



**HAL**  
open science

# Dépistage et surveillance de l'infection tuberculeuse latente chez les jeunes migrants arrivés récemment en France

Camille Pioch

► **To cite this version:**

Camille Pioch. Dépistage et surveillance de l'infection tuberculeuse latente chez les jeunes migrants arrivés récemment en France. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02172283

**HAL Id: dumas-02172283**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02172283>**

Submitted on 4 Jul 2019

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°101

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Dépistage et surveillance de l'infection tuberculeuse latente chez  
les jeunes migrants arrivés récemment en France

Présentée et soutenue publiquement  
le 22 juin 2018

Par

***Camille PIOCH-CHAGUE***

Née le 24 février 1989 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Girard Thomas, PH

Jury :

M. Le Professeur Henri Partouche, PU ..... Président

M. Le Professeur Benoit Vivien, PU-PH

Mme Le Professeur Elisabeth Bouvet, PU-PH

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>5</b>
<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
<b>PREMIERE PARTIE .....</b>	<b>10</b>
<b>1. GENERALITES SUR L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (ITL).....</b>	<b>10</b>
1.1 DEFINITION DE L'ITL .....	10
1.2 UN PEU D'HISTOIRE, CONCEPT DU « DORMANT BACILLI » .....	10
1.3 PHYSIOPATHOLOGIE .....	11
<b>2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA TUBERCULOSE EN FRANCE .....</b>	<b>13</b>
2.1 TAUX DE DECLARATION DE TUBERCULOSE MALADIE EN FRANCE EN 2015.....	13
2.2 DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DES CAS DE TM EN FRANCE .....	13
2.3 CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES.....	14
2.3.1 AGE.....	14
2.3.2 SEXE .....	15
2.3.3 LIEU DE NAISSANCE.....	15
2.3.4 LIEU DE VIE.....	15
2.4 PARTICULARITES CHEZ LES MIGRANTS.....	16
2.4.1 ANCIENNETE D'ARRIVEE EN FRANCE .....	16
2.4.2 FACTEURS DE RISQUE SUPPLEMENTAIRES DE TUBERCULOSE .....	17
<b>3. DEPISTAGE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE.....</b>	<b>19</b>
3.1 ASPECT IMMUNOLOGIQUE.....	19
3.2 TESTS DE DEPISTAGE .....	19
3.2.1 L'INTRADERMOREACTION A LA TUBERCULINE (IDR) .....	20
3.2.2 TEST DE PRODUCTION D'INTERFERON GAMMA : TEST IGRA.....	21
3.2.3 AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE CES TESTS.....	22
3.3 STRATEGIE DE DEPISTAGE DE L'ITL EN FRANCE .....	24
3.3.1 MIGRANTS DE MOINS DE 15 ANS ORIGINAIRES DE PAYS A FORTE ENDEMIE DE TUBERCULOSE.	24
3.3.2 AVANT LA MISE SOUS TRAITEMENT PAR ANTI-TNF ALPHA .....	25
3.3.3 INFECTION PAR LE VIH .....	25
3.3.4 PROFESSIONNELS DE SANTE ET AUTRES PROFESSIONNELS EXPOSES .....	25
3.3.5 ENQUETE AUTOUR D'UN CAS.....	26
<b>4. TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE .....</b>	<b>27</b>
<b>5. EFFETS SECONDAIRES DES ANTITUBERCULEUX .....</b>	<b>29</b>
5.1 RIFAMPICINE.....	29
5.1.1 EFFETS INDESIRABLES HEPATIQUES .....	29
5.1.2 EFFETS INDESIRABLES DIGESTIFS.....	29
5.1.3 REACTIONS IMMUNOALLERGIQUES .....	30
5.1.4 REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE .....	30
5.1.5 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....	30
5.1.6 COLORATION ORANGEE .....	30
5.1.7 PHENOMENE D'ARTHUS .....	31
5.1.8 REACTIONS A COMPLEXE IMMUN .....	31
5.2 ISONIAZIDE .....	31

5.2.1	EFFETS INDESIRABLES HEPATIQUES .....	31
5.2.2	EFFETS INDESIRABLES DIGESTIFS.....	32
5.2.3	EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES .....	32
5.2.4	EFFETS INDESIRABLES CUTANES.....	32
5.2.5	EFFETS INDESIRABLES HEMATOLOGIQUES.....	33
5.2.6	SYNDROME LUPIQUE .....	33
5.2.7	SYNDROME « EPAULE – MAIN » .....	33
5.2.8	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....	33
5.2.9	AUTRES EFFETS INDESIRABLES .....	33
<b>6.</b>	<b>EVALUATION DES PRATIQUES EN FRANCE .....</b>	<b>34</b>

**DEUXIEME PARTIE..... 36**

<b>1.</b>	<b>PRESENTATION DE L'UNITE GUY MOQUET.....</b>	<b>36</b>
<b>2.</b>	<b>OBJECTIF DE L'ETUDE .....</b>	<b>37</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIELS ET METHODE .....</b>	<b>37</b>
3.1.	CARACTERISTIQUE DE L'ETUDE.....	37
3.2.	CRITERES D'INCLUSION .....	37
3.3.	DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	37
3.4.	MODALITES DE SUIVI.....	39
3.5.	DONNEES RECUEILLIES.....	39
3.6.	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	40
3.7.	ACCORD DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES (CPP).....	40
<b>4.</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>41</b>
4.1.	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS INCLUS.....	42
4.1.1.	AGE, SEXE ET ANCIENNETE D'ARRIVEE EN FRANCE .....	42
4.1.2.	LIEU DE NAISSANCE ET D'HABITATION DANS LE PAYS D'ORIGINE.....	43
4.1.3.	ANTECEDENTS DE TUBERCULOSE DANS L'ENTOURAGE.....	44
4.1.4.	SYMPTOMES ET EXAMEN CLINIQUE A L'INCLUSION.....	44
4.1.5.	VALEUR DU DOSAGE DU QUANTIFERON® .....	45
4.1.6.	RESULTATS DE L'IMAGERIE THORACIQUE.....	46
4.1.7.	DUREE DU SUIVI.....	47
4.1.8.	NOMBRE DE TUBERCULOSE MALADIE .....	47

**DISCUSSION ..... 48**

**CONCLUSION..... 54**

**BIBLIOGRAPHIE ..... 55**

**ANNEXE 1 : TABLEAU DECISIONNEL ..... 64**

**ANNEXE 2 : LETTRE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS..... 65**

**ANNEXE 3 : CAHIER DE PROTOCOLE N°1 ..... 66**

**ANNEXE 4 : CAHIER DE PROTOCOLE N°2 ..... 69**

***SERMENT D'HIPPOCRATE* ..... 83**

**RESUME ..... 84**

## Remerciements

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Girard,

Merci de m'avoir proposé ce sujet si passionnant et de m'avoir encouragé tout au long de ce travail.

A Monsieur le Professeur Partouche,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

A Madame le Professeur Bouvet,

Merci pour l'intérêt que vous avez immédiatement porté au sujet. Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Vivien,

Merci de m'avoir si gentiment et spontanément proposé de participer à ce jury. Je vous remercie sincèrement.

A ma mère Fabienne,

Sans ton soutien infailible et ton amour je n'aurai jamais pu réussir. Merci de m'avoir poussé et d'avoir été présente jusqu'au bout.

A mon mari Pierre,

Merci d'avoir relu avec attention ce travail, de m'avoir encouragé et rassuré à chaque étape de ce travail mais aussi de ma vie.

A mon père Bernard,

Merci de m'avoir donné le goût de la science et de la réussite. J'espère que tu seras aussi fier de moi que je le suis de toi.

A Thierry,

Merci encore titi de m'avoir supporté et soutenu toutes ces années. Ta gentillesse et ta patience m'ont permis d'évoluer (et de réviser) dans les meilleures conditions.

A Benjamin,

Petit frère, merci d'être là et d'être fier de moi (si, si, tu ne le dis pas mais je le ressens !!).

A Alice, ma cousine et témoin,

Même si la vie fait que nous sommes loin physiquement, tu es toujours présente dans mon cœur, tu es comme ma sœur. Merci pour tout ce que tu m'apportes.

A mes grands-parents,

Vous n'avez pas pu être là physiquement mais vous êtes présents par nos pensées.

A la famille David,

Merci pour tous ces bons moments passés, à l'île de ré et ailleurs.

Et oui, je vais enfin pouvoir vous accompagner au prochain séjour sous les tropiques.

A Nadette et Benoit,

Merci de nous avoir prêté votre maison pour les révisions et surtout, merci de m'avoir accueilli au sein de votre famille.

Merci aussi à Sophie, Claire, aux « valeurs ajoutés », Bastien et Julien, pour tous ces week-ends de déconnexion.

A Nico,

Merci pour toutes ces années, de la P1 à ce jour, tu as toujours été à mes côtés, tu m'as même trouvé un mari ! Tu es le meilleur ami que l'on puisse avoir.



A Victoria,

Ton amitié sans faille, ton soutien dans toutes les épreuves (pas uniquement scolaire !) et ta motivation m'ont permis d'avancer et toujours dans la bonne direction. Merci infiniment.

A Ingrid,

Je suis tellement heureuse de t'avoir rencontré et d'être ton amie depuis ces folles années de lycée. Tu as toujours été là pour moi, tu es une amie formidable. Merci.

A Laura, Aurore et Momo : sans vous les premières années de l'externat auraient été bien plus difficiles et bien moins drôles !! Je vous aime.

Et à tous les autres, merci d'avoir été là, merci pour tous les bons moments passés, et pour tous ceux qui restent à venir.

## **ABREVIATIONS**

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BK : Bacille de Koch

BEH : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

CFP : Culture filtrate Protein

CPP : Comité de Protection des Personnes

ESAT : Early Secreted Antigenic Target

IDR : Intra Dermo-Réaction

IGRA : Interferon Gamma Release Assays

ITL : Infection Tuberculeuse Latente

MT : Mycobacterium Tuberculosis

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

QF : QuantiFéron

RR : Risque Relatif

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

TM : Tuberculose Maladie

TNF : Tumor Necrosis Factor

UE : Union Européenne

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## INTRODUCTION

---

La tuberculose est un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale.

Actuellement l' Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'un tiers de la population mondiale est infectée par *Mycobacterium Tuberculosis (MT)* (1,2), soit 2 milliards de personnes, et que le risque de contracter une tuberculose maladie à partir d'une infection tuberculose latente est de 5 à 10% (2-4).

Des programmes de lutte contre la tuberculose ont été mis en place dans chaque pays, notamment dans l'Union Européenne (UE) et ont permis de réduire les taux de tuberculose de 50% durant les 20 dernières années (5-8).

Bien que les pays de l'Union Européenne s'engagent à atteindre l'objectif ambitieux fixé par l'OMS d'élimination de la tuberculose d'ici 2050, le taux de diminution de 4,3% par an au cours de la dernière décennie est insuffisant et il faudrait un déclin moyen de 18% par an pour atteindre cet objectif (5-9).

Pour cela, les stratégies de lutte antituberculeuse doivent être intensifiées, notamment en s'attaquant à l'un des principaux composants : la prise en charge de l'Infection Tuberculeuse Latente (ITL)(7,9,10).

Dans la plupart des pays à faible incidence de tuberculose (< 10 cas / 100 000 habitants), plus de la moitié des cas de tuberculose signalés concernent des migrants (8).

En effet, la population des personnes nées à l'étranger représente un nombre considérable et une proportion croissante des cas de tuberculose dans ces pays (11).

## PREMIERE PARTIE

---

### 1. Généralités sur l'Infection Tuberculeuse Latente (ITL)

#### 1.1 Définition de l'ITL

Selon l'OMS, l'ITL est « un état caractérisé par une réponse immunitaire persistante aux antigènes de *Mycobacterium Tuberculosis* acquis antérieurement, sans signe clinique d'une tuberculose active ».

L'ITL correspond à une infection par le *Mycobacterium Tuberculosis* (MT) sans signe clinique ni radiologique de la maladie.

Elle est donc définie par la détection d'une réponse immunitaire spécifique aux antigènes du complexe MT chez un sujet sain, c'est-à-dire ne présentant ni symptôme ni signe de tuberculose active (12).

Il s'agit d'un état non contagieux.

En revanche l'ITL peut entraîner une tuberculose maladie dans 5 à 10% des cas, la moitié des tuberculoses maladies se déclarant dans la première année qui suit la contamination, un quart se déclarant dans la 2ème année (13).

Il n'existe pas de test étalon pour affirmer ou infirmer une ITL, ce diagnostic est approché indirectement par des tests immunologiques mesurant la réactivité immunitaire à la provocation antigénique, qui sont l'Intra Dermo-Réaction à la tuberculine (IDR) ou les tests in vitro de sécrétion d'interféron gamma (*Interferon Gamma Release Assays : IGRA*).

#### 1.2 Un peu d'histoire, concept du « dormant bacilli »

Bien que la tuberculose soit l'une des maladies les plus anciennes, la tuberculose latente n'a été reconnue qu'à la fin du XIXe siècle, après la description de l'anatomopathologie de la tuberculose, de son évolution clinique, de l'analyse des premiers modèles animaux expérimentaux et du développement d'outils essentiels tels que le microscope.

Peu de temps après la découverte de l'agent causal de la tuberculose en 1882, Robert Koch créa le fluide de Koch, un extrait de glycérine de cultures pures de bacilles tuberculeux,

destiné à être utilisé comme vaccin vivant mais il s'est avéré être un agent préventif inefficace (14).

Le liquide de Koch, qui a pris le nom de tuberculine, s'est avéré plus tard un outil de diagnostic précieux pour la tuberculose active chez les bovins.

Dans les dernières années du XIXe siècle, des nécropsies de bovins réactifs sans tubercule actif ont montré qu'ils possédaient des foyers tuberculeux quiescents (15,16).

La description de Mantoux d'une nouvelle technique pour administrer la tuberculine en 1908, ainsi que l'amélioration de sa composition en 1934, ont rendu possible son utilisation comme méthode diagnostique humaine.

Les premiers essais qui ont testé la tuberculine chez des patients tuberculeux ont également montré des résultats positifs chez des témoins sains. C'est à ce moment que la notion de bactérie latente est apparue.

À des fins préventives, le XXe siècle a vu l'introduction de plusieurs vaccins réussie, donnant de grandes espérances quant à la découverte d'une préparation efficace contre la tuberculose. En 1902, Behring a proposé d'utiliser le bacille isolé des humains pour la vaccination des vaches.

Calmette et Guérin ont croisé *Mycobacterium Bovis*, qui possède des propriétés antigéniques similaires à celles des bacilles virulents de *Mycobacterium Tuberculosis* ainsi que la capacité de provoquer la formation d'anticorps chez l'homme, pour obtenir la souche atténuée de Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

Le BCG a été testé avec succès chez des nourrissons exposés à des cas de tuberculose familiale en raison de la forte mortalité habituellement observée chez ces nourrissons (72%)(17).

La réponse immunologique à *Mycobacterium Bovis* et à *Mycobacterium Tuberculosis* étant très similaire, elle a permis l'utilisation efficace du BCG comme vaccin et de la tuberculine comme réactif de diagnostic.

### 1.3 Physiopathologie

L'agent infectieux responsable de la tuberculose, *Mycobacterium Tuberculosis* ou bacille de Koch (BK), appartient au genre *Mycobacterium*, qui comprend de nombreuses espèces saprophytes ou commensales et des espèces pathogènes.

La transmission de la tuberculose se fait essentiellement par voie respiratoire via l'inhalation d'aérosols de fines particules (mesurant en moyenne 1 µm de diamètre), émises par le patient source atteint de tuberculose, en particulier lors de la toux.

En théorie, une seule gouttelette peut suffire à transmettre la tuberculose mais une exposition prolongée est en général nécessaire. La richesse en bacilles tuberculeux des expectorations est le principal facteur de risque de transmission.

Lorsque des particules infectieuses sont inhalées, elles peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires, adhérer à la paroi cellulaire et être phagocytées par les macrophages tissulaires. *Mycobacterium Tuberculosis* peut empêcher les macrophages d'exercer leur fonction de destruction. Les bacilles peuvent donc se multiplier dans le macrophage, puis être libérés par destruction de la cellule, provoquer une réponse inflammatoire locale, être absorbés par d'autres macrophages, et conduire à la sensibilisation de lymphocytes.

Le plus souvent, la réponse immunitaire stoppe la multiplication du bacille, contient l'infection et in fine, la bactérie est le plus souvent éradiquée.

Néanmoins, l'arrêt de multiplication du bacille peut être associé à la formation de granulome où les bacilles sont contenus sous forme latente, d'où le terme d'infection tuberculeuse « latente » (18,19).

D'un point de vue clinico-biologique, la phase d'incubation de l'infection est en général asymptomatique. Dans certains cas, elle peut se manifester par une fièvre modérée et/ou une discrète altération de l'état général et/ou un érythème noueux voire une pleurésie.

Cette phase dure de 4 à 12 semaines et se traduit par la positivation d'un des tests immunologiques (IDR ou IGRA).

