



**HAL**  
open science

**La tuberculose en milieu professionnel dans le  
département des Alpes-Maritimes de 2006 à 2012 : étude  
des sujets contact identifiés en milieu professionnel  
autour d'un cas de tuberculose maladie**

Guillaume Poulain

► **To cite this version:**

Guillaume Poulain. La tuberculose en milieu professionnel dans le département des Alpes-Maritimes de 2006 à 2012 : étude des sujets contact identifiés en milieu professionnel autour d'un cas de tuberculose maladie. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01162026

**HAL Id: dumas-01162026**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01162026>**

Submitted on 9 Jun 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

LA TUBERCULOSE EN MILIEU PROFESSIONNEL DANS LE DEPARTEMENT  
DES ALPES-MARITIMES DE 2006 A 2012

-

ETUDE DES SUJETS CONTACT IDENTIFIES EN MILIEU PROFESSIONNEL  
AUTOUR D'UN CAS DE TUBERCULOSE MALADIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 27 Octobre 2014  
En vue d'obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Guillaume POULAIN  
Interne des Hôpitaux de Nice  
Né le 20 Mai 1980 à Nice

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Liste des professeurs au **1er novembre 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	M. BAQUÉ Patrick
<b>Assesseurs</b>	M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. ESNAULT Vincent M. MARTY Pierre
<b>Conservateur de la bibliothèque</b>	M. SCALABRE Grégory
<b>Chef des services administratifs</b>	Mme CALLEA Isabelle
<b>Doyens Honoraires</b>	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
<b>Professeurs Honoraires</b>	
M. BALAS Daniel	M. MASSEYEFF René
M. BLAIVE Bruno	M. MATTEI Mathieu
M. BOQUET Patrice	M. MOUIEL Jean
M. BOURGEON André	Mme MYQUEL Martine
M. BOUTTÉ Patrick	M. OLLIER Amédée
M. BRUNETON Jean-Noël	M. ORTONNE Jean-Paul
Mme BUSSIERE Françoise	M. SCHNEIDER Maurice
M. CHATEL Marcel	M. TOUBOL Jacques
M. COUSSEMENT Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. DAR COURT Guy	M. ZIEGLER Gérard
M. DELMONT Jean	
M. DEMARD François	
M. DOLISI Claude	
M. FREYCHET Pierre	
M. GÉRARD Jean-Pierre	
M. GILLET Jean-Yves	
M. GRELLIER Patrick	
M. HARTER Michel	
M. INGLES AKIS Jean-André	
M. LALANNE Claude-Michel	
M. LAMBERT Jean-Claude	
M. LAPALUS Philippe	
M. LAZDUNSKI Michel	
M. LEFEBVRE Jean-Claude	
M. LE BAS Pierre	
M. LE FICHOUX Yves	
M. LOUBIERE Robert	
M. MARIANI Roger	

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. GASTAUD Marcel  
M. GIRARD-PIPAU Fernand  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick (54.05)	Biologie du Développement et de la Reproduction
M. FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme LEBRETON Élisabeth (50.04)	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

## PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

## PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)

M. FREDENRICH Alexandre (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M. JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. PRADIER Christian (46.01)	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
M. SADOUL Jean-Louis (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M. SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
--------------------------	-------------------

### **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme DONZEAU Michèle (54.05)	Biologie du Développement et de la Reproduction
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)

Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. TESTA Jean (46.01)	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
M. MAKRIS Démosthènes	Pneumologie
M. PITTET Jean-François	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme POURRAT Isabelle	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M. PAPA Michel	Médecine Générale

### **PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ**

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

# REMERCIEMENTS



**Aux honorables membres du Jury de cette thèse :**

**Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE, Président du Jury**

**Monsieur le Professeur Claude DESNUELLE, Assesseur**

**Madame le Professeur Manuella FOURNIER-MEHOUAS, Assesseur**

**Madame le Docteur Maria Del Mar CORCOSTEGUI, Assesseur**

**Merci de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail, je vous prie de trouver ici le témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance.**

**A la Directrice de cette thèse : Madame le Docteur Carine  
REBOUILLAT-SAVY**

**Merci infiniment d'avoir pris la direction de ce travail et de m'avoir  
offert votre aide et votre soutien au moment où j'en avais le plus  
besoin.**

**Merci pour l'enseignement que vous nous avez prodigué, à mes co-  
internes et à moi-même, au cours de cette année.**

**Je suis fier d'avoir réalisé cette thèse sous votre direction et  
j'espère avoir été à la hauteur.**

**Au Docteur Nicolas COULLAUD-BOUDY :**

**Merci d'avoir accepté de t'occuper de moi pour ce travail de thèse dont tu as eu l'idée.**

**Merci d'avoir assuré notre enseignement et notre formation à mes co-internes et à moi-même pendant tout ce temps, avec tout le sérieux et gentillesse qui te caractérisent.**

**Merci de m'avoir encadré lorsque j'ai débuté mon internat.**

**Mes co-internes et moi-même sommes très heureux de ton retour.**

**A Madame le Docteur Maria Del Mar CORCOSTEGUI :**

**Merci pour cette idée de thèse, pour vos précieux conseils, pour votre patience, votre gentillesse, ainsi que pour le temps que vous m'avez accordé.**

**A Christine BOLLARO et à Valérie MANOCCI :**

**Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour toute l'aide que vous m'avez apporté (recherche, mise à disposition de dossiers, extraction de donnée, photocopies, et j'en passe), et surtout merci de m'avoir supportées (dans tous les sens du terme) pendant toute une année !!**

**Merci à tous les membres de l'équipe du Centre de Lutte AntiTuberculeuse de Nice pour leur accueil, leur bonne humeur, et pour l'ensemble du matériel et des locaux gracieusement mis à ma disposition.**

**A Antoine TRAN, mon modèle, qui m'a permis de réussir le concours de PCEM 1, qui a été mon Professeur d'Arts Martiaux, qui m'a plus qu'aidé pour cette thèse, et qui a patiemment répondu à mes innombrables questions.**

**A tous mes Maîtres :**

**Monsieur le Professeur Claude DESNUELLE**

**Madame le Professeur Manuella FOURNIER-MEHOUAS**

**Madame le Docteur Cécile RIBIERE**

**Monsieur le Docteur Michaël BENCHORTANE**

**Monsieur le Docteur LOTTE Laurent**

**Monsieur le Docteur MUNCK Stéphane**

**Monsieur le Dr Pierre ATLAN**

**Madame le Docteur Pierrette GILLI**

**Madame le Docteur Geneviève VIGNERON**

**Madame le Docteur Hélène INGLESAKIS**

**Madame le Docteur Christine TIBI**

**Madame le Docteur Pascale BAUMIER**

**Monsieur le Docteur Rolland ASTIER**

**Madame le Docteur Germaine FERRANDO**

**Madame le Docteur Sabine TOUGERON**

**J'ai beaucoup appris à vos côtés, votre enseignement et votre pratique de la médecine sont des modèles à suivre, et je suis honoré d'avoir été votre élève.**

**A Delphine et Ophélie qui me supportent au quotidien depuis tout ce temps, et dieu sait qu'il faut de la patience.**

**A ma famille :**

**A mes parents, mes grands-parents, mon grand-père Rolland, mes deux frères, mes oncles et tantes, ainsi que ma famille plus éloignée.**

**A ma belle-famille :**

**Au Maître Fondateur de notre Ecole et son épouse, à David mon Professeur, Hoai et Djian, ma Marraine Laurie et Louis, Hélène et Jérôme.**

**A mes ami(e)s Dracénois(es) : Nicolas, Aurélie, Robin et Emie, Eric, Aurélie, Paul et Gabin, Rami, Céline, Bastien ,Tom et Lilou, Artur et Audrey, Yannick, Sindy et Baptiste, Jérôme et Amandine, Daniel et Virginie, Stéphane, Fanny, Stéphanie, Aurélia ainsi que tous les autres.**

**A tous les membres fidèles à notre Ecole Cuu Long Vo Dao.**

**A tous mes amis Niçois : Fred, Thomas, Aurélia, Claire, Sophie, Saï, Cédric, Laura, Alex...**

**A l'ensemble des personnes exerçant ou ayant exercées dans l'un des services ou établissements suivants :**

**Service de Médecine Préventive de l'Archet II :**  
Françoise, Sandrine, Maurice.

**Services de Médecine Physique et de Réadaptation de l'Archet I :**  
Eric, Steve, Sevim, Kenny, Jessica, Ieng, Evelyne, Vanessa(s), Nadia, Audrey, Paul, Sarah, Clara, Johanna, Alain, Jérémy, Cédric, Stéphane, Chloé, Lucia, Fiona, Virginie, Eddie, Germain, Emilie, Afaf...

**Services de Médecine de l'Institut Polyclinique de Cannes, Clinique Oxford :**  
Christine, Carole, Aurélie, Amel, Bartek, Marianne, Magali, Yvonne, Amandine, Christophe, Sarah...

**Service de Médecine Préventive Métropole Nice Côte d'Azur :**  
Martine(s), Sabine, Joëlle, Brigitte, Erica, Dominique, Laureen et Mélanie, Barbara, Isabelle(s), Michèle, Marilyn...

**Services interentreprises de santé au travail Ametra 06.**

**A tous mes co-PCEM1, co-externes et co-internes:**  
Benjamin, Stéphane, Claire H-K, Olfa, Olivier, Catherine, Alex, Quentin, Mika, Magalie, Florian, Julien, Fred, Nihal, François, Greg, Stéphanie, Gaï ; Jo-Hanna, Virginie, Elodie, Julie et Andy de Médecine du Travail ; Marion, Mumu, Jean-Christophe, Ghislain (de son vrai nom Gaëtan) et Claire (de son vrai nom Pauline) de MPR ; Benoit à Ipoca..



# Sommaire :

1. INTRODUCTION	p.20
1.1. Quelques définitions	p.20
1.2. Contexte actuel	p.22
1.2.1. Contexte épidémiologique	p.22
1.2.2. Tuberculose maladie (TM) et infection tuberculeuse latente (ITL)	p.23
1.2.3. Changements récents	p.23
1.2.4. Recommandations de 2006 et de 2013	p.24
1.2.5. Enquêtes autour de cas de TM	p.24
1.2.6. Milieu professionnel	p.25
1.2.7. Objectif principal et secondaires	p.25
1.3. Pré requis	p.26
1.3.1. La tuberculose	p.26
1.3.1.1. Introduction	p.26
1.3.1.1.1. Définitions	p.26
1.3.1.1.2. Histoire naturelle	p.26
1.3.1.2. La TM	p.27
1.3.1.2.1. Formes pulmonaires	p.27
1.3.1.2.2. Formes extra-pulmonaires	p.29
1.3.1.3. Diagnostic	p.29
1.3.1.3.1. Prélèvements	p.29
1.3.1.3.2. Bactériologie	p.29
1.3.1.3.3. Anatomopathologie	p.30
1.3.1.4. Traitements	p.30
1.3.1.4.1. Populations de bacilles et sensibilité aux antibiotiques	p.30
1.3.1.4.2. Antituberculeux	p.31
1.3.1.4.3. Mise en place du traitement	p.32
1.3.1.4.4. Mesures associées	p.33
1.3.1.5. Tuberculoses résistantes	p.36
1.3.1.5.1. Tuberculoses multi-résistantes	p.36
1.3.1.5.2. Tuberculoses ultra-résistantes	p.36
1.3.2. ITL	p.37
1.3.2.1. Introduction	p.37
1.3.2.1.1. Définition	p.37
1.3.2.1.2. Définition du concept d'ITL récent et ancienne	p.37
1.3.2.1.3. Prévalence de l'ITL en France	p.37
1.3.2.2. Dépistage de l'ITL	p.38
1.3.2.2.1. Populations à risque	p.38
1.3.2.2.2. Sujets concernés par le dépistage	p.38

1.3.2.3. Moyens de diagnostic (test immunologiques)	p.39
1.3.2.3.1. Aspect immunologique	p.39
1.3.2.3.2. Caractéristiques propres	p.39
1.3.2.3.3. Caractéristiques communes	p.41
1.3.2.3.4. Diagnostic de l'ITL	p.42
1.3.2.4. Traitement prophylactique	p.42
1.3.2.4.1. Indications d'un traitement chez les sujets contact	p.42
1.3.2.4.2. Schéma thérapeutique	p.43
1.3.2.4.3. Bénéfices attendus	p.44
1.3.2.4.4. Surveillance	p.44
1.3.2.4.5. Observance	p.44
1.3.3. Vaccination	p.45
1.3.3.1. Aspect immunologique	p.45
1.3.3.1.1. Généralités	p.45
1.3.3.1.2. Bacille de Calmette et Guérin (BCG)	p.46
1.3.3.2. Cadre légal et historique de l'obligation vaccinale en France concernant la population générale	p.46
1.3.3.3. Efficacité	p.47
1.3.3.4. Schéma vaccinal et technique d'injection	p.48
1.3.3.5. Contre-indications	p.48
1.3.3.6. Effets indésirables	p.48
1.3.4. Centres de Lutte Anti Tuberculeuse (CLAT)	p.49
1.3.4.1. Cadre législatif	p.49
1.3.4.2. Missions	p.49
1.3.4.3. Effectifs	p.50
1.3.5. Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT)	p.51
1.3.6. Enquêtes réalisées autour de cas de TM	p.52
1.3.6.1. Recommandations pratiques présentées au CSHPF le 24 mars 2006	p.52
1.3.6.1.1. Signalement et mise en place de l'enquête	p.52
1.3.6.1.2. Déroulement de l'enquête	p.52
1.3.6.1.3. Identification des sujets contact	p.52
1.3.6.1.4. Sélection des sujets à explorer parmi les sujets contact	p.53
1.3.6.1.5. Aspects pratiques du suivi des sujets contact identifiés	p.55
1.3.6.2. Réactualisations des recommandations présentées au HCSP en Octobre 2013	p.56
1.3.6.2.1. Réactualisations concernant le signalement et la mise en place de l'enquête	p.56
1.3.6.2.2. Réactualisations concernant la sélection des sujets à explorer	p.56
1.3.6.2.3. Réactualisations concernant le dépistage	p.57
1.3.6.2.4. Aspects pratiques du dépistage et du suivi des sujets contact	p.58
1.3.6.3. Rendement des enquêtes	p.58
1.3.6.4. Observance du suivi	p.58

1.3.7. Milieu professionnel	p.59
1.3.7.1. Médecine préventive, médecin du travail et services de santé au travail	p.59
1.3.7.1.1. Niveaux de prévention	p.59
1.3.7.1.2. Statuts du médecin du travail	p.59
1.3.7.1.3. Actions du médecin du travail	p.60
1.3.7.2. Réparation, maladies professionnelles(MP)/à caractère professionnel(MCP), maladies contractées en service (MCS)	p.62
1.3.7.2.1. MP et MCP	p.62
1.3.7.2.2. MCS	p.62
1.3.7.3. Exposition professionnelle à <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	p.63
1.3.7.3.1. Risque biologique Vaccination par le BCG	p.63
1.3.7.3.2. Vaccination par le BCG	p.63
1.3.7.3.3. Surveillance médicale des professionnels de santé	p.65
1.3.7.4. Enquêtes en milieu professionnel	p.66
1.3.7.4.1. Contexte réglementaire	p.66
1.3.7.4.2. Dépistage autour d'un cas de tuberculose en milieu professionnel	p.67
1.3.7.4.3. Rendement des enquêtes et observance	p.68
1.3.7.5. Enquête en milieu de soins	p.69
1.3.7.5.1. Spécificités	p.69
1.3.7.5.2. Cas d'un personnel atteint de tuberculose contagieuse	p.69
1.3.7.5.3. Cas d'un patient atteint de tuberculose contagieuse	p.71
2. MATERIELS ET METHODES	p.73
2.1. Type d'étude	p.73
2.2. Population explorée	p.73
2.2.1. Critères d'inclusion	p.73
2.2.2. Critères de non-inclusion	p.74
2.3. Recrutement et convocations	p.74
2.4. Méthodes de recueil des données	p.74
2.4.1. Première étape	p.74
2.4.2. Deuxième étape	p.75
2.5. Données collectées et codage des variables	p.76
2.5.1. Cas index	p.76
2.5.1.1. Informations personnelles	p.76
2.5.1.2. Informations relatives au poste de travail	p.76
2.5.1.3. Informations relatives à la TM	p.76
2.5.2. Cas contact	p.77
2.5.2.1. Informations personnelles	p.77
2.5.2.2. Informations relatives au poste de travail	p.77
2.5.2.3. Informations relatives à l'enquête	p.77

2.6. Extraction des données	p.79
2.7. Analyse statistique	p.79
3. RESULTATS	p.80
3.1. Description de l'échantillon	p.80
3.1.1. Echantillon complet	p.80
3.1.2. Cas index	p.81
3.1.3. Cas contact	p.82
3.2. Enquête	p.83
3.3. Suivi	p.85
3.4. Facteurs de risques et facteurs protecteurs probables	p.88
4. DISCUSSION	p.89
4.1. Résultat principal	p.89
4.2. Hypothèses et interprétations des résultats	p.89
4.2.1. Données manquantes	p.89
4.2.2. Observance élevée chez les cas porteurs d'une ITL	p.91
4.2.3. Faible rendement des enquêtes	p.91
4.3. Points forts et limites de notre étude	p.92
4.3.1. Points forts	p.92
4.3.1.1. Thèmes abordés	p.92
4.3.1.2. Données collectées	p.92
4.3.2. Limites	p.93
4.4. Etudes similaires	p.93
4.5. Perspectives et solutions éventuelles	p.93
4.5.1. Perspectives	p.95
4.5.2. Solutions éventuelles	p.95
5. CONCLUSION	p.97
6. BIBLIOGRAPHIE	p.98
ANNEXES	p.108

# 1. INTRODUCTION :

## 1.1. Quelques définitions :

- Infection tuberculeuse :

Etat qui résulte de la multiplication de bacilles de la tuberculose du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) succédant à un contact infectant, le plus souvent un contact proche avec un cas de tuberculose contagieux. Cet état peut être mis en évidence par la réponse immunitaire vis à vis des antigènes des bacilles de la tuberculose : réaction positive à un test intradermique à la tuberculine (IDR), ou résultat positif d'un test de libération de l'interféron gamma ou Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) en Anglais.

- Infection tuberculeuse latente (ITL) :

Présence de bacilles du complexe *M. tuberculosis* dans l'organisme sans signe clinique ni radiologique de maladie. L'ITL se traduit par une réaction à l'IDR ou par un résultat positif au test IGRA. Les ITL ne sont jamais contagieuses.

- Tuberculose maladie (TM) :

Maladie se manifestant par des signes cliniques et/ou radiologiques, due à une multiplication du bacille tuberculeux insuffisamment contrôlée par le système immunitaire. Elle se déclare dans les suites immédiates ou par réactivation d'une ITL restée jusque-là latente.

- Tuberculose pulmonaire :

Tuberculose du parenchyme pulmonaire et de l'arbre trachéo-bronchique.

- Tuberculose respiratoire :

TM incluant les formes pulmonaires, laryngées, pleurales, des ganglions endothoraciques, du médiastin, du rhinopharynx, du nez (cloison) et des sinus de la face.

- Tuberculose bacillifère :

Une TM est bacillifère lorsque l'examen microscopique ou « examen direct » (ED) des prélèvements respiratoires (expectorations, aspirations trachéales ou lavage broncho-alvéolaire et tubages gastriques) met en évidence des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR).

- Tuberculose potentiellement contagieuse :

Une tuberculose est potentiellement contagieuse s'il y a des bacilles tuberculeux dans l'expectoration. La tuberculose n'est donc en principe contagieuse que dans sa forme pulmonaire. Les formes extra-pulmonaires ne sont qu'exceptionnellement contagieuses. En pratique la contagiosité est définie par la présence de BAAR à l'ED de l'expectoration. La contagiosité est beaucoup plus faible si l'ED de l'expectoration est négatif et que seule la culture est positive.

- Cas index :

Patient atteint de TM, à l'origine du signalement.

- Cas source :

Personne à l'origine de l'infection du ou des cas secondaires ou des contacts. Le cas source correspond souvent, mais pas toujours, au cas index.

- Cas contact :

Personne ayant été en contact avec un cas index.

- Cas secondaire :

Cas contact ayant par la suite développé soit une ITL soit une TM.

- Enquête :

L'enquête autour d'un cas de tuberculose permet d'identifier des cas secondaires de TM récente parmi les contacts du cas index.

## 1.2. Contexte actuel :

### 1.2.1. Contexte épidémiologique :

De nos jours la tuberculose représente encore un problème majeur en matière de santé publique. Actuellement un tiers de la population mondiale, soit plus de 2 milliards d'individus, est infecté par le BK, et est, de ce fait, porteur d'une ITL (1). Pour l'année 2012, on estime à 8,6 millions le nombre de nouveaux cas apparus dans le monde, dont 1,1 million de personnes séropositives au VIH (13% de l'incidence totale), 530 000 enfants (plus de 6% de l'incidence totale) et 450 000 tuberculoses multi-résistantes (5 % de l'incidence totale). La majorité des nouveaux cas apparus concerne des personnes vivant en Asie (60% dont 29% en Asie du Sud-Est), en Afrique (27%), et dans la région du Pacifique occidental (19%). En termes de prévalence l'Inde et la Chine représentent à elles seules 26% et 12% respectivement du nombre total de cas. Toutefois c'est l'Afrique subsaharienne qui compte la plus grande proportion de nouveaux cas par habitant, avec plus de 255 cas pour 100 000 habitants. La mortalité liée à la tuberculose, bien qu'en baisse de 45% depuis 1990, concerne néanmoins 1,3 millions de personnes, dont 95% dans les pays en développement, et représente une des causes majeures de décès chez les patients atteints du VIH. Elle est actuellement la 5<sup>ème</sup> cause de décès dans le monde et la 2<sup>ème</sup> par maladie infectieuse (2).

En France, l'incidence a régulièrement diminué au cours des dernières décennies à la faveur des traitements antituberculeux et de l'amélioration des conditions de vie. Avec moins de 10 nouveaux cas de tuberculose maladie déclarés pour 100 000 habitants depuis 2004 (nombre de cas de TM déclarés de l'ordre de 4 975 en 2012 en France, soit 7,6 cas pour 100 000 habitants (3)), la France se situe, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), parmi les pays de faible incidence de la tuberculose. Cette situation qui semble favorable cache en réalité de nombreuses disparités. En effet les taux de déclaration de la maladie restent plus élevés dans certaines zones géographiques comme l'Île-de-France, la Guyane et Mayotte, ainsi que dans certains groupes de population, comme les sujets nés à l'étranger (et plus particulièrement dans les pays d'Afrique subsaharienne (108,5/10<sup>5</sup>)), les personnes en situation de précarité économique et sociale (sans domicile fixe, personnes incarcérées) (3-5), et celles ayant un risque accru de passage de l'infection à la maladie comme les personnes immunodéprimées ou les enfants (4,6). Il est intéressant de noter que l'incidence chez les sujets en provenance de zones d'endémie diminue avec les années, mais reste malgré tout supérieure à celle de la population autochtone plus de 20 ans après la période d'immigration (7). En France en termes de distribution, les données les plus récentes montrent que le sujet type développant une TM est un homme de 25 à 35 ans, ou de plus de 80 ans, et né à l'étranger dans un pays de forte incidence (3).

Enfin, dans le département des Alpes-Maritimes la tuberculose représente également un problème de santé publique. En effet, durant la période concernant notre étude l'incidence de la tuberculose était supérieure à la moyenne nationale (8).

## 1.2.2. TM et ITL :

La tuberculose est une maladie infectieuse potentiellement transmissible causée par une mycobactérie, *M. tuberculosis*. Cette transmission, essentiellement respiratoire, se fait par l'inhalation d'aérosols (fines particules mesurant en moyenne 1 µm de diamètre) véhiculant les bacilles tuberculeux (ou bacilles de Koch (BK)) qui pénètrent dans les alvéoles pulmonaires (9). La promiscuité, le confinement et la durée de l'exposition sont des facteurs de risque reconnus favorisant la transmission de l'infection (10).

Le contact avec un sujet bacillifère entraîne une primo-infection tuberculeuse (PIT) dans 30% des cas. Sur l'ensemble de ces PIT, 10% évoluent vers une ITL (asymptomatique), et on estime que 10 à 15% de ces ITL évoluent par la suite vers une TM (symptomatique). La moitié de ces TM se déclarant dans la première année qui suit la contamination, et un quart au cours de la deuxième (11).

Le diagnostic de l'ITL repose sur les résultats de tests immunologiques (IDR et IGRA), dont la valeur prédictive de survenue d'une tuberculose ultérieure est faible (sauf chez les enfants et les sujets immunodéprimés), et dont l'interprétation dépend du contexte clinique (11).

Les tests IGRA sont recommandés en France depuis 2007 dans le cadre du dépistage de sujets contact lors d'enquêtes réalisées autour de cas de TM. Ils ne sont réalisés que pour le seul diagnostic de l'ITL, et uniquement dans l'objectif de la traiter (6).

Un traitement de l'ITL existe, et pris jusqu'à son terme il réduit de manière significative l'évolution vers la TM chez les sujets contacts (12).

## 1.2.3. Changements récents :

Le programme national de lutte contre la tuberculose a été élaboré en 2007 avec pour objectif de consolider la diminution progressive de l'incidence de la maladie et de réduire les disparités épidémiologiques. La mise en œuvre opérationnelle de la lutte antituberculeuse est confiée aux Centres de lutte antituberculeuse (CLAT) depuis 2006 en lien désormais avec les Agences Régionales de Santé (ARS). La surveillance épidémiologique de la tuberculose en général et de l'observance du traitement est assurée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) par l'intermédiaire des déclarations obligatoires (DO) de la maladie depuis 1964, de l'ITL de l'enfant âgé de moins de 15 ans depuis 2003, et des issues de traitement depuis 2007 (6).

Durant la même période, dans un contexte de diminution progressive du nombre de cas de tuberculose, la suspension de l'obligation vaccinale par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) chez l'enfant et l'adolescent a été mise en place, conformément aux recommandations du Comité Technique des Vaccinations (CTV) et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPPF) (13).



## 1.2.4. Recommandations de 2006 et de 2013 :

Les recommandations qui figurent dans le texte intitulé "Prévention et prise en charge de la tuberculose en France" et publiées en décembre 2003 par le CSHPF, consacrent un chapitre entier au problème de la conduite à tenir dans l'entourage d'un cas de tuberculose. Ces recommandations, qui sont à la fois précises et connues depuis longtemps, sont néanmoins appliquées de façon variable et avec des résultats inégaux. Dans l'objectif de déterminer des modalités pratiques plus pertinentes destinées à améliorer l'efficacité des enquêtes et des suivis, un groupe de travail a été constitué, présidé par le Dr Henri-Pierre MALLET. Le 24 Mars 2006 ce groupe de travail a présenté au CSHPF de nouvelles recommandations pratiques concernant les enquêtes réalisées autour de cas de tuberculose. Celles-ci abordent non seulement les notions de transmission, de risque d'infection et de progression vers la TM, mais aussi les étapes communes à toutes les enquêtes (quel que soit le secteur considéré, qu'il soit familial, scolaire, professionnel, etc..), telles que l'initiation de l'enquête, l'identification des sujets contacts à investiguer ou les aspects pratiques du suivi (10).

Le 25 octobre 2013, à la demande de la Direction générale de la santé (DGS), le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), qui succède au CSHPF, a publié une actualisation des recommandations élaborées en 2006. Cette actualisation tient compte des éléments nouveaux intervenus dans la lutte antituberculeuse depuis cette date, et notamment de l'augmentation du nombre de cas importés de tuberculose maladie multirésistante, d'une meilleure connaissance des groupes et des facteurs de risque, de la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG en population générale en 2007, et de la mise au point de nouveaux tests immunologiques de diagnostic de l'ITL (14).

## 1.2.5. Enquêtes autour d'un cas de TM :

Les enquêtes réalisées autour d'un cas de TM, qui constituent la partie majeure de l'activité des CLAT, représentent l'une des stratégies principales de lutte contre la tuberculose dans les pays « développés » à faible incidence, dont la France fait partie (14). L'objectif de ces enquêtes est d'identifier tous les cas contact potentiels présents dans l'entourage d'un patient ayant fait l'objet d'une DO, et de réaliser un suivi afin de dépister la survenue d'ILT ou de TM éventuelles chez ces cas. Les enquêtes réalisées dans la population générale ont un faible rendement théorique et réel (le rendement réel étant proche du rendement théorique, voire inférieur), en effet l'exploration d'un nombre important de sujets contact ne permet de dépister que peu de cas d'ITL en encore moins de cas de TM (3,10,14,15). Plusieurs études réalisées dans la population générale montrent que l'on retrouve une proportion importante de sujets « perdus de vue » parmi les cas contacts suivis par les CLAT (sont regroupés sous le terme de « perdus de vue » les cas contact ne se présentant pas à chaque consultation, ne réalisant pas l'ensemble des examens de dépistage prescrits, et/ou ne prenant pas le traitement de l'ITL jusqu'à son terme) (16–24).

## 1.2.6. Milieu professionnel :

Le médecin du travail a un rôle exclusivement préventif (25) qui consiste à éviter toute altération de l'état de santé des travailleurs, il occupe donc une place essentielle dans le déroulement des enquêtes réalisées en milieu professionnel. De par sa connaissance des postes et des conditions de travail, il est le relai des équipes des CLAT pour la mise en place des mesures de prévention primaire et secondaire. Primaire par la réalisation du suivi régulier des professionnels exposés, la mise à jour des vaccinations obligatoires, et la préconisation de la mise en place des équipements de protection (collectifs ou individuels). Et secondaire par la déclaration d'un cas index, l'aide apportée lors de l'identification des sujets contact, et l'information donnée aux professionnels dont il a la charge.

