamate de sodium)		
Enfant porteur d'une infection par le VIH quel que soit le taux de CD4		
Immunodéficience congénitale ou acquise		

Vaccination à différer

	Oui	Non
Dermatoses étendues en évolution (en cas d'eczéma, BCG possible en zone saine)		
Sujet contact récent d'un patient contagieux tuberculeux, jusqu'à définition de son statut « non infecté » par un immunodiagnostic répété 3 mois après le dernier contact.		
Nourrisson né de mère séropositive pour le VIH, tant que l'infection VIH ne peut être exclue chez l'enfant (dem si père VIH+ et statut de la mère inconnu vis-à-vis du VIH).		
Nourrisson avec suspicion d'immunodéficience congénitale (infections récurrentes y compris avec des germes habituellement non pathogènes) :		
Nourrisson né de mère traitée durant la grossesse avec des immunosuppresseurs tels que les anti-TNF (attendre 6 mois après l'arrêt du traitement).		
Phase aiguë d'une maladie infectieuse modérée à sévère		

Signes cliniques d'alerte d'un déficit immunitaire :

- Infections récurrentes des voies respiratoires hautes et basses : plus de 8 otites (en comptant l'automne et l'hiver) chez les moins de 4 ans, plus de 4 otites (en comptant l'automne et l'hiver) chez les plus de 4 ans ; plus de 2 pneumonies par an ou > 2 sinusites/an
- Infections sévères avec des germes de type pneumococcique, haemophilus, streptocoque
- Infections à bactéries pyogènes récurrentes (otite, invasive, tissulaire etc. ...) ;
- Infections récurrentes avec le même type de pathogène
- Infections inhabituelles et/ou d'évolution inhabituelle : infection par un germe opportuniste, diarrhée infectieuse persistante, muguet ou candidose cutanée récidivante
- Stagnation ou cassure de la courbe staturo-pondérale et/ou une diarrhée persistante
- Eczéma, erythrodermie, auto-immunité, inflammation chronique ou lympho-prolifération (adénopathies et hépatosplénomégalie)



Février 2022

Document élaboré avec le concours de l'AFPPA, du CMC, du CHOM, du CHOSF, de la FICS, d'Infance, du Réseau national des CLAT et du Syndicat national des médecins de PSE

PREPARATION

- Le flacon de BCG AJVaccine se conserve 2 ans (en tenant compte de la date de péremption sur le flacon), au réfrigérateur (entre 2 °C – 8 °C, ne pas congeler), à l'abri de la lumière dans l'emballage d'origine.
- La boîte contient :
 - Un flacon de poudre
 - Un flacon de solvant (1 ml)
 - Pour la reconstitution : une aiguille longue et une seringue stérile de 2ml
 - Pour une administration: une aiguille courte 10 mm de 25 ou 26 Gauges pour injection intradermique et une seringue stérile à ID de 1 ml

PREPARATION (2)

- transférer dans le flacon le volume de solvant indiqué sur l'étiquetage. Retourner avec précaution plusieurs fois le flacon afin de remettre complètement en suspension le BCG lyophilisé. **NE PAS AGITER.** Faire rouler doucement entre les mains le flacon de vaccin reconstitué avant de prélever chacune des doses du flacon.
- D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. La stabilité en termes de viabilité a été démontrée pendant 4 heures après reconstitution
- Un flacon de vaccin reconstitué contient 1 mL, correspondant 10 doses théoriques pour adultes et enfants âgés de 12 mois et plus (0,1 mL) ou 20 doses théoriques doses pour enfants de moins de 12 mois (0,05 mL).
- Prélever le vaccin puis éliminer l'air et l'excédent de vaccin jusqu'à 0,1 mL ou 0,05 mL
- injection intradermique
 - veiller à la forte adaptation aiguille-seringue
 - dans la partie haute de la région deltoïdienne gauche, côté extérieur du bras **en intradermique.**

PREPARATION (3)

- L'injection doit se faire en INTRADERMIQUE stricte (pas en sous cutané, ni en intramusculaire) :
 - Etirer la peau entre le pouce et l'index
 - L'aiguille doit être presque parallèle à la surface de la peau avec le biseau orienté vers le haut.
 - Ne pas insérer l'aiguille de plus de 2 mm environ dans les couches superficielles du derme : l'aiguille doit être visible au travers de l'épiderme pendant l'insertion.
 - Bloquer la seringue avec le pouce
 - Administrer le vaccin lentement.
 - Pendant l'injection une papule pâle apparaît (elle disparaîtra dans la demi-heure); **S'il n'apparaît pas de papule, ne jamais administrer une seconde dose de vaccin.**
- Laisser à l'air sans pansement.

SURVEILLANCE

- 15 minutes après l'administration du vaccin et de disposer d'un traitement médical approprié à portée de main, lors de la vaccination (adrénaline)
- Au site d'injection, dans plus de 70% des cas, le BCG provoque une lésion spécifique qui inclut une papule indurée apparaissant dans les 2-3 semaines ou plus. Elle peut être suivie d'un ramollissement puis d'une ulcération de 5mm en moyenne. La pustule culmine à 6 semaines et guérit en 3 mois. Elle laisse alors une cicatrice atrophique dépigmentée de 3 à 7mm, non chéloïde.
- L'apparition d'un ganglion axillaire homolatéral, non adhérent, sensible au toucher, de moins de 1 cm n'est pas rare.
- **Il convient de prescrire aux parents l'application d'un pansement sec lors de l'apparition de l'écoulement afin de protéger la petite ulcération et absorber l'écoulement, et de n'appliquer aucun produit, ni médicament.** Ce pansement sec doit être renouvelé tous les jours jusqu'à la fin de l'écoulement. Sinon la toilette habituelle est suffisante. L'enfant doit éviter les bains de mer et la piscine.