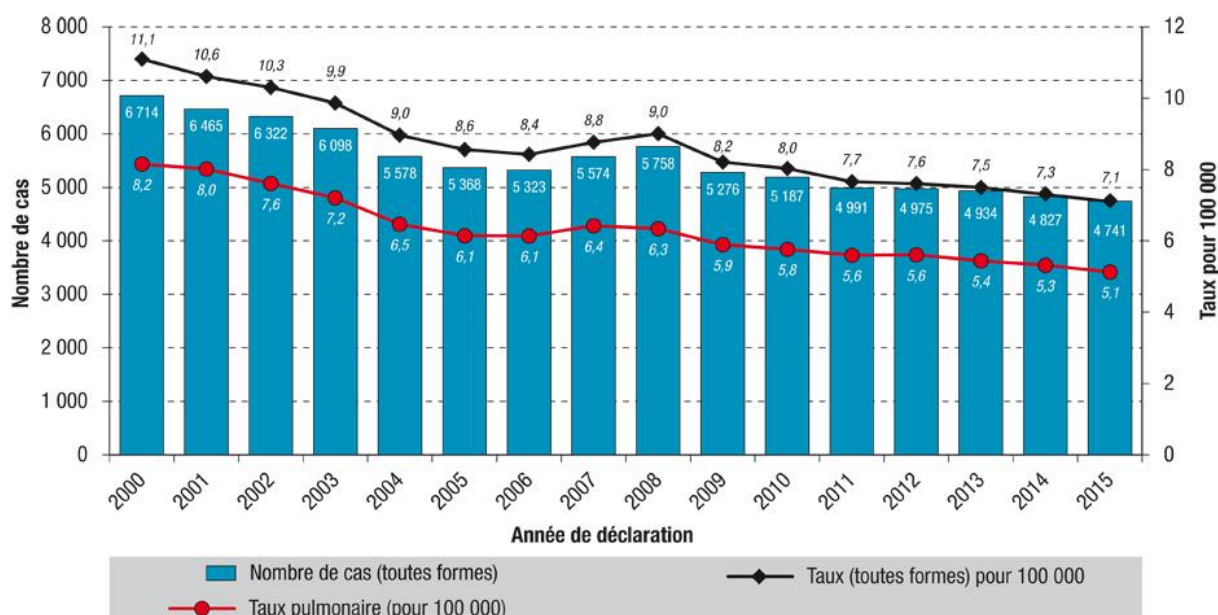
Par la suite 4 évolutions sont alors possibles : la progression d'emblée vers une tuberculose maladie, la progression différée vers une tuberculose maladie, le maintien d'une infection latente ou la guérison.

## 2. Données épidémiologiques de la tuberculose en France

### 2.1 Taux de déclaration de Tuberculose Maladie (TM) en France en 2015

Selon le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) du 21/03/2017, le nombre de cas de tuberculose maladie déclaré en France en 2015 était de 4 741 soit un taux de 7,1 cas pour 100 000 habitants (20).

Ces données de surveillance montrent une poursuite de la baisse du nombre de cas de tuberculose maladie en France (*figure 1*).



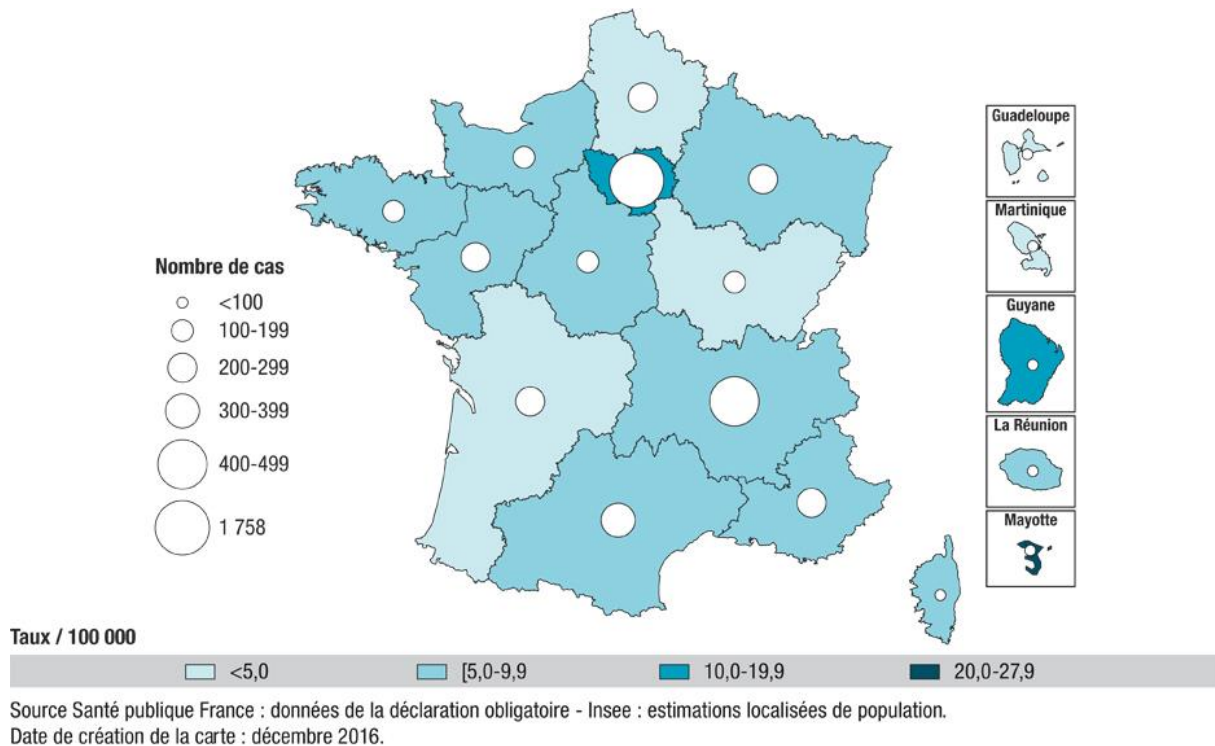
**Figure 1 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000 habitants), France entière, 2000-2015**

### 2.2 Distribution géographique des cas de TM en France

L'île de France est la région qui concentre le plus grand nombre de cas déclarés (37%) suivi par la région Auvergne- Rhône-Alpes (9%)(20).

Les taux de déclaration de la tuberculose maladie les plus élevés étaient observés dans trois régions : Mayotte (25,9 pour 100 000 habitants), Guyane (18,3 pour 100 000 habitants) et l'île de France (14,5 pour 100 000 habitants) (*figure 2*).

En dehors de ces trois régions le taux de déclaration était inférieur à 8 cas pour 100 000 habitants.



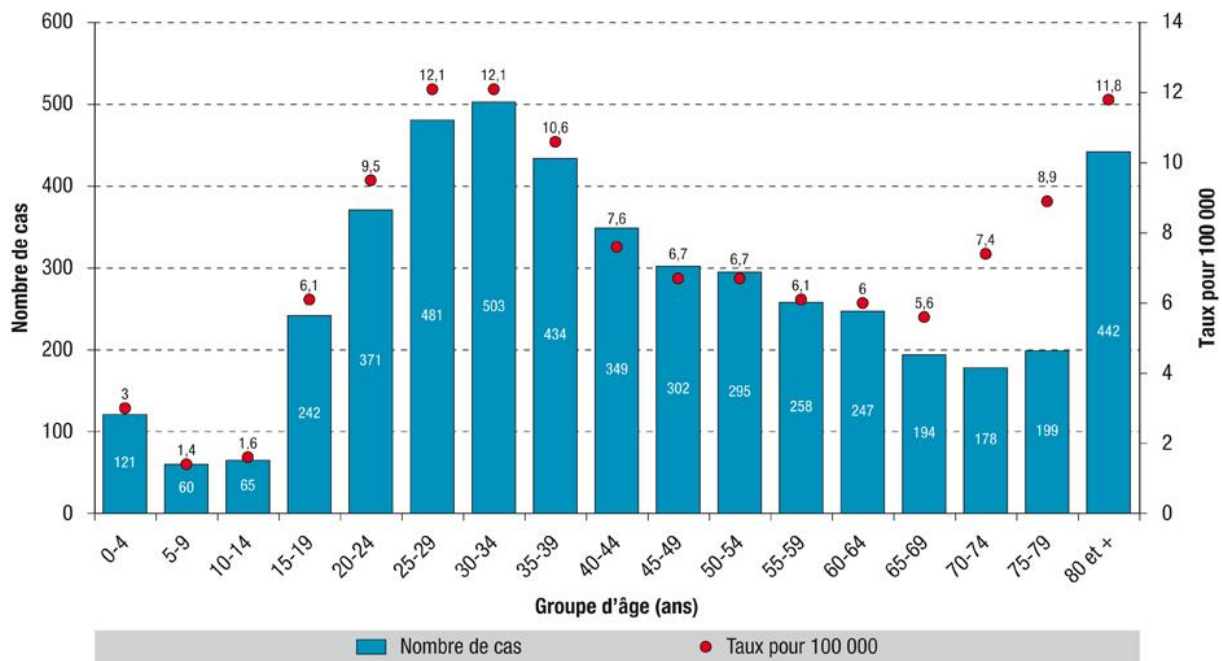
**Figure 2 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000) par région de déclaration, France entière, 2015 (n=4 741)**

## 2.3 Caractéristiques socio-démographiques

### 2.3.1 Age

La distribution par groupe d'âge montre une concentration des cas chez l'adulte jeune (38% des cas chez les 20 - 39 ans) et chez le sujet âgé (21% des cas après 65 ans et 9% chez les sujets âgés de 80 ans ou plus), avec un âge médian de 41 ans (*figure 3*)(20).





**Figure 3 : Nombre de cas de tuberculose déclarés et taux de déclaration par groupe d'âge, France entière, 2015 (n=4 741)**

### 2.3.2 Sexe

La majorité des cas de tuberculose déclarée était des hommes (61%) (*tableau A*).

### 2.3.3 Lieu de naissance

Parmi les 4202 cas de tuberculose dont le lieu de naissance était renseigné, (94% des cas déclarés), 59% étaient nés à l'étranger, ce qui représente un taux de déclaration 10 fois plus important que chez les personnes nées en France (*tableau A*).

Parmi ceux-ci, 65% étaient nés en Afrique (40% en Afrique subsaharienne et 25% en Afrique du Nord), 16% dans un pays européen (11% dans un pays de l'Union Européenne, 5% dans un autre pays d'Europe), 14% en Asie et 5% aux Amériques ou en Océanie.

### 2.3.4 Lieu de vie

Les personnes vivant en collectivité représentaient 14% des cas déclarés et les personnes sans domicile fixe 5,7% des cas déclarés (*tableau A*).

La proportion de cas vivant en collectivité ou étant sans domicile fixe était plus importante chez ceux nés à l'étranger que chez ceux nés en France (respectivement 18,5% versus 8,6% et 8,4% versus 1,9% ;  $p < 0,001$ ) (20).

Caractéristiques	Nombre de cas (n)	Proportion** (%)	Taux pour 100 000
<b>Total</b>	<b>4 741*</b>	<b>100</b>	<b>7,1</b>
<b>Sexe (n=4 715)</b>			
Hommes	2 871	61	8,9
Femmes	1 844	39	5,4
<b>Âge (n=4 741)</b>			
<5 ans	121	2,6	3,1
5-14 ans	125	2,6	1,5
15-24 ans	613	12,9	7,8
25-44 ans	1 767	37,3	10,6
45-64 ans	1 102	23,2	6,4
65 et plus	1 013	21,4	8,1
<b>Pays de naissance (n=4 471)</b>			
Nés en France	1 843	41,2	3,2
Nés à l'étranger	2 628	58,8	35,1
<i>Arrivés depuis moins de 2 ans</i>	<i>553</i>	<i>30,5</i>	<i>202,0</i>
<i>Arrivés depuis 2 à 4 ans</i>	<i>305</i>	<i>16,8</i>	<i>49,3</i>
<i>Arrivés depuis 5 à 9 ans</i>	<i>271</i>	<i>14,9</i>	<i>28,2</i>
<i>Arrivés depuis 10 ans ou plus</i>	<i>686</i>	<i>37,8</i>	<i>12,2</i>
<b>Statut de résidence (sans domicile fixe) (n=4 091)</b>			
Sans domicile fixe	236	5,7	166,8
Pas sans domicile fixe	3 855	94,3	5,8
<b>Localisation de la maladie (n=4 733)</b>			
Pulmonaire	3 422	72,3	5,1
Extrapulmonaire	1 311	27,7	2,0

\* La somme des cas par caractéristique peut différer du total des cas en raison d'informations manquantes.

\*\* Proportions calculées sur le total des cas dont l'information est disponible.

**Tableau A : Nombre de cas déclarés, proportion et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000) selon les principales caractéristiques, France entière, 2015 (n=4 741)**

## 2.4 Particularités chez les migrants

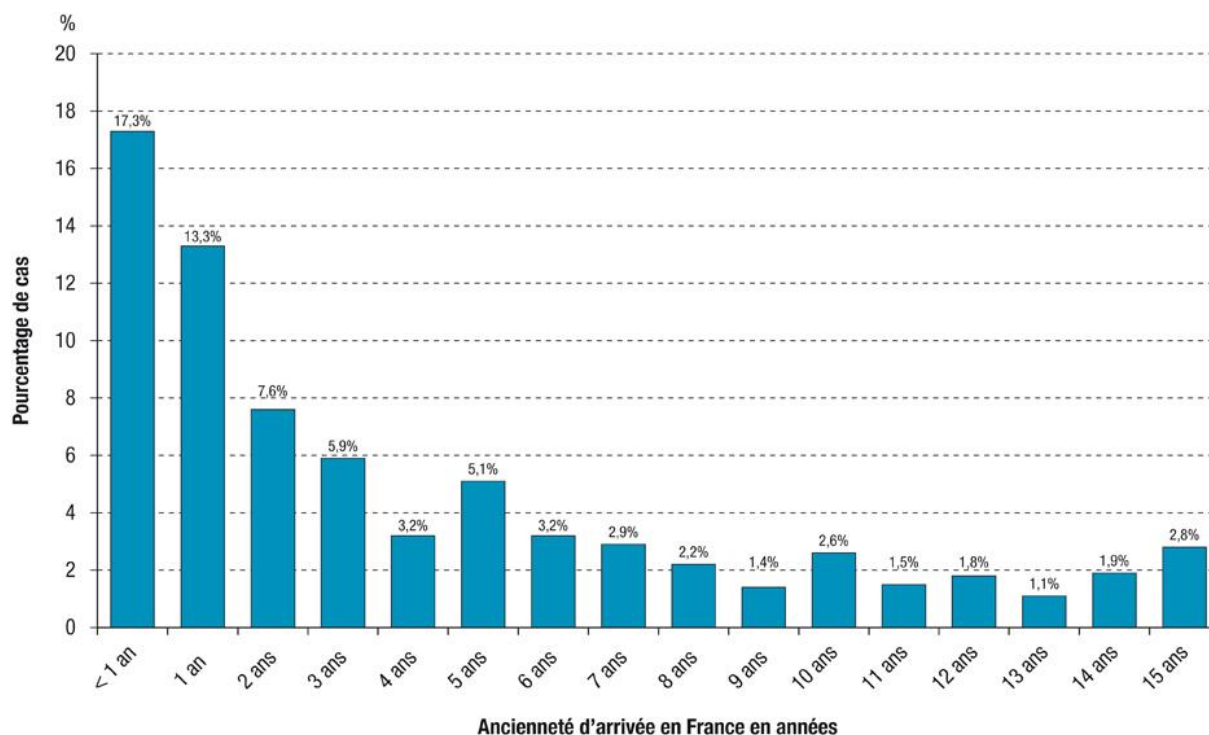
### 2.4.1 Ancienneté d'arrivée en France

Le taux de déclaration chez les personnes nées à l'étranger varie selon l'ancienneté d'arrivée en France (20).

La majorité des cas chez les personnes nées à l'étranger survenaient chez des personnes dont l'arrivée en France était récente (*figure 4*).

En effet, le taux de déclaration chez les personnes nées à l'étranger était le plus élevé chez les personnes arrivées en France depuis moins de deux ans (202,0 pour 100 000) et diminuait avec l'allongement de l'ancienneté de l'entrée en France avec 12,2 pour 100 000 chez les personnes arrivées depuis 10 ans ou plus (*tableau A*).

Le risque de tuberculose diminue donc à mesure que l'ancienneté de l'arrivée en France augmente.



**Figure 4 : Proportion de cas de tuberculose déclarés chez les étrangers selon l'ancienneté d'arrivée en France, France entière, 2015 (n=1 371)**

#### 2.4.2 Facteurs de risque supplémentaires de tuberculose

Les migrants sont pour la plupart originaires de zones à forte incidence de tuberculose active (notamment Afrique, Asie, Europe de l'Est, Amérique Latine).

Ils présentent ainsi un risque supérieur d'avoir contracté l'infection et donc d'être porteurs d'une infection tuberculeuse (21).

La tuberculose maladie des sujets migrants est le plus souvent liée à la réactivation de l'infection importée, acquise dans le pays à forte endémie tuberculeuse, plus rarement à l'infection contractée dans le pays d'accueil (22).

En effet, différentes études effectuées dans les pays développés, basées sur le génotypage des souches, ont montré que la tuberculose maladie des migrants est surtout liée à la réactivation de l'infection acquise dans le pays d'origine (23).

De plus, les migrants cumulent d'autres facteurs de risque de tuberculose comme des conditions de migration pouvant les exposer à des personnes malades, des conditions de logement précaires ou encore des difficultés à accéder au système de soins dans le pays d'accueil.

Il faut également signaler que les migrants, qui sont originaires de pays à forte incidence de tuberculose, sont aussi originaires de pays à forte incidence d'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), or la co-infection par le VIH est un facteur de risque important de tuberculose (24).

Finalement, cette population montre un risque de tuberculose proche de celui du pays d'origine, où l'incidence est le plus souvent très élevée (22).

### 3. Dépistage de l'infection tuberculeuse latente

Il convient de bien différencier deux situations cliniques distinctes : le diagnostic de tuberculose maladie (TM) et le dépistage d'une infection tuberculeuse latente (ITL).

L'ITL est généralement asymptomatique et non contagieuse. Son dépistage se fait au moyen des tests de production d'interféron gamma ou du test d'intradermoréaction à la tuberculine. En cas de résultat positif, il convient de réaliser une imagerie thoracique (radiographie ou scanner).

La tuberculose maladie, suspectée chez un patient à risque, symptomatique et ayant des anomalies radiologiques, se confirme par des prélèvements bactériologiques (BK crachats ou tubages prélevés 3 jours de suite avec examen direct et mise en culture).

#### 3.1 Aspect immunologique

La réponse immunitaire contre le bacille de la tuberculose met en jeu une collaboration complexe, qui n'est pas entièrement comprise, entre différents types cellulaires au sein d'un granulome contenant les macrophages infectés. Des signaux antigènes spécifiques et non spécifiques issus des macrophages infectés stimulent l'immunité cellulaire T.

Le rôle de la réponse T-helper (Th1), en particulier des lymphocytes T CD4+ et CD8+ producteurs d'interféron gamma, est considéré comme essentielle et la boucle interleukine 12 – interféron gamma, entre le macrophage et le lymphocyte T CD4+, joue un rôle central d'effecteur (19,25).

#### 3.2 Tests de dépistage

Actuellement il existe 2 types de tests immunologiques explorant ces réponses immunes spécifiques : l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et les tests in vitro de sécrétion d'interféron gamma, appelés tests IGRA (Interféron Gamma Release Assays).