Les milieux professionnels comptant des postes de travail « à risque » exposant à la tuberculose, tels que le milieu médical, le milieu social, ou encore les établissements pénitentiaires, sont en règle général bien connus et encadrés par les services de médecine préventive. Les enquêtes réalisées dans ces domaines concernent dans la grande majorité des cas une transmission se faisant entre un « usager » (patient, détenus...) et un professionnel. Elles sont bien codifiées et font l'objet de nombreuses études et publications (26–29). En revanche les enquêtes réalisées dans des milieux professionnels non répertoriés comme exposés à la tuberculose sont nettement moins bien encadrées et les études abondant de ce sujet précis sont rares(30–33), de même que celles traitant de contamination de professionnel à professionnel (30–34) . Enfin, à notre connaissance, il n'existe à ce jour aucune publication Française traitant du risque de transmission de la tuberculose de professionnel à professionnel.

## 1.2.7. Objectif principal et objectifs secondaires :

Prenant pour cadre le milieu professionnel, et uniquement les contacts entre professionnels, l'objectif principal de notre travail était d'étudier le suivi et l'observance des sujets contact identifiés lors d'enquêtes autour de cas de TM dans le département des Alpes-Maritimes de 2006 à 2012.

Dans un second temps il s'agissait d'évaluer le rendement de ces enquêtes, et enfin, d'identifier les moyens permettant d'améliorer ce suivi si cela s'avérait nécessaire.

## 1.3. Pré requis :

### 1.3.1. La tuberculose (35) :

#### 1.3.1.1. Introduction :

##### 1.3.1.1.1. Définition :

La tuberculose est une maladie infectieuse, transmissible, liée à la présence d'une mycobactérie du complexe *tuberculosis* (*M. tuberculosis hominis* principalement, ou bacille de Koch (BK) ; plus rarement *M. bovis* et *M. africanum*) dans l'organisme.

L'infection est localisée principalement au niveau pulmonaire mais elle peut être retrouvée dans n'importe quel organe ou tissus.

##### 1.3.1.1.2. Histoire naturelle :

La transmission interhumaine se fait par voie aérienne, à partir d'un patient présentant une tuberculose bacillifère, par l'intermédiaire de gouttelettes infectantes disséminées lors de la toux. Un seul micro-organisme est suffisant pour provoquer une infection.

Dans 30 % des cas les sujets s'infectent après exposition, ce qui signifie que les bacilles pénètrent dans le parenchyme pulmonaire où ils sont phagocytés par les macrophages. Ces derniers se transforment alors en cellules épithélioïdes et forment ensuite un granulome centré par de une nécrose caséuse. C'est le stade de la PIT.

La durée de l'incubation de l'infection (délai entre l'exposition et l'infection), qui correspond donc au délai de « positivation » des tests tuberculiniques, est de 4 à 12 semaines. L'incubation de la maladie (délai entre l'infection et la maladie) quant à elle, est très variable, allant de 2 mois minimum (inoculum massif, personne immunodéprimée, enfant) à 50 ans ou plus (9).

Suite au stade de PIT, deux évolutions sont possibles, la guérison (90% des cas) si les mycobactéries sont détruites et que le granulome se calcifie, ou l'ITL (10 % des cas) si des mycobactéries quiescentes persistent.

Chez les sujets atteints d'ITL, dans 10 à 15 % des cas le granulome ne parvient pas à limiter la multiplication des mycobactéries qui se poursuit dans les espaces alvéolaires ou dans les macrophages infectés. Les mycobactéries progressent alors jusqu'aux ganglions satellites régionaux, s'en suit une dissémination qui peut être soit/à la fois bronchogène, lymphatique ou hémotogène, et qui permet aux mycobactéries d'atteindre les différents tissus (apex pulmonaire, reins, corps vertébraux, épiphyse des os longs, méninges, etc.), c'est le stade de la TM (11).

### 1.3.1.2 : La TM :

#### 1.3.1.2.1 : Formes pulmonaires :

Chaque organe peut être le site d'une tuberculose, mais le poumon en est le siège dans 75 % des cas (5).

- TM commune :

- ❖ Physiopathologie :

Les lésions sont situées essentiellement dans les segments postérieurs des lobes supérieurs, et se forment à partir des foyers secondaires et/ou primaires avec ramollissement et fonte du caséum. On peut observer ensuite la formation d'une caverne pouvant se fistuliser dans l'arbre bronchique et entraîner une dissémination bronchogène au reste du poumon.

- ❖ Présentation clinique :

La tuberculose débute généralement de manière insidieuse et évolue sur une longue période pouvant aller de plusieurs semaines à plusieurs mois. Le patient infecté ne présente pas de symptomatologie spécifique, on peut cependant retrouver des signes généraux résultants d'une altération de l'état général (asthénie, anorexie et amaigrissement), une fébricule, ainsi que des sueurs vespérales. L'examen clinique met généralement en évidence une toux productive, une hémoptysie (du simple crachat hémoptoïque à l'hémoptysie grave), ou une dyspnée d'apparition tardive.

- ❖ Imagerie :

Trois types de lésions sont évocateurs du diagnostic, les nodules, qu'ils soient isolés ou multiples, les infiltrats, et les lésions excavées ou cavernes. Ces lésions, pouvant être associées, sont généralement situées dans les segments supérieurs et postérieurs, là où la pression partielle en oxygène est la plus élevée (le BK étant aérobic strict).

Un autre signe radiologique caractéristique de la tuberculose est la présence d'adénopathies (ganglions hilaires et médiastinaux).

- Miliaire tuberculeuse :

- ❖ Physiopathologie

Cette forme clinique, secondaire à une dissémination hématogène qui se fait vers les deux champs pulmonaires mais aussi vers d'autres organes, se déroule soit lors de la phase de bacillémie initiale, soit lors d'une érosion vasculaire à partir d'un foyer de nécrose caséuse.

❖ Présentation clinique :

On retrouve une altération de l'état général chez un patient fébrile et dyspnéique.

❖ Imagerie :

La radiographie thoracique met en évidence une pneumopathie interstitielle diffuse micronodulaire en « grains de mil », bilatérale et symétrique, avec parfois des lésions macro-nodulaires dans les formes évoluées.

• Pleurésie tuberculeuse :

❖ Physiopathologie :

La pleurésie fait suite à une effraction d'un foyer parenchymateux sous pleural, souvent infra-radiologique. Il s'agit d'une pleurésie exsudative et lymphocytaire, d'aspect clinique et radiologique non spécifique, néanmoins un épanchement unilatéral et généralement retrouvé.

❖ Présentation clinique :

Parmi les signes fonctionnels on peut retrouver une dyspnée, une douleur latéro-thoracique d'intensité variable, pouvant irradier dans l'épaule ou dans le dos et exacerbée par la respiration et la toux, une toux sèche, au changement de position. L'examen physique permet de mettre en évidence un syndrome pleural (abolition de la transmission des vibrations vocales, matité à la percussion, silence auscultatoire, frottement pleural ou souffle pleurétique).

❖ Imagerie :

La radiographie thoracique peut objectiver une opacité dense, homogène, non systématisée, effaçant les contours des éléments de voisinage, non rétractile, et limitée par la ligne de Damoiseau.

❖ Diagnostic :

Il peut être bactériologique (ED positif dans moins de 10% des cas, culture du liquide pleural ou d'une biopsie pleurale positives dans environ 30%) mais le plus souvent il est fait par l'analyse anatomo-pathologique des biopsies pleurales (positive dans plus de 90% des cas).

• Pneumonie aigue tuberculeuse :

Il s'agit d'une forme aigue liée à l'ensemencement massif de BK dans le parenchyme sain à partir d'une lésion excavée, associée à une réaction inflammatoire intense.

Le tableau radiologique est comparable à celui d'une pneumopathie aigue communautaire avec parfois de petites excavations au sein du foyer de pneumopathie.

- Séquelles des formes pulmonaires de la tuberculose :

A distance, il n'est pas rare de retrouver des lésions séquellaires comme des fibroses rétractiles, des dilatations de bronches (à haut risque d'hémoptysie compte tenu d'une hyper-vascularisation systémique), des aspergillomes (greffe d'aspergillus au sein d'une cavité résiduelle à risque d'hémoptysie souvent par lésion d'une branche de l'artère pulmonaire), ou le chancre d'inoculation calcifié, séquelle de la PIT.

#### 1.3.1.2.2. Formes extra-pulmonaires :

Moins fréquentes que les formes pulmonaires, elles peuvent en revanche toucher tous les organes. Citons pour exemple la tuberculose ganglionnaire (50% des localisations extra-pulmonaires) essentiellement cervicale et médiastinale, la tuberculose ostéo-articulaire, dont la manifestation la plus fréquente est la spondylodiscite tuberculeuse (mal de Pott), ou encore les tuberculoses génito-urinaire et neuro-méningée.

#### 1.3.1.3. Diagnostic :

Le diagnostic de tuberculose passe obligatoirement par la mise en évidence et l'isolement du bacille.

##### 1.3.1.3.1. Prélèvements :

Ils doivent toujours être multiples.

En première intention, 3 jours de suite, on réalise un examen cyto-bactériologique des crachats (ECBC) à la recherche de BK. A défaut, en l'absence de toux productive, un tubage gastrique est effectué le matin à jeun avant le lever (durant la nuit, les sécrétions sont avalées, les BAAR résistent à l'acidité de l'estomac, le prélèvement doit donc être réalisé avant la vidange gastrique donc le matin à jeun avant le lever). En cas d'échec, une fibroscopie bronchique avec aspiration dirigée, pouvant être suivie d'un lavage broncho-alvéolaire est indiquée. Les autres prélèvements dépendent des points d'appel, comme la ponction ou biopsie-exérèse d'une adénopathie accessible en cas de tuberculose ganglionnaire, la ponction lombaire pour une tuberculose neuro-méningée, ou l'ECBU dans les formes génito-urinaires.

##### 1.3.1.3.2. Bactériologie :

- 1ère étape :

On réalise un ED afin de rechercher des BAAR par la coloration de Ziehl Nielsen (obtenu en quelques heures). Cette recherche n'étant positive qu'à partir d'une certaine concentration bacillaire (supérieure à  $10^3$  bacilles/ml), et la négativité de l'examen direct n'éliminant pas le diagnostic, il peut parfois être nécessaire de répéter les prélèvements.

- 2ème étape :

Les mycobactéries sont mises en cultures sur des milieux enrichis, soit sur milieu solide (milieu de Löwenstein Jensen, 3 à 4 semaines), soit sur milieu liquide (10 à 15 jours environ).

- 3ème étape :

*M. tuberculosis* n'étant pas la seule mycobactérie, l'étape suivante a pour objectif d'identifier le germe responsable, il est en effet essentiel de distinguer le groupe des mycobactéries tuberculeuses de celui des mycobactéries atypiques non tuberculeuses. Ceci est rendu possible par l'hybridation génomique, soit grâce aux caractères biochimiques et culturels, soit par amplification génomique par PCR.

- 4ème étape :

La dernière étape est la réalisation d'un antibiogramme. Il s'agit de mettre en culture des bacilles sur des milieux contenant différentes concentrations d'antibiotiques. Une recherche rapide de résistance est possible en génétique moléculaire par détection de mutation par hybridation (Rifampicine et Isoniazide). Dans le contexte actuel de mycobactéries multi-résistantes, cette étape est devenue obligatoire.

#### 1.3.1.3.3. Anatomo-pathologie :

Cet examen permet, après analyse des tissus infectés biopsiés, de mettre en évidence un granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse, non pathognomonique mais fortement évocateur de la TM.

#### 1.3.1.4. Traitements :

##### 1.3.1.4.1 Populations de bacilles et sensibilité aux antibiotiques :

Les bacilles extra-cellulaires (95% des bacilles), responsables de la contagiosité et de la symptomatologie, sont sensibles à l'Isoniazide, la Rifampicine et la Streptomycine. Les bacilles intracellulaires quiescents situés dans les macrophages, à la Pyrazinamide et la Rifampicine. Les bacilles extracellulaires retrouvés au sein du caséum et responsables du risque de rechute à distance, à la Rifampicine.

#### 1.3.1.4.2. Les antituberculeux :

- Isoniazide:

Disponible par voie orale et injectable (posologie de 3 à 5 mg/kg/24 heures), l'Isoniazide peut être responsable de troubles digestifs (nausées), d'hépatites (de la simple élévation des transaminases à l'hépatite médicamenteuse sévère pouvant nécessiter l'arrêt du traitement), de polynévrites sensitivomotrices (en cas de carence associée en vitamine B6), de réactions cutanées, d'algodystrophies (syndrome épaule-main), ou plus rarement de troubles neuropsychiatriques.

- Rifampicine :

Disponible par voie orale et parentérale (posologie : 10 mg/kg/jour, sans dépasser 600 mg/jour), la Rifampicine est un puissant inducteur enzymatique pouvant entraîner des interactions médicamenteuses (anticoagulants oraux, pilule oestroprogestative, antirétroviraux, corticoïdes, digitaliques), des phénomènes immuno-allergiques (thrombopénie, hémolyse, insuffisance rénale aigue...), des troubles digestifs (nausée), et augmenter l'hépatotoxicité de l'Isoniazide et de la Pyrazinamide. A noter également la coloration en orange de certaines sécrétions telles que les larmes ou les urines.

- Ethambutol :

Administré par voie orale et injectable (posologie : 20 mg/kg/ jour ou 15 mg/kg/jour en cas d'insuffisance rénale modérée), l'Ethambutol présente comme principal effet secondaire la névrite optique rétrobulbaire, le risque étant majoré en cas de posologie élevée, d'éthylisme chronique ou d'insuffisance rénale. Il est ainsi nécessaire de prévoir une consultation ophtalmologique avant de débiter le traitement, puis tous les mois pendant la durée du traitement (vision des couleurs, acuité visuelle, champ visuel).

- Pyrazinamide :

Disponible uniquement par voie orale (posologie 25 à 30 mg/kg/jour), le Pyrazinamide, dont l'administration est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatocellulaire et d'insuffisance rénale, peut avoir comme effets indésirables une cytolysse hépatique, une hyperuricémie (généralement asymptomatique, plutôt un marqueur d'une bonne observance), un rash vasomoteur ou des troubles digestifs.



- Autres antituberculeux :

Parmi les autres molécules utilisées notons les Aminosides (Streptomycine et Amikacine), les Fluoroquinolones (Moxifloxacine), et en cas de tuberculose résistante documentée et uniquement sur avis d'expert après autorisation d'utilisation temporaire nominative, l'Acide Para-Amino Salicylique, l'Ethionamide, la Cyclosérine, le Thiacétasone, La Kanamycine, le Prothionamide, ou la Clofazimine.

- Associations fixes :

Afin notamment d'améliorer l'observance, plusieurs antituberculeux peuvent être associés, c'est le cas avec le Rifater™ (50 mg d'Isoniazide, 120 mg de Rifampicine et 300 mg de Pyrazinamide) et le Rifinah™ (150 mg d'Isoniazide et 300 mg de Rifampicine).

#### 1.3.1.4.3. Mise en place du traitement :

- Principes :

Afin de traiter la tuberculose de manière optimale il est impératif de recourir à une poly-antibiothérapie, non seulement à cause du risque d'émergence de mutants résistants en cas de monothérapie, mais également afin d'assurer une action efficace sur les trois populations de BK. Par ailleurs l'administration du traitement doit se faire en une prise unique quotidienne pour être synchrone avec le temps de doublement de la population bactérienne qui est long (20 heures). Enfin le traitement doit être prolongé pour pouvoir être efficace sur les bacilles persistant dans les foyers tuberculeux.

- Associations classiques :

Le schéma classique consiste en une quadrithérapie associant Isoniazide, Rifampicine, Ethambutol et Pyrazinamide, administrée pendant 2 mois, suivie d'une bithérapie par Isoniazide et Rifampicine pendant 4 mois.

Un schéma alternatif, moins utilisé, peut être proposé en cas de contre indication au Pyrazinamide, il s'agit d'une trithérapie par Isoniazide, Rifampicine et Ethambutol administrée pendant 3 mois, suivie d'une bithérapie par Isoniazide et Rifampicine pendant 6 mois.

- Précautions :

Les traitements antituberculeux pouvant entraîner de nombreux effets indésirables potentiellement graves, il est indispensable de réaliser un bilan pré-thérapeutique comprenant un hémogramme, une numération des plaquettes, une créatininémie, un bilan hépatique complet, une uricémie, mais également un examen ophtalmologique avec un champ visuel et un examen des couleurs.

Par la suite il est nécessaire de mettre en place une surveillance à la fois clinique (à 15 jours, 1 mois, 2 mois, 4 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois), radiologique (à 1 mois, 2 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois, et 2 ans après la fin de traitement), bactériologique (à 15 jours, 1 mois (jusqu'à négativation), 2 mois, et 6 mois) et biologique (bilan hépatique).

Il est nécessaire également d'informer et d'éduquer les patients concernant la prise du traitement antituberculeux (en une prise unique quotidienne, à jeun, environ une heure avant le premier repas), mais aussi sur l'importance d'une bonne observance, l'inefficacité de la pilule oestro-progestative (la contraception mécanique étant la seule efficace), la possibilité d'une adaptation thérapeutique en cas de troubles digestifs importants, ou encore la coloration rouge orangée des différentes sécrétions (liquide lacrymal, urines...).

- Traitement adjuvant :

Une corticothérapie peut être associée dans les formes très sévères de miliaire tuberculeuse hémotogène fulminante, en cas de méningite avec signes de localisation ou en cas de péricardite.

#### 1.3.1.4.4. Mesures associées :

- Isolement du patient pendant la période de contagiosité (36) :

Tout cas de tuberculose potentiellement contagieuse (tuberculose pulmonaire et ORL à culture positive) doit être signalé par le service clinique et/ou le laboratoire au service de santé au travail du personnel, ainsi qu'à l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) pour vérifier l'application des mesures d'isolement et intervenir si besoin pour réaliser une enquête.

- ❖ Indication et durée de l'isolement géographique et de la mise en place des précautions complémentaires « air » (PCA) :

Tout patient chez qui une tuberculose de l'appareil respiratoire est suspectée doit être isolé géographiquement (chambre seule) et sa prise en charge doit être réalisée dans le respect des PCA (masque FFP (Filtering Facepiece Particles = pièce faciale filtrante contre les particules) de catégorie 1, ou 2 en cas de suspicion de tuberculose multi-résistante) jusqu'à

élimination de ce diagnostic. Ces mesures doivent être mises en place dès l'admission. Lors de certaines procédures à risque de déclencher une toux ou une production d'aérosols telles que l'intubation, l'expectoration induite, la fibroscopie bronchique, les aérosols, il est recommandé d'utiliser des masques FFP2. Lorsque le patient est amené à quitter sa chambre, il doit préalablement porter un masque chirurgical. Les recommandations qui s'appliquent aux soignants, s'appliquent aux visiteurs.

❖ Durée de l'isolement géographique et de la mise en place des PCA:

Il faut savoir que lorsqu'un patient est contagieux au moment du diagnostic d'une tuberculose, il l'est en règle générale depuis 3 mois. Cet isolement est d'autant plus important que des personnes vulnérables sont présentes au domicile du patient, et en cas de promiscuité. En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire lorsque l'ED est négatif, que le diagnostic apparaît très vraisemblable et conduit à la mise en route d'un traitement antituberculeux, en particulier lorsqu'il existe des lésions excavées, les mesures décrites ci-dessus seront maintenues pendant les quinze premiers jours du traitement antituberculeux. En cas de tuberculose active contagieuse lorsque l'ED des frottis est positif les mesures décrites ci-dessus seront maintenues jusqu'à négativation des examens microscopiques au direct sur trois prélèvements successifs.

- Déclaration (signalement et notification) obligatoire (DO) : (37)

❖ Signalement et notification :

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire en France (38–43), et ce, depuis 1964. La déclaration comprend le signalement et la notification du cas.

Tout biologiste (si le déclarant est un biologiste, il doit en informer le médecin traitant du patient), clinicien ou tout autre médecin ayant connaissance d'un cas doit effectuer immédiatement et conjointement deux signalements distincts.

Le premier, nominatif, est destiné au CLAT correspondant au lieu du domicile du cas. Ce signalement peut être réalisé par tout moyen approprié en s'assurant du respect de la confidentialité médicale (courrier électronique, téléphone, télécopie), il permet la mise en place précoce des mesures de suivi individuel (traitement des éventuels cas identifiés) et de prévention collective (déclenchement de l'enquête autour du cas).

Le second, anonyme, est effectué auprès du médecin de l'ARS de son lieu d'exercice (44,45). Les informations de la DO de tuberculose saisies par les ARS ne sont transmises qu'une fois par an à l'InVS sous forme de fichiers électroniques anonymisés afin de répondre au besoin de recueil de données épidémiologiques.

La notification intervient après le signalement et le plus souvent après confirmation du diagnostic. Le médecin ou le biologiste déclarant notifie le cas au médecin de l'ARS du

lieu d'exercice au moyen d'une fiche spécifique pour la tuberculose. La notification permet d'analyser et de suivre l'évolution de ces maladies au sein de la population afin de mieux cibler les actions de prévention locales et nationales.

Depuis 2007, les cas de TM doivent faire l'objet d'une déclaration d'issue de traitement (46,47) effectuée auprès de l'ARS par le médecin déclarant. L'objectif étant de connaître la proportion de cas ayant achevé leur traitement dans les 12 mois suivant sa mise en œuvre, et si non, les raisons pour lesquelles le traitement n'a pas été achevé. Des données anonymisées sont ensuite envoyées annuellement par l'ARS à l'InVS.

❖ Critères de notification et de signalement (37) :

Les cas à déclarer concernent les TM confirmées (maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculosis, prouvée par la culture) ou suspectées (signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose et décision d'initier un traitement de TM), et ce, quel que soit l'âge et même si le patient est décédé, afin d'identifier les sujets contaminés.

Sont également concernées les ITL survenant chez les enfants de moins de 15 ans en cas d>IDR positive sans signe clinique ni paraclinique (induration supérieure à 15 millimètres (mm) en cas de vaccination antérieure par le BCG, IDR supérieure à 10 mm en l'absence de vaccination antérieure par le BCG, ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans). Les tests de détection de l'interféron gamma positif peuvent être retenus comme autre critère possible de déclaration d'une ITL.

- Demande de prise en charge à 100 % :

Au titre de l'affection longue durée (ALD).

### 1.3.1.5. Tuberculoses résistantes :

En 2012 on dénombrait 450 000 nouveaux cas de tuberculoses multi-résistantes, soit 5% de l'incidence totale. Cette émergence de germes résistants est la conséquence de prescriptions inadaptées (combinaisons inappropriées, monothérapies, traitement non disponible) et/ou de traitements mal suivis (mauvaise observance, défaut d'information, de compréhension...).

#### 1.3.1.5.1. Tuberculose multi-résistante (MDR : multi drug-resistant):

La tuberculose MDR désigne une souche résistante à l'Isoniazide et à la Rifampicine. Relativement fréquente en Asie du Sud-Est, en Afrique subsaharienne et en Europe de l'est (60% des cas concentrés en Chine, en Inde et en Russie), elle représente 0,8% des cas notifiés en France en 2011 (48).

#### 1.3.1.5.2. Tuberculose ultra-résistante (XDR : extensively drug-resistant) :

La tuberculose XDR est une souche résistante non seulement à l'Isoniazide, à la Rifampicine, à toutes les fluoroquinolones, ainsi qu'à au moins un des 3 antibiotiques de deuxième ligne (Capréomycine, Amikacine, Kanamycine). Responsable d'une importante mortalité, les tuberculoses XDR représentent 9 % des tuberculoses MDR. Les taux les plus élevés sont retrouvés au Tadjikistan (21%), en Estonie (18,7%) et en Lituanie (16,5%). Elles restent exceptionnelles en France.

## 1.3.2. ITL :

### 1.3.2.1 : Introduction :

#### 1.3.2.1.1. Définition :

L'ITL se traduit par la présence de bacilles du complexe *M. tuberculosis* dans l'organisme, sans signe clinique, bactériologique, ni radiologique de maladie, et par une positivité de tests immunologiques (IDR ou IGRA).

#### 1.3.2.1.2. Définition du concept d'ITL récente et ancienne :

Le concept d'ITL recouvre deux situations très différentes en termes de potentiel évolutif vers la TM, et donc en termes de possibilité de prévention.

L'infection récente fait suite au contagé. A ce stade, une grande partie des cas qui finalement évolueront vers la maladie sont en fait en plein processus d'évolution. En effet, environ la moitié des infections qui évoluent vers la maladie le font durant la première année qui suit le contagé. Ce sont ces ITL récentes qui sont la cible principale des procédures de diagnostic en vue de mesures de prévention.

L'infection est qualifiée d'ancienne si elle survient plus de deux ans après le contagé et en l'absence d'évolution vers une TM. Le potentiel évolutif de ces cas est alors très faible car seul un quart environ des 10 à 15 % d'ITL qui évoluent vers la maladie le font plus de deux ans après le contagé, et ce jusqu'à la fin de la vie.

#### 1.3.2.1.3. Prévalence de l'ITL en France :

Les études permettant d'estimer la prévalence de l'ITL sont rares en France, les estimations portant le plus souvent sur des cohortes d'enfants testés par IDR. Les estimations disponibles font état d'une prévalence comprise entre 1 et 6 % chez l'enfant selon les âges et les seuils d'IDR retenus (49,50).

### 1.3.2.2. Dépistage des ITL :

L'objectif est de diagnostiquer les ITL à haut risque d'évolution vers une TM.

#### 1.3.2.2.1. Populations à risque en France (11) :

Une population à risque est définie par rapport :

- Au risque d'être infecté par le BK :

L'appartenance à un groupe exposé confère un risque plus élevé de développer une infection que dans la population générale. Cela concerne les migrants originaires de zones de forte endémie (Afrique subsaharienne, Asie, Amérique Centrale et du Sud, Proche et Moyen Orient, Russie, Europe de l'Est), les personnes vivant en Île de France, en Guyane ou à Mayotte, les sujets en situation de précarité (personnes incarcérées, personnes vivant dans des foyers de migrants ou des centres d'hébergement, SDF), mais aussi les populations urbaines, l'entourage étroit d'un cas de tuberculose contagieuse, et les personnes âgées de plus de 75 ans.

- Au Risque de progression de l'ITL vers la maladie :

Certains facteurs favorisent la progression de l'ITL vers la TM comme certaines pathologies (séropositivité au VIH, silicose, diabète, insuffisance rénale chronique sévère (hémodialyse), carcinomes, cancers hématologiques), la prise de traitements tels que les médicaments immunosuppresseurs (anti-TNF alpha, corticothérapie au long cours), certaines périodes de la vie (enfants âgés de moins de 5 ans, adolescents), mais aussi la dénutrition et le tabagisme.

Certaines populations peuvent cumuler plusieurs facteurs de risque comme les personnes migrantes et/ou en situation de grande précarité.

#### 1.3.2.2.2. Sujets concernés par le dépistage :

Ce sont tous les sujets contacts identifiés lors d'une enquête autour d'un cas, c'est-à-dire toute personne (adultes, enfants) ayant eu des contacts répétés et rapprochés (même pièce ou ayant séjourné, dans un même espace défini par la distance d'une conversation) avec un sujet contagieux (les personnes ayant des contacts occasionnels ne sont dépistées que s'il s'agit de personnes fragiles ou immunodéprimées).

La recherche d'ITL est également réalisée chez les professionnels de santé, et fait partie du bilan pré-thérapeutique avant l'administration d'anti-TNF $\alpha$ , ainsi que du bilan réalisé lors du diagnostic d'infection par le VIH.

### 1.3.2.3. Moyens de diagnostic (tests immunologiques) (51) :

#### 1.3.2.3.1. Aspects immunologiques :

Le contact avec le bacille de la tuberculose met en jeu des réponses immunes innées et spécifiques au sein d'un granulome contenant les macrophages infectés. Les réponses cellulaires T spécifiques du bacille sont composées de nombreux types cellulaires (cellules CD4 de type Th1, CD8 cytotoxiques, cellules T régulatrices...).

Il existe deux types de tests immunologiques explorant ces réponses immunes spécifiques, l'IDR, et depuis 2001, les tests IGRA.

#### 1.3.2.3.2. Caractéristiques propres :

- IDR à la tuberculine ou test de Mantoux :

L'IDR à la tuberculine consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 ml de tuberculine P.P.D (*Purified Protein Derivative* : dérivé protéinique purifié), soit 5 unités de tuberculine liquide. La lecture se fait 48 à 72 heures plus tard, par la mesure du diamètre de l'induration en mm (52). La tuberculine utilisée est obtenue à partir de cultures de *M. tuberculosis* inactivées, et contient plus de 200 antigènes partagés entre *M. tuberculosis*, *M. bovis*, le BCG, et certaines mycobactéries environnementales. L'injection intradermique provoque un afflux local de cellules de l'immunité innée. Ces cellules, si le sujet a déjà été en contact avec des antigènes contenus dans la tuberculine, recrutent sur le site même de l'injection des lymphocytes T CD4 mémoires qui se différencient vers un profil Th1 sécrétant majoritairement l'IFN gamma, lequel recrute à son tour localement des macrophages activés. L'induration cutanée reflète directement l'infiltrat cellulaire au site de l'injection.

L'IDR est indiquée (52) pour vérifier l'absence d'ITL ou de TM avant la primovaccination (toutefois, les nouveau-nés étaient vaccinés sans test préalable), dans l'enquête autour d'un cas de tuberculose, comme aide au diagnostic de la tuberculose, et comme test de référence dans le cadre de la surveillance des membres de certaines professions (53,54).