SURVEILLANCE (2)

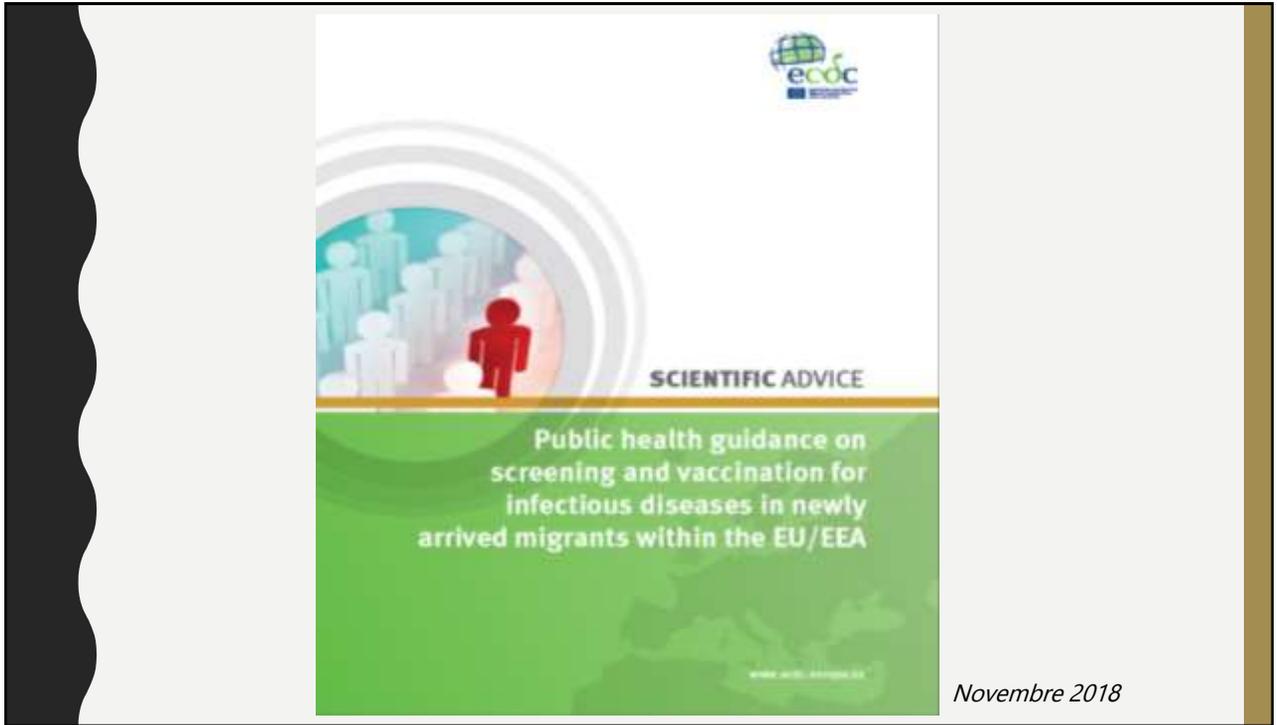
- Réactions locales
- ulcérations de plus d'1cm, escarre (0,5%)
- Une ulcération suppurative ou un abcès peuvent notamment survenir en cas d'injection sous-cutanée ou de surdosage. En cas d'ulcération localisée, il est recommandé d'appliquer un pansement sec après désinfection. L'ulcération peut durer plusieurs mois. La guérison spontanée est possible.
- abcès sous-cutané (0,39/1000 si < 1 an ; 0,025/1000 si > 1 an)
- En cas d'abcès local, il est recommandé de laisser à découvert en l'absence d'ulcération. Une incision peut être envisagée pour les abcès de plus de 3cm ou en cas de gêne fonctionnelle. Il convient de rechercher et prendre en charge les surinfections.
- cicatrice chéloïde
- adénopathie de plus de 1cm, adénopathie compliquée (douloureuse, adhérente, fistulisation) < 1/1000
- En cas de lymphadénite, une régression est possible en l'absence de collection. Il convient de laisser à découvert en l'absence d'ulcération. Un drainage chirurgical doit être pratiqué en cas de lymphadénite suppurée.
- réaction durant plus de 3 mois
- Réactions disséminées
- Des infections BCG à distance ou généralisées sont exceptionnelles (< 5 / 1 million) et se rencontrent en cas de déficit immunitaire combiné sévère (DICS).