Les tests IGRA, comme l'IDR, visent à identifier les sujets qui présentent une infection tuberculeuse latente et donc un risque potentiel d'évoluer vers une tuberculose maladie.

Ces tests permettent de mettre en évidence la présence d'une empreinte immunologique laissée soit par la rencontre antérieure avec des antigènes mycobactériens soit par une infection antérieure par une mycobactérie (26).

Cependant, ces tests ne permettent pas de savoir si le bacille a été éradiqué ou s'il persiste des bacilles vivants.

Or, le risque de progression vers une tuberculose maladie requiert la présence de bacilles vivants.

De plus, ils ne permettent pas non plus de prédire si l'ITL évoluera un jour vers une tuberculose maladie et si oui, quand.

Ainsi, les statuts « réels » associés au diagnostic d'une ITL sont variables. Il peut s'agir d'individus préalablement exposés et infectés par le bacille tuberculeux alors resté en état latent ou il peut s'agir d'individus précédemment exposés, infectés mais dont les lésions sont devenues stériles (27).

### 3.2.1 L'Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

L'IDR, ou test de Mantoux, est un test cutané explorant l'hypersensibilité de type retardée induite in vivo par l'injection de tuberculine dans le derme.

La tuberculine contient un mélange de nombreux peptides mycobactériens différents dont la plupart sont partagés entre *Mycobacterium Tuberculosis* et le vaccin BCG d'origine bovine et, dans une moindre mesure, avec plusieurs espèces de mycobactéries atypiques environnementales.

Un sujet vacciné par le BCG peut donc présenter une réaction positive à l'IDR en l'absence de rencontre avec *Mycobacterium Tuberculosis*.

La réalisation de ce test consiste en l'injection intradermique à la face antérieure de l'avant-bras d'un volume de 0,1 ml de tuberculine, soit cinq unités de tuberculine liquide.

La lecture se fait 48 à 72 heures plus tard, par la mesure du diamètre de l'induration en millimètres.

Le seuil de positivité de la réaction est de 5 millimètres : en dessous de 5 millimètres, l'intradermoréaction est considérée comme négative, au-dessus comme positive.

Cependant il faut différencier le seuil de positivité, qui correspond au critère de jugement de négativité ou de positivité du test, du seuil d'interprétation qui permet de conférer au résultat du test une interprétation adéquate selon le contexte de chaque patient (antécédent de vaccination par le BCG, infection tuberculeuse etc.).

De façon générale, en dehors du contexte particulier de l'immunodépression, le seuil d'interprétation de l>IDR chez une personne à risque d'une infection tuberculeuse récente est de 10 mm ou plus en l'absence de toute vaccination antérieure par le BCG ou une augmentation du diamètre d'induration d'au moins 10 mm entre deux IDR réalisées à 3 mois d'intervalle (*Tableau B*).

Chez une personne de plus de 15 ans	
0-4 mm	<b>IDR négative.</b> Infection tuberculeuse peu probable.
5-9 mm	<b>IDR positive.</b> Réaction due à une vaccination BCG ancienne ou à une infection tuberculeuse latente, mais non en faveur d'une infection récente.
10-14 mm	<b>IDR positive.</b> Infection tuberculeuse latente probable, le contexte aide à définir l'ancienneté.
≥15 mm	<b>IDR positive.</b> Infection tuberculeuse latente probablement récente.
Chez un enfant de moins de 15 ans	
Si <b>aucune vaccination</b> BCG : une <b>IDR ≥ 5 mm</b> évoque une infection tuberculeuse latente.	
Si BCG datant de <b>10 ans ou plus</b> : une <b>IDR ≥ 10 mm</b> évoque une infection tuberculeuse latente (entre 5 et 9 mm, il peut s'agir d'une réaction due au BCG ou d'une infection tuberculeuse latente).	
Si BCG datant de <b>moins de 10 ans</b> : une <b>IDR ≥ 15 mm</b> évoque une infection tuberculeuse latente. Entre 10 et 14 mm, il peut s'agir d'une réaction due au BCG ou d'une infection tuberculeuse latente. Entre 5 et 9 mm, il s'agit plutôt d'une réaction due au vaccin.	

**Tableau B : Rappel des seuils pour l'interprétation de l>IDR**

### 3.2.2 Test de production d'interféron gamma : test IGRA

Les tests IGRA sont des tests réalisés sur des prélèvements sanguins et qui permettent d'identifier in vitro la présence d'une réponse immune adaptative dirigée contre des antigènes peptidiques spécifiques de *M. Tuberculosis* : ESAT-6 (early secreted antigenic target 6), CFP-10 (culture filtrate protein 10) et TB7.7.

Ils mesurent la libération d'interféron gamma par les lymphocytes T après stimulation par ces antigènes et sont basés sur le principe suivant lequel les lymphocytes T, préalablement sensibilisés à des antigènes du bacille tuberculeux, produisent des concentrations élevées d'interféron gamma lorsqu'ils sont réexposés aux mêmes antigènes (28).

Les antigènes peptidiques utilisés peuvent être présents chez *Mycobacterium leprae*, mais ils sont absents des souches vaccinales du BCG et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses.

Ces tests sanguins ne sont donc pas influencés par la vaccination préalable par le BCG (contrairement à l'IDR), ni par les mycobactéries environnementales les plus courantes (27,29).

Actuellement deux tests de détection de l'interféron gamma sont disponibles sur le marché : le test Quantiféron® (QuantiFERON TB GOLD®), test le plus souvent utilisé, et le test Elispot TB®.

### 3.2.3 Avantages et inconvénients de ces tests

Ces deux types de tests présentent des caractéristiques communes : ils dépendent du statut immunitaire du sujet, ne permettent pas de différencier une infection ancienne d'une infection récente, ne permettent pas non plus de savoir si le bacille a été éradiqué ou s'il persiste des bacilles vivants et par conséquent ils ne peuvent pas donner d'indication quant au risque d'évoluer vers une tuberculose maladie lorsqu'ils sont positifs.

L'IDR est actuellement le test de « référence » pour le diagnostic de l'ITL, il n'est néanmoins pas un gold standard car il présente des limites importantes (30).

Premièrement, ce test manque de standardisation de réalisation, de lecture et d'interprétation. Il doit donc être réalisé par une personne entraînée.

Deuxièmement, il peut poser des difficultés lors sa réalisation, comme une injection trop profonde ou une erreur de dose injectée ainsi que des difficultés de lecture liées à la subjectivité du résultat.



Troisièmement, ce test impose la nécessité de deux visites pour une lecture du résultat à 48-72h.

Quatrièmement, l'IDR manque de spécificité en cas de seuil entre 5 et 10 mm (30%) (3), dû notamment à une fausse positivité en cas de vaccination antérieure par le BCG ou en cas d'infection à mycobactéries atypiques.

Cinquièmement, l'IDR manque aussi de sensibilité, 52% pour un seuil à 15 mm et 79% pour un seuil de 5 mm (3), avec des résultats faussement négatifs dans de nombreuses situations : immunodépression (infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs, âges extrêmes de la vie), tuberculose évoluée, maladies virales (rubéole, mononucléose etc.), infections bactériennes sévères, vaccination récente avec un vaccin vivant (fièvre jaune, poliomyélite etc.), corticothérapie, sarcoïdose, malnutrition, néoplasies, insuffisance rénale chronique etc.

Sixièmement, la visibilité de cette réaction sur l'avant-bras du patient testé peut nuire à la confidentialité.

Pour finir il existe une possibilité d'augmentation du diamètre d'induration liée à la répétition des IDR chez des sujets vaccinés par le BCG, notamment chez les soignants.

Concernant les tests IGRA, ils sont plus spécifiques et plus sensibles (respectivement 95% et 90%) (3) que l'IDR, leur réalisation est standardisée, la technique est reproductible et la lecture ainsi que l'interprétation du résultat sont objectives.

Leurs inconvénients sont essentiellement le prix (environ 40,50 euros en moyenne contre 2,16 euros pour l'IDR), la nécessité d'avoir un laboratoire équipé avec du matériel défini et du personnel formé ainsi que le risque de réaction croisée avec *mycobacterium leprae*. Il peut aussi exister des faux négatifs si l'infection est très ancienne (diminution voire disparition de la réponse mémoire effectrice) ou si le test est réalisé trop précocement à la suite du contagement.

Les circonstances actuelles de prise en charge par la sécurité sociale des tests IGRA sont les suivantes (31) :

- Enfants migrants de moins de 15 ans provenant d'une zone de forte endémie tuberculeuse

- Patients infectés par le VIH (dans le cadre du dépistage systématique inclus dans le bilan initial d'un patient VIH)
- Avant la mise en route d'un traitement par anti TNF alpha
- Aide en cas de diagnostic difficile de tuberculose maladie chez l'enfant ou au diagnostic de tuberculose extra pulmonaire

Ce test n'est pas remboursé par la sécurité sociale s'il est prescrit dans le cadre d'une enquête autour d'un cas ou dans le cadre de la médecine du travail à l'embauche de personnel professionnellement exposé.

### 3.3 Stratégie de dépistage de l'ITL en France

Actuellement en France il n'existe pas de stratégie de dépistage généralisé de l'ITL.

En revanche, le dépistage d'une ITL est recommandé dans certaines situations à risque : migrants de moins de 15 ans issus de zone de forte incidence, sujet immunodéprimé (infection par le VIH, traitement par anti-TNF alpha, corticothérapie au long cours, chimiothérapie etc.), personnel soignant exposé et lors de l'enquête autour d'un cas de tuberculose maladie.

#### 3.3.1 Migrants de moins de 15 ans originaires de pays à forte endémie de tuberculose

La plupart des pays développés ont adopté une stratégie de dépistage de la tuberculose à l'entrée sur leur territoire (32).

En France, l'arrêté du 11 janvier 2006 relatif à la visite médicale des étrangers autorisés à séjourner en France recommande la réalisation d'une IDR à tous les enfants migrants âgés de moins de 15 ans originaires de pays à forte prévalence de tuberculose (33). En cas d'IDR > 10 mm, une radiographie de thorax sera prescrite.

Depuis juillet 2017, les tests IGRA sont remboursés par la sécurité sociale s'ils sont prescrits dans cette indication.

Pour les migrants âgés de plus de 15 ans, la stratégie décrite dans cet arrêté (examen clinique plus radiographie de thorax) est relative à la recherche d'une tuberculose maladie et non pas au dépistage d'une ITL. Cette stratégie est rappelée en annexe 1 (*Tableau E*).

### 3.3.2 Avant la mise sous traitement par anti-TNF alpha

Les traitements par anti-TNF alpha sont associés à une augmentation du risque de TM qui est multiplié par 20 par rapport à la population générale (34).

Ce risque est lié à une réactivation plutôt qu'à une tuberculose *de novo* (30).

En 2005, l'Agence française de sécurité des produits de santé (Afssaps) préconise ce dépistage par un interrogatoire à la recherche de facteurs de risque de tuberculose, une IDR (seuil à 5mm quand le BCG date de plus de 10 ans ou en l'absence de BCG, seuil à 10mm si le BCG date de moins de 10 ans) et une radiographie de thorax.

Si une ITL est diagnostiquée, il est recommandé de mettre en place un traitement prophylactique au minimum trois semaines avant la première prise d'anti-TNF alpha.

En 2006, les recommandations de la HAS donne la possibilité d'utiliser les tests IGRA à la place de l'IDR.

### 3.3.3 Infection par le VIH

En France, 150 000 personnes sont actuellement infectées par le VIH et l'incidence de la tuberculose chez ces patients est particulièrement élevée (> 400/100 000), même chez les patients sans facteur de risque autre que leur VIH, et à tendance à augmenter (24).

Le dépistage et le traitement de l'infection tuberculeuse au cours de l'infection VIH sont fortement recommandés par les organisations internationales car le traitement de l'infection latente est l'une des actions prouvées pour contrôler la tuberculose associée au VIH (29).

En France, un rapport d'expert, le rapport Yeni 2010, constate la faible performance de l'IDR dans cette population pour dépister l'infection latente.

Depuis juillet 2017, les tests IGRA sont remboursés par la sécurité sociale s'ils sont prescrits dans cette indication.

### 3.3.4 Professionnels de santé et autres professionnels exposés

La surveillance des professionnels de santé fait l'objet de recommandations particulières compte tenu de leur risque d'exposition et du risque de transmission aux malades dont ils ont la charge.

Elle a pour objectif la protection de la collectivité hospitalière ainsi que le bénéfice individuel du soignant, y compris stagiaires et étudiants, en proposant si nécessaire une prophylaxie ou une surveillance en cas de dépistage d'une infection tuberculeuse et en actant par une déclaration de maladie professionnelle le lien avec le travail, permettant sa protection médico-légale avec ouverture de droit à indemnisation éventuelle.

Les modalités de cette surveillance ont été rappelées dans l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) du 15 novembre 2002 qui vise non seulement les personnels de santé mais aussi les autres professionnels exposés tels que ceux travaillant dans les foyers de migrants ou dans le milieu pénitentiaire (35).

A l'embauche un examen clinique de référence doit être effectué, complété systématiquement d'une IDR datant de moins de trois mois.

La radiographie de thorax recommandée par le CSHPF, n'est obligatoire que pour la fonction publique hospitalière selon l'article R 4626-23 du Code de Travail.

En cours d'activité professionnelle, la surveillance est différente selon le niveau de risque :

- En cas de risque élevé, défini par un secteur géographique accueillant au moins 5 tuberculeux bacillifères par an : surveillance tous les 18 à 24 mois de la radiographie pulmonaire et de l'IDR.
- En cas de risque intermédiaire, défini par un secteur géographique accueillant de 2 à 4 tuberculeux bacillifères par an, le rythme et les modalités de la surveillance sont à la discrétion du médecin du travail.
- En cas de risque faible, défini par un secteur géographique accueillant au plus 1 tuberculeux par an : enquête autour d'un cas contagieux non isolé comme en population générale.

La réalisation d'un test IGRA à l'embauche d'une personne professionnellement exposée n'est actuellement pas remboursée par la sécurité sociale.

### 3.3.5 Enquête autour d'un cas

L'enquête autour d'un cas de tuberculose fait l'objet de recommandations pratiques spécifiques qui ne seront pas détaillées dans ce travail.

Ces recommandations sont disponibles sur le site du Haut Conseil de la Santé Publique (36).

## 4. Traitement de l'infection tuberculeuse latente

Contrairement au traitement de la tuberculose maladie qui lui est bien codifié, le traitement de l'ITL est mal codifié en France tant dans ses indications que dans ses modalités.

En 2015, l'OMS a élaboré des directives concernant la prise en charge de l'ITL (37).

Ainsi, l'OMS a émis une recommandation forte (évaluée selon la méthode GRADE (38)) de traitement de l'ITL dans les populations suivantes :

- Sujets vivants avec le VIH
- Contacts des cas de tuberculose pulmonaire active
- Patients commençant un traitement par anti-TNF alpha
- Patients se préparant à une greffe d'organe ou à une greffe à visée hématologique
- Patients en dialyse
- Patients souffrant de silicose

L'OMS a également émis une recommandation conditionnelle de traitement de l'ITL dans les populations suivantes :

- Immigrants en provenance de pays où la charge de morbidité tuberculeuse est élevée
- Détenus
- Sans-abris
- Membres du personnel soignant
- Consommateurs de drogues illicites

Quant à elle, la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) recommande de traiter les cas suivants (39) :

- Sujets contacts d'un cas de tuberculose contaminante ayant un terrain à risque de progression rapide vers la tuberculose-maladie, même en l'absence de critères initiaux d'infection
- Sujets contacts d'un cas de tuberculose contaminante, asymptomatique, immunocompétents, ayant une radiographie normale, âgés de moins de 2 ans ou ayant

été en contact étroit avec un contamineur présentant une caverne ou plus de 100 BAAR/champ et présentant une IDR supérieure ou égale à 10mm.

- Migration récente en provenance d'un pays à forte prévalence
- Sujets en situation de précarité
- Exposition professionnelle
- Co-infection par le VIH en cas de contact ou si l'IDR dépasse 5mm chez les non-vacciné ou 10 mm chez le vacciné et chez qui il existe une forte présomption d'exposition au bacille tuberculeux.

Les différentes options thérapeutiques proposées par l'OMS pour traiter une ITL sont les suivantes (37) :

- Isoniazide pendant 6 mois ou 9 mois
- Rifapentine (uniquement disponible aux Etats-Unis) plus isoniazide chaque semaine pendant 3 mois
- Isoniazide plus rifampicine pendant 3 à 4 mois
- Rifampicine seule pendant 3 à 4 mois

Les posologies des différents schémas sont résumées dans le tableau ci-dessous (*tableau C*) :

Schéma thérapeutique	Dose en fonction du poids corporel	Dose maximale
Isoniazide seule en prise quotidienne pendant 6 ou 9 mois	Adulte = 5mg/kg Enfant = 10 mg/kg	300 mg
Rifampicine seule en prise quotidienne pendant 3-4 mois	Adulte= 10 mg/kg Enfant = 10 mg/kg	600 mg
Isoniazide plus rifampicine en prise quotidienne pendant 3-4 mois	Isoniazide Adulte = 5mg/kg Enfant = 10 mg/kg Rifampicine Adulte et enfant = 10 mg/kg	Isoniazide = 300 mg Rifampicine= 600 mg
Rifapentine plus isoniazide en prise hebdomadaire pendant 3 mois (12 doses)	Adulte et enfant Isoniazide: 15 mg/kg Rifapentine (selon le poids corporel) : 10,0-14,0 kg = 300 mg 14,1-25,0 kg = 450 mg 25,1-32,0 kg = 600 mg 32,1-49,9 kg = 750 mg ≥50,0 kg = 900 mg	Isoniazide = 900 mg Rifapentine = 900 mg

**Tableau C : Posologie des différents schémas thérapeutiques de traitement de l'ITL**

Les différentes données de la littérature ne permettent pas de recommander un schéma plus qu'un autre de façon définitive (3) et les taux d'efficacité de ces traitements sont faibles (40,41).

## 5. Effets secondaires des antituberculeux prescrits dans le traitement de l'ITL

La rifampicine et l'isoniazide sont les deux principaux antituberculeux prescrits pour le traitement de l'ITL.