Elle est réalisée par un médecin, une infirmière ou un infirmier, et la lecture est faite par un médecin (55). Les modalités et les résultats quantitatifs des IDR tuberculiniques, les modalités techniques de la vaccination ainsi que le numéro de lot et la date de péremption du vaccin doivent être consignés sur le carnet de santé ou, à défaut, sur un carnet de vaccination ou l'équivalent (52). Il ne faut pas confondre l'érythème et l'induration qui se délimite par la palpation dans le sens transversal, le diamètre le plus grand étant mesuré avec une réglette souple (56).

Le seuil de positivité est de 5 mm, en dessous de cette mesure, l'IDR est donc considérée comme négative. Toute « positivation » de l'IDR ou toute augmentation d'au moins 10 mm du diamètre de l'induration par rapport à une IDR antérieure impose des investigations complémentaires à la recherche d'une ITL ou d'une TM (52). Plus l'IDR est



positive et plus elle est en faveur d'une infection récente. En cas d'immunodépression, l'IDR peut être faussement négative. Ce seuil de positivité est précisé par la DGS en fonction des antécédents de vaccination par le BCG, de l'ancienneté de cette vaccination, et du statut immunitaire (57).

L'IDR est un outil imparfait de par le manque de standardisation des modes de production de la tuberculine, par le fait que sa réalisation et son interprétation soient très dépendantes de l'opérateur, et parce qu'elle nécessite deux visites (la première pour la réalisation et une seconde pour la lecture qui a lieu 48 à 72 heures plus tard). Par ailleurs, l'IDR manque de spécificité et peut être faussement positive en cas d'exposition massive aux mycobactéries environnementales, en particulier en population vaccinée par le BCG. Elle est également peu sensible avec des faux négatifs fréquents chez les sujets immunodéprimés (traitement ou pathologie immunosuppressifs), aux âges extrêmes de la vie et au cours des tuberculoses sévères évoluées. Une revue de la littérature retrouve une sensibilité approchant les 65 %, et une spécificité de 70% (58,59). La sensibilité et la spécificité dépendent directement du seuil appliqué, en effet un seuil trop haut réduit la sensibilité (augmentation du nombre de faux négatifs), tandis qu'un seuil trop bas diminue la spécificité (augmentation du nombre de faux positifs).

- Tests IGRA:

Les tests IGRA reproduisent in vitro et de façon standardisée la première étape de la réaction immunologique d'hypersensibilité retardée à *M. Tuberculosis*. Les cellules T sanguines sont stimulées par l'antigène tuberculeux, et la production d'interféron (IFN) gamma est mesurée le lendemain.

La grande particularité de ces tests est d'utiliser non plus la tuberculine mais des antigènes de deux protéines de virulence, Early Secretory Antigenic Target 6 (ESAT 6) et Culture Filtrate Protein 10 (CFP 10), qui sont immunodominantes, c'est-à-dire qu'elles sont la cible principale du système immunitaire cellulaire de la grande majorité des individus infectés et qu'elles sont spécifiques d'une région précise du génome de *M. tuberculosis* non partagée par le BCG ou la plupart des mycobactéries atypiques (60).

Ces tests présentent plusieurs avantages majeurs, tout d'abord ils sont réalisés sur un simple prélèvement veineux, ce qui ne nécessite qu'une seule visite et réduit donc le nombre de perdus de vue, ensuite la méthode d'analyse est standardisée, permettant l'obtention de résultats reproductibles, précis et automatisables. Ensuite de nombreuses études montrent la supériorité de ces tests IGRA sur l'IDR en termes d'efficacité que ce soit pour la sensibilité (80 à 88% contre 65%) ou la spécificité (88 à 99 % contre 70%) (58,59,61). Enfin il faut noter que leur valeur prédictive négative (VPN) d'évolution vers la maladie dans les deux ans en pays de faible endémie atteint les 97 à 99 % (59).

En ce qui concerne les résultats, un test positif peut correspondre à deux situations, le vrai positif tout d'abord, qui traduit la présence dans le sang du sujet de cellules T effectrices mémoire ou effectrices spécifiques de *M. tuberculosis*, reflétant un contage par cette mycobactérie. Cependant, dans cette situation, le résultat du test ne permet pas de faire la différence entre une ITL et une TM, ni de définir l'ancienneté de l'infection ou le

risque d'évoluer vers une TM. La survenue de faux positif (situation relativement rare) est principalement observée au cours de colonisations ou d'infections par *M. kansasii*, *M. marinum* ou *M. szulgai* qui sont des mycobactéries environnementales exprimant les gènes ESAT-6 et CFP-10.

Un résultat négatif traduit une fréquence nulle ou basse de cellules mémoires effectrices ou effectrices spécifiques des antigènes étudiés. Les vrais négatifs traduisent une absence de contage par *M. tuberculosis*. Les faux négatifs peuvent tenir à l'ancienneté de l'exposition à *M. tuberculosis* (disparition ou diminution de la réponse mémoire effectrice), ou à une non-réponse du système immunitaire du sujet aux antigènes étudiés dans les tests, par modification du répertoire antigénique des réponses mémoires spécifiques (certaines ethnies, gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) différents de ceux des sujets étudiés pour mettre au point les tests...). Ces situations sont très difficiles à identifier en pratique et limitent la sensibilité de ces tests.

Enfin, un test est ininterprétable ou indéterminé dans deux situations. Soit la réponse au témoin négatif est positive, ce qui correspond à une activation *in vivo* du système immunitaire avec sécrétion spontanée d'IFN gamma, soit la réponse au mitogène est négative, ce qui correspond à une incapacité du système immunitaire du sujet à développer une réponse T fonctionnelle. Ces tests indéterminés sont fréquents chez les sujets recevant une chimiothérapie ou une corticothérapie, les enfants âgés de moins de 2 ans, les personnes âgées de plus de 80 ans et les sujets immunodéprimés.

#### 1.3.2.3.3. Caractéristiques communes :

- Les tests immunologiques sont dépendants du statut immunitaire du sujet, ont une VPP faible (11) et une VPN élevée, proche de 100% pour l'IDR (62,63) et supérieure à 95% pour l'IGRA (59,64).
- Un test négatif ne peut exclure ni une ITL ni une TM.
- Un test est positif ne peut donner d'indication quant au risque d'évolution vers une TM.
- Aucun de ces tests ne permet de différencier une infection ancienne d'une infection récente.

#### 1.3.2.3.4. Diagnostic d'ITL (14,57) :

- Sujet contact immunocompétent :

Chez un sujet exposé à un cas de tuberculose, le diagnostic d'ITL associe l'absence de symptôme, la normalité radiologique, et la positivité d'un test immunologique (IDR ou IGRA).

Dans un contexte d'exposition, tout test IGRA positif, toute IDR avec une induration supérieure ou égale à 15 mm chez un sujet vacciné par le BCG, ou toute IDR avec une induration supérieure ou égale à 10 mm chez un sujet non vacciné par le BCG, doit faire considérer le sujet contact comme infecté. Dans un contexte d'exposition avec risque élevé de transmission (par exemple contact étroit avec une personne fortement bacillifère, ou ayant des cavernes radiologiques), les seuils d'IDR définissant l'ITL peuvent être abaissés à 10 mm chez les personnes vaccinées par le BCG, et à 5 mm chez les personnes non vaccinées par le BCG.

- Sujet contact immunodéprimé :

Chez un sujet immunodéprimé exposé à un cas de tuberculose, tout test IGRA positif, toute IDR avec une induration supérieure ou égale à 10 mm chez un sujet vacciné par le BCG, ou toute IDR avec une induration supérieure ou égale à 5 mm chez un sujet non vacciné par le BCG, doit faire considérer le sujet contact comme infecté.

En cas d'immunodépression profonde, toute IDR supérieure ou égale à 5 mm doit faire considérer le sujet contact comme infecté, indépendamment de la notion de vaccination par le BCG.

#### 1.3.2.4. Traitement de l'ITL (14) :

##### 1.3.2.4.1. Indications d'un traitement chez les sujets contact (12,65) :

Chez l'adulte le traitement d'une ITL est indiqué en cas de :

- Infection récente (inférieure à 2 ans).
- Contact étroit avec le cas index.
- IDR fortement positive (supérieure à 15 mm).
- Sujets présentant un terrain à risque de progression rapide vers la TM, tels que
  - ❖ Les immunodéprimés (VIH/SIDA, traitements immunosuppresseurs).
  - ❖ Les personnes atteintes de néoplasies (carcinomes, hémopathies), d'insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse, de silicose, de diabète.
  - ❖ Les sujets tabagiques, alcooliques, dénutris.
  - ❖ Les enfants de moins de 5 ans.

### 1.3.2.4.2. Schémas thérapeutique :

- Schémas :

Lorsqu'un traitement d'ITL est indiqué, en cas de contact avec un cas de tuberculose à bacilles a priori sensible, l'association Isoniazide-Rifampicine est recommandée pour une durée de trois mois (12). Une forme combinée de cette association est commercialisée pour l'adulte de plus de 50 kg, il s'agit du RIFINAH 300 mg/150 mg (300mg de Rifampicine ; 150 mg d'Isoniazide). La dose recommandée est de 2 comprimés par jour en une seule prise.

Une association incluant la Rifampicine peut poser problème chez certaines personnes en raison des interactions avec de nombreux médicaments (corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus, pilule contraceptive, antirétroviraux, antifongiques imidazolés, anticoagulants oraux, etc..). Comme alternative, l'Isoniazide est proposé en monothérapie (5 mg/kg par jour chez l'adulte, 10 mg/kg chez l'enfant) pendant 9 mois chez le sujet immunocompétent (80 % d'efficacité) ou pendant 9 à 12 mois chez le sujet immunodéprimé.

En cas de contact avec une tuberculose à bacilles résistant à l'Isoniazide, il n'y a pas de schéma clairement validé dans cette situation. Il est le plus souvent proposé une monothérapie par Rifampicine pendant 4 à 6 mois.

En cas de contact avec une tuberculose à bacilles multi-résistants (incluant les bacilles ultra-résistants), le traitement antituberculeux préventif qui pourrait être proposé aux sujets contact doit reposer sur un avis d'experts car il s'agirait d'un traitement préventif «à la carte» non validé, avec l'utilisation d'antituberculeux de deuxième ligne ou de recours, potentiellement responsables d'effets secondaires graves. Ce type de traitement nécessite un suivi clinique et biologique régulier par des médecins spécialisés, après avis auprès du Centre national de référence des mycobactéries. De fait, la balance bénéfice-risque du traitement de l'ITL des sujets contacts d'une tuberculose multi-résistante peut amener à privilégier l'abstention thérapeutique, sous surveillance, en informant le patient et les médecins qui le suivent (avec remise d'une copie de l'antibiogramme de la souche à laquelle il a été exposé).

- Contre-indications :

L'association Isoniazide-Rifampicine ne doit jamais être utilisée en cas d'hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament ou d'insuffisance hépatique, et il ne doit généralement pas être utilisé en association avec les contraceptifs oestroprogestatifs et progestatifs, ni en cours d'allaitement en raison du passage dans le lait maternel des composés de cette association.

- Effets indésirables : (cf chapitre « 1.3.1.4.2. Antituberculeux »)

#### 1.3.2.4.3. Bénéfices attendus :

Le traitement des ITL par Isoniazide réduit l'incidence de la tuberculose maladie chez les sujets contacts de 61 à 69% (12). Ce traitement serait selon certains auteurs une mesure, certes complémentaire, mais plus efficace que le traitement des TM ou la vaccination par le BCG pour réduire l'incidence de la TM dans les pays de faible incidence (66,67).

#### 1.3.2.4.4. Surveillance :

Un bilan biologique pré-thérapeutique est recommandé, il comprend un hémogramme, le dosage des transaminases, des phosphatases alcalines et de la créatininémie. Il faut ensuite s'assurer de la surveillance clinique et biologique du traitement pendant toute sa durée (hémogramme, transaminases et phosphatases alcalines 8 à 10 jours après le début du traitement puis une fois par mois).

#### 1.3.2.4.5. Observance :

Le traitement des ITL entraîne souvent des effets secondaires mal acceptés chez des patients asymptomatiques réticents à se traiter. En conséquence la compliance du traitement prophylactique par association Isoniazide-Rifampicine est médiocre dans toutes les catégories de population (17,68,69), et elle est d'autant plus faible que le traitement est long (17,18,70). Même lorsque les effets secondaires ne sont pas en cause, les taux d'achèvement du traitement par Isoniazide sont faibles, de l'ordre de 50% (20,69), mais le plus souvent en deçà (17,71–73) . Nous avons cependant retrouvé une étude présentant un taux d'achèvement du traitement de 67% (16).

## 1.3.3. Vaccination :

### 1.3.3.1. Immunologie :

#### 1.3.3.1.1. Généralités (74) :

Les processus permettant de protéger l'individu des infections s'intègrent dans le système immunitaire, qui a la capacité de reconnaître le « soi » du « non-soi » et de contribuer à assurer l'intégrité de l'organisme. Les agents infectieux qui pénètrent dans l'organisme expriment leur virulence, c'est-à-dire leur capacité d'invasion, de prolifération et de production de substances délétères. Certains de leurs composants (exemple : paroi des bacilles à Gram négatif) ou de leurs produits (exemple : exotoxines tétaniques ou diphtériques) participent également à leur pathogénicité. Les antigènes des agents infectieux, qui sont des molécules constitutives de l'agent pathogène ou issues de sa production, sont reconnues par le système immunitaire, et entraînent ensuite une réponse immunitaire adaptée. Cette réponse a pour effet d'une part l'activation des cellules effectrices (plasmocytes et LT cytotoxiques) qui combattent l'infection, et d'autre part la mise en mémoire de l'antigène présenté (LB et LT mémoire), afin de permettre une activation plus rapide et plus efficace du système immunitaire lors d'un contact ultérieur.

Un vaccin est une préparation antigénique dérivée d'un agent infectieux. L'antigène, qui correspond à la substance active du vaccin, induit une réponse immunitaire protectrice vis-à-vis de cet agent. Il s'agit d'une immunoprophylaxie active qui confère une protection différée mais de longue durée, contrairement aux immunoglobulines (immunoprophylaxie passive, protection immédiate mais transitoire). L'objectif étant de permettre à l'individu de développer une protection spécifique avant toute exposition, en utilisant les ressources naturelles de l'immunité anti-infectieuse.

Certains de ces vaccins sont des agents infectieux atténués, c'est le cas du BCG, ainsi que des vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons. Ils sont multipliés en laboratoire jusqu'à la perdre leur caractère pathogène, leurs antigènes et leurs capacités à induire des réponses immunitaires étant conservés. Ils restent néanmoins capables de se multiplier chez l'homme et entraînent une infection asymptomatique ou atténuée stimulant suffisamment l'immunité spécifique protectrice contre l'agent infectieux pathogène. D'autres sont des agents infectieux inactivés (dits parfois « inertes ») incapables de se multiplier, composés des structures antigéniques de l'agent infectieux. Parmi ces vaccins inactivés, on distingue les vaccins entiers, où l'agent pathogène est inactivé par procédé physique ou chimique (par exemple, le vaccin antipoliiovirus inactivé), et les fractions antigéniques ou sous-unités vaccinales, qui peuvent être des particules virales déshabitées (antigène HBs pour le vaccin contre l'hépatite B ou pseudo-particules du nouveau vaccin anti-HPV sous la forme de capsides virales déshabitées), des anatoxines, des antigènes capsulaires (polyosides de pneumocoques) ou membranaires (protéines bactériennes ou virales).

### 1.3.3.1.2. BCG :

Le BCG est le vaccin destiné à protéger contre la tuberculose. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué préparé à partir d'une souche avirulente de bacille tuberculeux bovin (*M. bovis*). Suite à l'arrêt de la commercialisation du vaccin BCG par multipuncture (Monovax®) en décembre 2005, le seul vaccin BCG distribué en France depuis 2006 est le vaccin BCG SSI® (Staten Serum Institute de Copenhague) par voie intradermique. Ce dernier a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en juin 2004 dans l'indication " Immunisation active contre la tuberculose ".

La réponse des lymphocytes T CD4 et CD8 spécifiques, fortement productrices d'IFN- $\gamma$  et de TNF- $\alpha$ , est l'élément majeur de la protection contre le *M. tuberculosis*. Le BCG induit des réponses T CD4 et CD8 spécifiques dont certaines croisent de façon importante avec d'autres mycobactéries dont *M. tuberculosis*. Les antigènes sécrétés par les mycobactéries en phase de multiplication active sont une cible majeure de la réponse immunitaire précoce, c'est pour cette raison que seule l'inoculation de l'agent infectieux vivant, donc sécrétant, est capable d'induire une protection contre la maladie. Le BCG induit des réponses T mémoires persistant de nombreuses années.

### 1.3.3.2. Cadre légal et historique de l'obligation vaccinale en France concernant la population générale :

En 1949 à Paris, sous l'égide de l'Institut Pasteur, le «Premier Congrès international du BCG», avec 300 scientifiques originaires de 35 pays, conclut que ce vaccin est le moyen le plus efficace de prévention de la tuberculose. Le 8 avril 1949 en France, le projet de loi sur l'obligation du BCG est adopté sans débat par l'Assemblée nationale, et en 1950, la loi d'obligation du vaccin BCG est votée (75) , le bénéfice de la vaccination étant indiscutable, compte tenu de l'importance de la maladie.

A dater du 30 juin 2004, soit plus de 50 ans plus tard, seule la primo vaccination demeure obligatoire avant l'entrée en collectivité chez l'enfant ou dans le cadre d'une profession exposant au risque chez l'adulte. L'obligation de la revaccination des sujets tuberculino-négatifs, ne se justifiant plus dans le contexte épidémiologique de l'époque en France, est supprimée. Il n'y a donc plus lieu de revacciner une personne justifiant d'une première vaccination par le vaccin BCG, même en cas d'IDR négative, en population générale comme en milieu exposé (52,57,76). L'arrêt de la revaccination a également pour objectif de rendre l'interprétation de l'IDR plus simple dans les années à venir, puisqu'on estime que la réaction d'hypersensibilité induite par le vaccin devient négligeable au-delà de dix ans en moyenne (52).

Peu de temps après, du fait des limites d'efficacité de ce vaccin, des effets indésirables plus nombreux avec la forme intra dermique et de la baisse d'incidence de la tuberculose en France, le caractère obligatoire et généralisé de la vaccination par le BCG commence à faire l'objet de débats. Dans ce contexte l'arrêt de la vaccination généralisée des enfants est envisagé.

En 2007, dans un contexte de diminution progressive du nombre de cas de tuberculose, la politique de lutte contre la tuberculose évolue. Grâce à l'augmentation du niveau de vie, au dépistage et à la prise en charge des cas contagieux de tuberculose la maladie recule, mais elle persiste néanmoins dans certaines catégories socio-économiques défavorisées chez lesquelles la vaccination des nouveau-nés apporte une protection individuelle indéniable.

La même année, suite à la publication du décret de suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et des adolescents et de sa circulaire d'application (77), cette vaccination ne peut plus être exigée à l'entrée en collectivité. Elle reste néanmoins conseillée pour les enfants exposés à un risque élevé de transmission tuberculeuse, à savoir les enfants de moins de 15 ans en lien étroit avec une zone de forte endémie (nés dans un pays de forte endémie, ou ayant au moins un des parents originaires d'un de ces pays, ou devant y séjourner de façon prolongé...), ceux ayant des antécédents familiaux de tuberculose, ceux résidant en Île-de-France, en Guyane ou à Mayotte, ainsi que dans toute situation jugée à risque d'exposition par le médecin (13).

Les données d'efficacité du BCG chez l'adulte sont peu nombreuses et montrent un degré très variable de protection contre les différentes formes de tuberculose, ainsi le HCSP (Haut Conseil de Santé Publique), dans son avis du 5 Mars 2010, recommande la levée de l'obligation de vaccination par le BCG pour les professionnels et étudiants des carrières sanitaires et sociales, le maintien du test tuberculinique comme test de référence lors de prise de poste, ainsi qu'une vaccination par le BCG au cas par cas après évaluation des risques par le médecin du travail mais uniquement pour les professionnels de santé très exposés et tuberculino-négatifs (personnels de soins en contacts répétés avec des patients tuberculeux contagieux, personnels de laboratoire travaillant sur des cultures de mycobactéries).

Malgré ces recommandations la réglementation n'est, à ce jour, toujours pas modifiée, ainsi une vaccination par le BCG, même ancienne, reste exigée à l'embauche (en l'absence d'IDR positive)(53,54,78).

### 1.3.3.3. Efficacité (79,80) :

Le BCG administré à la naissance ne protège pas de l'infection par *M. tuberculosis* mais confère une protection significative contre les formes sévères de la TM. Les méta-analyses indiquent une efficacité protectrice régulière induite par le BCG chez les jeunes enfants à l'égard des formes disséminées de tuberculose, avec au total un effet protecteur estimé de 73% contre la méningite tuberculeuse et de 77% contre la maladie miliaire (81). L'effet protecteur du BCG contre les tuberculoses pulmonaires de l'enfance est en revanche variable (82). La protection contre toute forme de tuberculoses confondues n'est pas optimale. Selon les sources elle peut être comprise entre 0 et 30 % (83), ou supérieure à 50 % (84,85). Les quelques études menées spécifiquement chez des professionnels de santé très exposés et initialement tuberculino-négatifs sont en faveur d'une efficacité plus élevée, d'au moins 65 %, mais leur qualité méthodologique est discutable (83).



L'administration d'une vaccination de rappel chez l'adolescent ou à l'âge adulte ne semble pas augmenter de façon significative la durée de la protection du BCG (86), certains auteurs estiment même que la revaccination à l'âge adulte n'est d'aucune efficacité (87).

Enfin, il est admis que la durée de protection est d'au moins 15 ans (88).

#### 1.3.3.4. Schéma vaccinal et technique d'injection :

L'injection du vaccin BCG SSI™ doit se faire par voie intradermique stricte, le site d'injection recommandé (pour tous les groupes d'âge) étant la région deltoïdienne. La réponse habituelle après vaccination est l'apparition d'une papule au point d'injection, suivie parfois d'une induration pouvant s'ulcérer quelques semaines plus tard et cicatriser spontanément après quelques mois. Cette vaccination peut également induire le développement d'un ganglion lymphatique régional de moins de 1 cm.

Chez les nourrissons de moins de 12 mois, la dose recommandée est de 0,05 millilitres (ml) de vaccin reconstitué, et à partir de l'âge de 12 mois elle est de 0,10 ml. De la naissance jusqu'à l'âge de 2 mois révolus le vaccin se fait sans IDR préalable, ensuite il se fait uniquement en cas d'IDR négative.

#### 1.3.3.5. Contre-indications (52) :

La vaccination doit être différée en cas de fièvre, de dermatose infectieuse généralisée, mais également chez les personnes recevant un traitement immunosuppresseur (y compris corticothérapie, radiothérapie), un traitement prophylactique antituberculeux, et souffrant d'affections malignes (lymphome, leucémie, maladie de Hodgkin).

Les contre-indications définitives concernent quant à elles les personnes présentant un déficit immunitaire congénital ou acquis (notamment celles porteuses du VIH), et les cas d'hypersensibilité à l'un des composants (89).

#### 1.3.3.6. Effets indésirables :

Tout effet indésirable doit faire l'objet d'une déclaration auprès de l'un des Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV).

La plupart des effets secondaires sont liés à une technique d'injection incorrecte, les erreurs les plus fréquemment retrouvées étant une injection trop profonde (SC, IM) ou encore l'administration d'une dose trop élevée par rapport à celle préconisée selon l'âge du patient. Il en résulte des abcès au point d'injection, des adénopathies locorégionales, évoluant parfois vers la fistulisation. Chez le sujet immunocompétent, les ulcérations locales surviennent dans 1 à 2 % des cas (avec ou sans adénite satellite). Leur évolution peut se prolonger sur plusieurs mois, mais elles finissent par guérir sans séquelles, si ce n'est la cicatrice. Parmi les réactions systémiques, ostéites et « bécégites infectieuses généralisées » sont extrêmement rares. Traditionnellement observée chez les enfants présentant un déficit

immunitaire sévère, la bécégite généralisée survient en moyenne de deux à cinq fois pour un million de sujets vaccinés (90).

### 1.3.4. Les centres de Lutte Anti Tuberculeuse (CLAT) (91,92) :

#### 1.3.4.1. Cadre législatif :

En 1983 les lois de décentralisation confient la mise en œuvre de la politique de lutte contre la tuberculose aux conseils généraux.

La recentralisation des compétences en matière de lutte antituberculeuse, née du constat des inégalités territoriales dans ce domaine, intervient le 1er janvier 2006 (en application de la loi relative aux libertés et aux responsabilités locales du 13 août 2004). Dorénavant, la lutte antituberculeuse relève de la responsabilité de l'Etat et donc des préfets de départements. Ceux-ci passent convention avec les conseils généraux qui souhaitent garder la compétence, ou habilite des établissements de santé quand les conseils généraux ne souhaitent pas garder cette compétence.

Les moyens attribués ont pour vocation de financer le fonctionnement des centres de lutte contre la tuberculose, de veiller à une bonne répartition de l'offre sur le territoire, et de conduire des actions de formation et d'information.

#### 1.3.4.2. Les missions des CLAT (93) :

L'organisation et les moyens des services de lutte antituberculeuse doivent dépendre très largement de l'incidence de la tuberculose dans le département. Les CLAT qui sont présents dans tous les départements, coordonnent la lutte antituberculeuse et mettent en place :

- Une équipe de professionnels dont la composition et l'effectif sont adaptés aux besoins locaux et à l'activité du centre.
- Des consultations médicales réalisées par un médecin ayant une expérience dans le domaine de la lutte contre la tuberculose, le suivi des patients ainsi que la délivrance des médicaments antituberculeux (en particulier pour les personnes en rupture de couverture sociale).
- Le dépistage avec les enquêtes dans l'entourage des cas, la réalisation d'actions ciblées de dépistage, et l'élaboration des stratégies.
- Des actions de prévention primaire (information, communication), notamment ciblées pour des groupes à risques.
- La vaccination par le vaccin antituberculeux (qui reste fortement recommandée pour tous les enfants à risque, et obligatoire pour les professionnels de santé), la tenue et la mise à jour d'un registre assurant notamment la traçabilité des vaccinations pratiquées.
- La déclaration au centre régional de pharmacovigilance des effets indésirables graves ou inattendus susceptibles d'être dus au vaccin ou au traitement.

- La formation des professionnels
- Le développement des partenariats et la participation à un réseau départemental de lutte contre la tuberculose.
- La participation à l'évaluation et la surveillance épidémiologique.

En France les rapports d'activités et de performances annuels des CLAT relèvent d'une obligation réglementaire depuis 2012 (94) . Les milieux dans lesquels sont réalisées les enquêtes, notamment professionnels, ne sont pas clairement individualisés, en effet, on retrouve des chiffres concernant les milieux scolaire, pénitentiaire ou encore hospitalier sans que ne soit précisé s'il s'agit de professionnels ou bien d' « usagers », et une catégorie « milieu professionnel » qui ne comprend pas les professionnels des catégories précitées (15).

#### 1.3.4.3. Effectifs (93) :

L'équipe se compose d'au moins un médecin ou une infirmière qui puissent assurer les entretiens, notamment auprès des malades et de leur entourage, dans le cadre des enquêtes autour d'un cas. Elle dispose des moyens nécessaires à leurs déplacements.

Elle comporte également au moins un travailleur social, sauf si le centre a instauré un partenariat avec un service social.

Le personnel participant à l'information et au conseil justifie d'une formation adaptée, notamment aux méthodes d'éducation pour la santé. Il en est de même pour le personnel participant aux enquêtes autour des cas.

Les effectifs du CLAT de Nice sont détaillés dans le Tableau n°1.

	Médecin	Infirmier(e)	Secrétaire	Manipulateur Radio
2006	1,5	0,9	4,3	2,6
2007	1,5	0,9	4,3	2,6
2008	1,6	0,5	4,5	2,6
2009	1,6	0,5	4,5	2,6
2010	1,6	1,3	4,5	2,6
2011	1,6	1,3	4,5	2,6
2012	1,6	1,3	4,5	2,6

**Tableau n°1 : Effectifs du CLAT de Nice en équivalent temps plein**

### 1.3.5. Programme de lutte contre la tuberculose (91) :

L'existence de zones géographiques et de groupes de populations pour lesquels l'incidence est élevée incite à renforcer et adapter le dispositif de lutte contre la tuberculose.

Elaboré en 2007 par des représentants de l'ensemble des acteurs de la lutte antituberculeuse, réunis au sein du comité national d'élaboration du programme national de lutte contre la tuberculose et sous la présidence du Directeur général de la santé, ce programme accompagne le processus de recentralisation et contribue à une harmonisation des pratiques sur le territoire.

Deux objectifs généraux se distinguent, à savoir consolider la diminution progressive de l'incidence de la tuberculose maladie et réduire les disparités. De ces objectifs découlent 6 axes principaux :

- ❖ Axe 1. Assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de tuberculose maladie
- ❖ Axe 2. Améliorer le dépistage de la tuberculose
- ❖ Axe 3. Optimiser la stratégie vaccinale par le BCG
- ❖ Axe 4. Maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau
- ❖ Axe 5. Améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose
- ❖ Axe 6. Améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse

Axes auxquels est ajoutée l'amélioration de la formation et de l'information.

Au plan national, un groupe constitué autour de la direction générale de la santé, a pour mission le suivi, l'analyse et l'évaluation des stratégies mises en place, il propose le cas échéant une réorientation des stratégies et si besoin une mise à jour du programme en fonction de l'évolution des données de la science et de l'épidémiologie de la tuberculose.