CONSEILS

- Les situations suivantes nécessitent de consulter à nouveau :
 - la zone dure au toucher (apparue autour de l'endroit où a été faite la piqûre) mesure plus de 1 cm
 - l'enfant est gêné dans ses mouvements
 - le ganglion, qui est apparu sous le bras est visible à l'œil nu et ramolli (suppuration)
 - votre enfant a une fièvre ou une fatigue inexplicable
- Ces conseils figurent dans la plaquette suivante destinée aux parents : Mon enfant a été vacciné par le BCG : les 7 règles d'or – *lien ANSM*

TENSIONS APPROVISIONNEMENT

- 2014: tensions mondiales et en France
- 2017: levée de l'obligation vaccinale pour les enfants. 2019: levée pour les professionnels de santé
- Contingentement du BCG dans les CLAT, PMI, Cvacc et Maternités
- BCG SSI > Biomed Lublin > AJVaccine > ?
- Priorisation de la cible
 - 1er niveau :
 - Guyane et Mayotte : vaccination de tous les nouveau-nés avant la sortie de la maternité.
 - Autres départements dont ceux de l'Ile-de-France : vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans ayant un facteur de risque de tuberculose identifié à l'exclusion de la seule résidence en Ile-de-France.
 - 2ème niveau : vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans dont le seul facteur de risque est de résider en Ile-de-France.
 - 3ème niveau, France entière : vaccination de tous les enfants âgés de 5 à 15 ans révolus sans antécédent de BCG, présentant un facteur de risque de tuberculose identifié, et après test tuberculinique négatif.



Date	Organism	French recommendations and legislation on tuberculosis screening	
		Active tuberculosis	TbI
2003	CSHPF ¹		Recommendation of a TST for all migrants arriving in France, whatever their age, if from a high incidence country during the residence permit medical examination
2005	CSHPF ²	For all asylum seekers, a tuberculosis screening is recommended within four months after arrival at the control tuberculosis centres. Other migrants, regular or irregular, should benefit reinforcement of active prevention. It also recommended for those from high incidence countries, to do an annual radiological screening during two years following arrival for adults, and preventive treatment of radiological sequelae never or inadequately treated after ruling out an active TB.	Recommendation of screening of TbI in children of less than 15 years old
2006 (11 th of January)	Ministry of Health decree ³	Extended tuberculosis screening by CXR to minors older than 10 years unless they could present a BCG vaccination certificate	
2009	Decree ⁴	Foreign nationals covered by Articles 7 and 11 of the aforementioned Decree of 30 June 1946 obtain the medical certificate attesting to their fitness to reside in France provided for in 4 th of these articles after a medical examination for control and prevention organised by the French Office for Immigration and Integration within the framework of the medical control provided for in Article L. 341-9 of the Labour Code. Foreign nationals covered by Articles 7 and 11 of the aforementioned Decree of 30 June 1946 shall obtain the medical certificate attesting to their fitness to reside in France provided for in 4 th of these Articles after a medical examination for control and prevention organised by the French Office for Immigration and Integration as part of the medical control provided for in Article L. 341-9 of the Labour Code. This examination must include: 1 st A general clinical examination carried out by a doctor who may seek specialist advice and request additional examinations; 2 nd An X-ray examination of the lungs: a) However, the following are exempt from this requirement: -children under ten years of age presenting a certificate of BCG vaccination and whose clinical examination does not lead to the suspicion of progressive tuberculosis; any foreigner with an X-ray that is less than three months old and whose clinical examination does not give reason to suspect active tuberculosis; b) Children under 15 years of age coming from countries with a high prevalence of tuberculosis will also be given a tuberculin test in a department, structure or with a professional whose contact details will be given during the medical visit.	
2011	H CSP ⁵	Confirmed the recommendation of tuberculosis screening by CXR for all recent migrants	Recommendation of the use of IGRA tests for screening of LTbI in children aged 5-15 years old
2015	HAS ⁶		Authorized the use of IGRA test for TbI screening in children aged 5-15 years old, from high incidence countries (and possibly children aged under five, after discussion with laboratory staff, because of limited data)
2015 (May)	H CSP ⁷	Recommended a Health appointment for all legal migrants (workers, asylum seekers, family migration, and students) within 4 months after arrival and that tuberculosis screening should be included and systematic (for all migrants from high incidence countries, whatever their age and vaccination status)	
2016	Law ⁸	The law of 7 March 2016 and its application decrees abolished the medical examination at the OFII for certain categories of foreign nationals: students (whose preventive health monitoring is now entrusted to higher education establishments), regularised foreign nationals and qualified public (talent passports, etc.).	
2018	Code de travail ⁹	The French Office for Immigration and Integration is responsible, throughout the country, for the public reception of foreigners holding, for the first time, a permit authorising them to reside in France on a long-term basis. It is also responsible for participating in all administrative, health and social actions relating to The medical examination of foreigners admitted to stay in France for more than three months.	
2018	H CSP ¹⁰	Gave a definition of "high incidence" countries, defined as >40 cases/10 ⁵	
2019	H CSP ¹¹		Recommendation of screening extended to all minors, including the 15-18 years old, coming from high incidence countries (i.e. > 40/10 ⁵). Recommendation of screening of adults 19-40 years old from countries with a tuberculosis incidence > 100/10 ⁵ if they live with minors at home, work with children, work in the healthcare system, or if they are immunocompromised. Screening should be done with either TST or IGRA and as soon as possible (not anymore useful 5 years after arrival).
2020	Code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile ¹²	Higher education institutions are responsible for the preventive health care of foreign students.	

Luan et al. IJTLD



Evaluation TB screening asylum seekers 2011-2015

TB incidence country of origin	Number	TB found by screening	Yield per 100,000 (+ Conf. Interval)
≤50	49,142	16	33 (19-53)
51-100	5,883	11	189 (94-337)
101-200	10,385	34	327 (227-457)
>200	23,966	65	271 (205-337)
unknown	10,180	0	-
Total	99,506	126	127 (105-148)

Evaluation report screening asylum seekers, 2011-2015, RIVM

22



Studies on TBI-screening migrants

	Eligible	Screened	TBI / TB disease	Started Rx	Completed Rx	Publication
Immigrants (>50/100.000)	588	566 (96%)	94 (17%) + 3 TB	49 (52%)	34 (69%)	Spruijt, PLoSONE, 2019
Asylum seekers ≥12 years (>200/100.000)	1055	719 (68%)	178 (25%) + 4 TB	149 (84%)	129 (87%)	Spruijt, ERJ, 2019
Resident migrants <5 years (Eritrea)	779	257 (28%)	30 (12%) + 1 TB	29 (97%)	28 (97%)	Spruijt, BMC PH, 2020

Griens, Ned Tijdschr Geneesk. 2020;166.