Ces antibiotiques, comme tous les médicaments, présentent des effets secondaires.

### 5.1 Rifampicine

La rifampicine est un antituberculeux majeur dont les effets indésirables sont estimés à environ 6 % des sujets traités, qu'il s'agisse de manifestations toxiques ou de réactions immunoallergiques (42). Les événements indésirables graves relèvent pour l'essentiel des traitements discontinus et associent une insuffisance rénale aiguë, un état de choc et une anémie hémolytique (43).

#### 5.1.1 Effets indésirables hépatiques

L'hépatotoxicité intrinsèque de ce médicament est faible. Une augmentation précoce et modérée des transaminases est notée dans 10 à 15 % des cas (44).

Le risque relatif d'hépatotoxicité de la rifampicine versus placebo est de 3,29 (3).

Quatre facteurs favorisent ces manifestations : un âge avancé, l'éthylisme chronique, une hépatopathie évolutive et l'association de médicaments hépatotoxiques, dont l'isoniazide (44,45).

#### 5.1.2 Effets indésirables digestifs

La rifampicine peut être à l'origine de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales, voire d'intolérance digestive (42,44,46).

Des cas de colites pseudomembraneuses et à éosinophiles ont été décrites (47,48).

### 5.1.3 Réactions immunoallergiques

Elles peuvent relever de mécanisme d'hypersensibilité de type I, II ou III, être isolées ou associées (49). Les formes les plus graves s'observent lors d'administrations intermittentes du médicament.

### 5.1.4 Réactions d'hypersensibilité immédiate

Il s'agit de réactions cutanées urticariennes, d'œdèmes, de bronchospasmes, d'hypotension, voire de choc anaphylactique (49,50).

### 5.1.5 Interactions médicamenteuses

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique. Elle interagit avec les cytochromes P450 et provoque le raccourcissement de la demi-vie de nombreux médicaments, ce qui induit une baisse de leur efficacité, notamment les oestroprogestatifs et progestatifs, les antivitamine K, les sulfamides hypoglycémiantes, les corticoïdes, les bêtabloquants et la méthadone (44).

Il n'est pas rare d'observer des cas de grossesse non désirée sous rifampicine liée à la diminution de l'efficacité de la contraception orale par le biais de cette interaction médicamenteuse.

D'autres médicaments, comme les benzodiazépines, modifient la concentration plasmatique de la rifampicine.

L'ensemble de ces interférences impose des ajustements thérapeutiques (43,51).

L'association fréquente de la tuberculose et de l'infection par le VIH nécessite le respect de règles thérapeutiques spécifiques compte tenu des modifications de la biodisponibilité provoquée par la rifampicine sur les antirétroviraux (52).

Enfin, l'association rifampicine–antifongiques azolés (kétoconazole) diminue la biodisponibilité des deux médicaments et réduit leur efficacité (53).

### 5.1.6 Coloration orangée



La rifampicine est rouge-orangée, elle colore les urines, peut tacher les vêtements et son excrétion par les glandes lacrymales peut colorer les lentilles de contact (54).

#### 5.1.7 Phénomène d'Arthus

Le tableau clinique se caractérise par un bronchospasme associé à une rhinite voire à une pneumopathie (50). La constitution d'un complexe antigène-anticorps anti rifampicine est responsable d'une lyse cellulaire pouvant provoquer une anémie hémolytique, une leucopénie et une thrombopénie. Une insuffisance rénale aiguë peut compléter ce tableau en cas de traitement intermittent par la rifampicine ou lors de sa réintroduction et exiger une épuration extra-rénale (55).

#### 5.1.8 Réactions à complexe immun

L'association de fièvre, arthralgies, syndrome pseudo grippal peut survenir au décours de l'utilisation de rifampicine et disparaît spontanément sans séquelle (56).

## 5.2 Isoniazide

L'isoniazide a des effets toxiques, principalement hépatiques et neurologiques. Cette fréquence est évaluée à 5 % (46). Son hépatotoxicité est potentiellement mortelle et est majorée par l'association à la rifampicine (42).

#### 5.2.1 Effets indésirables hépatiques

Ils sont généralement imprévisibles, de nature cytolytique avec augmentation des transaminases sériques (45). Cette augmentation s'observe chez 10 à 20 % des malades sous isoniazide seul. Une hépatite clinique peut survenir chez 0,5 à 2 % des malades sous isoniazide et augmente jusqu' à 6 % en cas d'association à la rifampicine (42).

Les facteurs favorisant l'apparition d'une hépatite toxique sont la consommation d'alcool, l'association de médicaments hépatotoxiques, l'âge avancé, une vulnérabilité hépatique et un défaut de surveillance (43,45,57).

Le risque relatif d'hépatotoxicité de l'isoniazide versus placebo est de 4,59 (3).

### 5.2.2 Effets indésirables digestifs

Des gastralgies, des nausées, des vomissements et des troubles du transit sont possibles. Ce médicament pourrait être à l'origine de pancréatites aiguës qui surviendraient dans les trois premiers mois du traitement et doivent conduire à l'arrêt définitif du médicament compte tenu du risque de récurrence lors de sa ré-administration (58).

### 5.2.3 Effets indésirables neurologiques

Des neuropathies périphériques doses dépendantes ont été décrites chez 0,2 % des patients (42). Elles se localisent essentiellement sur les membres inférieurs en présentant un tableau de polyneuropathie. Elles sont partiellement liées à un déficit en vitamine B6, l'isoniazide facilitant l'excrétion urinaire du pyridoxal. Un apport de pyridoxine permet de réduire leur risque de survenue (43).

Elles sont plus fréquentes chez les patients sous traitement neurotoxique, les patients présentant un alcoolisme chronique, une dénutrition, un diabète, une insuffisance rénale, comme chez les femmes enceintes ou allaitantes, et chez les patients sous traitement anti-VIH (52).

Des névrites optiques rétrobulbaires peuvent survenir dans les deux premiers mois du traitement, elles associent une dyschromatopsie (rouge/vert), une atteinte du champ visuel (scotome central) puis une baisse de l'acuité visuelle avec décoloration papillaire pouvant évoluer vers l'atrophie optique définitive (46).

Elles impliqueraient aussi un déficit en vitamine B6 (43).

Diverses manifestations psychiatriques tels que des insomnies, des états d'agitation, des troubles confusionnels ou psychotiques ont été décrites (59). Leur mécanisme physiopathologique n'est pas clairement élucidé et évoque une possible action d'inhibition de la monoamine-oxydase par l'isoniazide.

### 5.2.4 Effets indésirables cutanés

De multiples manifestations cutanées ont été signalées à type d'érythème relevant d'une hypersensibilité immédiate, d'acné ou de photosensibilisation (46).

### 5.2.5 Effets indésirables hématologiques

Une leucopénie est possible, parfois associée à une neutropénie (46). Elles peuvent être sévère et nécessiter l'interruption du traitement, voire des mesures thérapeutiques spécifiques.

Les anémies hémolytiques sont des complications exceptionnelles (60).

### 5.2.6 Syndrome lupique

Le lupus induit par l'isoniazide survient dans 1 % des cas et régresse à l'arrêt du traitement (46). Il est exceptionnel qu'un lupus induit par la prise d'isoniazide soit sévère, c'est alors l'atteinte rénale et neurologique qui fait la gravité de la maladie et justifie une prise en charge spécifique.

### 5.2.7 Syndrome « épaule – main »

Cette algoneurodystrophie uni- ou bi- latérale peut survenir dans les trois mois après le début du traitement par isoniazide, guérit à son arrêt mais peut réapparaître lors de sa ré-administration (43,46).

### 5.2.8 Interactions médicamenteuses

De multiples interactions médicamenteuses ont été décrites.

L'isoniazide est un inhibiteur des cytochromes P<sub>450</sub>. Le catabolisme hépatique de nombreux médicaments (antivitamine K, kétoconazole, carbamazépine, stavudine, fénitoïne, etc.) peut être diminué et leur concentration plasmatique augmentée par la prise concomitante d'isoniazide, ce qui peut accroître leur toxicité (43).

### 5.2.9 Autres effets indésirables

Une fièvre isolée, une gynécomastie ainsi qu'un syndrome de Cushing peuvent être induits par la prise d'isoniazide (46).

## 6. Evaluation des pratiques en France

Une étude sur l'évaluation des pratiques concernant la prise en charge de la tuberculose latente a été réalisée en septembre 2015, coordonnée depuis l'unité Guy Môquet à l'hôpital de l'Hôtel-Dieu à Paris.

Cette étude a consisté en l'envoi d'un questionnaire Google Form® à environ 3 000 praticiens sur le territoire français, dont les adresses mails étaient recensées dans un fichier mis à disposition par le laboratoire Qiagen®.

Ce questionnaire comprenait des questions ouvertes et fermées, sur les modalités de dépistage d'une tuberculose latente, les conditions d'instauration d'un traitement, la ou les molécules choisies avec leur durée de prescription ainsi que l'observation d'effets secondaires. Ces données ont été recueillies a posteriori, les praticiens faisant appel à leur mémoire.

Les réponses ont été analysées en novembre 2015.

Les résultats ont fait l'objet d'une présentation lors d'un symposium à l'institut Pasteur en mars 2016.

Sur les 121 praticiens ayant répondu, 106 ont déclaré avoir diagnostiqué au moins une infection tuberculeuse latente dans l'année.

Ces praticiens étaient majoritairement des praticiens spécialisés en pneumologie exerçant en centre hospitalier.

19 des 121 réponses ont été fournies par des médecins généralistes, dont 6 exerçant en cabinet.

Les résultats ont montré des pratiques très hétérogènes, tant sur les conditions d'instauration d'un traitement, que sur les molécules choisies ou sur la durée et de nombreux effets secondaires ont été rapportés.

Concernant le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente, 111 praticiens soit 92,5% ont utilisé un test IGRA pour faire le diagnostic, 83 praticiens (69,2%) ont utilisé l'IDR et 60% des praticiens ont déclaré avoir utilisé les deux tests.

Concernant les conditions d'instauration d'un traitement, 20% des praticiens ont déclaré traiter systématiquement une ITL, 82% traiter en cas d'association avec un contexte

d'immunodépression, 77% traiter en cas de contagé tuberculeux récent (<2 ans) et 58% traiter si le patient est âgé de moins de 15 ans.

Le traitement majoritairement prescrit était l'isoniazide associé à la rifampicine pour une durée de 3 mois. Certains ont déclaré prescrire une quadrithérapie pendant 6 mois, d'autres une monothérapie par isoniazide durant 3 ou 9 mois.

87% des praticiens ont déclaré ne pas associer de vitamine B6 au traitement.

Des effets indésirables du ou des traitement instaurés ont été rapportés dans 78,7% des cas.

Parmi les effets secondaires observés, une cytolysé hépatique a été déclarée dans 85,7% des cas, une réaction d'hypersensibilité, cutanée ou autre, dans 42,9% des cas et une neuropathie périphérique dans 11,9% des cas.

De plus, 6 cas (7,1%) de grossesses non désirées ont été déclarés.

Plus de deux tiers des praticiens interrogés estiment que l'observance du traitement est incomplète.

Pour finir, à la question « A combien estimez-vous l'efficacité globale du traitement ? », 46 praticiens, soit 43,4%, ont répondu ne pas savoir.

## DEUXIEME PARTIE

---

Comme nous l'avons vu dans la première partie, le diagnostic et la prise en charge de l'ITL est l'un des enjeux de lutte contre la tuberculose dans le monde.

L'ITL est fréquente, en particulier chez les migrants et le risque de développer une tuberculose maladie est majeur dans les 2 ans qui suivent l'arrivée dans le pays d'accueil.

Actuellement il n'y a ni de consensus sur les modalités de prise en charge ni de preuve formelle de l'efficacité d'un traitement antituberculeux sur la prévention d'une tuberculose maladie dans cette population.

De plus les différents schémas thérapeutiques proposés dans la littérature présentent tous des effets secondaires ainsi qu'un cout non négligeable.

C'est dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude sur le dépistage et le suivi clinique de l'infection tuberculeuse latente chez des jeunes migrants arrivés récemment en France.

Cette étude s'est déroulée au sein de l'unité Guy Môquet de l'hôpital Hôtel Dieu à Paris.

### 1. Présentation de l'unité Guy Môquet

L'unité Guy Môquet (ou espace santé jeune) est une unité de consultation médicale et paramédicale. Elle se situe au sein de l'hôpital Hôtel Dieu à Paris.

Elle reçoit chaque année plus de 1000 nouveaux patients, âgés de 13 à 25 ans, ayant vécu des ruptures familiales, scolaires et/ou sociales.

Ces jeunes patients lui sont adressés par les partenaires institutionnels avec lesquels l'unité possède une convention (aide sociale à l'enfance, protection judiciaire de la jeunesse, santé scolaire, missions locales etc.).

Plus de la moitié des patients reçus sont nés à l'étranger, principalement en Afrique du Nord et de l'Ouest (48%) et en Asie du Sud (26%).

Le rôle de l'unité est de proposer un premier bilan médical aux nouveaux patients mais également de mettre en place un suivi, articulé autour des soins, de la prévention, du dépistage et de l'éducation à la santé.

Lors de la première consultation un bilan de santé complet, clinique et paraclinique, est réalisé, ensuite le patient est revu lors d'une deuxième consultation pour le rendu des résultats et l'élaboration d'un projet de suivi global.

## 2. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'étudier la fréquence et le devenir des infections tuberculeuses latentes chez des jeunes migrants arrivés récemment en France sans instauration systématique d'un traitement antituberculeux.

## 3. Matériels et méthode

### 3.1. Caractéristique de l'étude

Nous avons réalisé une étude monocentrique, observationnelle prospective sur 3 ans.

### 3.2. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients migrants reçus pour la première fois dans l'unité, entre octobre 2013 et octobre 2014, arrivés en France depuis moins de deux ans, parlant français et/ou anglais et acceptant de participer au protocole.

### 3.3. Déroulement de l'étude

Lors de la première consultation médicale, information orale et écrite (*cf annexe n°2*) du patient sur le protocole de l'étude et recueil du consentement.

En cas d'obtention du consentement, utilisation du cahier de protocole n°1 (*cf annexe n°3*) avec interrogatoire sur l'origine géographique, les modalités de migration, la notion d'un

contage tuberculeux éventuel, les antécédents personnels et les symptômes présents au moment de l'inclusion.

Réalisation d'un examen clinique recherchant notamment la présence d'une cicatrice de BCG, des adénomégalies, auscultation pulmonaire et prélèvement d'un bilan biologique comprenant en plus du bilan standard la réalisation d'un test IGRA (test Quantiferon®, Laboratoire d'Immunologie-Cochin).

Le bilan biologique standard comprend :

- Numération formule sanguine
- Plaquettes
- Hémostase
- Electrophorèse de l'hémoglobine
- Ionogramme sanguin, urée sanguine, créatininémie
- Bilan martial
- Bilan hépatique
- Glycémie à jeun
- Sérologie VIH, hépatite B et hépatite C (avec accord du patient)
- Bandelette urinaire

Les résultats ont été annoncés lors de la deuxième consultation.

En cas de test IGRA négatif, exclusion du protocole.

En cas de test indéterminé, réalisation d'un deuxième test à 3 mois et suivi comme si le test était positif.

En cas de test IGRA positif, utilisation du cahier de protocole n°2 et réalisation d'examen complémentaires avec radiographie et scanner thoracique non injecté « low dose » < 200 mGycm, relus à distance (service d'imagerie médicale, hôpital Hôtel-Dieu) à la recherche d'argument pour une tuberculose maladie.

En cas de signe clinique et radiologique en faveur d'une tuberculose maladie, hospitalisation du patient pour prélèvements et mise en route d'un traitement. Détermination de la souche et de la sensibilité aux antibiotiques. Sortie du suivi du protocole.

En cas de signe radiologique en faveur d'une possible tuberculose maladie sans signe clinique, réalisation de BK crachats ou de BK tubages et sortie du protocole en cas d'instauration d'un traitement médicamenteux antituberculeux.



En cas de tuberculose maladie avérée, traitement et sortie du protocole.

En l'absence d'argument pour une tuberculose maladie, organisation d'un suivi trimestriel en consultation et utilisation du cahier de protocole n°2 (*cf annexe n°4*) pour chaque consultation.

### 3.4. Modalités de suivi

En l'absence de signe clinique et radiologique de tuberculose à l'issue de l'inclusion, suivi clinique trimestriel pendant 3 ans afin de s'assurer de l'absence de développement de Tuberculose Maladie (TM).

A chaque consultation, recueil des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique, notifiées sur le cahier de protocole n°2.

Aucun examen complémentaire n'est réalisé à titre systématique.

Les patients sont informés à chaque consultation des symptômes devant les amener à consulter rapidement (toux, hémoptysie, asthénie, amaigrissement, sueurs nocturnes et/ou apparition d'adénomégalie).

### 3.5. Données recueillies

Lors de la première consultation de suivi, sont recueillies les données suivantes :

- Identification : nom, prénom, sexe, date de naissance, lieu de naissance, lieu d'habitation dans le pays d'origine, date d'arrivée en France, modalités du trajet, lieu de vie actuel, coordonnées du patient et du référent adulte actuel, organisme adressant le patient, une éventuelle scolarité ou activité professionnelle en cours, les antécédents dans l'entourage de tuberculose, toux chronique, hémoptysie ou amaigrissement, les antécédents personnels de tuberculose, toux chronique, hémoptysie, amaigrissement, maladie chronique ou d'infection à répétition.
- Interrogatoire : asthénie, amaigrissement, sueurs nocturnes, toux chronique, hémoptysie.
- Examen clinique : poids, taille, IMC, cicatrice de BCG ou notion de BCG fait, auscultation pulmonaire, recherche d'adénopathie
- Résultat du Quantiferon®.

Lors de la deuxième consultation de suivi sont recueillies les données suivantes :

- Date.
- Changement éventuel de lieu de vie ou de coordonnées téléphoniques.
- Interrogatoire : asthénie, amaigrissement, sueurs nocturnes, toux chronique, hémoptysie.
- Examen clinique : poids, taille, IMC, auscultation pulmonaire, recherche d'adénopathie.
- Résultat de la radiographie de thorax et du scanner thoracique.