## 1.3.6. Enquêtes réalisées autour des cas de TM :

Les enquêtes visent à dépister et traiter les ITL et les TM parmi les sujets contact.

### 1.3.6.1. Recommandations pratiques présentées au CSHPF le 24 mars 2006 (10) :

#### 1.3.6.1.1. Signalement et mise en place de l'enquête :

Tout cas de TM ou toute ITL chez les enfants de moins de 15 ans doit déclencher une enquête, via la procédure de signalement immédiat (faite dans les 48 heures par tout médecin ayant connaissance d'un cas de tuberculose). Le CLAT correspondant au domicile du cas index en charge de l'enquête prend contact avec le médecin ayant posé le diagnostic afin de définir les modalités des investigations et de partager les informations nécessaires à l'enquête. Il assure ensuite la coordination des différentes structures concernées par l'enquête (autres CLAT concernés par l'entourage, services de médecine du travail, médecine scolaire, médecins traitants...), et collige les résultats des investigations réalisées par ses correspondants.

#### 1.3.6.1.2. Déroulement de l'enquête :

L'entretien est réalisé à l'hôpital, par un personnel du CLAT (infirmier ou médecin formé à l'enquête), le plus rapidement possible et idéalement dans les trois jours ouvrés suivant le signalement. Une seconde visite au domicile du patient est fortement recommandée afin d'optimiser l'identification de l'entourage. Lors de l'entretien le patient est informé sur la TM, sa contagiosité et l'implication pour l'entourage. L'obtention de l'accord éclairé du patient est indispensable pour l'identification des sujets contact.

#### 1.3.6.1.3. Identification des sujets contacts :

Par définition un cas contact est un sujet exposé au cas index (partage de la même pièce ou en milieu extérieur d'une "bulle" de 2 mètres de diamètre correspondant à la distance d'une conversation), et ce, quelle que soit la durée du contact. Par convention la période concernée est de 3 mois avant le diagnostic, et peut être allongée en cas de signes respiratoires plus anciens. Parmi ces sujets, seuls ceux présentant un risque significatif d'infection sont explorés.

#### 1.3.6.1.4. Sélection des sujets à explorer parmi les sujets contact (Figure n°1) :

La sélection se fait en fonction du risque pour les sujets contacts de développer une ITL ou une TM. Le risque de développer une ITL dépend de la contagiosité du cas index et du type de contact. Le risque de développer une TM dépend des caractéristiques propres des sujets contacts. Le risque réel de contamination doit être analysé en fonction de ces trois critères, ce qui permet de graduer la démarche d'investigation face à un sujet contact donné autour d'un cas index défini et d'un contexte identifié.

- Contagiosité du cas index :

Toute tuberculose avec une localisation respiratoire (pulmonaire parenchymateuse, bronchique, pleurale ou laryngée) est considérée comme contagieuse. Certains éléments signent une forte contagiosité comme la TM laryngée, une caverne à l'imagerie, un ED positif (un ED négatif ne permettant pas de conclure à une non-contagiosité), mais aussi l'existence d'une toux, ou encore la réalisation de manœuvres médicales à risque sur le cas index (intubation trachéale, endoscopie, kinésithérapie respiratoire, aérosols hypertoniques...).

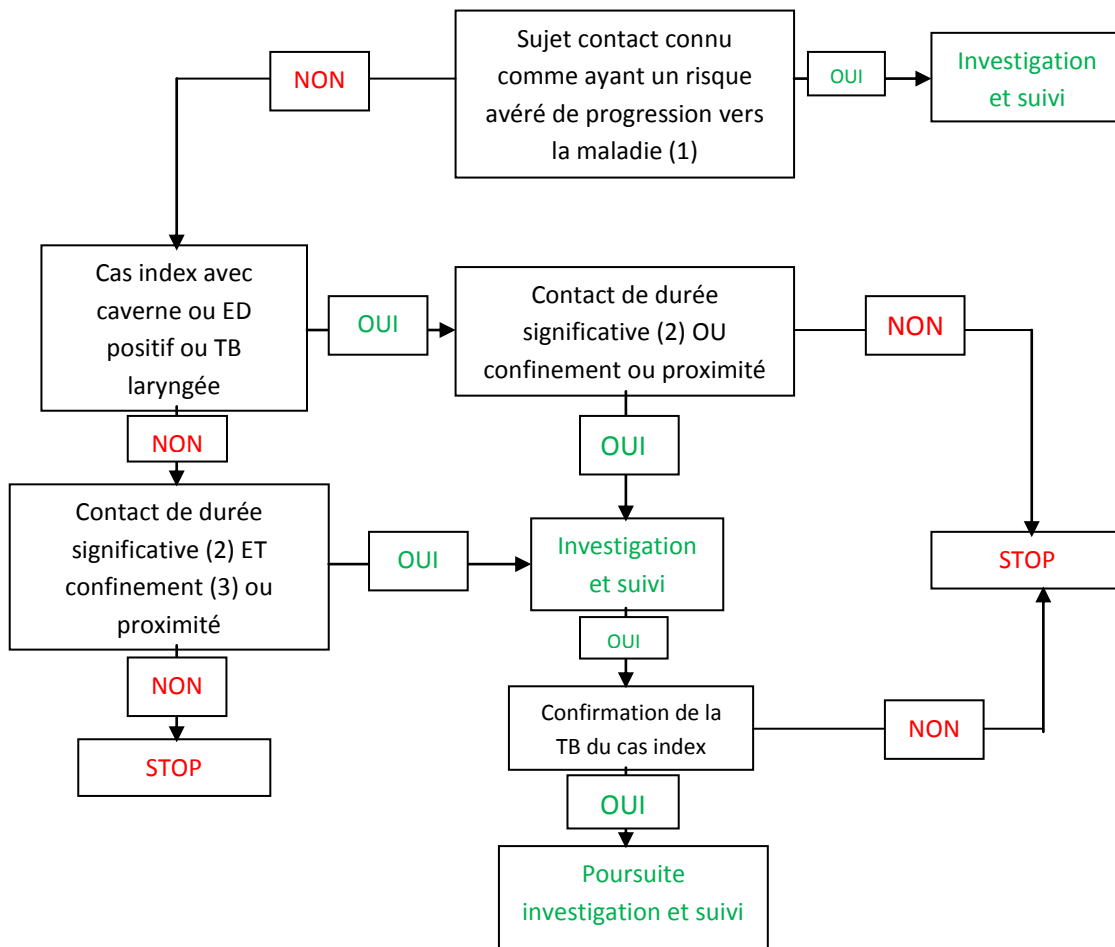
- Le type de contact :

Le risque d'infection dépend des notions de confinement, de proximité et de durée du contact.

- ❖ Le confinement est défini par le volume d'air contenu dans une pièce. En pratique le risque est bien évidemment plus élevé lors de contacts dans des pièces de volume restreint (domicile, bureau, chambre dans un centre d'hébergement).
- ❖ La proximité correspond à la distance physique habituelle de rencontre du cas index et du sujet contact, par exemple la distance de conversation.
- ❖ La durée de contact, qui doit être considérée pendant la période de contagiosité du cas index, doit tenir compte du cumul des temps d'exposition. Le seuil de 8 heures consécutives correspond à la durée d'exposition définie par l'OMS au-delà de laquelle le risque d'infection augmente significativement. La durée minimale cumulée à considérer en pratique sera fonction des autres facteurs de confinement et de proximité. Cependant, on rappelle qu'il n'existe pas de seuil de temps minimal en dessous duquel le risque d'infection n'existe pas.

- Les caractéristiques du sujet contact :

Le risque d'évolution vers la tuberculose maladie est plus important chez certaines personnes (cf « 1.3.2.2.1. Populations à risque en France »)



**Figure n°1 : Algorithme d'aide à la sélection des sujets contact exposés à un cas de tuberculose contagieuse**

### 1.3.6.1.5. Aspects pratiques du suivi des sujets contact identifiés :

- Etapes du suivi :

- ❖ Le 1er temps du dépistage (T0) intervient le plus précocement possible et consiste en une consultation, une radiographie pulmonaire et une IDR.
- ❖ Le 2ème temps est réalisé 3 mois après le dernier contact avec le cas index (T3), là encore on effectue une consultation ainsi qu'une radiographie pulmonaire, et une IDR uniquement si nécessaire (si le premier bilan de suivi intervient plus de 3 mois après le dernier contact contaminant possible, l'IDR n'est pas répétée).
- ❖ Le 3ème temps se déroule entre le 12ème et 18ème mois suivant le signalement, une consultation et une radiographie pulmonaire sont réalisées.
- ❖ Un suivi ultérieur jusqu'à 24 mois doit être envisagé en cas de persistance du contact ou de la contagiosité du cas index.

- Modalités organisationnelles :

La responsabilité du suivi des sujets contact incombe au CLAT, en coordination avec les autres intervenants éventuels. Le CLAT assure donc la coordination de l'enquête et réalise la synthèse des résultats du suivi.

- Suivi des résultats bactériologiques :

Les résultats des cultures, et en particulier l'identification éventuelle d'une mycobactérie atypique, l'antibiogramme et le typage moléculaire éventuellement réalisés doivent être communiqués systématiquement et au plus vite par les laboratoires aux CLAT concernés, pour leur permettre d'adapter éventuellement les mesures du dépistage en cours et les modalités de traitement des infections latentes en cas de résistance.



### 1.3.6.2. Réactualisations des recommandations présentées au HCSP en Octobre 2013 : (14)

Un tableau synthétisant les différences entre les recommandations de 2006 et celles de 2013 est disponible (Annexe n°1).

#### 1.3.6.2.1. Réactualisations concernant le signalement et la mise en place de l'enquête :

Le signalement est fait conjointement au CLAT et à l'Agence Régionale de la Santé (ARS) et non plus à la DDASS (45).

#### 1.3.6.2.2. Réactualisations concernant la sélection des sujets contact à explorer et/ou à traiter :

- Contagiosité du cas index :

Les caractéristiques de la toux sont précisées, celle-ci doit maintenant être fréquente et dater de plus de trois semaines.

- Caractéristiques du contact :

La durée d'exposition à prendre en compte varie selon la contagiosité du cas index. Il peut être proposé comme repère une durée de contact cumulée supérieure à huit heures si l'ED du cas index est positif, et supérieure à 40 heures s'il est négatif mais associé à une culture positive (65).

- Facteurs témoignant ou pouvant témoigner d'une infection ancienne :

Nous savons que les tests immunologiques définissant l'ITL ne permettent pas d'affirmer le caractère récent ou ancien de l'infection, or c'est une notion clef dans la décision de traiter ou non cette ITL car, en dehors du contexte d'immunodépression sévère, la balance bénéfice/risque de traiter une ITL non récente (supérieure à 1 an) est défavorable.

S'il est souvent difficile d'établir le caractère récent d'une ITL, certains facteurs évoquent a contrario le caractère ancien d'une l'ITL (sujet adulte né dans un pays à forte incidence de tuberculose, antécédent de TM, antécédent d'ITL, exposition professionnelle ancienne, contagé ancien probable).

### 1.3.6.2.3. Réactualisations concernant le dépistage :

- Classification des risques et définition des priorités :

Les recommandations de 2013 font apparaître la notion de cercle. Les sujets contact du deuxième cercle ne sont dépistés que si le taux des cas secondaires d'ITL et de TM retrouvé dans le premier cercle est supérieur au taux attendu. Le premier cercle correspond aux contacts étroits, il regroupe les personnes vivant sous le même toit ainsi que les personnes proches (collègues, amis, soignants) mais qui ont passé un temps prolongé auprès du cas index, notamment en partageant un même espace limité au quotidien (même bureau, chambre dans foyer ou hôpital, cellule,...). Le deuxième cercle concerne les contacts réguliers et/ou occasionnels, c'est-à-dire les personnes ayant fréquenté le cas index, mais moins longtemps et de manière moins rapprochée (amis, famille ne vivant pas sous le même toit, collègues, camarades de classe de sport).

- ❖ De la notion de cercle découle celle de priorités :

Les contacts à « risque élevé » en constituent le premier niveau (65) , ils comprennent tous les contacts du premier cercle, ceux du deuxième cercle présentant un facteur de vulnérabilité à la tuberculose (dans la mesure où cette information est disponible), et enfin tous les contacts avec des signes ou symptômes évocateurs de tuberculose. Les contacts à « risque intermédiaire » représentent le deuxième niveau de priorité. Leur dépistage sera envisagé en fonction des résultats du dépistage du 1er cercle.

- Situations ne justifiant pas un suivi de l'entourage :

Un dépistage n'est pas justifié lorsqu'un sujet contact âgé de plus de 5 ans et immunocompétent répond à tous les critères suivants : contact avec un cas index présentant un ED négatif et dont la durée de contact pendant la période de contagiosité est inférieure à 40 heures ; contact avec un cas index présentant un ED positif et dont la durée de contact est inférieure à 8 heures ; contact avec un cas index sans caverne radiologique; contact ne partageant pas le même domicile que le cas index.

- Situations justifiant l'arrêt du dépistage :

Il convient d'arrêter le dépistage si la proportion d'ITL dépistée dans le premier cercle n'est pas supérieure à la proportion d'ITL attendue dans ce cercle (10 % à 30 % en moyenne (extrêmes de 5 % à 50 %)) et/ou si la mycobactérie retrouvée n'appartient pas au complexe *M. tuberculosis*.

#### 1.3.6.2.4. Aspects pratiques du dépistage et du suivi des sujets contacts:

Outre une consultation médicale, les examens de dépistage de l'ITL et de la TM chez les sujets contacts comprennent une radiographie thoracique (sauf cas particuliers) et un seul test immunologique.

La radiographie thoracique est réalisée le plus précocement possible à la recherche d'une TM, sauf, depuis 2013, dans certains cas particuliers. Le délai de développement d'une TM étant d'au moins 3 mois, il est inutile de réaliser une radiographie initiale (dont l'objectif principal est de dépister une TM) en l'absence de symptôme ou d'un autre contage antérieur. Ainsi, dans les cas d'intervention rapide après une exposition courte chez des adultes parmi lesquels l'incidence de la TM est faible, l'indication de la radiographie est à discuter.

Le test immunologique doit être effectué au moins 8 semaines après le dernier contact (délai correspondant au temps minimal nécessaire pour que le test immunologique se positive en cas d'infection). Les tests actuels ne permettant pas de différencier une infection ancienne d'une infection récente, il n'est pas utile de renouveler les tests immunologiques à la recherche d'une infection chez des sujets déjà infectés. En effet en cas de résultats positifs, il ne sera pas possible de le rattacher à l'épisode actuel. Le diagnostic immunologique d'infection ne doit être fait qu'une seule fois dans la vie.

Le suivi doit être arrêté si le sujet contact présente un test immunologique négatif ou s'il développe une ITL et que celle-ci est traitée. Le suivi peut en revanche se prolonger sur 12 à 24 mois si le sujet contact présente un test positif et qu'il ne reçoit pas de traitement (moins de 15% de l'ensemble).

#### 1.3.6.3. Rendement des enquêtes :

Les rendements réel et théorique des enquêtes réalisées dans la population générale sont faibles. Théoriquement une enquête doit pouvoir explorer 80 à 90% des sujets contacts identifiés, et dépister 10 à 30% (extrêmes 5 à 50 % en fonction du milieu) d'ITL et 1% de TM parmi les sujets explorés (10,14). Les publications récentes abordant le rendement des enquêtes retrouvent des résultats similaires (17,20,95–97) voire en deçà de ceux escomptés (15,21). Selon une méta-analyse récente, dans les milieux à revenus faible à intermédiaire, la prévalence de la TM chez les cas contacts est de 3,1%, et celle de l'ITL est de 51,5%. Dans les pays à revenus élevés, elle est de 1,4% pour la TM et de 28,1% pour l'ITL (98).

#### 1.3.6.4. Observance du suivi :

Plusieurs études traitant des enquêtes réalisées dans la population générale, et publiées entre 2002 et 2012 montrent que seuls 55% des sujets contact vont au terme du suivi, et que parmi les sujets présentant une ITL moins de 55% suivent le traitement jusqu'à son terme. La proportion de « perdus de vue » est donc globalement de 45% qu'il s'agisse de l'assiduité à se présenter aux rendez-vous de suivi, ou du respect de la prescription médicamenteuse (16,19–24).

## 1.3.7. Milieu professionnel :

### 1.3.7.1. Médecine préventive, médecin du travail et service de santé au travail :

#### 1.3.7.1.1. Niveaux de prévention :

L'OMS définit trois niveaux de prévention :

- Prévention primaire :

Désigne l'ensemble des actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie, donc à réduire l'apparition des nouveaux cas. En agissant en amont, cette prévention empêche l'apparition de la maladie. Elle utilise l'éducation, l'information auprès de la population, et les équipements de protection collectifs et/ou individuels

- Prévention secondaire :

Désigne l'ensemble des actes destinés à diminuer la prévalence d'une maladie, donc à réduire sa durée d'évolution. Intervient dans le dépistage de toutes les maladies et comprend le début des traitements de la maladie.

- Prévention tertiaire :

Désigne l'ensemble des actes destinés à diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récurrences dans la population, donc à réduire les invalidités fonctionnelles dues à la maladie. Agit en aval de la maladie afin de limiter ou de diminuer les conséquences de la maladie et d'éviter les rechutes. Dans ce stade de prévention les professionnels s'occupent de la rééducation de la personne et de sa réinsertion professionnelle et sociale.

#### 1.3.7.1.2. Statuts du médecin du travail :

Le médecin du travail peut exercer dans le cadre de statuts de droit public ou privé. Dans le premier cas, le médecin pourra exercer soit dans le cadre de la fonction publique hospitalière, soit au sein de la fonction publique territoriale, soit pour la fonction publique de l'État. Dans le second cas, il pourra exercer au profit d'un service médical autonome, propre à une entreprise, à un établissement ou à un groupe, ou bien d'un service médical interentreprises, c'est-à-dire commun à plusieurs entreprises.

### 1.3.7.1.3. Actions du Médecin du Travail en milieu de travail :

- Généralités :

Le rôle du médecin du travail est exclusivement préventif (en dehors des premiers secours). Il consiste à éviter toute altération de la santé des travailleurs du fait de leur travail, notamment en surveillant leurs conditions d'hygiène au travail, les risques de contagion et leur état de santé (25).

Son intervention doit permettre d'éviter toute altération de la santé des travailleurs du fait des conditions de travail, que ce soit par la réalisation d'examens médicaux (99–119), ou d'actions sur le lieu de travail (120–123).

Il est également le conseiller du chef d'entreprise, des salariés, des représentants du personnel, des services sociaux (124) en ce qui concerne, entre autres, l'amélioration des conditions de travail, l'adaptation des postes, des techniques, et des rythmes de travail à la physiologie humaine, ou la protection des salariés contre l'ensemble des nuisances (notamment contre les risques d'accident du travail ou d'utilisation de produits dangereux).

Depuis 2011 le médecin du travail n'a plus l'entière responsabilité de la mission de prévention de la santé et de la sécurité des salariés, mais est devenu membre d'une équipe pluridisciplinaire (125).

Afin de mener ses actions à bien il dispose de plusieurs moyens. Tout d'abord il a libre accès à tous les locaux et services, il peut effectuer ou faire effectuer des prélèvements et mesures à fin d'analyse (aux frais de l'employeur), il est également informé de la nature et composition des produits utilisés et de leurs modalités d'emploi et enfin il est habilité à prendre connaissance de documents concernant l'hygiène et la sécurité au travail.

- Stratégie d'action :

Les missions du médecin du travail sont réparties comme suit, les examens médicaux (ou visites médicales) et les activités médico-administratives d'une part, et les actions sur le lieu de travail (ou tiers-temps) d'autre part.

❖ Les examens médicaux regroupent :

Les visites d'embauche (99–104), les visites périodiques réalisées tous les 24 mois (105,106), ou plus fréquemment en cas de surveillance médicale renforcée (SMR) (108,109), les visites non périodiques à la demande de l'employeur ou de l'agent (107), et les visites de reprise (110,111) ou de pré-reprise (112).

Dans ce temps de travail consacré aux examens médicaux sont inclus les soins de premiers secours éventuellement dispensés.

Le médecin du travail peut, dans le même temps, prescrire des examens complémentaires afin de l'aider dans ses prises de décisions (114–116).

❖ Les activités médico-administratives regroupent :

L'administration du service, la préparation et l'édition des pièces médico-administratives (fiches d'aptitude, attestations d'exposition à certains cancérogènes, fiches spéciales remises aux salariés en cas de changement d'entreprise, rapports, certificats médicaux, déclarations de maladie à caractère professionnel), ainsi que le tenue des documents et des registres réglementaires (dossier médical ordinaire, dossier médical individuel dossier médical spécial).

❖ Les actions sur le milieu du travail ou tiers-temps :

Ces actions concernent 150 demi-journées par an réparties mensuellement, et ont pour objectif l'amélioration du milieu et des conditions de travail (121,126). Le tiers-temps désigne non seulement les réunions diverses (CHSCT : Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail) et autres, lorsque l'ordre du jour concerne l'action du Médecin du Travail), les visites des différents postes de travail (identification et mesure des risques, vérification des conditions de travail et des conditions d'hygiène, étude ergonomique), la rédaction des documents réglementaires (plan annuel d'activité, fiche d'entreprise), mais aussi les études des nouvelles techniques de production, les nouvelles constructions ou les aménagements envisagés.

- La fiche d'entreprise :

La fiche d'entreprise est un document réglementaire(120,127) élaboré et mis à jour par le médecin du travail avec l'aide d'autres professionnels en santé au travail du service interentreprises (intervenant en prévention des risques professionnels, infirmière en santé au travail) à partir d'un modèle fixé par l'arrêté du 29 mai 1989 (128), et devant être ensuite adressée à l'employeur, qui la transmet à son tour au CHSCT (en l'absence de CHSCT elle est transmise aux délégués du personnel (129), ces derniers remplissant dans ce cas les mêmes missions que le CHSCT (130).

L'objectif principal de ce document est d'identifier les facteurs de risque professionnels ayant un éventuel impact sur la santé et la sécurité de salariés, et d'évaluer le niveau de risque restant en tenant compte des mesures de protection collective et individuelle prises par l'employeur. Le médecin du travail peut y ajouter des commentaires et des conseils de prévention en rapport avec l'activité professionnelle (124), l'ensemble représentant une alerte écrite à l'employeur sur les risques pour la santé des travailleurs (131).

Le deuxième objectif de cette fiche est de permettre au médecin du travail de réaliser sa mission de surveillance médicale de l'état de santé des salariés par rapport aux risques professionnels auxquels ils sont soumis. Ainsi, pour chaque facteur de risque identifié, la fiche doit préciser les effectifs exposés et le type de surveillance médicale nécessaire (simple ou renforcée). Le médecin peut y détailler également les modalités de surveillance médicale

renforcée envisagée (périodicité des visites, examens complémentaires), en tenant compte des recommandations de bonnes pratiques existantes (108).

### 1.3.7.2. Réparation, maladies professionnelles(MP)/à caractère professionnel(MCP), maladies contractées en service (MCS):

#### 1.3.7.2.1. MP et MCP :

Une MP est la conséquence de l'exposition plus ou moins prolongée à un risque lors de l'exercice habituel de la profession. Conformément à la loi du 25 octobre 1919, une maladie peut être reconnue comme MP si elle est déclarée et qu'elle figure sur l'un des tableaux annexés au Code de la Sécurité sociale. Ces tableaux sont créés et modifiés par décret au fur et à mesure de l'évolution des techniques et des progrès des connaissances médicales. Cette réglementation spécifique ne s'applique qu'aux salariés du régime général ou agricole.

Chaque tableau comporte (Annexe n°2) :

Les symptômes ou lésions pathologiques que doit présenter le malade. Leur énumération est limitative et figure dans la colonne de gauche du tableau.

Le délai de prise en charge, c'est-à-dire le délai maximal entre la date à laquelle le travailleur a cessé d'être exposé au risque et la constatation de l'affection. Ce délai est variable selon les manifestations ou symptômes cliniques présentés par le malade.

Les travaux susceptibles de provoquer l'affection en cause dont la liste figure dans la colonne de droite du tableau. Parfois, cette liste est limitative et seuls les travailleurs affectés aux travaux énumérés ont droit à réparation au titre des maladies professionnelles. Parfois, cette liste de travaux ou professions est seulement indicative.

Toute affection qui répond aux conditions médicales, professionnelles et administratives mentionnées dans les tableaux est systématiquement "présumée" d'origine professionnelle, sans qu'il soit nécessaire d'en établir la preuve.

Les MCP comprennent toutes les maladies susceptibles d'être d'origine professionnelle mais n'entrant pas dans le cadre des tableaux de MP indemnisables. Il existe une liste des MCP dont la déclaration est obligatoire pour tout docteur en médecine qui peut en avoir connaissance (132,133).

#### 1.3.7.2.2. MCS :

La MCS est l'équivalent de la MP dans la fonction publique.

### 1.3.7.3. Exposition professionnelle à *M. tuberculosis* (79,134) :

#### 1.3.7.3.1. Le risque biologique (135) :

- Classification (Annexe n°3) :

Les agents biologiques sont classés en quatre groupes en fonction de l'importance du risque d'infection qu'ils présentent. *M. tuberculosis* est un agent biologique appartenant au groupe 3. Il peut provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs. Sa propagation dans la collectivité est possible, mais il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace.

- Rappel réglementaire :

L'employeur transcrit et met à jour dans un document unique les résultats de l'évaluation des risques pour la sécurité et la santé des travailleurs.

Cette évaluation comporte un inventaire des risques identifiés dans chaque unité de travail de l'entreprise ou de l'établissement.

La mise à jour est effectuée au moins chaque année ainsi que lors de toute décision d'aménagement important modifiant les conditions d'hygiène et de sécurité ou les conditions de travail.

C'est au chef d'établissement qu'incombe la responsabilité de déterminer la nature, la durée et les conditions de l'exposition des travailleurs pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition aux agents biologiques.

#### 1.3.7.3.2. Vaccination par le BCG :

- Généralités :

Le Code du Travail (CDT) n'impose aucune vaccination, en revanche le Code de Santé Publique (CSP) en rend certaines obligatoires.

Le médecin du travail peut pratiquer lui-même ces vaccinations. Avant cela il doit obtenir l'accord explicite du salarié, de même que l'accord de principe préalable du chef d'entreprise (un d'accident post-vaccinal pourrait être considéré comme un accident de travail), il doit également réaliser l'étude du poste de travail, l'évaluation des risques, et avoir conseillé des moyens de prévention. Un interrogatoire accompagné d'un examen clinique du salarié est nécessaire à la recherche d'antécédents médicaux pouvant contre-indiquer de façon temporaire ou définitive la vaccination.

Le salarié peut choisir librement le médecin vaccinateur, et comme nous l'avons vu précédemment, aucune vaccination ne peut être pratiquée sans son accord explicite.



L'employeur prend à sa charge l'ensemble des coûts relatifs aux vaccinations et sérologies dans la mesure où celles-ci sont obligatoires ou proposées par le médecin du travail.

- Vaccinations obligatoires (52,57,76) :

Ces vaccinations obligatoires visent à protéger le personnel particulièrement exposé à un ou plusieurs agent(s) biologique(s). Elles ne peuvent en aucun cas se substituer à la mise en place des mesures de protection collectives et individuelles mais seulement les renforcer.

Pour le risque lié à la TM, une vaccination par le BCG, même ancienne, est exigée à l'embauche (avant l'entrée en fonction) pour les étudiants et les professionnels des carrières sanitaires et sociales (53,54) (en l'absence d'IDR positive et de contre-indication (136)), ainsi qu'une IDR à 5 unités de tuberculine liquide. Le résultat de la mesure doit être noté afin de servir de test de référence. A noter qu'il n'y a pas lieu de revacciner une personne ayant eu une première vaccination, même en cas d'IDR à la tuberculine négative (52).

Sont considérées comme ayant satisfait à l'obligation vaccinale par le BCG les personnes apportant la preuve écrite de cette vaccination (dénomination du vaccin, numéro de lot, dates des injections), ou celles présentant une cicatrice vaccinale pouvant être considérée comme la preuve de la vaccination par le BCG (52). En l'absence de preuve, ces personnes ne peuvent exercer une activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents biologiques. La vérification de cette preuve vaccinale incombe au médecin du travail dans les hôpitaux publics (sous la responsabilité du chef d'établissement) et à l'employeur dans tous les autres cas.

Sont exemptés de cette obligation les personnes justifiant par certificat médical d'une contre-indication. Le médecin du travail apprécie le caractère temporaire ou non de la contre-indication et détermine, si nécessaire, un changement d'affectation.

Les données d'efficacité du BCG chez l'adulte étant très peu nombreuses et montrant un degré très variable de protection contre les différentes formes de tuberculose, le HCSP, dans son avis du 5 Mars 2010, recommande la levée de l'obligation de vaccination par le BCG pour les professionnels et étudiants des carrières sanitaires et sociales énumérées plus haut. Il préconise aussi le maintien du test tuberculique comme test de référence lors de prise de poste, ainsi qu'une vaccination par le BCG au cas par cas après évaluation des risques par le médecin du travail, mais uniquement pour les professionnels de santé très exposés et tuberculino-négatifs (personnels de soins en contacts répétés avec des patients tuberculeux contagieux, personnels de laboratoire travaillant sur des cultures de mycobactéries). Malgré ces recommandations la réglementation n'est, à ce jour, toujours pas modifiée.