20

ENQUÊTE AUTOUR D'UN CAS

- Source
 - Mesures barrières et tuberculose : définition des contacts et enquête autour des cas. Avis du HCSP du 24/03/2022
 - Actualise l'avis de 2013: Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques du HCSP du 25 octobre 2013

https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspace20220303_mesbarettubdfidesconetenquautdesc.pdf

(PAS DE) NOUVEAUTÉS

- Le port du masque chirurgical (COVID) ne change pas les recommandations de dépistage
- Maintien de la définition d'un sujet contact
- Dépistage systématique autour d'un cas de TM **en milieu familial ou scolaire**
 - Des enfants vivant sous le même toit et/ou ayant des contacts rapprochés répétés
 - Des enfants de moins de 5 ans même si contact court et/ou portage du masque par le cas
 - Des enfants immunodéprimés même si contact court et/ou portage du masque par le cas
 - Des enfants en école élémentaire si contact > 40h si EM- ou >8h si EM+ et/ou lésions excavées
 - Idem pour collège et lycée
 - Idem pour enfants dans les clubs de sport

Avis du HCSP 2022

(PAS DE) NOUVEAUTÉS

- Dépistage systématique autour d'un cas de TM **en milieu professionnel**
 - Pas de changement: selon contagiosité, proximité, durée, vulnérabilité
- Dépistage systématique autour d'un cas de TM **chez les personnes immunodéprimées**
 - Dépistage systématique indépendamment du port du masque
- Dépistage systématique autour d'un cas de TM **chez les personnes en situation de précarité**
 - Dépistage systématique indépendamment du port du masque
- Dépistage systématique autour d'un cas de TM **lieu de privation de liberté**
 - Poursuite stratégie 2013
- Dépistage systématique autour d'un cas de TM **EHPAD**
 - Poursuite stratégie 2013
- Dépistage systématique autour d'un cas de TM **femmes enceinte**
 - Idem pop gé
- Dépistage systématique autour d'un cas de TM **MDR/XDR**
 - Dépistage large et non modifié

Avis du HCSP 2022

PAS DE DEPISTAGE SI

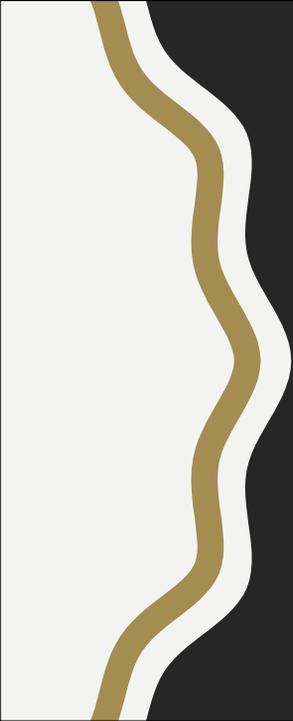
- Qu'un dépistage n'est pas justifié chez un enfant contact âgé de plus de 5 ans immunocompétent, qui répond à tous les critères suivants :
 - · contact de moins de 40 heures avec une personne ayant un EM (examen microscopique) des crachats négatif ;
 - · contact avec une personne sans caverne radiologique ;
 - · contact ne partageant pas le même domicile que le cas index ;
 - · durée de contact cumulée de moins de 8 heures avec le cas index (examen microscopique des crachats positif) dans sa période de contagiosité théorique (c'est- à-dire dans les 3 mois précédant sa mise sous traitement).



QUE RETENIR DE L'IDR

IDR

- Antigène: tuberculine
 - Concentré de culture de Mycobacterium tuberculosis inactivé
 - 200 antigènes partagés entre M. tuberculosis, M. bovis et les M. atypiques
- Hypersensibilité retardée à la tuberculine
 - Cellules T mémoire des mycobactéries
- Injection 0,1 ml (10 unités) en intradermique
- Mesure de la papule (palpation++) à H48 ou 72
- Positivité dès 5 mm en l'absence de BCG
- Entre 10 et 15 en cas d'ATCD de BCG
- Moins couteuse qu'IGRA, mais nécessite de revoir le patient pour la lecture



QUE RETENIR SUR LES TESTS IGRA?

TESTS IGRA

- Tests de détection de production d'interferon Gamma
 - Mise en évidence de la production d'Inf. Gamma par les lymphocytes effecteurs en réponse à une stimulation par des protéines mycobactériennes spécifiques de Mycobactérium tuberculosis (ESAT-6, CFP-10, TB 7.7)
 - Secrété, mesurable et stable
 - Dans la plupart des cas absent de la circulation
- Marques
 - Quantiféron®-TB Gold in Tube: 3 tubes à prélever
 - Résultat positif / indéterminé / négatif
 - Indéterminé: production insuffisante dans le tube mitogène: lié à age < 10 ans ou > 75 ans, carence en fer, palu, inf° helminthe, CD4 < 200, immunodépressions
 - T-SPOT® TB
- Signification IGRA : infection tuberculeuse
 - Faux positifs: infection à certaines mycobactéries atypiques (M kansasii, M marinum, M szulgal),
 - (réalisation IDR préalable?: pas si fait le jour de la lecture)
 - Faux négatifs: test trop précocoe < 8 semaine, immunodépression, ancienneté de l'infection



CONDUITE A TENIR DEVANT UN QUANTIFERON POSITIF?