De la troisième à l'avant dernière consultation, recueil des données suivantes :

- Date
- Changement éventuel de lieu de vie ou de coordonnées téléphoniques.
- Interrogatoire : asthénie, amaigrissement, sueurs nocturnes, toux chronique, hémoptysie.
- Examen clinique : poids, taille, IMC, auscultation pulmonaire, recherche d'adénopathie.

Lors de la dernière consultation, recueil des données suivantes :

- Date
- Changement éventuel de lieu de vie ou de coordonnées téléphoniques.
- Interrogatoire : asthénie, amaigrissement, sueurs nocturnes, toux chronique, hémoptysie.
- Examen clinique : poids, taille, IMC, auscultation pulmonaire, recherche d'adénopathie.
- Apparition éventuelle d'une tuberculose maladie dans les 3 ans

En l'absence de diagnostic de tuberculose maladie à 3 ans, arrêt des consultations de suivi dans le cadre de cette étude.

### 3.6. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est l'absence de développement d'une tuberculose maladie.

### 3.7. Accord du Comité de Protection des Personnes (CPP)

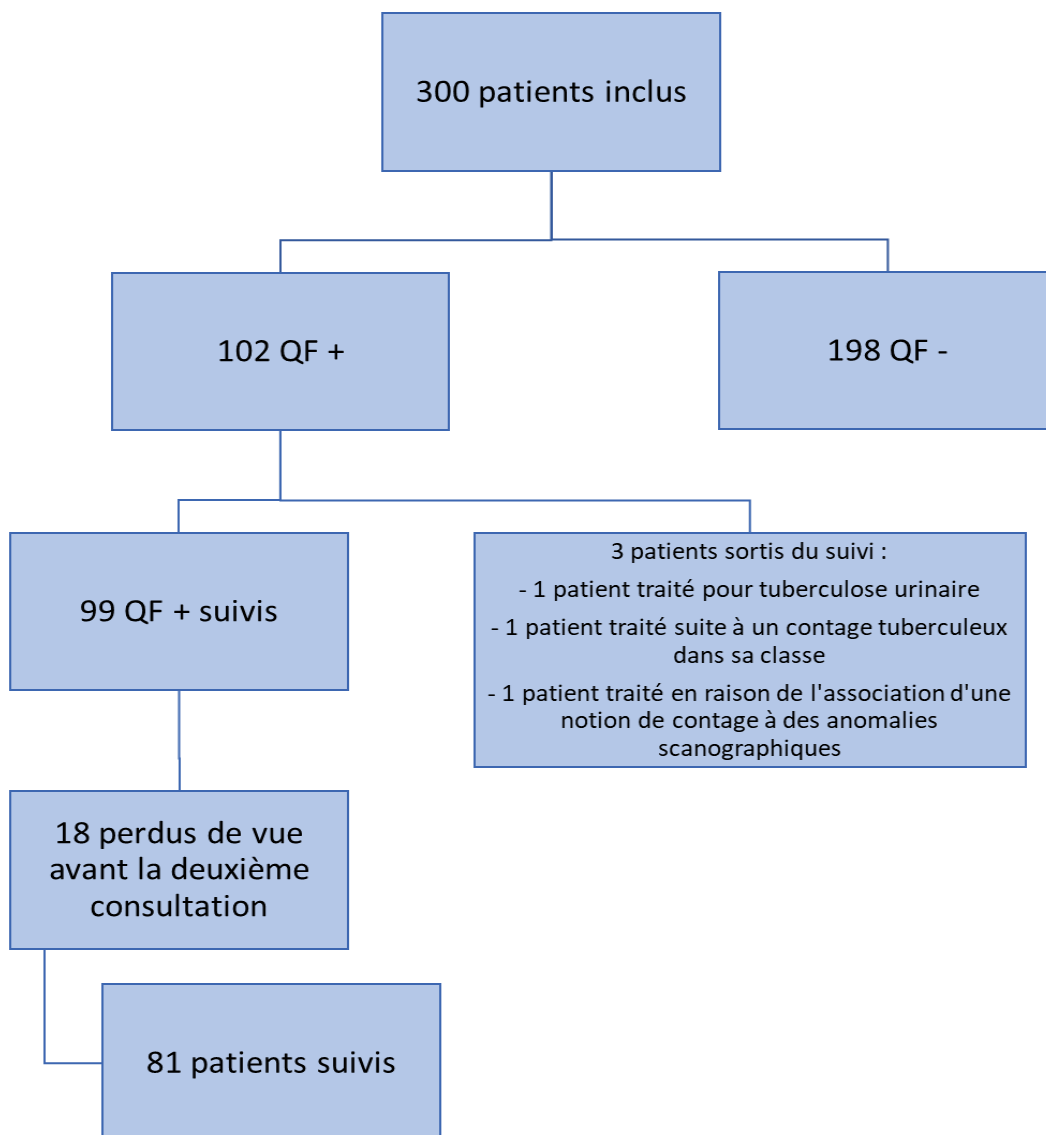
Un avis favorable du CPP Ile de France 6 a été obtenu.

## 4. Résultats

Nous avons inclus 300 patients entre octobre 2013 et octobre 2014.

102 patients présentaient un dosage du Quantiferon® positif (QF+) et 198 un dosage du Quantiferon® négatif (QF-).

3 patients sont sortis du suivi en raison de l'instauration d'un traitement médicamenteux anti tuberculeux.



**Figure 5 : Flow chart de l'étude**

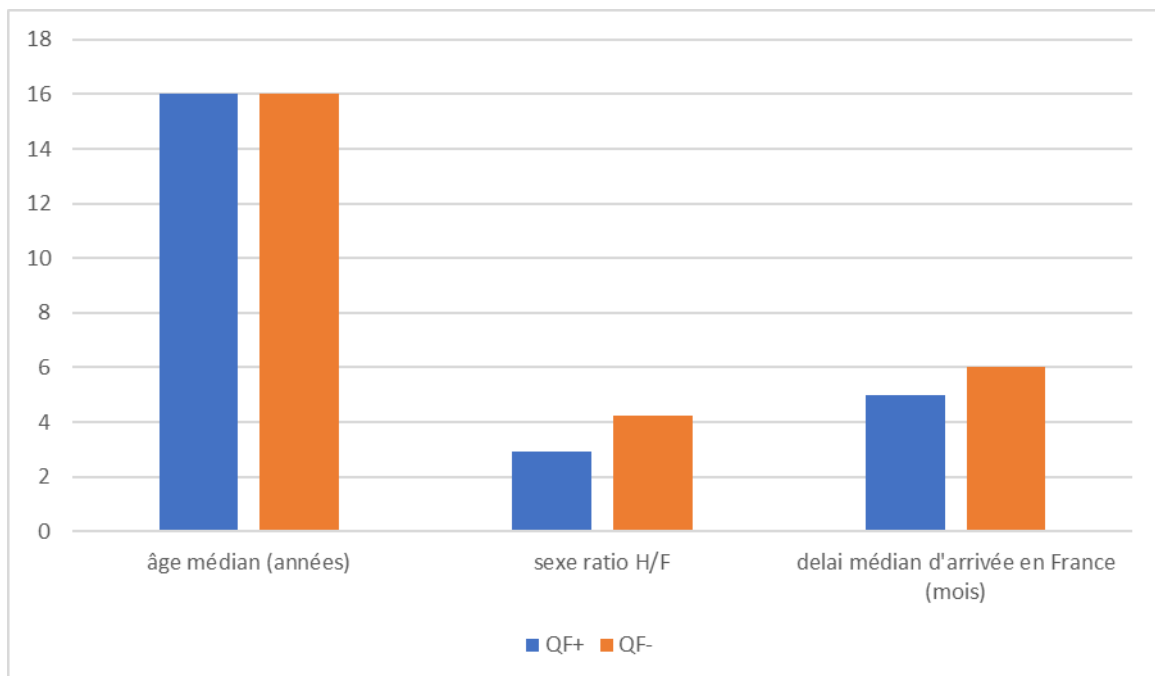
## 4.1. Caractéristiques des patients inclus

### 4.1.1. Age, sexe et ancienneté d'arrivée en France

L'âge des patients variaient de 13 à 24 ans avec un âge médian de 16 ans dans les deux populations.

La majorité des patients inclus était de sexe masculin avec un ratio Homme/Femme de 2,9 dans la population QF+ et de 4,21 dans la population QF-.

Le délai médian d'arrivée en France était de 5 mois dans la population QF + et de 6 mois dans la population QF-.

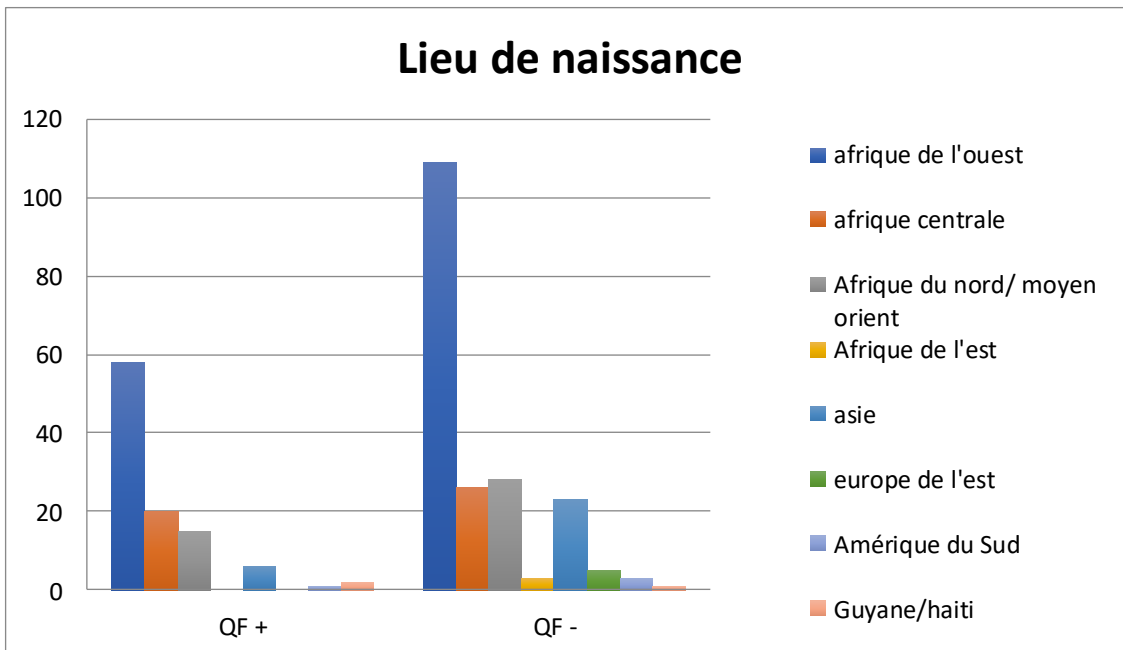


**Figure 6 : Histogramme de l'âge, du sexe ratio et du délai d'arrivée en France dans les deux populations**

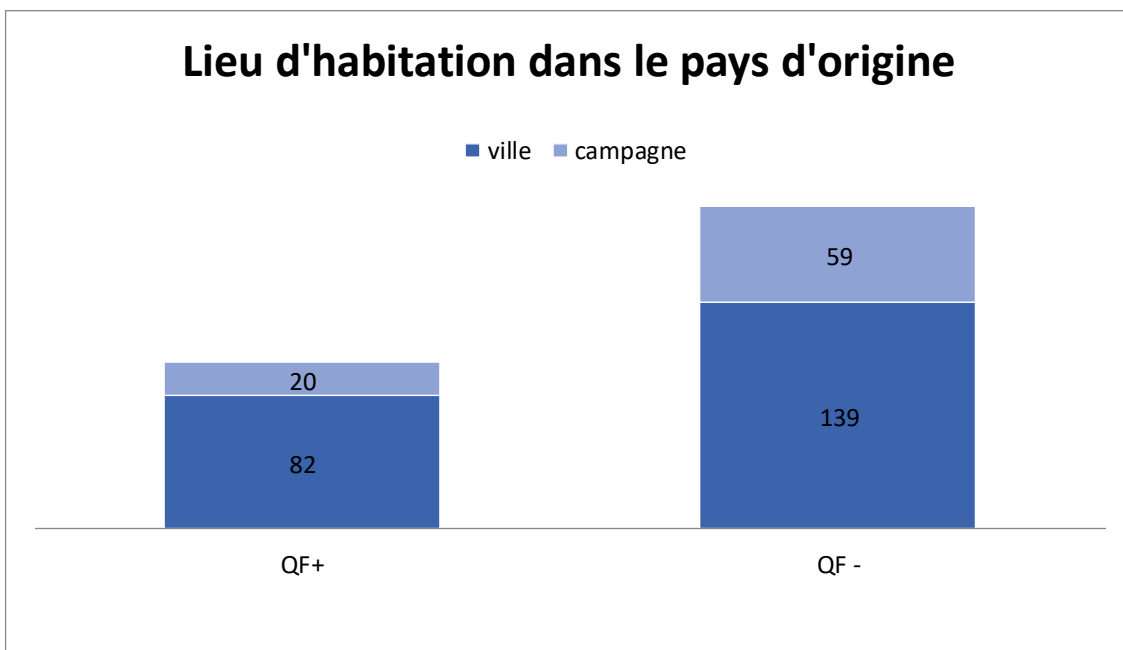
#### 4.1.2. Lieu de Naissance et d'habitation dans le pays d'origine

La majorité des patients sont originaires d'Afrique, plus particulièrement des régions de l'ouest, du centre et du nord (*figure 7*) et vivaient en ville dans leur pays d'origine.

Les patients ayant vécu à la campagne étaient plus nombreux dans le groupe Quantiféron négatif que dans le groupe Quantiféron positif (respectivement 29,8% versus 19,6% ;  $p=0,0455$ ) (*figure 8*).



**Figure 7 : Histogramme de la répartition par pays d'origine**



**Figure 8 : Histogramme de la répartition selon le lieu d'habitation dans le pays d'origine.**

#### 4.1.3. Antécédents de tuberculose dans l'entourage

15 patients, soit 14,7% de la population QF+ ont déclaré un antécédent de tuberculose dans leur entourage contre 8 patients (4%) dans la population QF- ( $p = 0.0001$ ).

Aucun des patients inclus n'a déclaré d'antécédent personnel de tuberculose.

#### 4.1.4. Symptômes et examen clinique à l'inclusion

Dans la population QF +, 18 des patients ont rapporté une asthénie, 13 un amaigrissement, 9 des sueurs nocturnes, 2 une toux chronique et 1 patient a rapporté une hémoptysie (*figure 9*).

Dans la population QF -, 34 des patients ont rapporté une asthénie, 18 un amaigrissement, 11 des sueurs nocturnes et 3 une toux chronique. Aucun patient n'a rapporté d'hémoptysie (*figure 9*).

L'asthénie et l'amaigrissement étaient les principaux symptômes rapportés par les patients au moment de l'inclusion (*figure 9*).

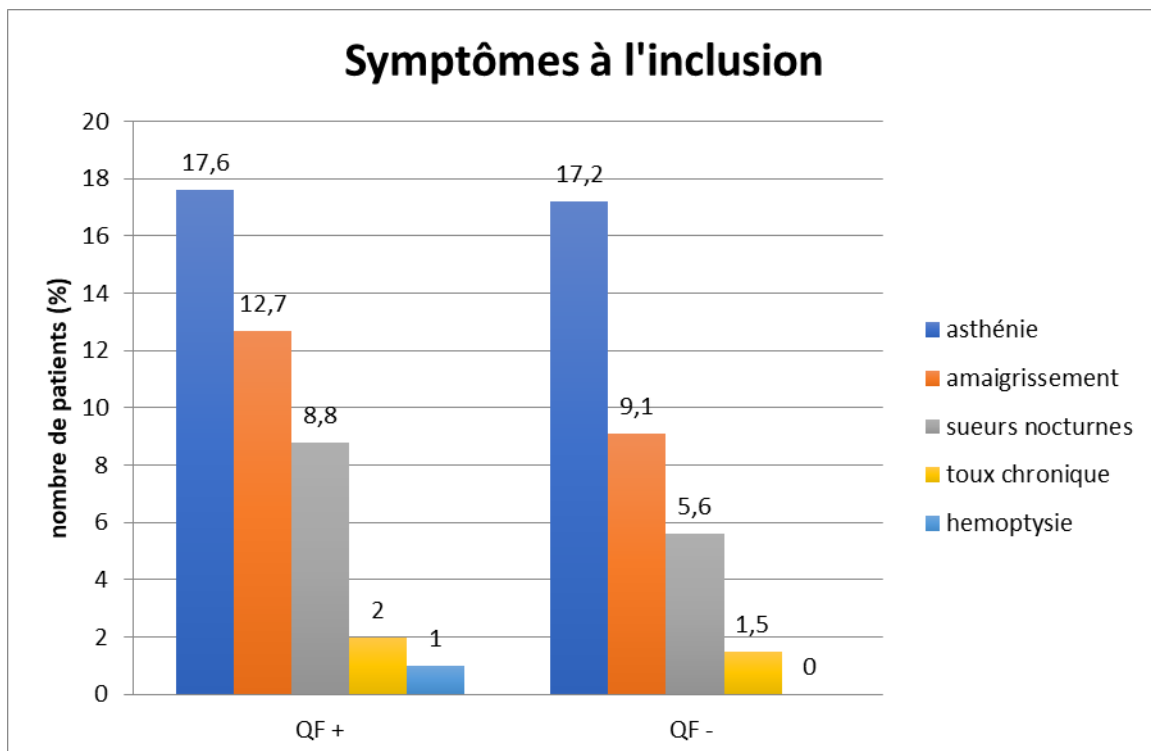
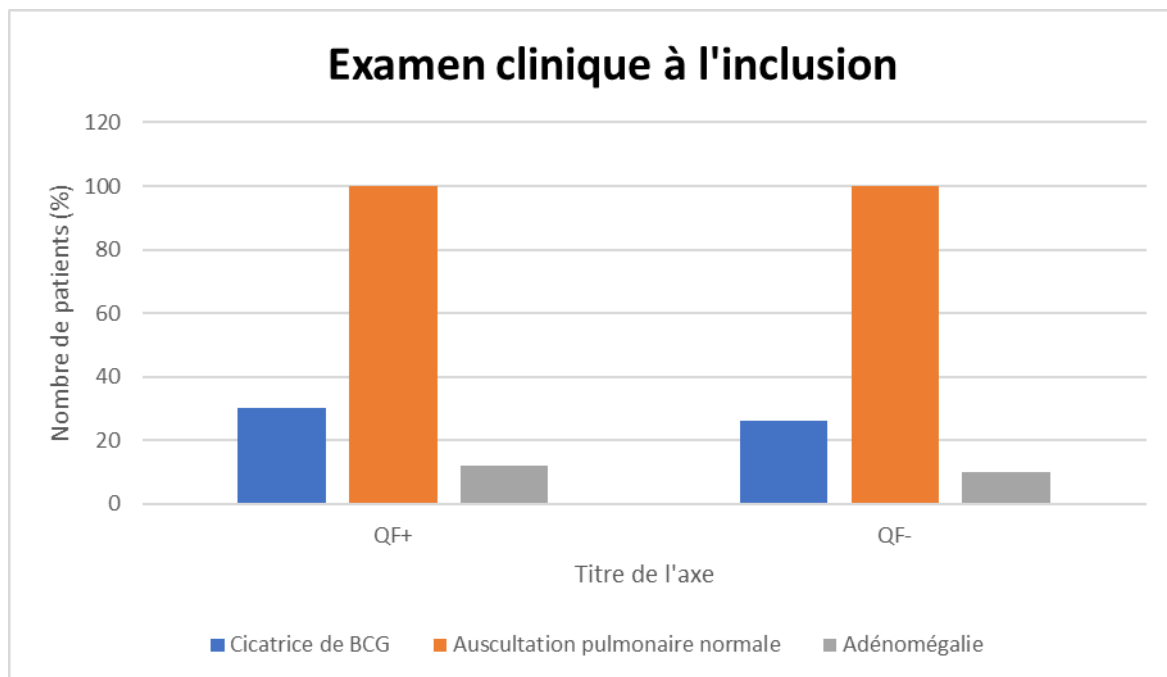


Figure 9 : Histogramme de la répartition par symptômes présentés à l'inclusion

Dans la population QF +, 31 patients possédaient une cicatrice de BCG et 12 avaient au moins 1 adénomégalie (*figure 10*).