### 1.3.7.3.3. Surveillance médicale des professionnels de santé (57) :

L'existence d'un sur-risque d'ITL et de TM chez les professionnels de santé dans les pays à faible incidence est documentée dans la littérature. Les études concordent pour estimer que le risque de tuberculose est multiplié par 2 à 3 chez ces professionnels (79,137,138). La surveillance de ces professionnels fait donc l'objet de recommandations particulières (139). Le médecin du travail, en tant que conseiller de l'employeur, évalue le risque pour ces professionnels en fonction du lieu et de la spécificité du poste de travail, ce qui lui permet ensuite de mettre en place une surveillance médicale adaptée. Ces recommandations visent également d'autres professionnels exposés tels que ceux exerçant en milieu pénitentiaire ou dans des foyers de migrants.

- Objectifs :

La surveillance est une mesure complémentaire de prévention de la transmission de la tuberculose aux personnels exposés. Elle repose, avant tout, sur le dépistage et le traitement précoce des cas d'ITL et de TM (ceci pouvant aboutir à une déclaration en MP le cas échéant), et sur la mise en œuvre des mesures d'isolement et de protection respiratoire dans les situations à risque (140).

- Recommandations concernant les professionnels de santé (79) :

- ❖ A l'embauche :

Lors de la visite d'embauche le médecin du travail doit réaliser un examen clinique de référence. A cet examen doivent s'ajouter une IDR datant de moins de 3 mois, servant de test de référence en cas d'exposition ultérieure, et une radiographie pulmonaire datant également de moins de 3 mois. Cet examen, recommandé par le CSHPF, n'est obligatoire que pour la fonction publique hospitalière (141).

- ❖ En cours d'activité professionnelle :

La périodicité de la surveillance dépend du niveau de risque d'exposition du secteur concerné. En cas de risque élevé (secteur accueillant au moins 5 tuberculeux bacillifères par an), une surveillance est réalisée tous les 18 mois à 2 ans et comprend une radiographie pulmonaire et une IDR si la mesure de référence est inférieure à 10mm. En cas de risque intermédiaire (secteur accueillant 2 à 4 tuberculeux bacillifères par an) la périodicité est fonction de l'évaluation du médecin du travail. Enfin, en cas de risque faible (secteur accueillant au plus 1 tuberculeux bacillifère par an) aucune surveillance systématique n'est préconisée.

- Place des tests IGRA dans la surveillance des professionnels exposés :

Les tests IGRA ont une meilleure spécificité que l'IDR chez les personnes vaccinées voire revaccinées à l'âge adulte par le BCG, d'où leur intérêt chez les professionnels de santé. Cela paraît ici d'autant plus intéressant que les soignants des services à risque sont souvent réticents à la répétition de ces IDR tout au long de leur carrière. L'adhésion à la pratique de ces tests est meilleure puisque ne donnant lieu qu'à un seul rendez-vous pour prélèvement sanguin, au lieu de 2 visites pour l'IDR.

Suite aux recommandations émises, à la demande de la DGS, par le HCSP dans son rapport du 1<sup>er</sup> Juillet 2011 (6), l'utilisation des tests IGRA chez les professionnels peut se poser dans 3 circonstances :

- ❖ Lors d'une visite d'embauche :

Il est recommandé de réaliser un test IGRA à l'embauche en cas d'IDR supérieure à 5 mm. La pratique d'un test IGRA permet, s'il est négatif, de servir de référence en cas de contage ultérieur, et s'il est positif, de confirmer la préexistence d'une infection et de traiter au cas par cas si des arguments sont en faveur d'une infection récente.

- ❖ Pour la surveillance des personnels exposés dans les services à risque :

Le test IGRA peut se substituer à l'IDR pour la surveillance de ces personnels, mais pour le moment le HCSP ne recommande pas la pratique des tests IGRA en dépistage régulier pour ces services. En effet, d'après certaines études des fluctuations peuvent être observées avec ces tests (142) rendant les interprétations délicates. L'IDR reste donc l'outil de surveillance. En cas d'IDR supérieure à 15 mm la pratique d'un test IGRA de confirmation peut être intéressante pour aider au diagnostic d'ITL.

#### 1.3.7.4. Enquêtes en milieu professionnel :

Les objectifs de la lutte antituberculeuse s'appliquent en milieu professionnel, mais il convient de différencier le milieu professionnel classique et le milieu de soins. Les modalités d'enquête en milieu de soins ne seront donc pas traitées dans ce chapitre mais dans le chapitre 1.3.7.6. "Enquêtes en milieu de soins".

##### 1.3.7.4.1. Contexte réglementaire :

La loi de santé publique du 9 août 2004 impose aux services de santé au travail de participer aux actions de santé publique spécifiquement en cas de risque de contagion. L'enquête autour d'un cas de tuberculose en milieu professionnel rentre dans ce cadre et impose la participation du service de santé au travail et du médecin du travail à l'enquête.

#### 1.3.7.4.2. Dépistage autour d'un cas de tuberculose en milieu professionnel :

Devant tout nouveau cas de TM contagieuse, les protocoles imposent de déclencher une enquête. Le médecin du travail informé d'un cas de tuberculose s'assure auprès du CLAT du domicile du cas index que celui-ci en est également informé, et réciproquement.

L'enquête débute par l'entretien avec le cas index et la liste des sujets contact professionnels est ensuite établie avec son accord. L'enquête est organisée de la façon suivante :

- Le CLAT récupère par l'entreprise les coordonnées du médecin du travail et contacte celui-ci pour l'informer et programmer l'organisation de l'enquête.
- Le CLAT vérifie, par les informations qu'il récupère auprès du médecin déclarant, la validité de la déclaration, la contagiosité du cas index et, par l'intermédiaire du médecin du travail, s'assure de la présence de l'employé dans l'entreprise dans les trois mois précédant la mise en évidence de la maladie. A contrario, pour toute personne sans emploi chez qui est découverte une tuberculose, il convient de s'assurer de l'absence d'une éventuelle activité dans les trois mois précédents (activité officielle ou parallèle).
- Parallèlement, la direction de l'entreprise est informée de la situation par le médecin du travail, et des modalités du travail d'enquête par le médecin du travail et le CLAT, dans le respect des règles de confidentialité.
- Il faut alors établir la liste des sujets contact exposés pendant les trois mois précédant la découverte de la tuberculose du cas index, sur le lieu de travail lui-même et/ou sur les lieux secondaires (salle de repos, de restauration, de sport, etc.) sans oublier les personnels intérimaires ou en formation. Le CLAT aide le médecin du travail à la réalisation de cette liste par sa connaissance des facteurs de risque et par une visite éventuelle des locaux et des annexes. Cette évaluation étant primordiale pour l'identification des sujets contact, le médecin du travail doit juger précisément des durées du temps passé auprès du cas index, en tenant compte du temps habituel de travail du salarié et de ses habitudes au sein de l'entreprise. Par ailleurs, le CLAT veille à s'enquérir de la présence éventuelle de personnes immunodéprimées au sein du personnel auprès du médecin du travail. Il convient de ne pas oublier les personnels extérieurs (sous-traitants, services d'entretien, intérimaires, stagiaires,...). Ceux-ci sont contactés par le CLAT qui informe leur propre service de santé au travail s'il existe, et sont suivis en collaboration avec le CLAT. Un co-voiturage ou un transport en commun des employés doit être pris en compte.

- La liste constituée par le médecin du travail, est adressée au CLAT. La décision quant au nombre exact de personnes à dépister est prise conjointement par le médecin du CLAT et par le médecin du travail.
- En cas de profession mettant en contact avec le public, si un risque est identifié, une liste des personnes exposées est établie par l'entreprise. L'information et l'enquête sont réalisées par le CLAT. Si cette liste ne peut être communiquée par l'entreprise du fait d'un problème de confidentialité ou de secret professionnel, celle-ci fait parvenir directement aux sujets contact un courrier type préparé par le CLAT.
- Le CLAT participe, en accord avec le médecin du travail, à l'information des personnels. Tous les moyens d'informations peuvent être utilisés : affichages, réunions, notes d'informations. La campagne d'information pour les sujets contact est l'occasion de donner des informations sur la tuberculose et sur le déroulement du dépistage (protocole et dates).
- Chaque salarié garde le choix de réaliser ce dépistage avec son médecin traitant, mais dans ce cas les frais ne sont pas couverts par le CLAT. Il lui est alors demandé de transmettre au la date et le résultat des examens réalisés.
- En pratique, les visites et les examens de dépistage sont réalisés en fonction du contexte de l'entreprise et des moyens, soit par le CLAT de préférence, soit par le médecin du travail qui organise si nécessaire des séances de visites médicales exceptionnelles. Dans ce cas, le médecin du travail doit transmettre les résultats de ce dépistage au CLAT.
- Les conclusions sont rédigées par le CLAT et l'information est remise au fur et à mesure au médecin du travail pour une transmission aux personnels, et si nécessaire, au médecin traitant de la personne concernée.

#### 1.3.7.4.3. Rendement des enquêtes et observance :

Très peu d'enquêtes explorant le milieu professionnel ont été publiées.

Selon celles-ci, les enquêtes explorent 70% des cas contacts identifiés, dépistent moins de 30 % d'ITL et moins de 1% de TM. Parmi les ITL identifiées, 25% sont perdus de vue pendant le suivi, 50% acceptent de prendre un traitement, et moins de 20% le prennent jusqu'au terme (31–33). Selon des données françaises de 2011 les enquêtes réalisées en milieu professionnel ont dépisté parmi les contacts explorés 0,13% de TM et 7,7% d'ITL (15).

### 1.3.7.5. Enquêtes en milieu de soins :

#### 1.3.7.5.1. Spécificités :

- Le milieu de soins présente plusieurs spécificités :
  - ❖ La tuberculose peut survenir soit chez un membre du personnel, soit chez un patient.
  - ❖ Le risque de transmission y est élevé car le confinement est important, et le risque de transmission peut être accru par certaines manœuvres médicales à risque (intubation, trachéotomie, endoscopie bronchique, expectoration induite, kinésithérapie respiratoire, autopsie).
  - ❖ Les patients constituent une cohorte de sujets souvent immunodéprimés.
  - ❖ Le risque de transmission peut être réduit par deux mesures préventives, l'isolement « air » et la surveillance médicale adaptée des personnels.
  - ❖ La TM peut être reconnue comme MP chez le personnel.

#### 1.3.7.5.2. Cas d'un personnel atteint de tuberculose contagieuse :

- Recherche de cas d'infections secondaires :

- ❖ Parmi les personnels exposés :

La recherche de l'exposition d'autres personnels est à la charge de la médecine du travail. Elle est modulée selon le niveau de risque du secteur hospitalier conformément aux recommandations du HCSP.

- ❖ Parmi les patients exposés :

L'enquête sur la cohorte des patients exposés est coordonnée par une cellule opérationnelle comportant au moins le CLAT, le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) local.

- ❖ Evaluation du niveau de risque :

Celui-ci est classiquement apprécié à partir des facteurs liés au cas index, au type de contact et aux caractéristiques du patient contact. Si les facteurs liés au cas index et au sujet contact peuvent être analysés selon la procédure commune, l'analyse de l'exposition doit être particulièrement détaillée dans ce contexte.

Ainsi, l'appréciation de la durée d'exposition repose sur l'interrogatoire du personnel et de l'équipe d'encadrement qui détermine les activités précises de celui-ci durant son temps de travail. Cet interrogatoire a pour objectif de définir un temps de présence cumulé du personnel auprès des patients-contact. L'hôpital étant un lieu de soins dont la responsabilité est engagée en matière de prévention du risque nosocomial, un temps cumulé de contact entre le personnel et le soigné d'une heure peut être proposé, pour les patients non immunodéprimés.

En termes de proximité, tout contact du personnel avec un patient doit être considéré comme proche. En ce qui concerne les personnels non soignant pouvant intervenir en établissement de santé (personnel technique, d'entretien...), la situation est évaluée au cas par cas selon la durée et le type de contacts avec les patients.

Enfin, conformément à l'algorithme exposé plus haut, tout patient exposé et présentant un terrain à risque de progression vers la TM doit être dépisté, sans seuil minimum de durée d'exposition.

❖ Organisation de l'information des patients exposés :

L'information des patients contact est réalisée par courrier simple émanant du chef de service. Une information des médecins traitants que les patients peuvent être amenés à consulter doit également être faite comprenant le programme de dépistage élaboré par le CLAT.

❖ Suivi des patients contact :

Le suivi des patients contact est effectué par le CLAT ou à défaut par le médecin traitant informé par le CLAT, ou au sein de l'établissement. Le programme de suivi doit être conforme aux recommandations prévues dans les étapes communes du document. Ce suivi sera adapté aux caractéristiques des patients concernés.

• Recherche du cas source :

Après avoir éliminé un contage dans l'environnement communautaire du personnel, il faut systématiquement rechercher un patient source par une enquête épidémiologique. Cette enquête doit être, si possible, documentée par typage moléculaire de la souche du personnel et de celles des patients hospitalisés dans le même service. Si plusieurs patients sont potentiellement source, il faudra comparer en premier lieu les souches de ceux dont l'hospitalisation a eu lieu dans l'année précédente. Cette investigation doit se faire indépendamment de la prise en charge en MP car la présomption d'imputabilité de la tuberculose à l'exercice en lieu de soin accueillant des patients tuberculeux est toujours applicable.

- Reprise du travail :

Elle ne peut être autorisée qu'après amélioration radiologique, clinique et négativation des cultures des produits bronchiques, ou après un délai correspondant à la durée habituelle de cette négativation. La décision doit être prise au cas par cas par le médecin du travail en concertation avec le médecin en charge du traitement de cette tuberculose. En pratique après un délai de 2 mois, moins de 10% des cultures réalisées seraient encore positives (143,144).

#### 1.3.7.5.3. Cas d'un patient atteint de tuberculose contagieuse :

L'enquête en milieu de soins n'est réalisée que dans les cas où l'isolement « air » n'a pas été institué durant toute la période de contagiosité du patient (pas d'isolement d'emblée ou isolement trop court). D'autre part, on rappelle que la négativité de l'examen microscopique n'est pas suffisante pour lever l'isolement (145–148). Dans ce cas de figure, le clinicien doit prévenir le CLIN qui se met en relation avec le CLAT.

- Recherche de cas d'infections secondaires :

- ❖ Exposition des personnels :

L'investigation et le suivi du personnel exposé sont réalisés par le service de médecine du travail. Les résultats sont transmis au CLAT.

- ❖ Exposition des patients :

L'enquête sur la cohorte des patients exposés est coordonnée par le CLAT, en collaboration avec le CLIN local, les cadres, et les médecins responsables du service. Cette cohorte est définie pour la période où le patient contagieux n'est pas encore isolé. Elle est souvent limitée aux voisins de chambre. Cependant d'autres patients peuvent être exposés, comme les autres patients du service pour les patients déambulant, ou ceux des autres services (urgences, radiologie, kinésithérapie, salles d'attentes de consultations diverses). Le suivi des patients contact doit être effectué et coordonné par le CLIN en collaboration avec le CLAT au sein de l'établissement, et coordonné par le CLAT après leur sortie.

- ❖ Autres sujets contact :

Il faut prendre en compte les visiteurs du patient et des voisins de chambre, les bénévoles, le personnel en formation. La diversité des personnes exposées impose un travail en collaboration avec le CLAT.



- Recherche du cas source :

Si le patient a déjà été hospitalisé, l'origine nosocomiale peut être évoquée. Dans ce cas, le CLIN doit mener l'enquête. Si cette hypothèse est confirmée par le typage moléculaire, le patient doit en être informé et un signalement d'infection nosocomiale doit être fait à l'ARS et au CCLIN.

## 2. Matériels et méthodes :

Cette étude s'appuie sur une analyse de données recueillies lors des entretiens réalisés avec les cas index dans un premier temps, puis avec leurs cas contacts correspondants identifiés lors de l'enquête.

Les entretiens des cas index avaient lieu initialement à l'hôpital, puis à leur domicile dans la mesure du possible, et ceux des cas contacts aux CLAT des Alpes Maritimes situés à Nice, Antibes, Grasse et au Cannel, mais également dans des services de Médecine Préventive ou sur certains lieux de travail.

Conformément aux recommandations du CSHPF parues en 2006 (10), l'enquête se déroule en 3 temps avec une première consultation le plus précocement possible (radiographie thoracique et test immunologique), puis à 3 mois du dernier contact avec le cas index (radiographie thoracique et test immunologique), et enfin entre 12 et 24 mois après (radiographie thoracique systématique et test immunologique uniquement si nécessaire). Le seuil de positivité de l'IDR orientant vers un diagnostic d'ITL est de 15 mm. La durée du traitement de l'ITL par bithérapie Isoniazide-Rifampicine est de 3 mois. Les cas index et contact étaient identifiés selon les critères retenus dans ces recommandations.

### 2.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude longitudinale, descriptive, rétrospective, d'incidence, de cohorte, multicentrique.

### 2.2. Population :

#### 2.2.1. Critères d'inclusion :

Le cas index devait être un professionnel, tous secteurs confondus, présentant une TM contagieuse documentée, et ayant fait l'objet d'une DO auprès de l'un des quatre CLAT des Alpes Maritimes (Nice, Grasse, Antibes, Le Cannel). La date de la prise en charge initiale devait être comprise entre le 1er Janvier 2006 et le 31 Décembre 2012 inclus.

Le cas contact devait être un professionnel, tous secteurs confondus, ayant été en contact avec un collègue de travail présentant une TM contagieuse documentée ayant fait l'objet d'une DO.

## 2.2.2. Critères de non-inclusion :

N'étaient pas inclus :

Les cas index non professionnels (y compris les étudiants) ayant été par la suite en contact avec des professionnels (exemple : patient contaminant un professionnel de santé).

Les cas index déclarés en dehors des Alpes Maritimes, ou pris en charge avant le 1<sup>er</sup> Janvier 2006, ou après le 31 Décembre 2012.

Les cas contact provenant d'un milieu autre que le milieu professionnel (familial, social).

## 2.3. Recrutement et convocations :

Les cas index ayant fait l'objet d'une DO recevaient systématiquement la visite d'une équipe du CLAT en charge de l'enquête, puis dans la mesure du possible en premier lieu à l'hôpital dans lequel ils étaient pris en charge, puis à leur domicile.

Les cas contact identifiés lors de l'enquête recevaient un courrier adressé par leur employeur et émanant du médecin du travail, comportant une note d'information ainsi qu'une convocation les invitant à participer au dépistage organisé par le CLAT.

## 2.4. Méthodes de recueil :

L'ensemble des données analysées dans notre étude ont été recueillies au CLAT de Nice dirigé par le Dr CORCOSTEGUI.

### 2.4.1. Première étape :

Le recueil des données s'est fait dans un premier temps de manière prospective par les membres du personnel médical et paramédical du CLAT (médecins, infirmier(e)s, secrétaires) lors des différents entretiens, qu'ils soient réalisés à l'hôpital, au domicile des patients, au sein des CLAT ou sur les lieux de travail.

Les données concernant les cas index ont été recueillies de manière manuscrite dans un premier temps, puis retranscrites informatiquement par un logiciel conçu à cet effet.

Les informations concernant les cas contact ont été consignées soit directement sur un logiciel lorsque l'entretien avait lieu dans les locaux de l'un des quatre CLAT des Alpes Maritimes, soit de manière manuscrite avec retranscription ultérieure sur le logiciel si l'entretien se déroulait sur le lieu de travail.

Ce logiciel permet l'enregistrement, le stockage, la centralisation et la consultation des données relatives aux enquêtes réalisées autour des cas de tuberculose. Le logiciel CST a été utilisé par les CLAT du 1<sup>er</sup> Janvier 2000 au 1<sup>er</sup> Avril 2012, date à laquelle il fut remplacé par l'actuel logiciel NOVA.

Les données étaient consignées soit en cochant une case en regard de laquelle était préalablement noté une information (exemple : antécédent de tuberculose  Oui  Non), soit par saisie libre de texte (exemple : Ville de résidence : Nice).

Lorsqu'un examen de suivi d'un cas contact était programmé mais non réalisé, la ou les raison(s) étai(en)t consignée(s) à la place du résultat manquant.

Les données des cas index étaient rendu anonymes par attribution d'un « numéro de cas index » correspondant à l'ordre chronologique d'enregistrement dans le logiciel (les cas index numéro 500 étant le 500<sup>ème</sup> cas index à avoir été enregistré depuis la création de la base de données). Les autres données recueillies sont abordées dans le chapitre suivant « 2.5. Données collectées et codage des variables ».

## 2.4.2. Deuxième étape :

Dans un second temps j'ai collecté, de manière rétrospective, les données plus spécifiques aux besoins de cette étude. Pour ce faire j'ai utilisé les 2 logiciels évoqués précédemment.

Tout d'abord j'ai consulté les listes des dépistages effectués en collectivités. Il s'agit de listes récapitulatives réalisées annuellement par les secrétaires sur lesquelles sont notées, par ordre chronologique, tous les cas index (qu'ils soient professionnels ou usagers) pour lesquels une enquête a été mise en place dans un milieu professionnel. J'ai ensuite identifié les cas index professionnels (et leur « numéro de cas index » correspondant) pris en charge par les CLAT sur une période s'étalant du premier jour de l'année 2006 au dernier de l'année 2012.

En entrant les « numéros des cas index » dans le moteur de recherche des logiciels CST et NOVA, il était possible d'obtenir d'une part les données anonymisées concernant les cas index, et d'autre part la liste de la totalité des cas contacts correspondants (familiaux, amicaux, professionnels), avec leurs informations personnelles, le nombre et la date des consultations et des examens réalisés au cours de l'enquête.

Chez chaque cas index ont été identifiés des cas contact provenant de l'ensemble de leur entourage (familial, social, professionnel). Or comme seuls les contacts entre professionnel nous intéressaient pour cette étude, la récupération des données relatives à l'ensemble de ces cas a nécessité une relecture de chacun des dossiers.

## 2.5. Données collectées et codage des variables :

### 2.5.1. Cas index :

Pour chaque cas index les données suivantes ont été collectées :

#### 2.5.1.1. Informations personnelles :

- Initiale du nom
- Prénom
- Sexe : masculin, féminin.
- Date de naissance (jour/mois/année).
- Âge en années.
- Origine ethnique : Afrique du Nord, Afrique Sub-Saharienne, Asie, Europe de l'Est, Europe Occidentale, Moyen-Orient.
- Lieu de résidence : nom de la ville de résidence.
- Résidence en collectivité : oui, non.

#### 2.5.1.2. Informations relatives au poste de travail :

- Nom de l'employeur.
- Lieu d'exercice : nom de la ville d'exercice.
- Profession exercée.
- Type de profession : (Annexe n°4)
- Profession à caractère sanitaire ou social : oui, non.
- Contact avec le public : oui, non.

#### 2.5.1.3. Informations relatives à la TM :

- Année de la DO/de la prise en charge initiale par le CLAT.
- Numéro de cas index.
- Vaccination par le BCG : oui, non.
- Antécédents de TM traitée : oui, non.
- Nom du déclarant : centre hospitalier, médecin libéral, centre de santé, CLAT.
- Examen direct microscopique : positif, négatif.
- Culture : positive, négative.
- Type de prélèvement(s) effectué(s) : crachats, tubage gastrique, aspiration bronchique.
- Résistance à l'Isoniazide : oui, non.

- Résistance à la Rifampicine : oui, non.
- Histologie évocatrice : oui, non.
- Traitement immunosuppresseur en cours : oui, non.

## 2.5.2. Cas contact :

Pour chaque cas contact les données suivantes ont été collectées :

### 2.5.2.1. Informations personnelles :

- Nom
- Prénom
- Sexe : masculin, féminin.
- Date de naissance : jour/mois/année.
- Âge en années.
- Origine ethnique : Afrique du Nord, Afrique Sub-Saharienne, Asie, Europe de l'Est, Europe Occidentale, Moyen-Orient.

### 2.5.2.2. Informations relatives au poste de travail :

- Type de profession : (Annexe n°4)
- Ville où se trouve le poste de travail : Nice, Antibes, intérim, vente à domicile (pour les deux dernières catégories mentionnées il n'était pas possible de déterminer le lieu de travail).
- Profession à caractère sanitaire ou social : oui, non.
- Contact avec le public : oui, non, intérim (sans plus de précision il n'était pas possible de déterminer si les cas étaient en contact avec le public dans le cadre de l'occupation de leur poste de travail).

### 2.5.2.3. Informations relatives à l'enquête :

- Année du contact : 2006 à 2012 inclus.
- Numéro du cas index correspondant.
- Nombre de cas contact par cas index (classé par groupes) :
  - ❖ Groupe 1 : 1 à 10
  - ❖ Groupe 2 : 11 à 20
  - ❖ Groupe 3 : 21 à 30
  - ❖ Groupe 4 : 31 à 40
  - ❖ Groupe 5 : 41 à 50
  - ❖ Groupe 6 : supérieur à 50

Pour les 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> consultations :

- Date de la consultation.
  - Consultation à faire\* : oui, non.
  - Consultation faite† : oui, non.
  - Radiographie thoracique à faire\* : oui, non.
  - Radiographie thoracique faite† : oui, non
  - Radiographie thoracique résultat : pas d'image suspecte, image suspecte, séquelle de tuberculose, non lue.
  - Raisons pour lesquelles une radiographie n'a pas été réalisée ou lue : grossesse, refus.
  - IDR à faire\* : oui, non.
  - IDR faite† : oui, non.
  - IDR résultat : positive, négative, non lue.
  - IDR mesure (en mm).
  - IDR positives classe : classe 1 (5 à 9mm), classe 2 (10 à 14mm), classe 3 ( $\geq$  15mm).
  - Raison pour laquelle une IDR n'a pas été réalisée: ITL ou TM diagnostiquée lors d'une consultation précédente au cours de l'enquête, antécédent d'ITL, de TM, ou d'IDR fortement positive, refus, IGRA devant être réalisé à la place de l'IDR lors de la consultation, traitement immunosuppresseur en cours...
  - IGRA à faire\* : oui, non.
  - IGRA faite† : oui, non.
  - IGRA résultat : positive, négative, indéterminé.
  - Raison pour laquelle l'IGRA n'a pas été réalisé : ITL ou TM diagnostiquée lors d'une consultation précédente au cours de l'enquête.
- 
- Arrêt du suivi au terme de la consultation : oui, non.
- 
- Diagnostic d'ITL fait : oui, non.
  - Diagnostic d'ITL fait par : IDR, IGRA.
  - Traitement prescrit pour une ITL : oui, non.
  - Traitement pris entièrement : oui, non.
  - Diagnostic de TM fait : oui, non.
  - Traitement curatif prescrit pour une TM : oui, non.
  - Traitement curatif pris entièrement : oui, non.
  - Raison ayant entraîné l'arrêt de la prise du traitement : patient perdu de vue, refus de prise, survenue d'effet(s) indésirable(s).
  - Suivi complet : oui, non.
  - Raison d'un suivi incomplet : patient perdu de vue, refus du suivi.

Les données collectées suivies de l'indice « \* » sont notées comme étant « à faire » selon les recommandations émises par le CSHPF de 2006.

Celles suivies de l'indice « † » ont fait l'objet d'un codage particulier détaillé ci-dessous.

La variable relative aux examens (consultations, radiographies thoraciques, IDR, IGRA) notés comme « faits† » était codée de manière binaire :

« Oui » lorsqu'un résultat était disponible.

« Non » lorsqu'une raison était renseignée ou lorsqu'aucune information n'était notée (case vide).

<b>Radiographie à faire</b>	<b>Radiographie résultats</b>	<b>Radiographie faite</b>
Oui	Non faite grossesse	<b>Non</b>
Oui		<b>Non</b>
Oui	Image suspecte	Oui

## 2.6. Extraction des données :

Les données de cette étude ont été extraites des logiciels CST et NOVA manuellement ou sous forme de fichiers Excel.

Des fichiers Excel étaient systématiquement réalisés par les secrétaires du CLAT dans le but de servir de récapitulatif aux enquêtes effectuées autour des cas de TM contagieuse, et étaient communiqués par la suite aux médecins du travail concernés.

## 2.7. Analyses statistiques :

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide du logiciel SAS v9.0™.

Les résultats des analyses ont été intégrés sur une base de données informatiques de type « Microsoft Excel™ » permettant la réalisation de tableaux croisés dynamiques et de graphiques.

Le « test du  $\chi^2$  » a été utilisé pour la comparaison des pourcentages, et le « test de Student » pour la comparaison des moyennes.

Le seuil de significativité ( $p$ ) a été fixé à 0,05.

L'Odds ratio a été utilisé pour différencier les facteurs de risques et les facteurs protecteurs.

L'estimation des intervalles de confiance est fixée à 95%.

Une régression logistique univariée a été utilisée dans le but d'expliquer les données manquantes



### 3. Résultats :

#### 3.1. Description de l'échantillon

##### 3.1.1. Echantillon complet :

Sur un total de 41 090 consultants pris en charge par les équipes des CLAT du département des Alpes-Maritimes de 2006 à 2012 inclus, 19 814 l'ont été dans le cadre d'enquêtes autour de cas de TM. Sur ces 19 814 sujets, 1821 répondaient aux critères d'inclusion, et parmi ceux-ci il s'est avéré que 19 n'avaient jamais été en contact avec un cas index. Ainsi, un total de 1802 sujets ont été inclus dans notre étude, repartis en 72 cas index et 1730 cas contact (Figure n°2).