QUANTIFÉRON POSITIF... QUE FAIRE?

1/ S'assurer que ce ne soit pas une tuberculose maladie

- Présence de signes cliniques ?
- Radio pulmonaire en faveur ?
- Au moindre doute : faire des BK crachats ou BK tubage ou crachats induits

QUANTIFÉRON POSITIF... QUE FAIRE?

1/ Traiter ou surveiller

**CONDUITE À TENIR
DEVANT DES IMAGES
D'ALLURE SEQUELLAIRE
À LA RP?**

- Scanner pulmonaire
- 3 BK tubages
- Surveillance simple en l'absence d'isolement de BAAR

**QUELLES SONT LES
PERSPECTIVES EN
TERMES DE LUTTE ANTI-
TB?**

RECHERCHE DANS LES PAYS À FAIBLE NIVEAU DE RESSOURCE

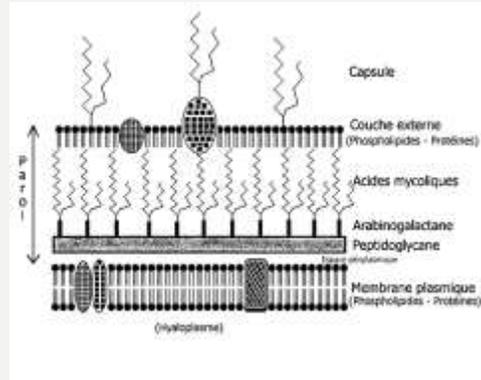
- Initiative STOPTBPartnership
- RIFASHORT:
 - rifampicine 1200 mg (2EHR 1200Z/2HR1200) ou 1800 mg pdt 4 mois (2EHR1800Z/2HR1800) vs traitement standard 6 mois (2HRZE/4HR) dans le traitement de la TM sensible à la RIF
- TB-Speed:
 - Prise en soins optimisé de la TB pédiatrique (test moléculaire sur selle et aspi nasopharyngé, radio pulmonaire digitalisée, formation et soutien cliniciens)

MERCI !

DR.VIGNIER@GMAIL.COM

MYCOBACTÉRIES

- Bactéries (= micro-organismes infectieux cellulaires)
- Appartenant à la famille des mycobactéries (*Mycobacteriaceae*)
 - Bactéries à **croissance lente**, **aérobies**
 - Bacilles fin, incurvés, intracellulaires facultatif
 - Ou vivant dans le milieu extérieur
 - Non apparentes au GRAM
 - Ne se décolorent ni sous l'action de l'alcool, ni des acides forts = "bacilles acido-alcoolo résistants" = "BAAR"
 - En raison d'une paroi riche en acide gras et protectrice
 - Mise en évidence par la technique de Ziehl Neelsen (restent rouge = fuschine, malgré l'exposition à l'alcool et l'acide)
 - Ou coloration à l'Auramine
 - Et se cultivent sur milieux spéciaux:
Lowenstein Jensen

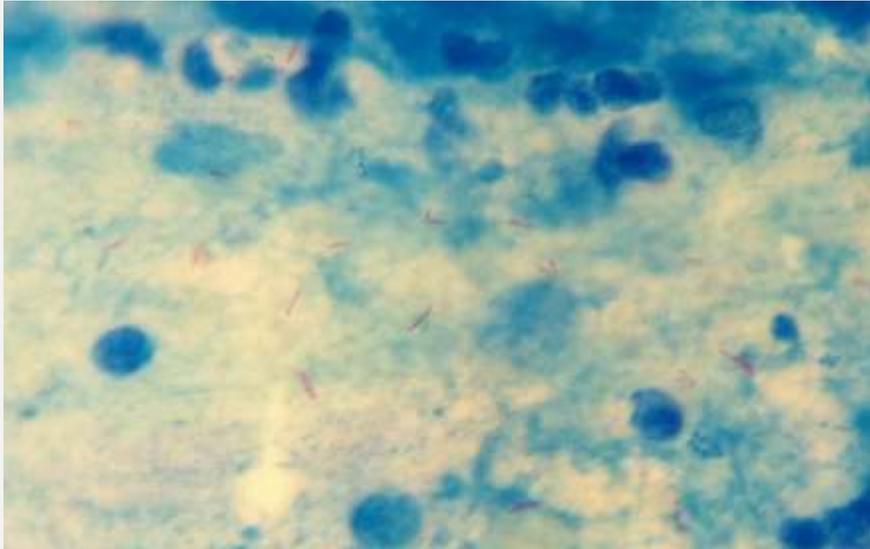


<https://fr.wikipedia.org/wiki/Mycobacteriaceae>

FORTES LES MYCOBACTÉRIES !