Dans la population QF -, 52 des patients possédaient une cicatrice de BCG et 20 avaient au moins 1 adénomégalie (*figure 10*).

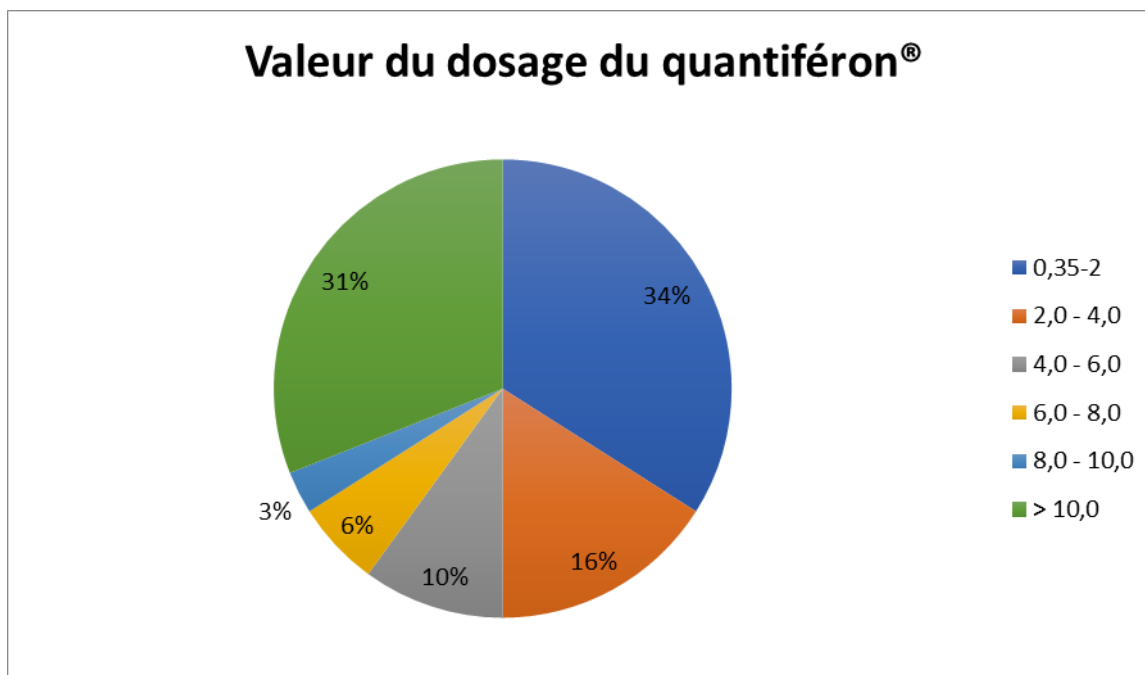
Tous les patients inclus avaient une auscultation pulmonaire normale (*figure 10*).



**Figure 10 : Histogramme de la répartition par symptômes présentés à l'inclusion.**

#### 4.1.5 Valeur du dosage du Quantiferon®

Dans les deux tiers des cas la valeur du dosage était soit comprise entre 0,35 et 2 soit supérieure à 10 (*figure 11*).



**Figure 11 : Représentation des valeurs du dosage du Quantiféron®.**

#### 4.1.6 Résultats de l'imagerie thoracique

75 radiographies de thorax et 84 scanners thoraciques ont été réalisés chez les patients QF+.

Parmi les 27 patients qui n'ont pas réalisé leur radiographie de thorax, 9 ont quand même eu leur scanner thoracique. Les 18 patients n'ayant bénéficié d'aucune imagerie sont ceux qui ont été perdus de vue avant la deuxième consultation.

2 des 75 radiographies de thorax étaient anormales. L'une retrouvait un nodule calcifié et l'autre retrouvait un surcroît d'opacités au niveau du lobe supérieur droit associé à 2 calcifications hilaires. Ces anomalies ont été confirmées sur le scanner thoracique.

Parmi les 91 scanners thoraciques réalisés, 65 étaient normaux, 21 montraient des séquelles probables de tuberculose et 5 des lésions non spécifiques. Aucun scanner thoracique ne montrait des signes en faveur d'une tuberculose active (*tableau D*).

Le patient qui présentait du verre dépoli (après caractérisation scanographique du surcroît d'opacités) au niveau du lobe supérieur droit associé à 2 calcifications hilaires a reçu un traitement antituberculeux compte tenu de l'association à un contage tuberculeux récent et est sorti du suivi.



Nombre de scanners réalisés	Tuberculose active	Séquelle de tuberculose	Lésion non spécifique	Absence d'anomalie
91	0	21	5	65

Tableau D : Résultats des scanners thoraciques

#### 4.1.7. Durée du suivi

Sur les 81 patients ayant été revus après la deuxième consultation, 20 ont été suivis durant les 3 années prévues dans le protocole (*figure 12*).

Plus de la moitié des patients ont accompli au moins 2 années de suivi.

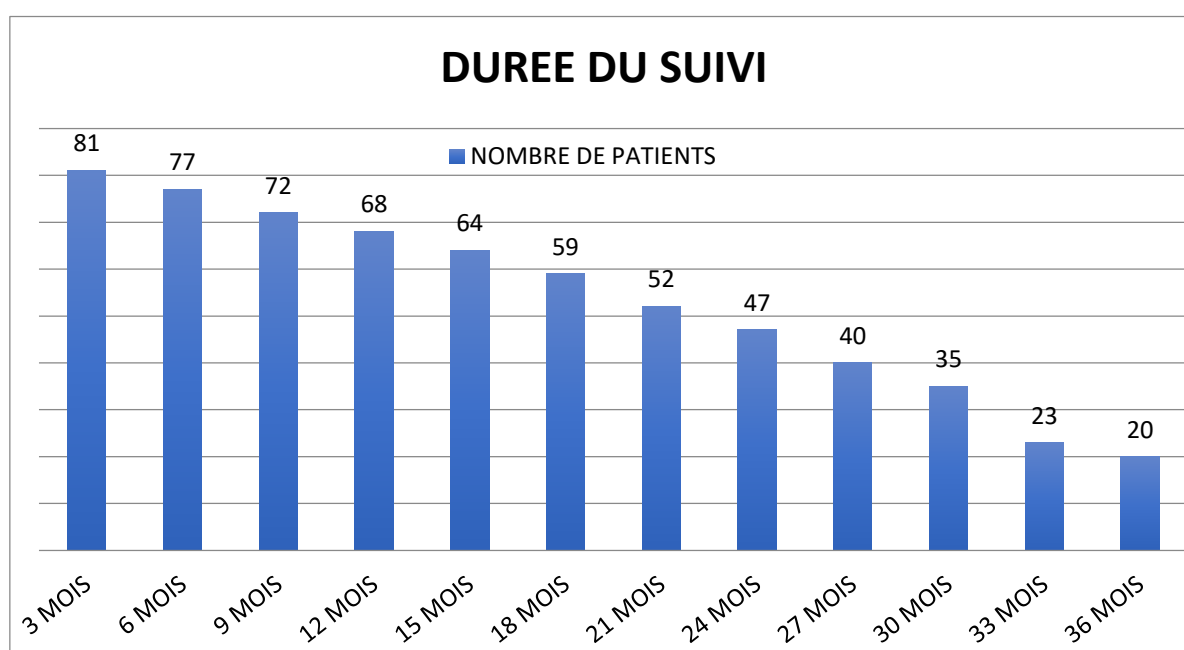


Figure 12 : Nombre de patients suivis en fonction du temps

#### 4.1.8. Nombre de tuberculose maladie

Aucun patient n'a développé de tuberculose maladie durant leur période de suivi.

## DISCUSSION

---

Au total, 300 patients ont été inclus dans l'étude entre octobre 2013 et octobre 2014 et 102 d'entre eux (34%) avaient un test IGRA positif sans tuberculose active ni immunodépression associées.

Un traitement médicamenteux anti tuberculeux a été insaturé chez 3 patients. En effet, une tuberculose urinaire a été diagnostiquée chez un patient, un autre a été traité en raison d'un contage tuberculeux dans sa classe et le dernier en raison de l'association d'une notion de contage à des anomalies scanographiques suspectes.

81 patients sur 99 ont débuté le suivi prévu par le protocole de l'étude en se présentant à la deuxième consultation.

20 patients ont achevé leur suivi à 3 ans. Plus de la moitié des patients ont tout de même été suivi pendant plus de deux ans.

Aucun des patients n'a développé de tuberculose maladie durant la période de leur suivi clinique.

Nous avons pris le parti de ne pas instaurer de traitement antibiotique antituberculeux mais d'informer, d'éduquer et d'organiser un suivi clinique de nos patients présentant un dosage du Quantiféron positif.

Ce choix a été fait en prenant en compte différents éléments comme :

- Le manque de données concernant l'efficacité d'un tel traitement quant à prévenir l'évolution vers une tuberculose maladie
- Le risque non négligeable d'effets secondaires
- La forte probabilité d'une mauvaise observance, en lien notamment avec la durée du traitement, le type de population et l'absence de symptômes
- Le risque théorique de créer des résistances

Enfin nous pensons également qu'il peut être faussement rassurant pour le patient de recevoir un traitement.

Concernant les caractéristiques socio-démographiques, nos données sont compatibles avec les différentes données de la littérature.

En effet, dans notre population une ITL a été diagnostiquée chez environ un tiers des patients, ce qui correspond aux estimations de l’OMS concernant la prévalence mondiale de l’ITL (37). Nous avons également constaté une prédominance masculine dans notre population incluse, en accord avec les données démographiques rapportées par le BEH (20).

Enfin, nos résultats ont montré une différence significative entre la déclaration d’antécédent de tuberculose dans l’entourage, plus importante dans le groupe QF + que dans le groupe QF – (respectivement 14,7% versus 4% ;  $p = 0.0001$ ).

Concernant la prise en charge de l’infection tuberculeuse latente, la plupart des sociétés savantes internationales s’accordent quant aux populations à dépister, en revanche pour ce qui est du traitement de l’ITL, les recommandations ne sont pas claires, varient d’un pays à l’autre et d’une situation à l’autre (37,39).

Diverses études ont prouvé l’efficacité d’un traitement médicamenteux de l’ITL en cas de co-infection avec le VIH (61,62).

Un autre essai clinique randomisé contre placebo chez des hommes chinois atteint de silicose a montré une diminution de moitié du taux de tuberculose maladie (63).

Les essais randomisés sur le traitement de l’infection tuberculeuse latente dans le cadre d’une infection par le VIH ont porté sur divers schémas thérapeutiques, les traitements allant de deux à six mois. Un essai contrôlé par placebo d’INH pendant six mois chez des sujets haïtiens infectés par le VIH a montré une réduction de 83% de la tuberculose active pour l’ensemble du groupe ayant une IDR positive (64).

En ce qui concerne l’efficacité d’un traitement médicamenteux pour prévenir le développement d’une tuberculose active, toutes populations confondues, les taux rapportés dans la littérature sont faibles (40,41).

Un essai contrôlé randomisé a montré qu’un traitement par 24 semaines d’isoniazide versus placebo faisait baisser le risque de tuberculose active à 5 ans de 1,4% à 0,5% (RR 0,35 ; IC95%,0.24-0,52), chez des personnes asymptomatiques mais présentant des lésions pulmonaires fibrotiques compatibles avec une tuberculose. Toutefois ces résultats ne peuvent s’appliquer qu’à la population de cette étude, c’est-à-dire possédant des signes radiologiques de tuberculose (65).

Deux essais non randomisés étudiant un traitement par rifampicine seul et avec isoniazide ont montré un taux de tuberculose active de 0,09% patients années chez les patients traités. Cependant ces deux études ont utilisé des témoins historiques pour comparaison (66,67).

Une étude non randomisée menée chez des sans-abris ayant une IDR positive à Boston a montré que la rifampicine, avec ou sans association d'isoniazide, pendant quatre à six mois était efficace pour prévenir le développement de la maladie, la tuberculose s'étant développée chez 8% des personnes n'ayant pas reçu de traitement, cependant la tuberculose s'est aussi développée chez 8% des patients ayant reçu de l'isoniazide seule (68).

La plupart des autres études disponibles comparent les différents traitements entre eux et non contre placebo.

Si certaines situations, comme la co-infection par le VIH ou autre situation d'immunodépression, semblent ne pas faire de débats quant à l'indication d'un traitement médicamenteux de l'ITL, ce n'est pas le cas concernant la situation particulière des migrants. En effet, aucune étude actuellement disponible n'a mis en évidence un éventuel bénéfice du traitement de l'ITL par anti tuberculeux dans cette population spécifique.

Par ailleurs, de nombreuses études mettent en avant le problème de l'observance et montrent que le taux d'achèvement d'un tel traitement est faible, allant de 26 à 53% (69,70) et ce taux s'avère encore plus bas dans la population des migrants atteignant 14,3% (1).

Les difficultés d'observance semblent plus liées à la durée du traitement qu'au médicament en lui-même (61,65,69,71-73).

Concernant les limites et biais de cette étude, comme nous pouvions nous y attendre aux vues de la population sélectionnée, 61 des 81 patients inclus, soit 75%, n'ont pas achevé leur suivi sur 3 années consécutives, ce qui en est la principale limite.

Cependant plus de la moitié des patients ont été suivi pendant au moins 2 années consécutives (*cf. figure 12*) et aucun n'a développé de tuberculose maladie durant leur période de suivi.

L'autre biais lié à la sélection de notre population se rapporte au fait que les migrants reçus dans l'unité sont adressés par les partenaires sociaux et que par conséquent ils ont un domicile déterminé. Ils sont donc probablement moins à risque que les migrants en situation de plus grande précarité.

Toutefois la population migrante reste une population à risque, même en l'absence de co-infection par le VIH, et forme un groupe possédant un risque accru de tuberculose (74–79).

L'instauration d'un traitement ciblé de l'ITL nécessite l'identification des personnes les plus à risque de développer une tuberculose active afin que ce traitement soit bénéfique.

La co-infection par le VIH représente le plus grand risque de tuberculose active (80), chaque année de 7 à 10% des personnes infectées par le VIH et ayant une ITL développent une tuberculose active (62,80,81).

Les autres facteurs de risque identifiés dans la littérature sont l'infection tuberculeuse récente (82), l'utilisation de drogues injectables (80,81) et l'itinérance (68).

Enfin un certain nombre de conditions cliniques autres que le VIH sont également associées à un risque accru de développer une tuberculose active.

Il s'agit notamment de la silicose avec un Risque Relatif (RR) de 30, de l'insuffisance rénale chronique (RR de 10 à 25), du diabète sucré (RR de 2 à 4) ainsi que de la greffe d'organe solide (RR de 20 à 74) (82).

Enfin, les individus ayant des lésions radiographiques compatibles avec une tuberculose pulmonaire ancienne associées à un test IDR ou IGRA positif ont un taux plus élevé de tuberculose active (65).

Toutefois, plusieurs études ont montré que l'ITL était un facteur protecteur de tuberculose maladie en cas de réinfection (83).

En effet, l'apparition d'une tuberculose maladie chez des personnes ayant une ITL est le plus souvent due à la réactivation de l'ITL cependant elle peut aussi être due à une nouvelle infection tuberculeuse.

Ce détail est important car, dans notre population de migrants, les conditions de vie pour la plupart précaires, les exposent également à d'autres sources de tuberculose en plus de les exposer au risque de développer une tuberculose maladie à partir de leur ITL.

Or, des études ont montré que l'ITL protège contre une réinfection.

En effet, une étude menée aux Pays bas a estimé que la protection conférée par l'ITL contre une réinfection tuberculeuse, en l'absence de co-infection par le VIH, était de 63% chez les hommes et de 81% chez les femmes (84).

Une autre étude réalisée en Angleterre et au Pays de Galles a montré une diminution du risque de réinfection de 41% chez les individus ayant une ITL (85).

Plus récemment, une étude expérimentale utilisant des modèles animaux (macaques et singes marmousets), dont certaines espèces reproduisent complètement la maladie humaine, a étudié leur évolution en cas d'expositions renouvelées à différentes souches de tuberculose et il s'est avéré que le nombre de nouveaux granulomes était moins important chez les singes réinfectés que chez les singes primo-infectés, avec une croissance réduite et une bactéricidie augmentée au sein des granulomes (86).