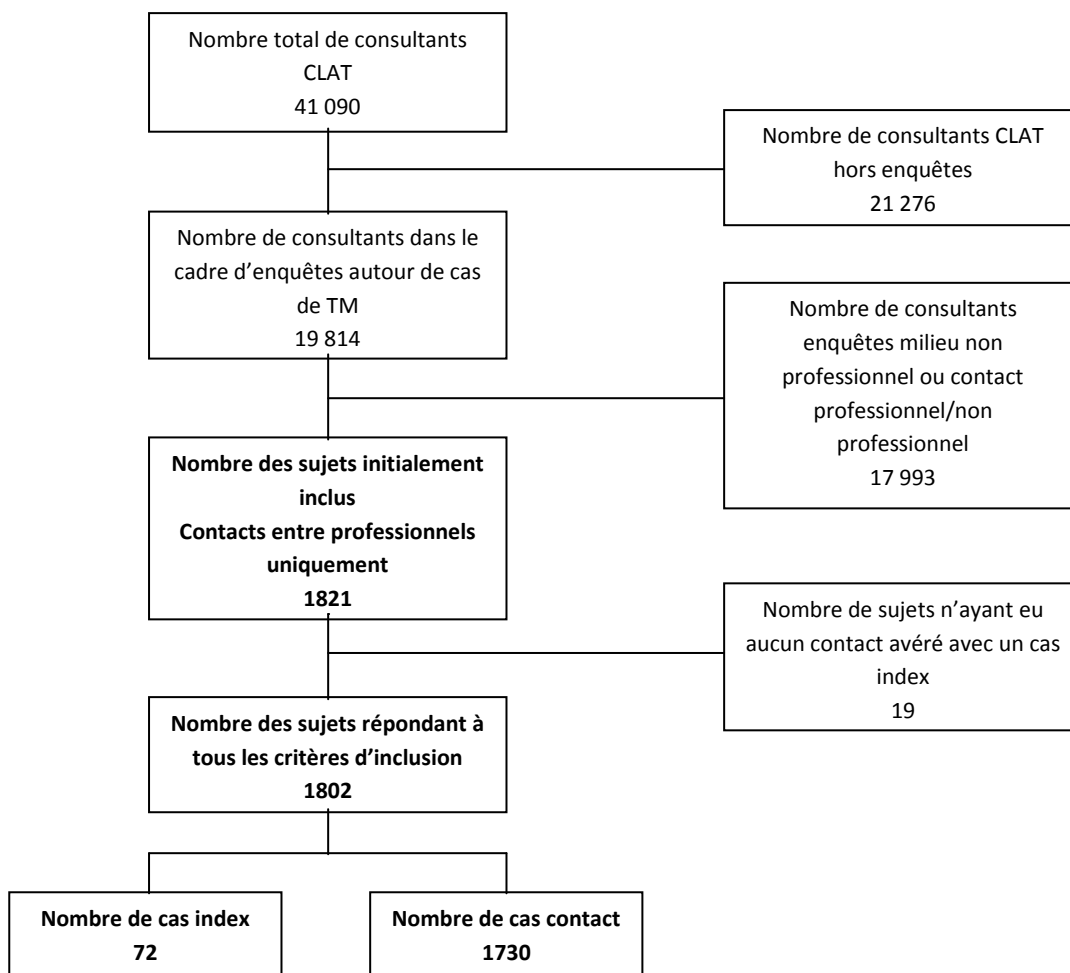


Figure n°2 : Cas effectivement inclus

### 3.1.2. Cas index :

Les 72 cas index avaient un âge médian de 38 ans (Q1 : 30 ans – Q3 : 49 ans), et étaient représentés majoritairement par des hommes (52,78%) originaires d'Europe Occidentale (56,52%), résidant et exerçant leur activité professionnelle en dehors de la ville de Nice (respectivement 61,97% et 61,77%), et aucun ne vivait en collectivité. Une grande proportion de ces cas index occupait un poste de travail les mettant en contact avec des usagers (71,83%), et une minorité exerçait un poste à caractère social ou médical (6,94%). Par ailleurs, on ne retrouve qu'une très faible proportion de cas index présentant un antécédent de TM traitée (1,52%) ou ayant eu un traitement immunosuppresseur en cours lors de l'enquête (4,55%). A noter que chez ces cas index, 64,79% des DO ont été initiées par un Centre Hospitalier (Tableau n°2, Annexe n°5)

Années		2006-2012	Seuil significativité
<b>Âge</b>	Moyenne (écart-type)	39,5 (10,9)	
	Médiane (Q1-Q3)	38,0 (30,0 - 49,0)	
	n manquant	1	
	<b>n échantillon</b>	72	
<b>Sexe</b>	Femme	34 (47,22%)	<i>p=0,63</i>
	Homme	38 (52,78%)	
	n manquant	0	
	<b>Ethnie</b>		
Afrique du nord	8 (11,59%)		
Afrique sub-saharienne	9 (13,04%)		
Amérique latine	2 (2,90%)		
Asie	8 (11,59%)		
Europe de l'est	3 (4,35%)		
Europe occidentale	39 (56,52%)		
n manquant	3		
<b>Résidence en collectivité</b>	Oui	0 (0,0%)	
	Non	72 (100,0%)	
	n manquant	9	
	<b>Ville de résidence</b>		
Nice	27 (38,03%)		
Hors Nice	44 (61,97%)		
n manquant	1		
<b>Lieu de travail</b>	Nice	25 (36,76%)	<i>p&lt;0,05</i>
	Hors Nice	42 (61,77%)	
	Intérim	1 (1,47%)	
	n manquant	4	
	<b>Poste de travail avec contact public</b>		
Oui	51 (71,83%)		
Non	19 (26,76%)		
intérim	1 (1,41%)		
n manquant	1		
<b>Profession à caractère social</b>	Oui	5 (6,94%)	<i>p&lt;0,0001</i>
	Non	67 (93,06%)	
	n manquant	0	

**Tableau n°2 : Profil des cas index**

### 3.1.3. Cas contact :

Les 1730 cas contact inclus avaient un âge médian de 40,6 ans (Q1 : 30,8 ans – Q3 : 49,6 ans), comptaient quasiment autant de femmes que d'hommes (respectivement 50,12% et 49,88%) originaires pour la plupart d'Europe occidentale (84,57%), et un peu plus de la moitié travaillait à Nice (52,84%). Majoritairement les cas contact n'exerçaient pas dans un milieu social ou sanitaire (93,11%), et leurs missions imposaient un contact avec le public ou des usagers (76,97%). Les catégories de poste de travail les plus représentées concernaient le « Loisir » (14,78%), l'« Hôtellerie » (13,07%) et les « Services » (10,19%). Une minorité (5,72%) des cas contact étaient suivis dans des enquêtes comptant de 1 à 10 cas contact (groupe 1), tandis que 44,10% participaient à un suivi regroupant plus de 50 cas contact (groupe 6) (Tableau n°3, Annexe n°6).

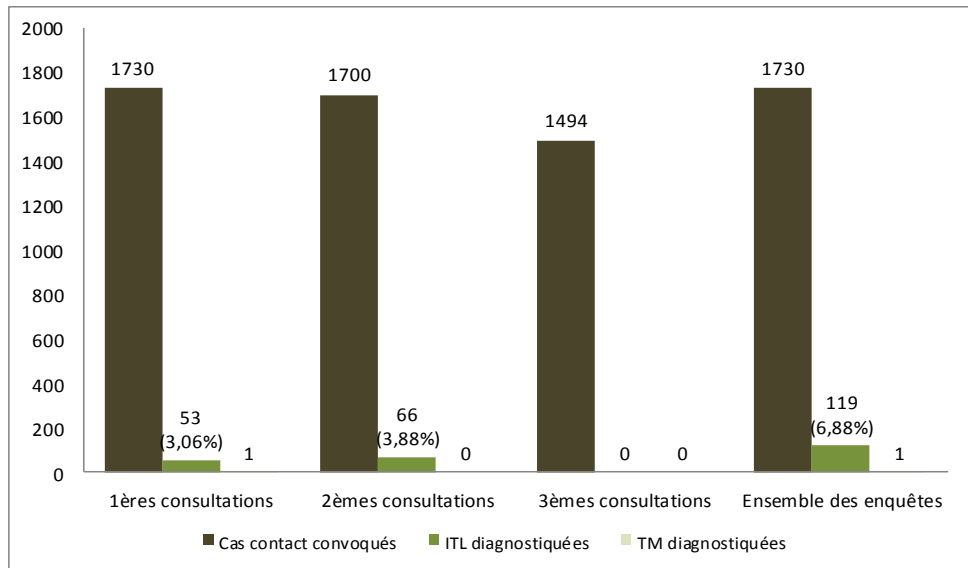
**Tableau n°3 :  
Profil des cas  
contact**

		Ensemble des cas contact suivis	Seuil de significativité
n (%)		1730 (100,0%)	
n manquant			
<b>Age</b>	Moyenne (écart-type)	40,3 (11,4)	
	Médiane (Q1-Q3)	40,6 (30,8-49,6)	
	n manquant	79	
<b>Sexe</b>	Homme	858 (49,88%)	<i>p=0,9232</i>
	Femme	862 (50,12%)	
	n manquant	10	
<b>Origine ethnique</b>			<i>p&lt;0,0001</i>
	Afrique du nord	128 (7,4%)	
	Afrique sub-saharienne	26 (1,5%)	
	Asie	35 (2,02%)	
	Europe de l'est	57 (3,29%)	
	Europe occidentale	1463 (84,57%)	
	Moyen orient	21 (1,21%)	
	n manquant	0	
<b>Poste de travail occupé lors de la contamination</b>			<i>p&lt;0,0001</i>
	Hôtellerie	222 (13,07%)	
	Loisir	251 (14,78%)	
	Services	173 (10,19%)	
	n manquant	32	
<b>Ville de contamination/Lieu d'exercice</b>			<i>p&lt;0,0001</i>
	Nice	866 (52,84%)	
	Hors Nice	734 (44,78%)	
	n manquant	91	
<b>Profession à caractère social ou sanitaire</b>			<i>p&lt;0,0001</i>
	Oui	117 (6,89%)	
	Non	1581 (93,11%)	
	n manquant	32	
<b>Poste de travail avec contact public/usagers</b>			<i>p&lt;0,0001</i>
	Oui	1307 (76,97%)	
	Non	373 (21,97%)	
	n manquant	32	
<b>Groupe "cas index"</b>			<i>p&lt;0,0001</i>
	1	99 (5,72%)	
	2	322 (18,61%)	
	3	233 (13,47%)	
	4	136 (7,86%)	
	5	177 (10,23%)	
	6	763 (44,10%)	

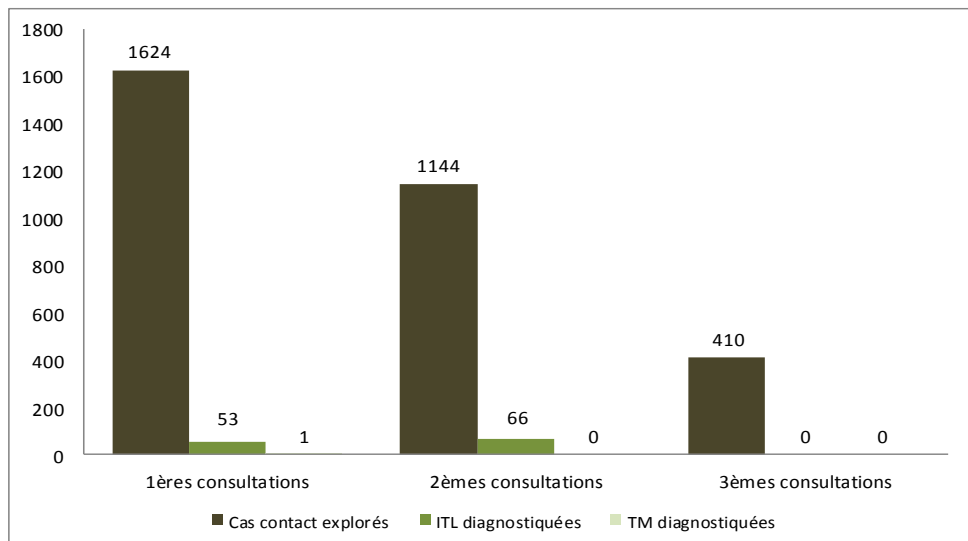
## 3.2. Enquêtes :

Les enquêtes ont permis de dépister en tout 119 ITL (53 lors des premières consultations, 66 lors des secondes, et aucune lors des troisièmes), soit 6,88% des cas contact identifiés. Parmi celles-ci 60,5% l'ont été par IDR et 39,5% par IGRA. Une seule TM a été diagnostiquée au cours des 7 années d'enquêtes, ce qui représente 0,06% des cas contact explorés. Plus de 98% des radiographies réalisées ne retrouvaient pas d'image suspecte, que cela concerne l'ensemble ou bien les 3 temps distincts du suivi. Concernant les IDR, lors des deux premières consultations les résultats étaient plus souvent positifs que négatifs (respectivement 66,56% vs 31,89% et 54,1% vs 42,69%), et lorsque ce résultat était positif il était le plus souvent compris entre 10 et 14 mm (45,12%) (Graphiques n° 1 et 2, Tableau n°4, Annexe n°7).

**Graphique n°1 : ITL et TM diagnostiquées sur l'ensemble des cas convoqués**



**Graphique n°2 : ITL et TM diagnostiquées sur l'ensemble des cas explorés**



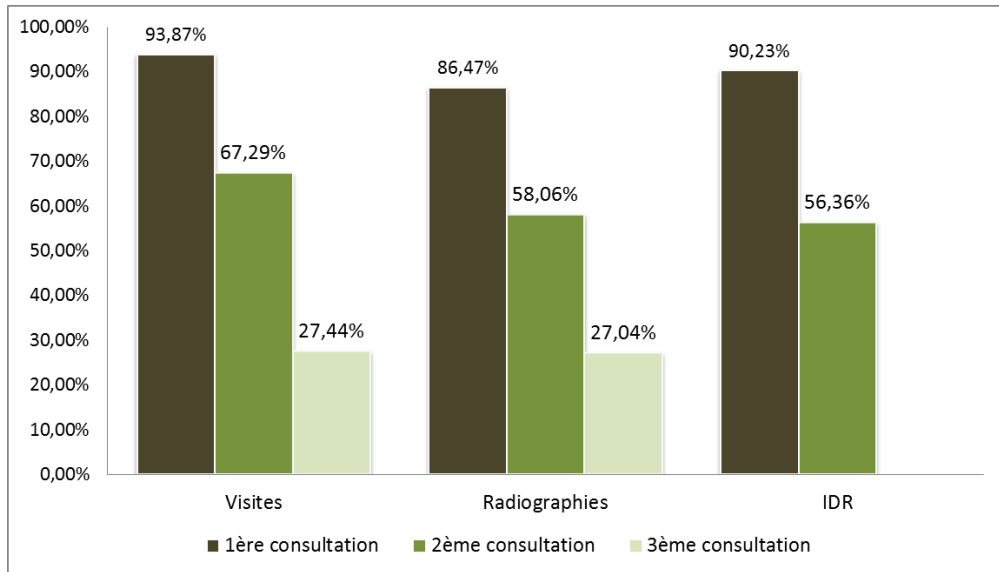
	1 <sup>ère</sup> consultation		2 <sup>ème</sup> consultation		3 <sup>ème</sup> consultation		Total
<b>Diagnostic ITL parmi cas convoqués</b>							
Non	1677 (96,94%)	$p<0,0001$	1634 (96,12%)	$p<0,0001$	1494 (100%)		1611 (93,12%)
Oui	53 (3,06%)		66 (3,88%)		0 (0,0%)		119 (6,88%)
<b>Diagnostic ITL parmi cas explorés</b>							
Non	1571 (96,74%)		1078 (94,23%)		410 (100,0%)		
Oui	53 (3,26%)		66 (5,77%)		0 (0,0%)		
<b>Diagnostic ITL posé par</b>							
IDR							72 (60,5%)
IGRA							47 (39,5%)
<b>Diagnostic TM parmi cas convoqués</b>							
Non	1729 (99,94%)	$p<0,0001$	1700 (100%)		1494 (100%)		1729 (99,94%)
Oui	1 (0,06%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		1 (0,06%)
<b>Résultats radiographie</b>							
Pas d'image suspecte	1468 (98,13%)		971 (98,38%)		397 (98,26%)		
Image suspecte	23 (1,54%)	$p<0,0001$	13 (1,32%)	$p<0,0001$	4 (0,99%)		
Séquelle tuberculose	5 (0,33%)		2 (0,2%)		1 (0,25%)	$p<0,0001$	
Non lue	0 (0,0%)		1 (0,1%)		2 (0,50%)		
n manquant	234		713		1090		
<b>IDR résultats</b>							
Non lue	24 (1,56%)		27 (3,21%)		1 (4,76%)		
Positive	1027 (66,56%)	$p<0,0001$	455 (54,1%)	$p<0,0001$	6 (28,57%)	$p=0,0021$	
Négative	492 (31,89%)		359 (42,69%)		14 (66,67%)		
n manquant	187		858		1473		
<b>IDR positifs classes</b>							
Classe 1	303 (29,5%)		151 (33,26%)		7 (50,0%)		
Classe 2	453 (44,11%)	$p<0,0001$	218 (48,02%)	$p<0,0001$	5 (35,71%)	$p=0,25$	
Classe 3	271 (26,39%)		88 (18,72%)		2 (14,29%)		
n manquant	703				1480		
<b>IGRA résultats</b>							
Négatif	1 (50,0%)		146 (75,26%)		6 (100,0%)		
Positif	1 (50,0%)	$p=1$	47 (24,23%)	$p<0,0001$	0 (0,0%)	$p<0,0001$	
Indéterminé	0 (0,0%)		1 (0,52%)		0 (0,0%)		
n manquant	1728		1506		1488		

**Tableau n° 4 : Principaux résultats des enquêtes**

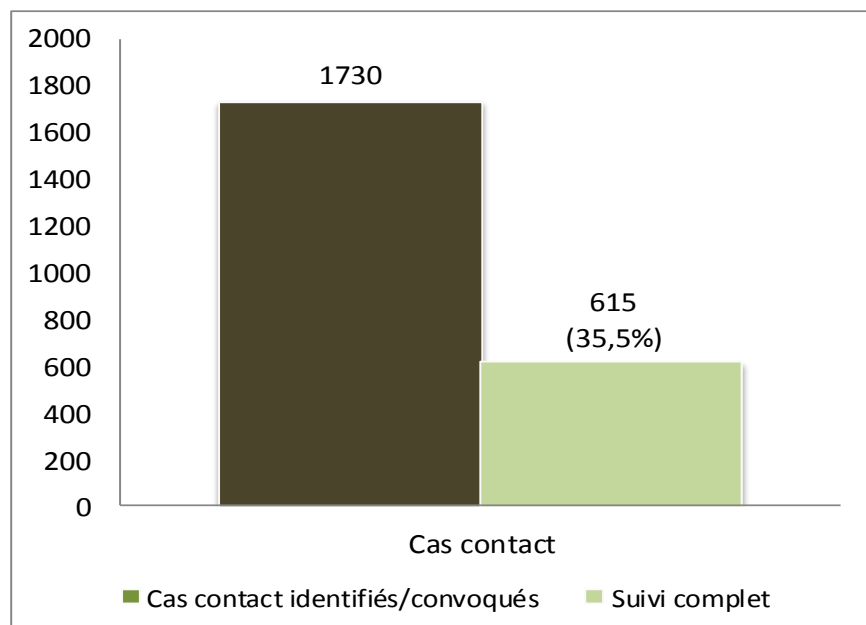
### 3.3. Suivi :

La proportion de sujets contact se présentant aux consultations de suivi (93,87% ; 67,29% ; 27,44%), réalisant les radiographies thoraciques de contrôle (86,47% ; 58,06% ; 27,04%) et les IDR de dépistage (90,23% ; 56,36%) diminuait à chaque nouvelle étape des enquêtes (Graphique n°3, Annexe n°7). Sur l'ensemble des 1730 cas contact identifiés, 615 (35,5%) ont bénéficié d'un suivi complet (Graphique n°4, Tableau n°5).

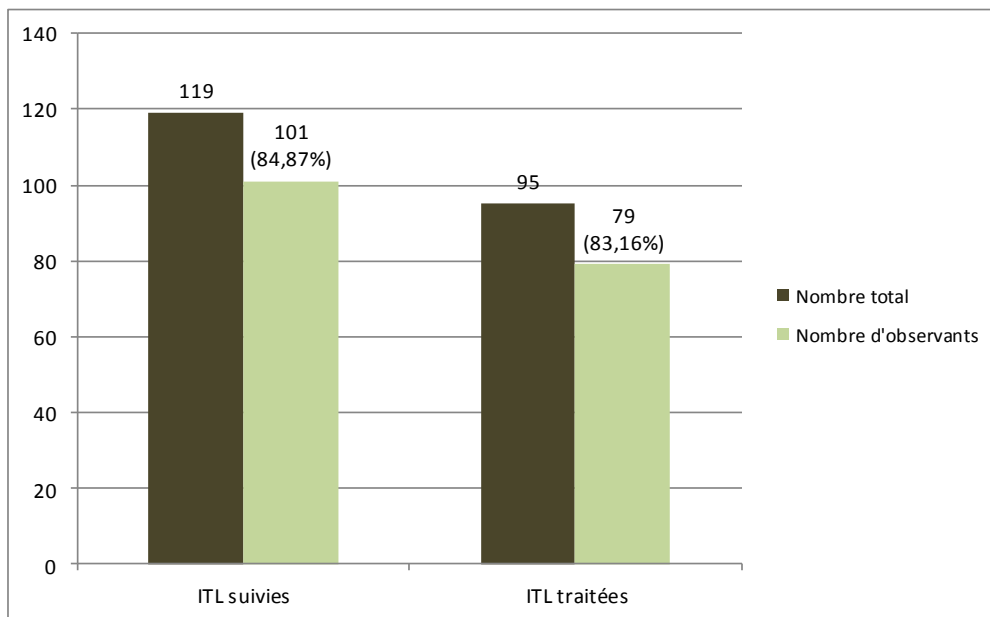
**Graphique n°3 :**  
Proportion de cas contact présents



**Graphique n°4 :**  
Proportion de cas contact suivis entièrement sur l'ensemble des enquêtes



Sur 119 cas contact ayant développé une ITL, 101 (84,87%) se sont présentés à toutes les consultations de suivi. Un traitement a été prescrit dans 79,83% des cas, les autres sujets ont été uniquement suivis. Parmi les 95 pour lesquels un traitement était indiqué, 79 (83,16%) l'ont pris jusqu'à son terme, 12 ont été perdus de vue (75,0%), 3 ont été contraints d'arrêter les prises devant la survenue d'effets indésirables (18,75%), et 1 a refusé de prendre le traitement (6,25%) (Graphique n°5, Tableau n°5, Annexe n°7).



**Graphique n°5 : Proportion d'ITL observant en termes de suivi et de prescription médicamenteuse**

		1 <sup>ère</sup> consultation		2 <sup>ème</sup> consultation		3 <sup>ème</sup> consultation		Total
<b>Consultations faites</b>								
	Non	106 (6,13%)	<i>p&lt;0,0001</i>	556 (32,71%)	<i>p&lt;0,0001</i>	1084 (72,56%)	<i>p&lt;0,0001</i>	
	Oui	1624 (93,87%)		1144 (67,29%)		410 (27,44%)		
<b>Radiographies faites</b>								
	Non	234 (13,53%)	<i>p&lt;0,0001</i>	713 (41,94%)	<i>p&lt;0,0001</i>	1090 (72,96%)	<i>p&lt;0,0001</i>	
	Oui	1496 (86,47%)		987 (58,06%)		404 (27,04%)		
<b>IDR faites</b>								
	Non	167 (9,77%)	<i>p&lt;0,0001</i>	652 (43,64%)	<i>p=0,69</i>	1 (4,54%)	<i>p&lt;0,0001</i>	
	Oui	1543 (90,23%)		842 (56,36%)		21 (95,46%)		
<b>Cas contact suivis</b>								
	Non							1115 (64,45%) <i>p&lt;0,0001</i>
	Oui							615 (35,55%)
<b>Raisons suivi incomplet</b>								
	Perdus de vue							1110 (99,55%) <i>p&lt;0,0001</i>
	Refus							5 (0,45%)
<b>ITL suivies</b>								
	Non							18 (15,12%) <i>p&lt;0,0001</i>
	Oui							101 (84,87%)
<b>Traitement prescrit ITL</b>								
	Non							24 (20,17%) <i>p&lt;0,0001</i>
	Oui							95 (79,83%)
<b>Traitement ITL pris</b>								
	Non							16 (16,84%) <i>p&lt;0,0001</i>
	Oui							79 (83,16%)
<b>Raisons arrêt traitement</b>								
	Intolérance							3 (18,75%) <i>p=0,0016</i>
	Perdus de vue							12 (75,0%)
	Refus							1 (6,25%)

**Tableau n°5 : Suivi de l'ensemble des enquêtes**



### 3.4. Facteurs de risques et facteurs protecteurs probables : (Tableau n°6 - Données exhaustives Annexe n°8)

Les cas contact appartenant aux catégories suivantes étaient plus susceptibles d'être associés à des données manquantes :

- Appartenance à une enquête comptant plus de 10 cas contact par cas index.
- Profession impliquant un contact avec des usagers
- Profession à caractère sanitaire ou social.
- Profession exercée dans l'une des catégories de poste de travail suivants :
  - ❖ Bar/restauration, Enfance/éducation, Hôtellerie, Loisirs, Milieu de soins, Milieu social/aide à la personne.

Appartenir aux catégories suivantes serait un facteur permettant d'obtenir des données beaucoup plus complètes.

- Cas contact ayant développé une ITL.
- Profession exercée dans la catégorie « secteur industriel ».

Suivi complet		Odds ratio (IC 95%)	Significativité
<b>Poste de travail occupé</b>	Référence = "Service"		
Bar/Restauration		1,96 (1,146-3,336)	p=0,014
Enfance/Education		3,717 (2,049-6,742)	p<0,0001
Hôtellerie		2,091 (1,321-3,309)	p=0,002
Loisirs		3,204 (2,015-5,093)	p<0,0001
Milieu de soins		3,812 (1,714-8,477)	p=0,001
Milieu social et d'aide à la personne		11,845 (4,059-34,566)	p<0,0001
Secteur industriel		0,145 (0,070-0,30)	p<0,0001
Services		1	
<b>Poste de travail avec contact public/usagers</b>	Référence = "Non"		
Oui		2,446 (1,913-3,127)	p<0,0001
Non		1	
<b>Profession à caractère social ou sanitaire</b>	Référence = "Non"		
Oui		4,228 (2,350-7,606)	p<0,0001
Non		1	
<b>Groupe "cas index"</b>	Référence = "Groupe 1"		
Groupe 1		1	
Groupe 2		2,201 (1,347-3,597)	p=0,0016
Groupe 3		2,002 (1,203-3,333)	p=0,0076
Groupe 4		8,390 (3,561-19,770)	p<0,0001
Groupe 5		4,097 (2,338-7,180)	p<0,0001
Groupe 6		2,132 (1,347-3,374)	p=0,0012
<b>Cas ayant développé une ITL</b>	Référence = "Oui"		
Oui		1	
Non		12,268 (7,326-20,546)	p<0,0001

**Tableau n°6 : Facteurs de risques et protecteurs probables**

## 4. DISCUSSION :

### 4.1. Le résultat principal :

Trois résultats principaux se dégagent de notre étude :

- Concernant le suivi, il existe une proportion non négligeable de données manquantes sur l'ensemble des enquêtes, et cette proportion augmente à mesure que l'on s'éloigne de la consultation initiale (T0). Ces données manquantes sont relatives à l'assiduité à se présenter aux rendez-vous en vue de réaliser les examens diagnostiques (tests immunologiques), et de surveillance (radiographies thoraciques).
- Les données relatives aux cas ayant développé une ITL sont bien renseignées.
- Le rendement des enquêtes est faible.

### 4.2. Hypothèses et interprétations des résultats :

#### 4.2.1. Données manquantes :

Ce premier résultat amène deux hypothèses. La première est que les données n'auraient pas été saisies par le personnel en charge de l'enquête, et la seconde, que les cas contact ne se seraient pas présentés lors des différentes consultations et que les examens n'auraient pas été réalisés.

Comme nous l'avons évoqué dans les chapitres « 2.4. Méthodes de recueil » et « 2.5. Données collectées et codage des variables », pour chaque examen programmé non réalisé, la raison était renseignée et consignée à la place du résultat.

Ainsi, même s'il est vrai qu'une erreur d'origine humaine (oubli de saisie) est toujours possible, nous allons considérer que les données non renseignées correspondent à des examens non réalisés et donc à des sujets qui ont été « perdus de vue ». Par conséquent, les résultats de notre travail suggèrent que nous sommes face à un défaut d'observance important, qui s'accroît à chaque étape composant le suivi.

Partant de cette seconde hypothèse plusieurs raisons sont à envisager :

1) La première est le fait qu'aucune réglementation ne peut obliger un cas contact à participer au suivi.

2) Ensuite, le suivi est long et on peut de ce fait supposer qu'il est contraignant (chapitre « 1.3.6. Enquêtes réalisées autour de cas de TM »). Pour que celui-ci soit complet un cas contact doit se présenter au minimum à trois consultations, les deux premières comprenant un test immunologique et une radiographie thoracique, et la troisième, une radiographie seule. En cas de diagnostic d'ITL ou de doute à propos du diagnostic, le suivi

peut être prolongé de plusieurs mois, pour une durée totale pouvant atteindre les 24 mois. Toutefois si un sujet est conscient qu'il se trouve dans une situation à un risque pour sa santé il estimera qu'un suivi, aussi contraignant soit-il, est justifié. Et c'est ce qui nous conduit à la raison suivante.

3) Les cas contact non observant n'ont pas conscience du risque auquel ils sont exposés.

La grande majorité des milieux professionnels explorés dans notre étude sont des milieux de faible incidence de TM (les catégories « Milieu de soins » et « Milieu social/aide à la personne » ne représentent respectivement que 3,0% et 3,89% de l'ensemble des cas contact).