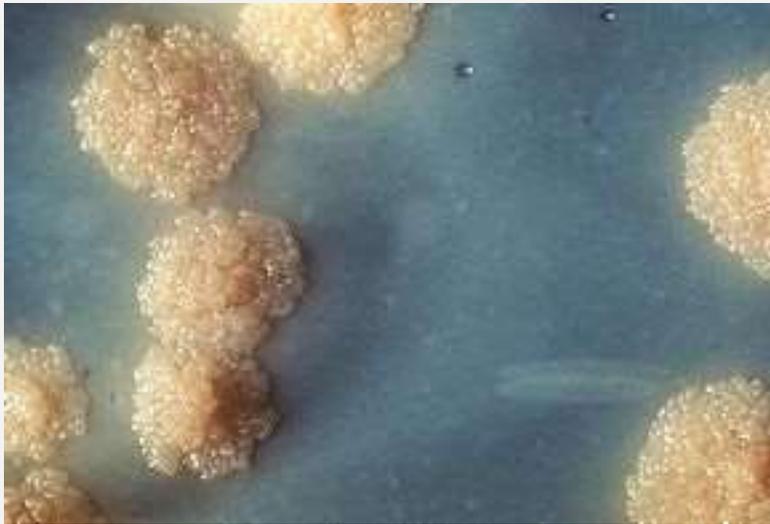
- Elles résistent aux antiseptiques hydrosolubles
- Elles résistent à la dessiccation et au froid
- Elles résistent aux enzymes des phagocytes (lysosomes)
- Croissance lente donc ralentissement des échanges nutritifs:
 - se divise une fois toutes les 10-20 h vs 10-20 min pour autres bactéries

Mycobacterium tuberculosis colorés en rouge dans les expectorations d'un patient infecté (coloration Ziehl-Nielsen)



https://fr.wikipedia.org/wiki/Mycobacterium_tuberculosis

Culture sur milieu de Lowenstein



Croissance lente \geq 21 jours (moins atypiques)

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Mycobacteriaceae>

MALADIE

- Infection due aux bacilles tuberculeux (*Mycobacterium tuberculosis complex*)
- Latente = Infection Tuberculeuse Latente = ITL
 - Pas de symptômes mais présence de la bactérie
- Active = Tuberculose Maladie = TM
 - Infection active entraînant des symptômes cliniques et/ou radiologiques
 - Le plus souvent pulmonaire
- Contagieuse (si présence de BAAR dans les crachats) par voie aérienne (gouttelettes de sécrétions bronchiques)
- A déclaration obligatoire depuis 1964 (TM et ITL chez les < 15 ans)

LA PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE

- Incubation de 1 à 3 mois
- Le plus souvent asymptomatique
- Parfois : fièvre modérée, altération minime de l'état général, érythème noueux ou pleurésie sérofibrineuse
- Evolution favorable dans 90 % des cas en l'absence d'immunodépression
- Complications : passage à la tuberculose maladie, soit par voie bronchique (à partir de la fistulisation d'un ganglion) avec survenue d'une tuberculose pulmonaire, soit par voie hématogène, surtout chez l'immunodéprimé, avec survenue d'une miliaire tuberculeuse, ou de localisations extrapulmonaires
- Diagnostic:
 - Contexte épidémiologique
 - Intradermoréaction à la tuberculine ("virage" des réactions tuberculiniques +++)
 - Rarement, adénopathie médiastinale unilatérale ou épanchement pleural à la radio pulmonaire
- Traitement
 - Toute primo-infection tuberculeuse doit être traitée
 - Les formes asymptomatiques doivent être traitées comme une infection tuberculeuse latente (Cf. *infra*)
 - Les rares formes symptomatiques doivent être traitées comme une tuberculose maladie (Cf. *infra*)

LA TUBERCULOSE MALADIE (TM)

- symptomatique, le tableau clinique dépend de sa localisation)
- Tuberculose pulmonaire : signes respiratoires et généraux
- Tuberculose miliaire : possible cause de SDRA
- Tuberculoses extra-pulmonaires (25% des cas en France) : ganglionnaire, osseuse, méningée, pleurale, péricarditique, péritonéale, urinaire, surrénalienne...
- Diagnostique
 - Contexte épidémiologique
 - Contexte clinique
 - Radiographie pulmonaire et ou imagerie spécifique à la localisation de la tuberculose extrapulmonaire
 - Isolement bactériologique par prélèvements adaptés à la localisation avec tubages BK (x 3) systématiques : examen direct, cultures sur milieux spéciaux,
 - Détection par PCR du complexe tuberculosis et du gène de résistance à la rifampicine et l'isoniazide. ([Rapport du HCSP : tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge, décembre 2014](#))
- Lorsque le BK est isolé, les tests de sensibilité aux antituberculeux majeurs doivent être systématiques ([rifampicine](#), [isoniazide](#), [éthambutol](#), streptomycine, [pyrazinamide](#))

LUTTE ANTI TUBERCULOSE (LAT)

- Vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) des enfants de moins de 15 ans
- Dépistage ITL et TM asymptomatique
 - Et traitement et/ou surveillance
- Diagnostic précoce TM
- Traitement des malades
- Déclaration obligatoire
- Enquête autour d'un cas
- Agir sur les déterminants sociaux de la santé

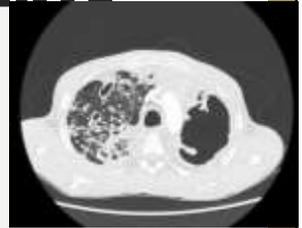


OMS. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Conférence on social determinants of health (SDH), Rapport final, août 2008.

QUE SIGNIFIE TUBERCULOSE MDR OU XDR?