Cette étude montre ainsi que la primo infection préalable protège même mieux ces singes qu'une vaccination par le BCG.

Sur la base de ces données, un vaccin ayant la capacité de reproduire les phénomènes immunitaires induits par la primo infection est actuellement en cours de développement (87). Il conviendra tout de même de garder à l'esprit que les migrants issus du milieu rural de leur pays d'origine représentent une plus grande proportion de QF négatifs que ceux issus du milieu urbain (29,8% versus 19,6% ;  $p=0,0455$ ) et que par conséquent ils ne bénéficient pas de la protection conférée par l'ITL.

Finalement, en tenant compte de ces différents éléments, un score pronostique permettant d'évaluer le risque du passage de l'état latent à la tuberculose maladie pourrait être imaginé afin de guider la prise en charge ciblée de l'ITL.

Ce score pourrait également s'appuyer sur les tests immunologiques IGRA, qui sont à privilégier au test IDR.

Même si ces deux tests sont peu sensibles dans les pays à faible incidence de tuberculose et que leur capacité à prédire un développement vers une tuberculose active est médiocre (3,88,89), ils restent assez spécifiques (3).

Depuis l'année dernière un nouveau test IGRA, le QuantiFERON-TB Gold Plus®, qui est une version améliorée du test IGRA QuantiFERON-TB Gold®, est disponible.

Il s'appuie sur les mêmes principes et procédures de test tout en étant optimisé avec des antigènes spécifiques à *Mycobacterium Tuberculosis* permettant une évaluation plus précise de la réponse immunitaire avec une spécificité déclarée de 98% et une sensibilité déclarée de 95%.

Les tests IGRA sont certes plus coûteux que l>IDR mais ils présentent jusqu'à 7 fois moins de faux positifs (88), or il peut être très coûteux de suivre, voire de traiter, des faux positifs.

De plus, quatre études ont montré que le dépistage de l'ITL chez les migrants avec un test IGRA en une seule étape était plus rentable qu'avec un test IDR (90–93).

En attendant l'apparition de tests permettant de prévoir un éventuel passage de l'infection latente à la tuberculose maladie, l'utilisation de test IGRA semble à ce jour plus appropriée que l'IDR pour le dépistage de l'ITL.

Cependant ils ne sont actuellement remboursés que si ils sont prescrits chez les enfants migrants de moins de 15 ans provenant d'une zone de forte endémie tuberculeuse (31).

Il semblerait donc judicieux d'envisager d'élargir le remboursement à tous les migrants issus d'une zone de forte endémie tuberculeuse, quel que soit leur âge, d'autant plus que leur nombre augmentant, nous sommes amenés à les recevoir de plus en plus en consultation, tout autant à l'hôpital qu'au cabinet.

De plus, un test IGRA initialement négatif qui se positiverait, lors d'une enquête autour d'un cas de tuberculose maladie par exemple, serait un excellent argument diagnostique.

Aux vues de ces différents éléments, nous proposons donc que tous les migrants arrivés récemment en France, bénéficient dans le cadre du dépistage de l'ITL, d'un test de détection de production de l'interféron gamma.

Par la suite, en cas de test positif, l'absence de tuberculose maladie doit être confirmée via un examen clinique associé à une imagerie thoracique.

Il conviendra ensuite d'éduquer le patient aux différentes situations, signes cliniques et symptômes pouvant faire suspecter une évolution en tuberculose maladie et nécessitant une consultation médicale dans les plus brefs délais.

En dehors des indications formelles de traitement, infection par le VIH, instauration d'un traitement immunosuppresseur etc., le traitement par antibiotique antituberculeux de l'ITL ne doit pas être systématique et doit se discuter au cas par cas selon les facteurs de risque de chacun.

En revanche, une surveillance clinique régulière en consultation semble indispensable.

## CONCLUSION

---

L'OMS souhaiterait qu'en 2035 le taux d'incidence mondial de la tuberculose soit inférieur à 10 cas pour 100 000 personnes.

Si dans les pays à ressources limitées la prise en charge de la tuberculose maladie doit rester prioritaire, il apparaît évident que pour maximiser l'impact sur la santé publique, la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente doit faire partie à part entière du programme de lutte anti tuberculeuse.

Cependant cette prise en charge de l'ITL ne doit pas se faire au détriment du « primum non nocere » et aux vues des données actuellement disponibles, associées au résultat de notre étude, la prescription d'un traitement médicamenteux antituberculeux dans la prise en charge de l'ITL dans cette population spécifique de jeunes migrants semble faire pencher la balance bénéfique-risque du côté de l'abstention thérapeutique.

Toutefois, la réalisation d'études complémentaires, notamment d'essais contrôlés randomisés contre placebo, semble nécessaire afin de trancher définitivement sur l'intérêt en termes d'efficacité et de sécurité d'une prise en charge médicamenteuse de l'infection tuberculeuse latente dans cette population de jeunes migrants ayant émigré récemment.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* nov 2016;16(11):1269-78. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30216-X.
2. 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.* 18 août 1999;282(7):677-86. PMID: 10517722.
3. Kahwati LC, Feltner C, Halpern M, Woodell CL, Boland E, Amick HR, et al. Primary Care Screening and Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 6 sept 2016;316(9):970-83. doi: 10.1001/jama.2016.10357.
4. Horsburgh CR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med.* 13 mai 2004;350(20):2060-7. doi: 10.1056/NEJMsa031667.
5. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control. Framework action plan to fight tuberculosis in the European Union. Février 2008.  
<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/framework-action-plan-fight-tuberculosis-european-union>.
6. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control. Progressing towards TB elimination. November 2010. doi 10.2900/34915  
[https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/101111\\_SPR](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/101111_SPR)
7. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J.* avr 2015;45(4):928-52. doi: 10.1183/09031936.00214014.
8. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018 – 2016 data.  
<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2018>.
9. Van der Werf MJ, Zellweger JP. Impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in the EU/EEA. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2016;21(12). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30174.
10. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* déc 2015;46(6):1563-76. doi: 10.1183/13993003.01245-2015.
11. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017.

<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2017>.

12. Muñoz L, Stagg HR, Abubakar I. Diagnosis and Management of Latent Tuberculosis Infection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. nov 2015;5(11). doi: 10.1101/cshperspect.a017830.
13. National Tuberculosis Advisory Committee. Position statement on interferon- $\gamma$  release assays in the detection of latent tuberculosis infection. *Commun Dis Intell Q Rep*. 31 mars 2012;36(1):125-31. PMID: 23153089.
14. Koch R. A Further Communication on a Remedy for Tuberculosis. *Br Med J*. 17 janv 1891;1(1568):125-7. PMID: PMC2196966.
15. M'Fadyean J. Experiments with Tuberculin on Cattle. *Br Med J*. 21 mars 1891;1(1577):634-5. PMID: PMC2272811.
16. Martin CF, Robins GD. On the diagnostic value of tuberculin. *Br Med J*. 5 févr 1898;1(1936):357-9. PMID: PMC2410649.
17. Calmette A. Preventive vaccination against tuberculosis with BCG. *Proc R Soc Med*. sept 1931;24(11):1481-90. PMID: PMC2182232.
18. HAS, Haute Autorité de Santé. Tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma. Juin 2015. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire\\_igra\\_vd\\_2015-06-29\\_11-57-54\\_758.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire_igra_vd_2015-06-29_11-57-54_758.pdf)
19. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. oct 2012;40(4):990-1013. doi: 10.1183/09031936.00000712.
20. Guthmann J-P, Ait Bleghiti F, Lévy-Bruhl D. Épidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension de l'obligation vaccinale BCG sur la tuberculose de l'enfant, 2007-2015. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017;(7):116-26.
21. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 25 juin 2010;59(RR-5):1-25. PMID: 20577159
22. Aldridge RW, Zenner D, White PJ, Williamson EJ, Muzyamba MC, Dhavan P, et al. Tuberculosis in migrants moving from high-incidence to low-incidence countries: a population-based cohort study of 519 955 migrants screened before entry to England, Wales, and Northern Ireland. *The Lancet*. 19 nov 2016;388(10059):2510-8. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31008-X.
23. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2004;170(12):1360-6. doi: 10.1164/rccm.200408-1081OC.

24. Abgrall S, Del Giudice P, Melica G, Costagliola D, FHDH-ANRS CO4. HIV-associated tuberculosis and immigration in a high-income country: incidence trends and risk factors in recent years. *AIDS Lond Engl*. 13 mars 2010;24(5):763-71. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283366747.
25. HCSP, Haut Conseil de Santé Publique. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma. Rapport du groupe de travail. Juillet 2011. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=221>.
26. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. mai 2009;33(5):956-73. doi: 10.1183/09031936.00120908.
27. ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: 2011. doi: 10.2900/38588 [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1103\\_GUI\\_IGRA.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf)
28. Comité québécois sur la tuberculose. La tuberculose. Guide d'intervention 2012. ISBN : 978-2-550-64668-6 <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2012/12-271-01W.pdf>
29. Harries AD, Zachariah R, Corbett EL, Lawn SD, Santos-Filho ET, Chimzizi R, et al. The HIV-associated tuberculosis epidemic--when will we act? *Lancet Lond Engl*. 29 mai 2010;375(9729):1906-19. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60409-6.
30. Pratt A, Nicholl K, Kay L. Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. *Rheumatology (Oxford)*. juin 2007;46(6):1035-6. doi: 10.1093/rheumatology/kem064.
31. Journal Officiel de la République Française - N° 145 du 22 juin 2017: Décision du 24 mai 2017 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. NOR: SSAU1715474S. Art.1 alinéa 8. <http://www.cngof.net/Partenaires/JO/JO145-240517.pdf>
32. Coker RJ, bell A, Pitman R, Hayward AC, Watson J. Screening programmes for tuberculosis in new entrants across Europe. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;1022-6. PMID: 15305488.
33. Arrêté du 11 janvier 2006 relatif à la visite médicale des étrangers autorisés à séjourner en France. NOR: SOCN0610095A. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006053178&dateTexte=vig>
34. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research

Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* juill 2009;60(7):1884-94. doi: 10.1002/art.24632.

35. CHSPF, Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la revaccination par le BCG et aux modalités de surveillance des professionnels exposés à la tuberculose. Novembre 2002.

[https://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a\\_mt\\_151102\\_tuberculose.pdf](https://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_151102_tuberculose.pdf)

36. HCSP, Haut Conseil de la Santé Publique. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. Octobre 2013.

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=391>

37. WHO, World Health Organization. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. 2015. ISBN: 978 92 4 154890 8

<http://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/en/>.

38. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 26 avr 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.

39. Société de Pneumologie de Langue Française. Indications et conduite du traitement de l'infection tuberculeuse latente. *Rev Mal Respir* 2008;25(3):3S48–51. Doi : RMR-06-2008-25-00-01761-8425-101019-200806481

40. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 16 sept 2014;161(6):419-28. doi: 10.7326/M14-1019.

41. Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Evid-Based Child Health Cochrane Rev J.* mars 2014;9(1):169-294. doi: 10.1002/ebch.1962.

42. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2003;167(4):603-62. doi: 10.1164/rccm.167.4.603.

43. Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, Ben Romdhane F, Boughattas N-A, Chakroun M. Les effets indésirables des antituberculeux: épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Médecine Mal Infect.* 1 mai 2007;37(5):253-61. doi: 10.1016/j.medmal.2006.12.006.

44. M. Dutertre, G. Martin-Blondel, B. Marchou. Rifampicine. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2016;12(1):1-5 [Article 5-0080 ]. doi: 10.1016/S1634-6939(16)64108-X.

45. Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *Ann Pharmacother.* juin 2004;38(6):1074-9. doi: 10.1345/aph.1D525.

46. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active

- tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juin 2003;167(11):1472-7. doi: 10.1164/rccm.200206-626OC.
47. Chen T-C, Lu P-L, Lin W-R, Lin C-Y, Wu J-Y, Chen Y-H. Rifampin-associated pseudomembranous colitis. *Am J Med Sci*. août 2009;338(2):156-8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31819f1eec.
48. Lange P, Oun H, Fuller S, Turney JH. Eosinophilic colitis due to rifampicin. *Lancet Lond Engl*. 5 nov 1994;344(8932):1296-7. PMID: 7968003.
49. Fenniche S, Maalej S, Fekih L, Hassene H, Belhabib D, Megdiche ML. Manifestations of rifampicin-induced hypersensitivity. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 26 juill 2003;32(25):1167-9. PMID: 13677879.
50. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine (Baltimore)*. nov 1999;78(6):361-9. PMID: 10575418.
51. Gonzales J., Dautzenberg B. Incidents et accidents du traitement antituberculeux. *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 10 : 11-115.
52. Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations de la Société de pneumologie de langue française pour la prise en charge de la tuberculose en France. *Rev Mal Respir* 2004;21(3):3S4–104. doi : RMR-06-2004-21-3-C2-0761-8425-101019-ART1.
53. Panomvana Na Ayudhya D, Thanompuangseree N, Tansuphaswadikul S. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of fluconazole in patients with AIDS. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(11):725-32. PMID: 15301576.
54. Jouveshommes S, Dautzenberg B. La chimiothérapie antituberculeuse. *Rev Mal Respir* 1997;14(suppl 5):5S88–104. PMID: 9496594.
55. Kunichika N, Miyahara N, Kotani K, Takeyama H, Harada M, Tanimoto M. Pneumonitis induced by rifampicin. *Thorax*. 1 nov 2002;57(11):1000-1. PMID: 1746231.
56. Bassilios N, Vantelon C, Baumelou A, Deray G. Continuous rifampicin administration inducing acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1 janv 2001;16(1):190-1. PMID: 11209029.
57. Mallat A. Hépatites médicamenteuses : diagnostic et prise en charge *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23 : 906. <https://www.elsevier.fr/article/98285>. doi : GCB-08-1999-23-8-9-0399-8320-101019-ART13.
58. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Li PKT. Recurrent acute pancreatitis after isoniazid. *Neth J Med*. mai 2004;62(5):172-4. PMID: 15366703.
59. McLay RN, Drake A, Rayner T. Persisting Dementia After Isoniazid Overdose. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1 mai 2005;17(2):256-7. doi: 10.1176/jnp.17.2.256.

60. Cormican LJ, Schey S, Milburn HJ. G-CSF enables completion of tuberculosis therapy associated with iatrogenic neutropenia. *Eur Respir J.* 1 avr 2004;23(4):649-50. PMID: 15083768.
61. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med.* 18 sept 1997;337(12):801-8. doi: 10.1056/NEJM199709183371201.
62. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA.* 15 mars 2000;283(11):1445-50. PMID: 10732934.
63. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis.* janv 1992;145(1):36-41. doi:10.1164/ajrccm/145.1.36.
64. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *The Lancet.* 31 juill 1993;342(8866):268-72. PMID: 8101302.
65. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ.* 1982;60(4):555-64. PMID: PMC2536088.
66. McNab BD, Marciniuk DD, Alvi RA, Tan L, Hoepfner VH. Twice weekly isoniazid and rifampin treatment of latent tuberculosis infection in Canadian plains Aborigines. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 2000;162(3 Pt 1):989-93. doi: 10.1164/ajrccm.162.3.9804117.
67. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, Elcock M, Maxwell RM, Meador J, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* mai 1997;155(5):1735-8. doi: 10.1164/ajrccm.155.5.9154885.
68. Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, Park H, Levinson S, O'Connell JJ, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston's homeless. *Am J Respir Crit Care Med.* nov 1996;154(5):1473-7. doi: 10.1164/ajrccm.154.5.8912767.
69. White MC, Tulskey JP, Lee JR-J, Chen L, Goldenson J, Spetz J, et al. Isoniazid vs. rifampin for latent tuberculosis infection in jail inmates: toxicity and adherence. *J Correct Health Care.* avr 2012;18(2):131-42. doi: 10.1177/1078345811435973.
70. Fiske CT, Yan F, Hirsch-Moverman Y, Sterling TR, Reichler MR. Risk factors for treatment default in close contacts with latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* avr 2014;18(4):421-7. doi: 10.5588/ijtld.13.0688.

71. Ferebee SH, Mount FW, Murray FJ, Livesay VT. A controlled trial of isoniazid prophylaxis in mental institutions. *Am Rev Respir Dis.* août 1963;88:161-75. doi: 10.1164/arrd.1963.88.2.161.
72. Hawken MP, Meme HK, Elliott LC, Chakaya JM, Morris JS, Githui WA, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS.* juin 1997;11(7):875-82. PMID: 9189212.
73. Bush OB, Sugimoto M, Fujii Y, Brown FA. Isoniazid prophylaxis in contacts of persons with known tuberculosis. Second report. *Am Rev Respir Dis.* nov 1965;92(5):732-40. doi: 10.1164/arrd.1965.92.5.732.
74. Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment. Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 13 août 1999;48(RR-9):1-13. PMID:10485562.
75. Njoo H, Long R. The epidemiology of tuberculosis in Canada. In: *Canadian Tuberculosis Standards, 5th edn.* Canadian Lung Association and Health Canada, 2000:3-14.
76. Thomas RE, Gushulak B. Screening and treatment of immigrants and refugees to Canada for tuberculosis: Implications of the experience of Canada and other industrialized countries. *Can J Infect Dis.* 1995;6(5):246-55. PMID: PMC3327927.
77. Zuber PL, McKenna MT, Binkin NJ, Onorato IM, Castro KG. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA.* 23 juill 1997;278(4):304-7. PMID: 9228436.
78. Enarson D, Ashley MJ, Grzybowski S. Tuberculosis in immigrants to Canada. A study of present-day patterns in relation to immigration trends and birthplace. *Am Rev Respir Dis.* janv 1979;119(1):11-8. doi: 10.1164/arrd.1979.119.1.11.
79. McKenna MT, McCray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. *N Engl J Med.* 20 avr 1995;332(16):1071-6. doi: 10.1056/NEJM199504203321606.
80. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, Parras F, Pérez-Tascón M, Miralles P, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med.* 1 août 1993;119(3):194-8. PMID: 8100693.
81. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA.* 22 juill 1992;268(4):504-9. PMID: 1619742.
82. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this

statement. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 2000;161(4 Pt 2):S221-247.  
doi:10.1164/ajrccm.161.supplement\_3.ats600.