La contamination par *M. tuberculosis* ne fait pas partie des risques professionnels pour ces agents, et même dans les milieux à risque c'est le contact avec un usager/patient et non pas avec un collègue de travail qui va primer.

Cette faible prise de conscience résulte d'un défaut d'information. Nous savons d'après les informations regroupées dans le chapitre « 1.3. Pré requis » que l'exposition à un cas index contagieux entraîne un risque non négligeable de développer une ITL, pouvant à son tour évoluer vers la TM (11) qui est une pathologie potentiellement grave et mortelle(2). Nous savons également qu'il existe des moyens de dépister (6,10,11,14) , prévenir et stopper cette évolution (12) . Les bénéfices d'un suivi et de la prise d'un traitement prophylactique semblent donc nettement supérieurs aux inconvénients cités plus haut. Ces informations sont connues des professionnels en charge des enquêtes mais semblent être ignorées, ou du moins minimisées, par les sujets suivis. Donc, soit les informations ne sont pas délivrées correctement par le personnel qui conduit les enquêtes, c'est-à-dire le personnel des CLAT mais aussi les médecins du travail chargés de relayer ces informations aux agents dont ils ont la charge, soit elles sont mal assimilées par les agents, soit ces deux raisons sont intriquées.

En définitive, ce manque d'information entraîne une minimisation du risque, et de ce fait les cas contact estiment qu'un tel suivi n'est pas justifié. Le cas contact « sain », à la fois non infecté et asymptomatique, n'estime pas nécessaire de perdre du temps à se présenter à des consultations de suivi, ni de subir les désagréments occasionnés par la réalisation des tests immunologiques (2 consultations à 48 ou 72 heures d'intervalle, douleur lors de la réalisation et apparition d'une induration potentiellement disgracieuse voire douloureuse pour l'IDR, douleur lors du prélèvement sanguin pour l'IGRA), ou encore d'être exposé à des rayonnements ionisants lors de la réalisation des radiographies de contrôle. Ceci étant d'autant plus vrai si un premier test immunologique révèle une absence d'infection, car même si cette situation est susceptible d'évoluer dans le temps, un test négatif est souvent assimilé à tort par les agents à une absence de contact avec l'agent biologique pathogène.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre « 3.4. Facteurs de risques et facteurs protecteurs probables » certaines situations favorisent la perte de données, et donc, d'après nos hypothèses, le défaut d'observance. Les agents exerçant une profession à caractère sanitaire ou social sont théoriquement les plus exposés mais vont paradoxalement avoir tendance à nier un risque qui est, selon eux, parfaitement maîtrisé par les mesures de prévention primaire. On retrouve des situations similaires parmi les agents de propreté, qui

malgré l'exposition à un risque biologique, ne portent pas de gants. Les agents dont les missions imposent un contact avec un public, ou avec des usagers quels qu'ils soient, vont être plus enclins à minimiser le risque car ils estimeront que la durée d'exposition est réduite et donc insuffisante pour pouvoir entraîner une contamination. Les cas chez lesquels aucune ITL n'a été dépistée lors de la première ou de la deuxième consultation se sentiront rassurés et estimeront ne plus courir de risque quant à une éventuelle contamination.

L'analyse de nos résultats a également permis d'identifier deux situations favorisant l'observance du suivi : être diagnostiqué comme étant porteur d'une ITL (cf « 4.2.2. Observance élevée chez les cas porteurs d'une ITL »), et appartenir à la catégorie professionnel « Secteur industriel ».

Le « secteur industriel » regroupe des milieux professionnels considérés comme plus « fermés », c'est-à-dire que les agents se retrouvent le plus souvent entre eux, « en vase clos » et n'ont que peu de contacts avec des usagers. Ce contexte pourrait favoriser la circulation d'informations entre les agents, et pourrait lors des enquêtes, favoriser la circulation d'informations relatives aux enquêtes.

#### 4.2.2. Observance élevée chez les cas porteurs d'une ITL :

En plus des inconvénients d'un suivi lourd, certains sujets présentant une ITL doivent se soumettre, malgré l'absence de symptomatologie, à la prise quotidienne d'un traitement médicamenteux potentiellement iatrogène pour une durée totale de trois mois. Nous pouvons convenir que ce contexte n'est pas propice à une bonne observance et pourrait aisément conduire à un arrêt du suivi, une prise incomplète du traitement, voire même à un refus de prise. Mais à l'inverse de ce que pouvait laisser présager cette situation apparemment défavorable, et contrairement aux résultats d'études similaires à la nôtre, l'observance du suivi et de la prescription médicamenteuse s'est avérée particulièrement satisfaisante lors de notre étude. On peut supposer que les sujets diagnostiqués comme étant infectés ont d'eux même pris conscience de la gravité potentielle de leur état de santé. De plus, ces sujets font l'objet d'une attention supplémentaire et d'un suivi nettement plus rapproché de la part des CLAT, ce qui améliore encore davantage le suivi.

#### 4.2.3. Faible rendement des enquêtes :

Nous l'avons vu précédemment, les enquêtes autour de cas index ont un rendement faible et ne dépistent que peu de cas d'ITL et que très rarement des cas de TM parmi les cas contact, et ce, quel que soit le milieu exploré. Les résultats de notre étude rejoignent les données de la littérature et révèlent même un rendement très inférieur. Néanmoins notre étude compte un nombre important de perdus de vue, ce qui pourrait laisser penser qu'une part non négligeable d'ITL et de TM non dépistées et surtout non traitées aurait échappé au suivi. Or, ces cas non identifiés peuvent potentiellement devenir à leur tour des cas index, et ainsi contaminer les personnes présentes sur leur lieu de travail.

## 4.3. Points forts et limites de notre étude :

### 4.3.1. Points forts :

#### 4.3.1.1. Thèmes abordés :

Il existe très peu d'études concernant les enquêtes réalisées autour de cas de TM en milieu professionnel, excepté celles réalisées chez les professionnels de santé.

Ce travail aborde un sujet mal connu n'ayant fait l'objet, à notre connaissance, d'aucune publication en France et d'un nombre très restreint d'études au niveau international, à savoir la transmission de *M. Tuberculosis* sur le lieu de travail, mais uniquement de professionnel à professionnel. Il s'agissait d'étudier une exposition professionnelle imprévisible, car ne figurant pas sur la liste des risques mentionnés sur la fiche d'entreprise des agents concernés, et donc difficilement accessible à une quelconque mesure de prévention primaire. En effet, même en ce qui concerne les professionnels susceptibles d'être exposés à *M. Tuberculosis*, la transmission se fait habituellement par contact avec des produits contaminés ou des patients/usagers bacillifères, et non pas par contact avec un collègue de travail.

Parmi les publications traitant des enquêtes réalisées autour de cas de TM, et plus particulièrement parmi celles réalisées en milieu professionnel, rares sont celles qui se focalisent sur la notion de « perdu de vue » et qui développent pleinement les résultats qui en découlent. Cette notion est pourtant primordiale, et avoir des données précises sur la proportion de perdus de vue donne une idée des lacunes à combler en matière de prévention.

#### 4.3.1.2. Données collectées :

Les données exploitées ont été récoltées dans le centre de référence en matière de lutte contre la tuberculose des Alpes-Maritimes, et ce, conformément aux recommandations élaborées par un comité d'expert, publiées par le CHSPF en 2006, et servant de référence à l'ensemble des CLAT Français.

Nous présentons une étude multicentrique, rassemblant des données collectées durant 7 années, et incluant une cohorte importante de sujets (nombre élevé de cas index et la quasi-totalité des cas contact correspondant). Il est important de noter que les CLAT des Alpes-Maritimes récupèrent et centralisent des données de cas émanant de l'ensemble du département, ce qui représente potentiellement plus d'un million de personnes, dont plus de 400 000 sont des actifs ayant un emploi (149).

Notre travail étudie l'assiduité des cas contact à se présenter à chaque consultation constituant l'enquête. Ceci nous a permis de fournir des informations non seulement sur l'observance globale au terme d'une enquête, mais aussi, sur l'évolution de cette observance.

### 4.3.2. Limites :

Notre étude est rétrospective ne nous permettant pas de faire d'affirmation mais seulement d'émettre des hypothèses.

La saisie des données a été faite manuellement et sans double saisie, et peut donc être source d'erreur.

Les données ayant été récoltées uniquement dans les CLAT des Alpes Maritimes, notre étude se cantonne à l'échelon départemental, sans possibilité d'extrapoler à l'ensemble du territoire dans ce contexte de variabilité des données épidémiologiques au sein même des différents départements Français (3) .

La liste des variables étudiées concernant les cas contact est insuffisante, nous n'avons notamment pas inclus de données sur le lieu de résidence, les postes de travail effectivement occupé, l'antécédent vaccinal ou de TM. Concernant les postes de travail occupés par les cas contact, nous ne sommes pas en mesure de fournir des informations plus précises. S'il nous est possible de connaître le secteur de travail d'un cas contact, nous n'avons en revanche pas pu identifier précisément le poste occupé. Par exemple, la catégorie « Milieu de soins » peut regrouper des postes de travail aussi variés que médecin, infirmier(e), agent d'entretien, ou bien secrétaire médicale, ce qui implique des missions et des fiches de poste distinctes, et une exposition différentes au risque de TM.

Le fait que des cas contact ne se soient pas présentés aux différentes consultations ne sous-entend pas de manière formelle que le suivi est contraignant. Pour étudier cette notion il aurait fallu contacter directement tous les sujets contact identifiés (qu'ils soient venus ou non) afin de leur soumettre un questionnaire évaluant les difficultés du suivi (cf « 4.5. Perspectives et solutions éventuelles »).

### 4.4. Etudes similaires :

Si de nombreuses études ont été, et sont encore, publiées sur les enquêtes réalisées en milieu de soins ou dans des établissements correctionnels, un nombre infime aborde les autres secteurs professionnels. En effet, une revue exhaustive de la littérature ne nous a pas permis de retrouver plus de 5 publications évoquant le sujet nous concernant. Aucune de ces études n'a été publiée en France, et les seules données Françaises disponibles proviennent d'un Rapport d'Activité et de Performance rassemblant les données récupérées par les CLAT au cours de l'année 2011.

A la lecture de ces publications nous pouvons identifier certaines lacunes, et il apparaît que si le rendement des enquêtes et le taux d'acceptation du traitement prophylactique sont toujours clairement exposés, ce n'est pas le cas d'autres données majeures.

Tout d'abord 3 de ces études sont monocentriques, et n'explorent qu'un seul cas index, et donc un seul milieu professionnel (30–32) . Pour celle en explorant plusieurs,

aucune précision n'est donnée sur le milieu de travail des cas contact suivis (catégorie « milieu de soins » et catégorie « autre ») (15,33) .

Deux de ces études posent un diagnostic d'ITL pour chaque IDR dont l'induration est supérieure ou égale à 5 mm (30,32) , et une troisième pour les indurations supérieures ou égales à 10 mm (31) , ce qui est nettement en dessous des mesures utilisées dans notre étude, et dont le risque est de diminuer la spécificité.

Certaines ne proposent pas de donnée sur l'origine ethnique des cas contact suivis (15,32,33) .

Concernant le suivi des cas contact, ces publications n'exposent que rarement des données précises et n'évoquent jamais la notion de « perdus de vue » (15,30–33). Les résultats n'abordent au mieux qu'un suivi global et jamais l'évolution du suivi, et se contentent le plus souvent de communiquer la proportion de sujets explorés sur l'ensemble des sujets inclus initialement.

L'observance médicamenteuse n'est mentionnée que dans une étude (33) , sans qu'aucune précision ne soit apportée quant au type de population observant ou non observant.

## 4.5. Perspectives et solutions éventuelles :

### 4.5.1. Perspectives :

Le médecin de prévention agit essentiellement sur le poste de travail, dans le cadre individuel de l'exposition à un risque professionnel codifié, connu, étudié, faisant l'objet de nombreuses publications et recommandations. C'est le cas notamment de l'exposition aux rayonnements ionisants sur un poste de manipulateur en électroradiologie médicale, qui entraîne la mise en place de mesures de prévention collectives et individuelles telles que la surveillance dosimétrique et le port d'équipements de protection. Mais son champ d'action peut également s'élargir lorsqu'il lui est nécessaire de suivre une population. Il quitte alors le domaine de la prévention individuelle pour entrer dans celui de la santé publique.

Le suivi de cas contact professionnels est une mission difficile qui concerne tout médecin du travail. Avoir à agir dans un milieu où la TM n'est pas un risque identifié en augmente la difficulté, car dans cette situation le médecin ne dispose pas de moyen de prévention primaire et doit tout mettre en œuvre pour que la prévention secondaire soit optimale.

### 4.5.2. Solutions éventuelles :

Comme nous l'avons longuement évoqué au décours de ce chapitre, une mauvaise observance est la conséquence d'une absence d'obligation réglementaire, d'un suivi contraignant, et d'un défaut d'information.

Avec les nouvelles recommandations parues en 2013, le HCSP a d'ores et déjà fait un grand pas dans la « chasse aux perdus de vue » en simplifiant et en écourtant le suivi. Néanmoins, ces recommandations étant récentes, il n'est pour le moment pas possible de savoir si ces nouvelles mesures permettent une amélioration de l'observance chez les professionnels explorés, ni même dans la population générale.

L'aspect réglementaire n'étant pas de notre ressort, il nous reste la possibilité d'agir sur le troisième levier influant sur l'observance, c'est-à-dire l'information des agents. Et pour ce faire le médecin du travail est certainement le mieux placé.

- En premier lieu il conviendrait de s'assurer que les « perdus de vue » sont réellement rebutés par le côté astreignant du suivi, et tenter de l'évaluer avec précision. Le médecin du travail pourrait soumettre un questionnaire aux agents comprenant des items tels que « Pensez-vous que le suivi soit contraignant ? » (Oui/Non), « Si oui, quelles situations vous ont contraintes à ne pas vous présenter aux différentes consultations ? » (l'éloignement, le type de profession exercée, le fait d'avoir des enfants à charge, etc...), en extraire les conditions à risque de non-observance, et renforcer le suivi lorsque ces conditions se présentent.



- Ensuite, le médecin doit utiliser tous les moyens mis à sa disposition afin d'être en mesure de délivrer une information fiable et de qualité :
  - ❖ Pour pouvoir travailler en partenariat avec le CLAT dans les meilleures conditions possibles, le médecin du travail doit être formé pour avoir en sa possession toutes les données nécessaires lui permettant de faire face à cette situation, et être en mesure de délivrer des informations correctes et précises aux agents. Les nouvelles recommandations de 2013 doivent être parfaitement assimilées.
  - ❖ N'étant pas le seul relai du CLAT, le médecin du travail doit aussi pouvoir compter sur les médecins traitants des agents dont il a la charge. En informant ces derniers il fait en sorte que son message soit à nouveau délivré, et en augmente la pertinence de par la confiance qu'ont les agents en leur « médecin de famille ».
  - ❖ L'information délivrée doit être adaptée à la compréhension des agents qu'il suit (le contenu de l'information destiné aux professionnels de santé milieu n'est pas le même que celui destiné aux autres milieux professionnels).
  - ❖ Les périodes de sensibilisation doivent être choisies et si possible se superposer aux différentes étapes de l'enquête. Elles doivent être synchrones avec chaque consultation, et idéalement se dérouler avant. Les recommandations du médecin du travail auront plus d'impact si elles ont été récemment assimilées.
  - ❖ Le médecin doit insister sur des informations susceptibles d'interpeller les agents. Il pourra par exemple souligner le fait qu'il n'existe pas de durée minimale pouvant causer une contamination, que l'agent est dans une situation à risque pour sa santé et que s'il n'est pas observant il fait courir un risque à ses proches, à ses enfants, et également mettre en avant la possibilité de reconnaissance en tant que MP ou MCP pour le Régime général, ou de MCS pour la fonction publique.

## 5. Conclusion :

L'étude des enquêtes réalisées en milieu professionnel révèle une proportion importante et croissante de cas contact non observant (excepté chez les sujets ayant développé une ITL) à mesure que l'on s'éloigne de la consultation initiale, ainsi qu'un faible rendement en termes de diagnostic de TM et d'ITL.

Certains cas non dépistés, et surtout non traités, pourraient développer une ITL ou une TM et devenir à leur tour des cas index potentiels sur leur lieu de travail.

Ce défaut d'observance résulte de l'association de trois facteurs : l'absence d'obligation réglementaire à participer à une enquête de dépistage, un suivi long et contraignant et une faible prise de conscience du risque, elle-même liée à un défaut d'information.

Ne pouvant agir que sur le dernier de ces trois facteurs, le médecin du travail doit être en mesure de délivrer une information de qualité afin d'accroître la sensibilisation aux risques chez les travailleurs, et ainsi améliorer l'observance des suivis et réduire le risque de transmission de la tuberculose dans ce milieu.

## Bibliographie :

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA J Am Med Assoc. 1999 Aug 18;282(7):677–86.
2. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport 2013 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde [Internet]. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/fr/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/fr/)
3. Antoine D, Belghiti F, Guthmann JP, Campese C, Lévy-Bruhl D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2012. Bull Epidémiol Hebd. 2014 Juin;(20):352–9.
4. Antoine D, Che D. Épidémiologie de la tuberculose en France: bilan des cas déclarés en 2008. Bull Epidémiol Hebd. 2010;27–8.
5. Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2010. Bull Epidémiologique Hebd InVS. 2012 Juin;(24-25):285–7.
6. Avis relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma. Haut Cons Santé Publique. 2011 juillet;6.
7. Cain KP, Benoit SR, Winston CA, Mac Kenzie WR. Tuberculosis among foreign-born persons in the united states. JAMA. 2008 Jul 23;300(4):405–12.
8. Taux de déclaration de tuberculose maladie par département (taux pour 100 000), France entière, 2002-2012 [Internet]. InVS Institut de Veille Sanitaire. 2014. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques>
9. Mycobacterium Tuberculosis- Agent de la Tuberculose [Internet]. INRS; 2013 [cited 2014 Aug 27]. Available from: [http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCTUBERCULOSE?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCTUBERCULOSE?OpenDocument)
10. Mallet H-P, Abiteboul D, Blanc-Jouvan F, Carbonne A, Che D, De Piccioto C, et al. Enquête autour d'un cas de tuberculose (2006). Recomm Prat Groupe Trav Cons Supér D'Hygiène Publique Fr. 2006;3:85.
11. Fraisse P. Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, sujets immunodéprimés ou amenés à l'être). Rev Mal Respir. 2012;29(2):277–318.
12. Fraisse P. Traitement des infections tuberculeuses latentes. Rev Mal Respir. 2012;29(4):579–600.
13. Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, Section des Maladies Transmissibles. Avis relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents. Ministère de la Santé et des Solidarités, Direction Générale de la Santé; 2007 Mar p. 7.

14. Abiteboul D, Antoine D, Antoun F, Tattevin P, Fraisse P, Comolet T. Enquête autour d'un cas de tuberculose (2013). *Recomm Prat Groupe Travail Haut Cons Santé Publique*. 2013 Oct 25;93.
15. Comolet T. Rapport d'activité et de performance concernant la tuberculose. Journée nationale d'information et d'échanges sur la tuberculose.; 2013 Avril; Paris.
16. Langenskiold E, Herrmann FR, Luong BL, Rochat T, Janssens J-P. Contact tracing for tuberculosis and treatment for latent infection in a low incidence country. *Swiss Med Wkly*. 2008 Feb 9;138(5-6):78–84.
17. Horsburgh CR, Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch-Moverman Y, et al. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest*. 2010 Feb;137(2):401–9.
18. Rivest P, Street M-C, Allard R. Completion rates of treatment for latent tuberculosis infection in Quebec, Canada from 2006 to 2010. *Can J Public Health Rev Can Santé Publique*. 2013 Jun;104(3):e235–9.
19. Reichler MR, Reves R, Bur S, Thompson V, Mangura BT, Ford J, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA J Am Med Assoc*. 2002 Feb 27;287(8):991–5.
20. Driver CR, Balcewicz-Sablinska MK, Kim Z, Scholten J, Munsiff SS. Contact investigations in congregate settings, New York City. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2003 Dec;7(12 Suppl 3):S432–8.
21. Jereb J, Etkind SC, Joglar OT, Moore M, Taylor Z. Tuberculosis contact investigations: outcomes in selected areas of the United States, 1999. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2003 Dec;7(12 Suppl 3):S384–90.
22. Reichler MR, Reves R, Bur S, Ford J, Thompson V, Mangura B, et al. Treatment of latent tuberculosis infection in contacts of new tuberculosis cases in the United States. *South Med J*. 2002 Apr;95(4):414–20.
23. Anger HA, Proops D, Harris TG, Li J, Kreiswirth BN, Shashkina E, et al. Active case finding and prevention of tuberculosis among a cohort of contacts exposed to infectious tuberculosis cases in New York City. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 May;54(9):1287–95.
24. Smith BM, Schwartzman K, Bartlett G, Menzies D. Adverse events associated with treatment of latent tuberculosis in the general population. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2011 Feb 22;183(3):E173–9.
25. Article L4622-3. Code du travail.
26. Lee SS-J, Liu Y-C, Huang T-S, Chen Y-S, Tsai H-C, Wann S-R, et al. Comparison of the interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test for contact investigation of tuberculosis in BCG-vaccinated health care workers. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(5):373–80.

27. Nania JJ, Skinner J, Wilkerson K, Warkentin JV, Thayer V, Swift M, et al. Exposure to pulmonary tuberculosis in a neonatal intensive care unit: unique aspects of contact investigation and management of hospitalized neonates. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 2007 Jun;28(6):661–5.
28. Kazama H, Nigorikawa H, Kashiwa M, Miyokawa S, Tanaka M, Ichioka M, et al. [Contact investigation using QuantiFERON-TB Gold test to evaluate TB exposure in 61 subjects in a hospital setting--(2) Change in QuantiFERON response during one year after exposure]. *Kekkaku*. 2013 Apr;88(4):411–6.
29. Ringshausen FC, Schlösser S, Nienhaus A, Schablon A, Schultze-Werninghaus G, Rohde G. In-hospital contact investigation among health care workers after exposure to smear-negative tuberculosis. *J Occup Med Toxicol Lond Engl*. 2009;4:11.
30. Gulati M, Liss DJ, Sparer JA, Slade MD, Holt EW, Rabinowitz PM. Risk factors for tuberculin skin test positivity in an industrial workforce results of a contact investigation. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med*. 2005 Nov;47(11):1190–9.
31. Bagherirad M, Trevan P, Globan M, Tay E, Stephens N, Athan E. Transmission of tuberculosis infection in a commercial office. *Med J Aust*. 2014 Feb 17;200(3):177–9.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Workplace-based investigation of contacts of a patient with highly infectious tuberculosis--Maryland, District of Columbia, and Virginia, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008 Feb 1;57(4):94–8.
33. Davidow AL, Mangura BT, Wolman MS, Bur S, Reves R, Thompson V, et al. Workplace contact investigations in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 Dec 1;7(12):S446–52.
34. Ohno H, Ikegami Y, Kishida K, Yamamoto Y, Ikeda N, Taniguchi T, et al. A contact investigation of the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a nurse working in a newborn nursery and maternity ward. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2008 Feb;14(1):66–71.
35. Collège des Enseignants de Pneumologie. *Pneumologie. Référentiel national de préparation de l'ECN*. S-Editions; 2013. 388 p.
36. Haut Conseil de la Santé Publique. *Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. Hygiènes*. 2010 Sep 15;18(4):175.
37. InVS. Comment signaler et notifier la tuberculose ? / Tuberculose / Maladies à déclaration obligatoire / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. 2011 [cited 2014 Aug 28]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Tuberculose/Comment-signaler-et-notifier-la-tuberculose>
38. Article L3113-1. Code de la santé publique.
39. Article R3113-1. Code de la santé publique.

40. Article R3113-2. Code de la santé publique.
41. Article R3113-5. Code de la santé publique.
42. Article D3113-6. Code de la santé publique.
43. Article D3113-7. Code de la santé publique.
44. Article R3113-3 Modifié par Décret n°2010-344 du 31 mars 2010 - art. 86. Code de la santé publique.
45. Article R3113-4 Modifié par Décret n°2010-344 du 31 mars 2010 - art. 86. Code de la santé publique.
46. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Avis relatif à la déclaration obligatoire des issues de traitement dans la tuberculose maladie. Ministère de la Santé et des Solidarités, Direction Générale de la Santé; 2006 Mai.
47. Document d'information concernant les modifications de 2007 de la déclaration obligatoire de la tuberculose. InVS; 2012 Mar p. 13.
48. Dara M, Kremer K, van der Werf MJ, Ködmön C, Zucs P. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013. World Health Organization & European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 p. 228.
49. Lévy-Bruhl D, Mallet H-P, Strady C, Larnaudie S. [Comparison of various tuberculosis screening strategies based on tuberculin testing in schoolchildren in Paris]. Rev Dépidémiologie Santé Publique. 2008 Aug;56(4):253–9.
50. F. Rey CS. Estimation du risque annuel d'infection tuberculeuse dans les Bouches-du-Rhône chez les enfants vaccinés par le BCG. Rev Mal Respir - REV MAL RESPIR. 2006;23:41–41.
51. Abiteboul D, Antoine D, Antoun F, Che D. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma. Recomm Prat Groupe Trav Cons Supér D'Hygiène Publique Fr. 2011 Juillet;46.
52. Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques.
53. Article R3112-1. Code de la santé publique.
54. Article R3112-2. Code de la santé publique.
55. Décret n°2002-194 du 11 février 2002 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier. 2002-194 février, 2002.
56. BCG et tests tuberculiques en France. InVS;
57. Circulaire DGS/SD5C n° 2004-373 du 11 octobre 2004 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG, et à la pratique des tests tuberculiques.

58. De Keyser E, De Keyser F, De Baets F. Tuberculin skin test versus interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis infection. *Acta Clin Belg*. 2014 Jul 14;1551214Z00000000043.
59. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, quantiferon-tb-gold in tube assay, and t-spot.tb test in contact investigations for tuberculosis. *Chest*. 2009 Apr 1;135(4):1010–8.
60. Andersen P, Munk M, Pollock J, Doherty T. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *The Lancet*. 2000 Sep;356(9235):1099–104.
61. Kang Y, Lee H, Yoon H, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon  $\gamma$  assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA*. 2005 Jun 8;293(22):2756–61.
62. Rose DDN, Schechter CB, Adler JJ. Interpretation of the tuberculin skin test. *J Gen Intern Med*. 1995 Nov 1;10(11):635–42.
63. Mazurek GH, Jereb JA, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro KG, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States, 2010 [Internet]. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2010 [cited 2014 Aug 29]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmWr/preview/mmwrhtml/rr5905a1.htm>
64. Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, Sekiya Y, Uchimura K. Use of the QuantiFERON®-TB Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Jul 1;14(7):819–27.
65. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010 Oct 1;36(4):925–49.
66. Pitman R, Jarman B, Coker R. Tuberculosis transmission and the impact of intervention on the incidence of infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002 Jun 1;6(6):485–91.
67. Hill AN, Becerra JE, Castro KG. Modelling tuberculosis trends in the USA. *Epidemiol Infect*. 2012;140(10):1862–72.
68. Naudin F, Briend-Godet V, Chevallier J, Biron C, Cellerin L, Magnan A, et al. Traitement des infections tuberculeuses latentes (ITL) au Centre de Lutte Anti Tuberculeuse du CHU de Nantes : évaluation de l'observance et de la tolérance. /data/revues/07618425/00260HS1/27\_2/ [Internet]. 2008 Dec 17 [cited 2014 Aug 26]; Available from: <https://masson.fr/article/196573>
69. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada [Review article]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Nov 1;12(11):1235–54.

70. Rennie TW, Bothamley GH, Engova D, Bates IP. Patient choice promotes adherence in preventive treatment for latent tuberculosis. *Eur Respir J*. 2007 Oct 1;30(4):728–35.
71. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr 1;161(supplement\_3):S221–47.
72. Dash LA, Comstock GW, Flynn JP. Isoniazid preventive therapy: Retrospect and prospect. *Am Rev Respir Dis*. 1980 Jun;121(6):1039–44.
73. Lardizabal A, Passannante M, Kojakali F, Hayden C, Reichman LB. Enhancement of treatment completion for latent tuberculosis infection with 4 months of rifampin\*. *Chest*. 2006 Dec 1;130(6):1712–7.
74. Direction Générale de la Santé. Comité Technique de Vaccination. Guide des vaccinations édition 2012. Principes et bases immunologiques de la vaccination. INPES; 2012.
75. Bonah C, Menut P. La longue marche d'un vétéran. Dossier BCG. *La Recherche*. 2002 Sep;(356):70–3.
76. Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R. 3112-2 et R. 3112-4 du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 2004-635 juin, 2004.
77. Circulaire n° DGS/RI1/ 2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et des adolescents.),.
78. Article L3112-1. Code de la santé publique.
79. Groupe de travail du Comité Technique des Vaccinations. Pertinence du maintien de l'obligation de vaccination par le BCG des professionnels listés aux articles L3112-1, R.3112-1 C et R.3112-2 du Code de la santé publique. Haut Conseil de la Santé Publique; 2010 Mar.
80. Hesseling AC, Cotton MF, von Reyn CF, Graham SM, Gie RP, Hussey GD. Prise de position de consensus au sujet des recommandations révisées de l'Organisation Mondiale de la Santé sur la vaccination par le BCG des nouveau-nés infectés par le VIH. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(12):1376–9.
81. 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. *The Lancet*. 2006 Apr;367(9517):1173–80.
82. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993 Dec;22(6):1154–8.
83. Rieder HL. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*; 2002. 251 p.