TB AVEC UNE SOUCHE RÉSISTANTE

- Facteurs de risque : être né hors de France / atcd de ttt anti-tuberculose
- Tuberculose H-R
 - Résistante à l'isoniazide
- Tuberculose R-R:
 - Résistante à la Rifampicine
- Tuberculose MDR :
 - résiste au moins à la **RMP ET à l'INH**
 - Si souches Rifampicine –R ou Isoniazide –R : envoi des souches au CNR
- Tuberculose pré-XDR:
 - Résistance à la rifampicine, à l'isoniazide et à une fluoroquinolone
- Tuberculose XDR :
 - MDR + résistance à toutes les FQ et au moins un ttt IV de 2^{ème} ligne (kanamycine, amikacine, capréomycine)



QUELLE EST LA FREQUENCE DE LA TUBERCULOSE?

MYCOBACTÉRIES ATYPIQUES

- Pathologies dues aux mycobactéries non tuberculeuses ou « atypiques »
 - Pathogènes opportunistes d'origine environnementale
 - Porte d'entrée digestive ou aérienne, voire postraumatique (pas de transmission interhumaine)
- Souvent associées
 - à une immunodépression cellulaire
 - ou aux pathologies pulmonaires chroniques
 - ou à une inoculation directe notamment iatrogène
- Atteintes pulmonaires, ganglionnaires, cutanées, ostéoarticulaires
- Atteintes disséminées avec signes généraux / AEG
 - VIH/Sida avec CD4 < 100/mm³
- Diagnostic:
 - examen microscopique (Ziehl Neelsen) et
 - culture (croissance lente et difficile: de 2 semaines à 3 mois selon espèce)
 - Faux positifs possibles sur prélèvements cutanés, dig ou respiratoires
 - Critères ATS: 2 prélèvements + imagerie anormale + symptômes
 - Anapath: granulome épithélioïde ou histocytaire (ID*)
- Traitement variable selon espèce

ATS 1 - Classification des principales mycobactéries atypiques selon l'espèce

Mycobactéries	Localisation	Traitement proposé	Durée
M. abscessus	Poumon	Rifampicine (10 mg/kg/j) + Ethambutol (15 mg/kg/j) + Isoniazide (5 mg/kg/j)	12 mois après régénération des prélèvements sans résultat 10 mois
M. goodii	Poumon	Clarithromycine (1000 mg/j) et 2 autres	12 à 24 mois
M. abscessus complexus	Poumon disséminée (Sida)	Rifampicine (10 mg/kg/j) + Ethambutol (15 mg/kg/j) ou Moxifloxacine (400 mg/j) ou Clarithromycine (500 mg/j) ou Rifabutine (300 mg/j)	12 mois après régénération des prélèvements chez VIH
M. neoaurum	Disséminée	Rifampicine (10 mg/kg/j) + Isoniazide (200 mg/j) ou Clarithromycine (500 mg/j)	4 à 6 mois Quarantaine 1 à 2 mois après prélèvement
M. goodii	Poumon	Rifampicine (10 mg/kg/j) + Ethambutol (15 mg/kg/j) + Isoniazide (5 mg/kg/j)	18 à 24 mois
M. chelonae	Cutanée	Rifampicine (10 mg/kg/j) + Amikacine (10 mg/kg/j) ou Moxifloxacine (400 mg/j) ou Clarithromycine (500 mg/j) à la vitesse de cicatrisation	2 mois

TRAITEMENT

- Molécules de première ligne
 - Isoniazide
 - Rifampicine
 - Ethambutol
 - Pyrazinamide
- Molécules de seconde ligne
 - Quinolones
 - Aminosides
- Nouvelles molécules
 - TMC207, une diarylquinoline

TRAITEMENT DES TB RR ET MDR

- new 6-month regimen based on bedaquiline, pretomanid and linezolid (BPaL) in combination with moxifloxacin (BPaLM) (TB-PRACTECA)
- The Nix-TB regimen comprises pretomanid, bedaquiline and linezolid for 6–9 months
- 6-month regimens based on the BPaL combination with decreased exposure to linezolid (lower dosing or shorter duration) evaluated in the ZeNix study
- the modified all-oral shorter regimens (6–9 months or 9–12 months) containing all three Group A medicines: Bdq-Lzd-Lfx-Z-Eto/Hh/Trd – for treatment of MDR/RR-TB without fluoroquinolone resistance (NeXT trial)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782>
(<https://www.tballiance.org/portfolio/trial/5089>)
(<https://www.tballiance.org/portfolio/trial/1188>)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454205>)

MODALITÉS ACTION MOLÉCULES

• Isoniazide

- L'isoniazide (INH) est un antituberculeux à activité bactéricide vis-à-vis du complexe tuberculosis (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. Deux mécanismes d'action ont été décrits : le premier concerne l'action de l'INH sur l'enzyme catalase-peroxydase codée par le gène *katG*. L'oxydation de l'INH par cet enzyme aboutit à la formation d'un métabolite actif entraînant la mort cellulaire. Le deuxième mécanisme concerne l'inhibition de la synthèse de la protéine *InhA* codée par le gène *InhA*. Cette protéine joue un rôle important dans la synthèse des acides mycoliques, composants majeurs de la paroi des mycobactéries.

• Rifampicine

- La rifampicine est un antibiotique bactéricide dont l'action bactéricide se situe au niveau du génome bactérien par blocage transcriptionnel. La rifampicine se lie de façon covalente à la sous-unité bêta de l'ARN polymérase. Cette liaison inhibe l'initiation de la transcription de l'ADN bactérien et la formation de l'ensemble des ARN messagers, des ARN de transfert et des ARN ribosomiaux. La rifampicine a peu d'action sur l'ARN polymérase humaine.