84. 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 Mar 2;271(9):698–702.
85. (Inserm) I national de la santé et de la recherche médicale. Tuberculose : Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie [Internet]. Les éditions Inserm; 2004 [cited 2014 Aug 26]. 281 p. Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/151>
86. McShane H, Pathan AA, Sander CR, Keating SM, Gilbert SC, Huygen K, et al. Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing antigen 85A boosts BCG-primed and naturally acquired antimycobacterial immunity in humans. *Nat Med*. 2004 Nov;10(11):1240–4.
87. Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1290–5.
88. Hart PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Br Med J*. 1977 Jul 30;2(6082):293–5.
89. Guérin N. La vaccination par le BCG en France. Historique et évolution jusqu'à la suspension de l'obligation vaccinale [Internet]. 2007. pp. 6-8 p. Available from: [http://ireps-ors-paysdelaloire.centredoc.fr/opac/index.php?lvl=notice\\_display&id=4692](http://ireps-ors-paysdelaloire.centredoc.fr/opac/index.php?lvl=notice_display&id=4692)
90. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, Quast U, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1988 Jun;63(2):47–59.
91. L'organisation de la lutte antituberculeuse en France [Internet]. Le site santé du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. 2009 [cited 2014 Aug 26]. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/l-organisation-de-la-lutte-antituberculeuse-en-france.html>
92. Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose. Programme de lutte contre la tuberculose en France 2007-2009. 2007.
93. Circulaire interministérielle DGS/SD5A/SD5C/SD6A/ DGCL no 2005-342 du 18 juillet 2005 relative à la mise en oeuvre de la recentralisation des activités de dépistage du cancer, de vaccination, de lutte contre la tuberculose, la lèpre et les infections sexuellement transmissibles et aux orientations pour la négociation des conventions permettant l'exercice de ces activités par les départements.
94. Arrêté du 11 décembre 2012 modifiant l'arrêté du 1er décembre 2010 fixant le contenu du rapport d'activité et de performance en application des articles D. 3111-25, D. 3112-9 et D. 3121-41 du code de la santé publique.
95. Sloot R, Schim van der Loeff MF, Kouw PM, Borgdorff MW. Yield of tuberculosis contact investigations in Amsterdam: opportunities for improvement. *Eur Respir J*. 2014 Jul 25;

96. Mulder C, van Deutekom H, Huisman EM, Meijer-Veldman W, Erkens CGM, van Rest J, et al. Coverage and yield of tuberculosis contact investigations in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Dec 1;15(12):1630–7.
97. Aissa K, Madhi F, Ronsin N, Delarocque F, Lecuyer A, Decludt B, et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 May 1;177(9):1041–7.
98. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013 Jan 1;41(1):140–56.
99. Article R4624-10. Code du travail.
100. Article R4624-11. Code du travail.
101. Article R4624-12. Code du travail.
102. Article R4624-13. Code du travail.
103. Article R4624-14. Code du travail.
104. Article R4624-15. Code du travail.
105. Article R4624-16. Code du travail.
106. Article R4624-17. Code du travail.
107. Article R4624-18. Code du travail.
108. Article R4624-19. Code du travail.
109. Article R4624-20. Code du travail.
110. Article R4624-21. Code du travail.
111. Article R4624-22. Code du travail.
112. Article R4624-23. Code du travail.
113. Article R4624-24. Code du travail.
114. Article R4624-25. Code du travail.
115. Article R4624-26. Code du travail.
116. Article R4624-27. Code du travail.
117. Article R4624-28. Code du travail.

118. Article R4624-29. Code du travail.
119. Article R4624-30. Code du travail.
120. Article R4624-1. Code du travail.
121. Article R4624-2. Code du travail.
122. Article R4624-3. Code du travail.
123. Article R4624-4. Code du travail.
124. Article R4623-1. Code du travail.
125. LOI n° 2011-867 du 20 juillet 2011 relative à l'organisation de la médecine du travail. 2011-867 juillet, 2011.
126. Décret n° 2014-798 du 11 juillet 2014 portant diverses dispositions relatives à la médecine du travail. 2014-798 juillet, 2014.
127. Article D4624-37. Code du travail.
128. Article D4624-41. Code du travail.
129. Article D4624-39. Code du travail.
130. Article L4611-3. Code du travail.
131. Article L4624-3. Code du travail.
132. Article D461-1. Code de la sécurité sociale.
133. Article L461-6. Code de la sécurité sociale.
134. Tattevin P, Carcelain G, Fournier A, Antoun F. Tuberculose et santé au travail. Gd Angle TC 142 Réf Santé Trav. 2012 Décembre;(132):15–31.
135. Balty I, Bayeux-Dunglas MC, Caron V, David C, Delépine A, Duquenne P, et al. Les risques biologiques en milieu professionnel. INRS; 2014.
136. Article R3112-3. Code de la santé publique.
137. Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2007 Jun;11(6):593–605.
138. Seidler A, Nienhaus A, Diel R. Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2005 Aug;72(4):431–46.

139. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Avis relatif à la revaccination par le BCG et aux modalités de surveillance des professionnels exposés à la tuberculose. 2002 Nov.
140. Fraisse P. Prévention de la tuberculose dans les lieux de soins. *Rev Mal Resp.* 2005;(22):431–47.
141. Article R4626-23. Code du Travail.
142. Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax.* 2012 Jan;67(1):62–70.
143. Joloba ML, Johnson JL, Namale A, Morrissey A, Assegghai AE, Mugerwa RD, et al. Quantitative sputum bacillary load during rifampin-containing short course chemotherapy in human immunodeficiency virus-infected and non-infected adults with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2000 Jun;4(6):528–36.
144. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, Kim T, Rochester DF. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pretreatment and positive smears post-treatment. *Am Rev Respir Dis.* 1984 Feb;129(2):264–8.
145. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet.* 1999 Feb 6;353(9151):444–9.
146. Hernández-Garduño E, Cook V, Kunimoto D, Elwood RK, Black WA, FitzGerald JM. Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax.* 2004 Apr;59(4):286–90.
147. Castel O, BURUCOA C, ANTONIOTTI B, UNDERNER M, CLEMENT F, PATTE F, et al. Analyse d'une épidémie de tuberculose en 1992 dans le service de pneumo-phtisiologie du CHU de Poitiers. *FR;* 1994.
148. Kantor HS, Poblete R, Pusateri SL. Nosocomial transmission of tuberculosis from unsuspected disease. *Am J Med.* 1988 May;84(5):833–8.
149. Insee. Population des Alpes-Maritimes.

## Annexes:

### Annexe n°1 : Comparaisons entre les recommandations de 2006 et de 2013:

<b>2006</b>	<b>2013</b>
Signalement au CLAT et à la DDASS	Signalement au CLAT et à l'ARS
Contagiosité du cas index : Toux	Contagiosité du cas index : Toux fréquente supérieure à 3 semaines
Temps de contact : 8 h dans une bulle de 2 mètres quel que soit le statut ED du cas index	Précision du temps de contact à prendre en compte : -8 h si ED positif -40 h si ED négatif et Culture positive -1 h en milieu de soins Limitation du périmètre d'enquête en milieu amical et professionnel
Dépistage systématique des ITL	Précisions sur quand ne pas dépister ou quand arrêter le dépistage
Traitement systématique des ITL	Facteurs témoignant d'une infection récente/ancienne
Dépistage d'une TM par radiographie	Dépistage d'une TM par radiographie sauf cas particuliers
Dépistage de l'ITL en deux temps, à T0 puis à 3 mois par IDR et radiographie thoracique (2 visites pour chaque temps)	Dépistage de l'ITL en un seul temps, à au moins 8 semaines du dernier contact par IDR/IGRA
Radiographie thoracique à 12-18 mois	Arrêt du suivi si test négatif ou si ITL traitée. Suivi 12-24 mois uniquement si test positif et pas de traitement
	Classification des risques et définition des priorités
	Procédure de prise en charge des contacts de cas MDR

## Annexe n°2 : Tableau n°40 du Régime Général :

Régime général Tableau 40

### Maladies dues aux bacilles tuberculeux et à certaines mycobactéries atypiques (*Mycobacterium avium/intracellulare*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*)

Date de création : décret du 26 décembre 1957

Dernière mise à jour : Décret du 26 juillet 1999

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
<p><b>-A-</b></p> <p>Affections dues à <i>Mycobacterium bovis</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tuberculose cutanée ou sous-cutanée ;</li> <li>- tuberculose ganglionnaire ;</li> <li>- synovite, ostéo-arthrite ;</li> <li>- autres localisations.</li> </ul> <p>A défaut de preuves bactériologiques, le diagnostic devra s'appuyer sur des examens anatomo-pathologiques ou d'imagerie, ou à défaut, par traitement d'épreuve spécifique.</p>	<p>6 mois</p> <p>6 mois</p> <p>1 an</p> <p>6 mois</p>	<p><b>-A-</b></p> <p>Travaux exposant au contact d'animaux susceptibles d'être porteurs de bacilles bovins ou exécutés dans des installations où ont séjourné de tels animaux.</p> <p>Travaux exécutés dans les abattoirs, les boucheries, les charcuteries, les triperies ou boyauderies, les entreprises d'équarrissage.</p> <p>Manipulation ou traitement du sang, des glandes, des os, des cornes, des cuirs verts.</p> <p>Soins vétérinaires.</p> <p>Travaux de laboratoire de biologie.</p>
<p><b>-B-</b></p> <p>Affections dues à <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Mycobacterium bovis</i>, <i>Mycobacterium africanum</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- primo-infection ;</li> <li>- tuberculose pulmonaire ou pleurale ;</li> <li>- tuberculose extra thoracique.</li> </ul> <p>La primo-infection sera attestée par l'évolution des tests tuberculitiques. L'étiologie des autres pathologies devra s'appuyer, à défaut de preuves bactériologiques, sur des examens anatomo-pathologiques ou d'imagerie, ou à défaut, par traitement d'épreuve spécifique.</p>	<p>6 mois</p>	<p><b>-B-</b></p> <p>Travaux de laboratoire de bactériologie.</p> <p>Travaux effectués par le personnel de soins et assimilé, de laboratoire, d'entretien, de service ou des services sociaux, mettant le personnel au contact de produits contaminés ou de malades dont les examens bactériologiques ont été positifs.</p>
<p><b>-C-</b></p> <p>Infections dues à <i>Mycobacterium avium intracellulare</i>, <i>Mycobacterium kansasii</i>, <i>Mycobacterium xenopi</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pneumopathies chroniques dont l'étiologie doit être confirmée par des examens bactériologiques.</li> </ul>	<p>6 mois</p>	<p><b>-C-</b></p> <p>Travaux de laboratoire de bactériologie.</p> <p>Travaux effectués par le personnel de soins et assimilé, de laboratoire, d'entretien, de service ou des services sociaux, mettant le personnel au contact de produits contaminés ou de malades dont les examens bactériologiques ont été positifs</p>
<p><b>-D-</b></p> <p>Affections cutanées dues à <i>Mycobacterium marinum</i> et <i>fortuitum</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infection cutanée granulomateuse ulcéreuse prolongée dont l'étiologie doit être confirmée par des examens bactériologiques.</li> </ul>	<p>30 jours</p>	<p><b>-D-</b></p> <p>Travaux en milieu aquatique mettant en contact avec des eaux contaminées.</p> <p>Travaux d'entretien des piscines et aquarium</p>

### Annexe n°3 : Classification des agents biologiques :

Les agents biologiques sont classés en quatre groupes en fonction de l'importance du risque d'infection qu'ils présentent

- Le groupe 1 comprend les agents biologiques non susceptibles de provoquer une maladie chez l'homme, ni de constituer un danger pour les travailleurs.
- Le groupe 2 comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs ; leur propagation dans la collectivité est peu probable ; il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace. (Exemples : *Corynebacterium Diphtheriae*, *Clostridium Tetani*, Virus poliomyélitique, Virus grippal (influenza), *Leptospira interrogans*.)
- Le groupe 3 comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs ; leur propagation dans la collectivité est possible, mais il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace. (Exemples : *M. Tuberculosis*, VHB, VHC, VIH, *Salmonella typhi*, Virus de la Rage).
- Le groupe 4 comprend les agents biologiques qui provoquent des maladies graves chez l'homme et constituent un danger sérieux pour les travailleurs ; le risque de leur propagation dans la collectivité est élevé ; il n'existe généralement ni prophylaxie ni traitement efficace. (Exemples : Virus Ebola, Virus de la variole)

#### **Annexe n°4: Liste des categories de postes de travail des cas contact inclus dans l'étude:**

- Agence d'intérim
- Bar/restauration
- Bureau/administration
- Centre commercial/commerce
- Enfance/éducation : crèches, écoles, collèges, lycées.
- Entreprise du bâtiment.
- Entreprise hygiène/propreté : sociétés d'entretien, d'assainissement, de décontamination.
- Loisirs : casinos, opéras, associations culturelles, médiathèques.
- Milieu de soins : cliniques.
- Milieu social/aide à la personne : CCAS, maisons de retraite, associations pour adultes handicapés.
- Services : service postal, service prévention incendie.
- Secteur industriel : sociétés de mobilier de cuisines et salles de bain, d'équipement électrique automobile, d'articles textile.
- Transport : aéroports.
- Université/études : bibliothèque universitaire.
- Vente à domicile



## Annexe n°5 : Profil des cas index (suite)

Colonne1	2006-2012	Seuil sigificativité
<b>Vaccination</b>		
Oui	2 (100,0%)	
Non	0 (0,0%)	
n manquant	70	
<b>ATCD tuberculose traitée</b>		
Oui	1 (1,52%)	$p<0,0001$
Non	65 (98,48%)	
n manquant	6	
<b>Centre déclarant</b>		
Centre Hospitalier	46 (64,79%)	$p<0,0001$
CLAT	1 (1,41%)	
Centre de Santé	6 (8,45%)	
Médecin Libéral	18 (25,35%)	
n manquant	1	
<b>Examen direct</b>		
Oui	51 (72,86%)	$p<0,0001$
Non	19 (27,14%)	
n manquant	2	
<b>Culture</b>		
Oui	27 (96,43%)	$p<0,0001$
Non	1 (3,57%)	
n manquant	44	
<b>Prélèvement</b>		
Crachats	19 (65,52%)	$p=0,0005$
Aspiration bronchique	8 (27,59%)	
Tubage gastrique	2 (6,90%)	
n manquant	43	
<b>Résistance Isoniazide</b>		
Oui	2 (25,0%)	$p=0,157$
Non	6 (75,0%)	
n manquant	64	
<b>Résistance Rifampicine</b>		
Oui	2 (22,22%)	$p=0,095$
Non	7 (77,78%)	
n manquant	63	
<b>Histologie écovatrice</b>		
Oui	2 (50,0%)	$p=1$
Non	2 (50,0%)	
n manquant	68	
<b>Traitement immunosuppresseur</b>		
Oui	3 (4,55%)	$p<0,0001$
Non	63 (95,45%)	
n manquant	6	
<b>Rech VIH</b>		
Oui	0	
Non	0	
n manquant	72	

## Annexe n°6: Profil des cas contact (suite):

n (%)		1730 (100,0%)	
	n manquant		
<b>Age</b>	Moyenne (écart-type)	40,3 (11,4)	
	Médiane (Q1-Q3)	40,6 (30,8-49,6)	
	n manquant	79	
<b>Sexe</b>	Homme	858 (49,88%)	<i>p</i> <0,9232
	Femme	862 (50,12%)	
	n manquant	10	
<b>Origine ethnique</b>	Afrique du nord	128 (7,4%)	<i>p</i> <0,0001
	Afrique sub-saharienne	26 (1,5%)	
	Asie	35 (2,02%)	
	Europe de l'est	57 (3,29%)	
	Europe occidentale	1463 (84,57%)	
	Moyen orient	21 (1,21%)	
	n manquant		
<b>Poste de travail occupé lors de la contamination</b>	Agences d'intérim	18 (1,06%)	<i>p</i> <0,0001
	Bars/Restauration	112 (6,6%)	
	Bureaux/Administration	152 (8,95%)	
	Centre commercial/Commerces	131 (7,71%)	
	Commissariat/Gendarmerie	35 (2,06%)	
	Enfance/Education	111 (6,54%)	
	Entreprises du bâtiment	78 (4,59%)	
	Entreprises d'hygiène et de propreté	31 (1,83%)	
	Hôtellerie	222 (13,07%)	
	Loisir	251 (14,78%)	
	Milieu de soins	51 (3,0%)	
	Milieu social et d'aide à la personne	66 (3,89%)	
	Services	173 (10,19%)	
	Secteur industriel	73 (4,33%)	
	Sociétés de transport	141 (8,3%)	
	Universités/Etudes	31 (1,83%)	
	Vente à domicile	22 (1,3%)	
	n manquant	32	
<b>Ville de contamination/Lieu d'exercice</b>	Nice	866 (52,84%)	<i>p</i> <0,0001
	Hors Nice	734 (44,78%)	
	"Intérim"	17 (1,04%)	
	"Vente à domicile"	22 (1,34%)	
	n manquant	91	
<b>Profession à caractère social ou sanitaire</b>	Oui	117 (6,89%)	<i>p</i> <0,0001
	Non	1581 (93,11%)	
	n manquant	32	
<b>Poste de travail avec contact public/usagers</b>	Oui	1307 (76,97%)	<i>p</i> <0,0001
	Non	373 (21,97%)	
	"Intérim"	18 (1,06%)	
	n manquant	32	
<b>Groupe "cas index"</b>	1	99 (5,72%)	<i>p</i> <0,0001
	2	322 (18,61%)	
	3	233 (13,47%)	
	4	136 (7,86%)	
	5	177 (10,23%)	
	6	763 (44,10%)	

## Annexe n°7: Suivi des cas contact aux 3 étapes de l'enquête

	1ère consultation	<i>p</i>	2ème consultation	<i>p</i>	3ème consultation	<i>p</i>
<b>Consultations à faire</b>						
Non	0 (0,0%)		30 (1,76%)	<i>p</i> <0,0001	236 (15,79%)	<i>p</i> <0,0001
Oui	1730 (100%)		1700 (98,24%)		1494 (84,21%)	
<b>Consultations faites</b>						
Non	106 (6,13%)	<i>p</i> <0,0001	556 (32,71%)	<i>p</i> <0,0001	1084 (72,56%)	<i>p</i> <0,0001
Oui	1624 (93,87%)		1144 (67,29%)		410 (27,44%)	
<b>Arrêt du suivi</b>						
Non	1700 (98,24%)	<i>p</i> <0,0001	1494 (87,88%)	<i>p</i> <0,0001	1239 (82,93%)	<i>p</i> <0,0001
Oui	30 (1,76%)		206 (12,12%)		255 (17,07%)	
<b>Radiographies à faire</b>						
Non	0 (0,0%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)	
Oui	1730 (100,0%)		1700 (100,0%)		1494 (100%)	
<b>Radiographies faites</b>						
Non	234 (13,53%)	<i>p</i> <0,0001	713 (41,94%)	<i>p</i> <0,0001	1090 (72,96%)	<i>p</i> <0,0001
Oui	1496 (86,47%)		987 (58,06%)		404 (27,04%)	
<b>Résultats radiographie</b>						
Pas d'image suspecte	1468 (98,13%)		971 (98,38%)		397 (98,26%)	
Image suspecte	23 (1,54%)	<i>p</i> <0,0001	13 (1,32%)	<i>p</i> <0,0001	4 (0,99%)	<i>p</i> <0,0001
Séquelle tuberculose	5 (0,33%)		2 (0,2%)		1 (0,25%)	
Non lue			1 (0,1%)		2 (0,50%)	
n manquant	234		713		1090	
<b>IDR à faire</b>						
Non	20 (1,16%)	<i>p</i> <0,0001	206 (12,12%)	<i>p</i> <0,0001	1472 (98,53%)	<i>p</i> <0,0001
Oui	1710 (98,84%)		1494 (87,88%)		22 (1,47%)	
<b>IDR faites</b>						
Non	167 (9,77%)	<i>p</i> <0,0001	652 (43,64%)	<i>p</i> =0,69	1 (4,54%)	<i>p</i> <0,0001
Oui	1543 (90,23%)		842 (56,36%)		21 (95,46%)	
<b>IDR résultats</b>						
Non lue	24 (1,56%)		27 (3,21%)		1 (4,76%)	
Positive	1027 (66,56%)	<i>p</i> <0,0001	455 (54,1%)	<i>p</i> <0,0001	6 (28,57%)	<i>p</i> =0,0021
Négative	492 (31,89%)		359 (42,69%)		14 (66,67%)	
n manquant	187		858		1473	
<b>IDR positifs classes</b>						
Classe 1	303 (29,5%)		151 (33,26%)		7 (50,0%)	
Classe 2	453 (44,11%)	<i>p</i> <0,0001	218 (48,02%)	<i>p</i> <0,0001	5 (35,71%)	<i>p</i> =0,25
Classe 3	271 (26,39%)		88 (18,72%)		2 (14,29%)	
n manquant	703				1480	
<b>IGRA à faire</b>						
Non	1728 (99,88%)	<i>p</i> <0,0001	1495 (87,94%)	<i>p</i> <0,0001	1485 (99,4%)	<i>p</i> <0,0001
Oui	2 (0,12%)		205 (12,06%)		9 (0,6%)	
n manquant	0		0			
<b>IGRA faits</b>						
Non	0 (0,0%)	<i>p</i> <0,0001	11 (5,37%)	<i>p</i> <0,0001	3 (33,33%)	<i>p</i> <0,0001
Oui	2 (100,0%)		194 (94,63%)		6 (66,66%)	
n manquant	0					
<b>IGRA résultats</b>						
Négatif	1 (50,0%)		146 (75,26%)		6 (100,0%)	
Positif	1 (50,0%)	<i>p</i> =1	47 (24,23%)	<i>p</i> <0,0001	0 (0,0%)	
Indéterminé	0 (0,0%)		1 (0,52%)		0 (0,0%)	
n manquant	1728		1506		1488	
<b>Diagnostic ITL</b>						
Non	1677 (96,94%)	<i>p</i> <0,0001	1634 (96,12%)	<i>p</i> <0,0001	1494 (100%)	
Oui	53 (3,06%)		66 (3,88%)		0 (0,0%)	
<b>Diagnostic TM</b>						
Non	1729 (99,94%)	<i>p</i> <0,0001	1700 (100%)		1494 (100%)	
Oui	1 (0,06%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)	

## Annexe n°8: Facteurs de risque et facteurs protecteurs probables

		Odds ratio (IC 95%)	Significativité
<b>Poste de travail occupé lors de la contamination</b>	Référence = "Service"		
	Agence d'intérim	1,28 (0,047-3,52)	<i>p</i> =0,627
	Bar/Restauration	1,96 (1,146-3,336)	<i>p</i> =0,014
	Bureau/Administration	1,064 (0,0664-1,707)	<i>p</i> =0,795
	Centre commercial/Commerce	0,872 (0,531-1,433)	<i>p</i> =0,589
	Commissariat/Gendarmerie	>999,999 (<0,001->999,999)	<i>p</i> =0,967
	Enfance/Education	3,717 (2,049-6,742)	<i>p</i> <0,0001
	Entreprise du bâtiment	1,459 (0,818-2,601)	<i>p</i> =0,201
	Entreprise d'hygiène et de propreté	1,131 (0,512-2,50)	<i>p</i> =0,761
	Hôtellerie	2,091 (1,321-3,309)	<i>p</i> =0,002
	Loisirs	3,204 (2,015-5,093)	<i>p</i> <0,0001
	Milieu de soins	3,812 (1,714-8,477)	<i>p</i> =0,001
	Milieu social et d'aide à la personne	11,845 (4,059-34,566)	<i>p</i> <0,0001
	Secteur industriel	0,145 (0,070-0,30)	<i>p</i> <0,0001
	Société de transport	0,852 (0,528-1,376)	<i>p</i> =0,513
	Universités/Etudes	2,349 (0,978-5,640)	<i>p</i> =0,056
	Vente à domicile	2,777 (0,966-7,983)	<i>p</i> =0,058
	Services	1	
<b>Poste de travail avec contact public/usagers</b>	Référence = "Non"		
	Interim	1,600 (0,606-4,227)	<i>p</i> =0,343
	Oui	2,446 (1,913-3,127)	<i>p</i> <0,0001
	Non	1	
<b>Profession à caractère social ou sanitaire</b>	Référence = "Non"		
	Oui	4,228 (2,350-7,606)	<i>p</i> <0,0001
	Non	1	
<b>Ville de contamination/Lieu d'exercice</b>	Référence = "Nice"		
	hors nice	0,825 (0,670-1,016)	<i>p</i> =0,0701
	intérim	0,862 (0,315-2,354)	<i>p</i> =0,771
	Vente à domicile	1,597 (0,583-4,371)	<i>p</i> =0,362
	nice	1	
<b>Origine ethnique</b>	Référence = "Europe Occidentale"		
	Afrique du Nord	0,893 (0,607-1,314)	<i>p</i> =0,566
	Afrique Sub-Saharienne	0,896 (0,393-2,0442)	<i>p</i> =0,793
	Asie	0,638 (0,321-1,267)	<i>p</i> =0,199
	Europe de l'Est	1,678 (0,872-3,230)	<i>p</i> =0,121
	Moyen Orient	0,504 (0,208-1,219)	<i>p</i> =0,128
	Europe Occidentale	1	
<b>Sexe</b>	Référence = "Masculin"		
	Féminin	1,162 (0,946-1,427)	<i>p</i> =0,151
	Masculin	1	
<b>Groupe "cas index"</b>	Référence = "Groupe 1"		
	Groupe 1	1	
	Groupe 2	2,201 (1,347-3,597)	<i>p</i> =0,0016
	Groupe 3	2,002 (1,203-3,333)	<i>p</i> =0,0076
	Groupe 4	8,390 (3,561-19,770)	<i>p</i> <0,0001
	Groupe 5	4,097 (2,338-7,180)	<i>p</i> <0,0001
	Groupe 6	2,132 (1,347-3,374)	<i>p</i> =0,0012
<b>Cas ayant développé une ITL</b>	Référence = "Oui"		
	Oui	1	
	Non	12,268 (7,326-20,546)	<i>p</i> <0,0001

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

**Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

**Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.**

**Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.**

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

**Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.**

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.**

**Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.**

**Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.**

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.**

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.**

**La tuberculose en milieu professionnel dans le département des Alpes-Maritimes de 2006 à 2012.  
Etudes des sujets contact identifiés en milieu professionnel autour d'un cas de tuberculose maladie Par  
Guillaume POULAIN**

**RESUME**

**Introduction :**

La tuberculose est un problème majeur de santé publique. Les enquêtes réalisées par les CLAT autour de cas de TM, représentent l'une des stratégies principales de lutte contre la tuberculose dans les pays à faible incidence. Cependant, ces enquêtes ont un faible rendement concernant le nombre d'ITL et de TM diagnostiquées, et la proportion de « perdus de vue » parmi les cas contacts est importante. Le suivi des enquêtes en milieu professionnel fait partie des missions du médecin du travail. L'objectif principal de note travail était d'étudier le suivi et l'observance des sujets contact identifiés lors d'enquêtes autour de cas de TM dans le département des Alpes-Maritimes de 2006 à 2012.

**Matériel et méthodes :**

Nous avons effectué un recueil rétrospectif des données préalablement réunies et centralisées par les CLAT des Alpes-Maritimes entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2012 dans le cadre d'enquêtes concernant les contacts ayant eu lieu entre professionnels.

**Résultats :**

Notre étude a inclus 72 cas index et 1730 cas contact. Les cas contact étaient originaires pour la plupart d'Europe occidentale (84,57%), ils n'exerçaient pas dans un milieu social ou sanitaire (93,11%), et leurs missions imposaient un contact avec le public ou des usagers (76,97%). Les 7 années d'enquêtes ont permis de dépister 119 ITL et une TM (respectivement 6,88% et 0,06% des cas contact identifiés). La proportion de sujets contact se présentant aux consultations de suivi diminuait à chaque nouvelle étape des enquêtes. Sur 1730 cas contact, 1115 (35,55%) ont bénéficié d'un suivi complet. Sur 119 cas ayant développé une ITL, 101 (84,87%) se sont présentés à toutes les consultations de suivi, et parmi les 95 pour lesquels un traitement était indiqué, 79 (83,16%) l'ont pris jusqu'à son terme.

**Discussion :**

Notre étude révèle une proportion importante et croissante de cas contact non observant (excepté chez les sujets ayant développé une ITL) à mesure que l'on s'éloigne de la consultation initiale, ainsi qu'un faible rendement en termes de diagnostic de TM et d'ITL. Certains cas non dépistés, pourraient développer une ITL ou une TM et devenir à leur tour des cas index potentiels sur leur lieu de travail. Ce défaut d'observance résulte de l'association de trois facteurs : l'absence d'obligation réglementaire à participer à une enquête de dépistage, un suivi long et contraignant et une faible prise de conscience du risque, elle-même liée à un défaut d'information. Ne pouvant agir que sur le dernier de ces trois facteurs, le médecin du travail doit être en mesure de délivrer une information de qualité afin d'accroître la sensibilisation aux risques chez les travailleurs, et ainsi améliorer l'observance des suivis et réduire le risque de transmission de la tuberculose dans ce milieu.

DIRECTRICE DE THESE: Docteur Carine REBOUILLAT-SAVY

JURY DE THESE:

Président: Mr le Professeur C-H. MARQUETTE  
Assesseurs: Mr le Professeur C. DESNUELLE  
Mme le Professeur M. FOURNIER-MEHOUAS  
Mme le Docteur M.D.M. CORCOSTEGUI  
Date des soutenance: 27 Octobre 2014