• Pyrazinamide

- Le pyrazinamide est un antituberculeux bactéricide sur les bacilles intracellulaires dits « quiescents » et sur les bacilles à métabolisme lent contenus dans le caséum. Pour être actif, le pyrazinamide nécessite un pH acide et la présence d'une pyrazinamidase (codée par le gène *pncA*) qui permet de transformer le pyrazinamide en acide pyrazinoïque, le composé actif, qui agirait en inhibant la synthèse des acides gras à chaînes courtes du BK.

• Ethambutol

- L'éthambutol est un antituberculeux synthétique spécifiquement actif sur les mycobactéries par inhibition de la synthèse des acides mycoliques. Il est bactériostatique surtout sur les bacilles extracellulaires et agit en inhibant une arabinosyl transférase, enzyme qui synthétise l'arabinogalactane, un des constituants de la paroi des mycobactéries.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

• Isoniazide

- -Risque de convulsions : un traitement anticonvulsivant est nécessaire en cas d'antécédents de convulsions ou d'épilepsie.
- -Insuffisance rénale ou hépatique : diminution de la dose et adaptation en fonction des dosages.
- -Toxicité hépatique : surveillance de la fonction hépatique toutes les semaines, le premier mois puis une fois par mois au cours du traitement. Toute élévation des transaminases > 3 fois la normale doit faire arrêter le traitement.
- -Toxicité neurologique : Les neuropathies périphériques peuvent être prévenues par une administration quotidienne de pyridoxine. Leur dépistage nécessite une surveillance neurologique régulière.
- -Antécédents d'hépatopathie ou de troubles neurologiques : réalisation du test d'acétylation avant l'introduction du médicament.

• Rifampicine

- -Induction enzymatique : elle se maintient 2 à 3 semaines après l'arrêt de la rifampicine et peut entraîner une diminution de l'efficacité des autres médicaments à métabolisme hépatique.
- -Réintroduction : risque de réactions d'hypersensibilité immuno-allergique impliquant la réalisation de reprises progressives du traitement.
- -Insuffisance hépatique ou rénale : diminution de la dose et adaptation en fonction des dosages.
- -Antirétroviraux : diminution de la concentration des antiprotéases et des inhibiteurs non nucléosidiques (cf. chapitre rifampicine).

• Pyrazinamide

- -Recherche d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique et d'hyperuricémie avant d'entreprendre un traitement par pyrazinamide. Une surveillance clinico-biologique rapprochée est nécessaire durant les 2 premiers mois de traitement.
- -En cas d'antécédents d'hépatopathie ou de perturbation de la fonction hépatique ou en cas d'insuffisance rénale : ne pas utiliser le pyrazinamide sauf nécessité absolue et sous surveillance stricte.
- -En cas d'hyperuricémie : envisager un traitement correcteur de l'uricémie sauf avec les inhibiteurs de la xanthine oxydase.

• Ethambutol

- -Risque de névrite optique rétrobulbaire : examen ophtalmologique avant l'instauration du traitement puis suivi régulier (acuité visuelle, champs visuel, vision des couleurs, fond d'œil).
- -Élimination rénale : surveillance de la fonction rénale en début puis en cours de traitement et adaptation éventuelle de la posologie.

Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
EFFETS COMMUNS			
Hyperosmolarité	Potentiellement très grave	rare (rare éthambutol ; rare)	Nécessite l'arrêt du traitement
Hépatotoxicité	Potentiellement très grave	Isoniazide : 1% Rifampicine : <1% Pyrazinamide : <1%	Risque majoré en cas d'association de plusieurs médicaments hépatotoxiques
EFFETS SPÉCIFIQUES			
Neurotoxicité : isoniazide - Neuropathie périphérique - convulsions	Faible Modérée	2% Rare	Les neuropathies périphériques peuvent être prévenues par l'administration de vitamine B6
Consistance anormale des tâches biologiques : rifampicine	Faible	Très fréquente	Peut altérer une conception des tests de contact Le patient doit en être informé
Thrombocytopénie : rifampicine	Potentiellement grave	Rare	Avec ou sans purpura Nécessite l'arrêt définitif du traitement
Arthralgies : pyrazinamide	Modérée	1 à 7%	Peuvent toucher les épaules, les genoux et les doigts
Névrite optique rétrobulbaire : éthambutol	Potentiellement très grave	Rare	Capacité de l'effet est liée à la dose

Les antituberculeux « de réserve »

- catégorie 1 : première ligne
 - pyrazinamide, éthambutol ;
- catégorie 2 :
 - aminosides (amikacine, kanamycine, capréomycine)
- catégorie 3 :
 - fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine)
- catégorie 4 : bactériostatique
 - éthionamide-prothionamide, cyclosérine, acide para-amino-salicylique (PAS), terizidone
- catégorie 5 : efficacité pas bien établie
 - carbapénème (imipénème ou méropénème) associé à amoxicilline/acide clavulanique, thiacétazone, clofazimine ;
- catégorie 6 : antituberculeux réservés aux formes les plus résistantes
 - linézolide, bédaquilone, délamanide



Current screening algorithms migrants

TB incidence in country of origin	'Regular' immigrants		Asylum seekers	
	< 18 years	≥ 18 years	< 12 years	≥ 12 years
50-100	Not applicable			CXR
100-200		CXR	CXR*	CXR
>200	Symptom questionnaire + TBI-test	CXR + f/u CXR (or TBI-test)		

30