83. Bacaër N, Ouifki R, Pretorius C, Wood R, Williams B. Modeling the joint epidemics of TB and HIV in a South African township. *J Math Biol.* oct 2008;57(4):557-93. doi: 10.1007/s00285-008-0177-z.
84. Sutherland I, Svandová E, Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. 1. A theoretical model for the development of clinical tuberculosis following infection, linking from data on the risk of tuberculous infection and the incidence of clinical tuberculosis in the Netherlands. *Tubercle.* déc 1982;63(4):255-68. PMID: 6763793.
85. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect.* oct 1997;119(2):183-201. PMID: PMC2808840.
86. Lin PL, Ford CB, Coleman MT, Myers AJ, Gawande R, Ioerger T, et al. Sterilization of granulomas is common in active and latent tuberculosis despite within-host variability in bacterial killing. *Nat Med.* janv 2014;20(1):75-9. doi: 10.1038/nm.3412.
87. Hansen SG, Zak DE, Xu G, Ford JC, Marshall EE, Malouli D, et al. Prevention of tuberculosis in rhesus macaques by a cytomegalovirus-based vaccine. *Nat Med.* févr 2018;24(2):130-43. doi: 10.1038/nm.4473.
88. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 5 août 2008;149(3):177-84. PMID: PMC2951987.
89. Kik SMRM. Predictive utility of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay among individuals who are not prescribed tuberculosis preventive therapy. Geneva: World Health Organization; 2014.
90. Iqbal AZ, Leighton J, Anthony J, Knaup RC, Peters EB, Bailey TC. Cost-effectiveness of using Quantiferon Gold (QFT-G)<sup>®</sup> versus tuberculin skin test (TST) among U.S. and foreign born populations at a public health department clinic with a low prevalence of tuberculosis. *Public Health Nurs Boston Mass.* avr 2014;31(2):144-52. doi: 10.1111/phn.12083.
91. Pareek M, Watson JP, Ormerod LP, Kon OM, Woltmann G, White PJ, et al. Screening of immigrants in the UK for imported latent tuberculosis: a multicentre cohort study and cost-effectiveness analysis. *Lancet Infect Dis.* juin 2011;11(6):435-44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70069-X.
92. Linas BP, Wong AY, Freedberg KA, Horsburgh CR. Priorities for Screening and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2011;184(5):590-601. doi: 10.1164/rccm.201101-0181OC.
93. Pareek M, Bond M, Shorey J, Seneviratne S, Guy M, White P, et al. Community-based evaluation of immigrant tuberculosis screening using interferon  $\gamma$  release assays and



tuberculin skin testing: observational study and economic analysis. *Thorax*. mars 2013;68(3):230-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201542.

## ANNEXE 1 : Tableau décisionnel

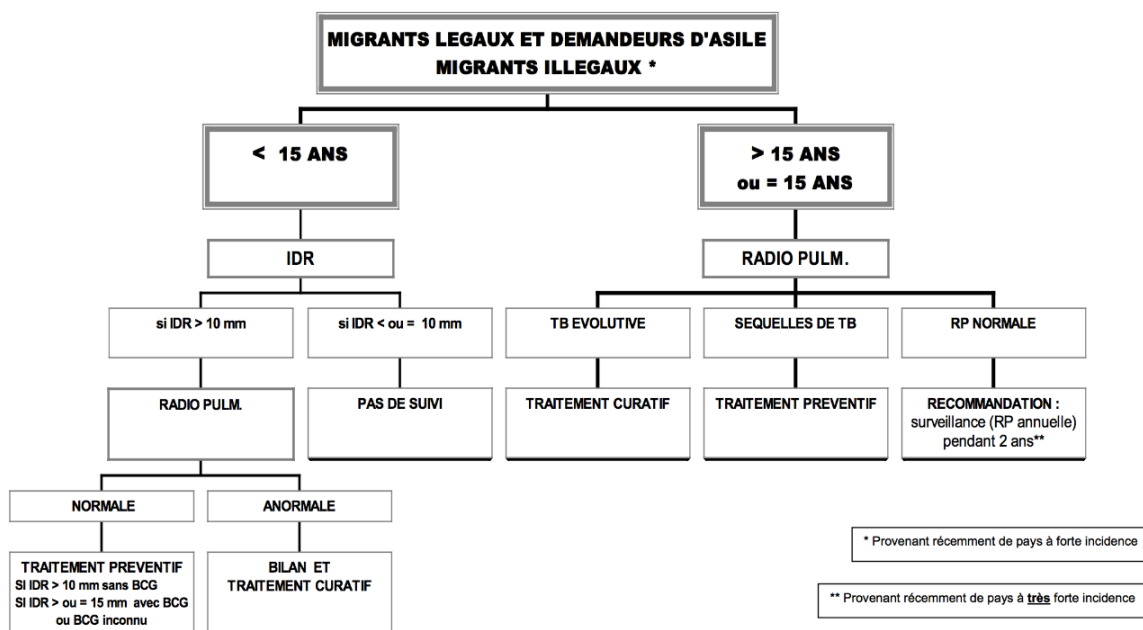


Tableau E : Recommandations relatives à la lutte antituberculeuse chez les migrants en France.

## ANNEXE 2 : Lettre d'information destinée aux patients

HÔTEL-DIEU



**HÔTEL-DIEU DE PARIS**

**ESPACE SANTE JEUNES  
GUY MÔQUET**

**2, rue d'Arcole  
75181 PARIS Cedex 04**

**Médecin Responsable :**

**Docteur Thomas GIRARD**  
Praticien Hospitalier :  
E-mail : [thomas.girard@htd.ap-hop-paris.fr](mailto:thomas.girard@htd.ap-hop-paris.fr)

**Docteur Dinah VERNANT**  
Praticien Hospitalier Temps Partiel

**ATTACHÉS temps plein:**

**Docteur Claire Allais**

Praticien Hospitalier

**Docteur Sothea Sar**

Praticien Hospitalier

**Psychologue temps plein :**

**Frédéric LEGER**

Psychologue

**ATTACHÉS:**

**Docteur Edith Aubinière**

Dermatologue

**Docteur Evelyne Bloch**

Cardiologue

**Docteur Cyrille Canetti**

Psychiatre

**Docteur Zilda Campos**

Pédiatre nutritionniste

**Docteur Catherine Vaudon**

Gynécologue

**CONSULTANTS :**

**Pr Sophie Matheron**

PUPH Infectiologue

**Pr Jean Paul Viard**

PUPH Infectiologue

**Dr Martine Lévine**

PH Infectiologue

**Cadre infirmier**

**Mr Yannick Kerjose**

Tel : 01.42.34.86.80

**Infirmières :**

**Sophie BRIDOU**

**Claire ZAOUALI**

**Aide-soignant :**

**Laurent Raby**

**Secrétariat- Rendez-vous :**

**Christine LENEN**

[secretariat.esi@htd.aphp.fr](mailto:secretariat.esi@htd.aphp.fr)

Tel:01 42 34 87 24 Fax 01 42 34 85 50

### INFORMATION

Nous vous proposons pour compléter votre bilan de santé une prise de sang. Ce bilan biologique inclura un test pour rechercher un contact ancien avec la bactérie de la tuberculose. Si le test est négatif aucun suivi systématique ne sera nécessaire, puisque que vous n'aurez pas été en contact avec le microbe de la tuberculose.

Si le test revenait positif nous vous proposerons de vous suivre plus régulièrement, tous les 3 mois, afin de dépister l'apparition de la tuberculose le plus précocement possible. En effet, si le test est positif cela signifie que vous avez le microbe dans votre corps mais sans avoir la maladie. Il serait alors possible qu'un jour le microbe devienne actif et alors vous auriez la maladie. Le but de notre suivi est de dépister la tuberculose le plus tôt possible afin de vous donner les bons médicaments rapidement. Sans suivi c'est une maladie que les médecins peuvent mettre du temps à dépister et donc à traiter. Avec le traitement pris tôt vous serez plus rapidement guéri sans séquelle et vous éviterez de donner la maladie à d'autres personnes.

Si vous avez des questions sur ce suivi, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin.

**ANNEXE 3 : Cahier de protocole n°1**

**Dépistage systématique du portage bacillifère par dosage du Quantiféron pour tous les migrants arrivés en France depuis moins de deux ans et reçus pour la première fois à l'unité Guy Môquet**

**Cahier de protocole n°1**

Concerne tous **migrants** arrivés en France depuis **moins de deux ans** et reçus pour la **première fois** à l'unité **Guy Môquet**

**Date :** — — / — — / — — — —

## **Identification :**

Nom : -----

Prénom : -----

Sexe : masculin       féminin

Date de naissance : -----

Lieu de naissance (ville et pays) : -----

Lieu d'habitation dans le pays d'origine: ville       campagne

Profession des parents : père ----- mère-----

Date d'arrivée en France : -----

Trajet : -----

Lieu de vie actuel : Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel

Autre  préciser :-----

Nom, adresse et téléphone du référent adulte actuel : -----

-----

-----

Téléphone du patient : -----

Organisme adressant le patient : ASE  PJJ  médecine scolaire

Autre  préciser :-----

Scolarité en cours : Oui  Non , si oui quelle classe -----

Si non, niveau scolaire : -----

Activité professionnelle en cours : Oui  Non

Si oui laquelle : -----

## **Antécédents**

Antécédents dans l'entourage de tuberculose : Oui  Non  Inconnu

Qui : -----

Quand : -----

Antécédents dans l'entourage : toux chronique  hémoptysie  amaigrissement

Qui : -----

Quand : -----

Antécédents personnel de tuberculose : Oui  Non  Inconnu

Date : -----

Antécédents personnel : toux chronique  hémoptysie  amaigrissement

Si oui préciser -----

Antécédents de maladie chronique : Oui  Non

Si oui préciser -----

Antécédents d'infection à répétition : Oui  Non

Si oui préciser -----

### **Consultation 1 (à l'inclusion) :**

#### **Symptômes :**

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

#### **Examen clinique :**

Poids : ----- kg

Taille : ---- cm

IMC : -----

Cicatrice BCG ou notion de BCG fait : Oui  Non

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

**Quantiféron** : négatif  positif  indéterminé

Si négatif : arrêt du suivi

Si indéterminé : refaire un Quantiféron 3 mois après et faire le suivi comme si il était positif.

Si positif : passer au cahier n° 2.

**ANNEXE 4 : Cahier de protocole n°2**

**Dépistage systématique du portage bacillifère par dosage du Quantiféron pour tous les migrants arrivés en France depuis moins de deux ans et reçus pour la première fois à l'unité Guy Môquet**

**Cahier de protocole n°2**

Concerne tous migrants arrivés en France depuis moins de deux ans et reçus pour la première fois à l'unité Guy Môquet ayant un **Quantiféron positif**

Nom : -----

Prénom : -----

## Consultation 2 :

Date : -- / -- / -- --

Changement lieu de vie : Oui  Non

Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel  Autre  préciser :-----

Changement coordonnées téléphoniques : -----

### Symptômes :

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

### Examen clinique :

Poids : ----- kg Taille : ---- cm IMC : -----

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

Radiographie de thorax : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Scanner thoracique : normal  anormal

Si anormal préciser : -----

### Si confirmation de tuberculose maladie :

Localisation tuberculose : -----

Hospitalisation : Ou : -----

Durée isolement : -----

Traitement : Quoi : -----

Durée : -----

Résistance : Oui  Non  si oui préciser : -----

Sujet(s) contact(s) dépisté(s) : -----

Si pas de confirmation de tuberculose maladie reprendre le suivi dans 3 mois.



### Consultation 3 :

Date : --/--/---/-----

Changement lieu de vie : Oui  Non

Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel  Autre  préciser :-----

Changement coordonnées téléphoniques : -----

#### Symptômes :

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

#### Examen clinique :

Poids : ----- kg Taille : ---- cm IMC : -----

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

#### Si apparition de symptômes de tuberculose maladie:

Scanner thoracique : argument pour une tuberculose Oui  Non

BK tubages : argument pour une tuberculose Oui  Non

#### Si confirmation de tuberculose maladie :

Localisation tuberculose : -----

Hospitalisation : Ou : -----

Durée isolement : -----

Traitement : Quoi : -----

Durée : -----

Résistance : Oui  Non  si oui préciser : -----

Sujet(s) contact(s) dépisté(s) : -----

Si pas de confirmation de tuberculose reprendre le suivi dans 3 mois.

## Consultation 4 :

Date : --/--/---/-----

Changement lieu de vie : Oui  Non

Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel  Autre  préciser :-----

Changement coordonnées téléphoniques : -----

### Symptômes :

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

### Examen clinique :

Poids : ----- kg Taille : ---- cm IMC : -----

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

### Si apparition de symptômes de tuberculose maladie:

Scanner thoracique : argument pour une tuberculose Oui  Non

BK tubages : argument pour une tuberculose Oui  Non

### Si confirmation de tuberculose maladie :

Localisation tuberculose : -----

Hospitalisation : Ou : -----

Durée isolement : -----

Traitement : Quoi : -----

Durée : -----

Résistance : Oui  Non  si oui préciser : -----

Sujet(s) contact(s) dépisté(s) : -----

Si pas de confirmation de tuberculose reprendre le suivi dans 3 mois.

## Consultation 5 :

Date : --/--/---/-----

Changement lieu de vie : Oui  Non

Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel  Autre  préciser :-----

Changement coordonnées téléphoniques : -----

### Symptômes :

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

### Examen clinique :

Poids : ----- kg Taille : ---- cm IMC : -----

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

### Si apparition de symptômes de tuberculose maladie:

Scanner thoracique : argument pour une tuberculose Oui  Non

BK tubages : argument pour une tuberculose Oui  Non

### Si confirmation de tuberculose maladie :

Localisation tuberculose : -----

Hospitalisation : Ou : -----

Durée isolement : -----

Traitement : Quoi : -----

Durée : -----

Résistance : Oui  Non  si oui préciser : -----

Sujet(s) contact(s) dépisté(s) : -----

Si pas de confirmation de tuberculose reprendre le suivi dans 3 mois.

## Consultation 6 :

Date : --/--/---/-----

Changement lieu de vie : Oui  Non

Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel  Autre  préciser :-----

Changement coordonnées téléphoniques : -----

### Symptômes :

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

### Examen clinique :

Poids : ----- kg Taille : ---- cm IMC : -----

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

### Si apparition de symptômes de tuberculose maladie:

Scanner thoracique : argument pour une tuberculose Oui  Non

BK tubages : argument pour une tuberculose Oui  Non

### Si confirmation de tuberculose maladie :

Localisation tuberculose : -----

Hospitalisation : Ou : -----

Durée isolement : -----

Traitement : Quoi : -----

Durée : -----

Résistance : Oui  Non  si oui préciser : -----

Sujet(s) contact(s) dépisté(s) : -----

Si pas de confirmation de tuberculose reprendre le suivi dans 3 mois.

## Consultation 7 :

Date : --/--/---/-----

Changement lieu de vie : Oui  Non

Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel  Autre  préciser :-----

Changement coordonnées téléphoniques : -----

### Symptômes :

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

### Examen clinique :

Poids : ----- kg Taille : ---- cm IMC : -----

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

### Si apparition de symptômes de tuberculose maladie:

Scanner thoracique : argument pour une tuberculose Oui  Non

BK tubages : argument pour une tuberculose Oui  Non

### Si confirmation de tuberculose maladie :

Localisation tuberculose : -----

Hospitalisation : Ou : -----

Durée isolement : -----

Traitement : Quoi : -----

Durée : -----

Résistance : Oui  Non  si oui préciser : -----

Sujet(s) contact(s) dépisté(s) : -----

Si pas de confirmation de tuberculose reprendre le suivi dans 3 mois.

## Consultation 8 :

Date : --/--/---/-----

Changement lieu de vie : Oui  Non

Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel  Autre  préciser :-----

Changement coordonnées téléphoniques : -----

### Symptômes :

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

### Examen clinique :

Poids : ----- kg Taille : ---- cm IMC : -----

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

### Si apparition de symptômes de tuberculose maladie:

Scanner thoracique : argument pour une tuberculose Oui  Non

BK tubages : argument pour une tuberculose Oui  Non

### Si confirmation de tuberculose maladie :

Localisation tuberculose : -----

Hospitalisation : Ou : -----

Durée isolement : -----

Traitement : Quoi : -----

Durée : -----

Résistance : Oui  Non  si oui préciser : -----

Sujet(s) contact(s) dépisté(s) : -----

Si pas de confirmation de tuberculose reprendre le suivi dans 3 mois.

## Consultation 9 :

Date : --/--/---/-----

Changement lieu de vie : Oui  Non

Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel  Autre  préciser :-----

Changement coordonnées téléphoniques : -----

### Symptômes :

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

### Examen clinique :

Poids : ----- kg Taille : ---- cm IMC : -----

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

### Si apparition de symptômes de tuberculose maladie:

Scanner thoracique : argument pour une tuberculose Oui  Non

BK tubages : argument pour une tuberculose Oui  Non

### Si confirmation de tuberculose maladie :

Localisation tuberculose : -----

Hospitalisation : Ou : -----

Durée isolement : -----

Traitement : Quoi : -----

Durée : -----

Résistance : Oui  Non  si oui préciser : -----

Sujet(s) contact(s) dépisté(s) : -----

Si pas de confirmation de tuberculose reprendre le suivi dans 3 mois.

## Consultation 10 :

Date : --/--/---/-----

Changement lieu de vie : Oui  Non

Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel  Autre  préciser :-----

Changement coordonnées téléphoniques : -----

### Symptômes :

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

### Examen clinique :

Poids : ----- kg Taille : ---- cm IMC : -----

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

### Si apparition de symptômes de tuberculose maladie:

Scanner thoracique : argument pour une tuberculose Oui  Non

BK tubages : argument pour une tuberculose Oui  Non

### Si confirmation de tuberculose maladie :

Localisation tuberculose : -----

Hospitalisation : Ou : -----

Durée isolement : -----

Traitement : Quoi : -----

Durée : -----

Résistance : Oui  Non  si oui préciser : -----

Sujet(s) contact(s) dépisté(s) : -----

Si pas de confirmation de tuberculose reprendre le suivi dans 3 mois.



## Consultation 11 :

Date : — — / — — / — — — —

Changement lieu de vie : Oui  Non

Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel  Autre  préciser :-----

Changement coordonnées téléphoniques : -----

### Symptômes :

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

### Examen clinique :

Poids : ----- kg Taille : ---- cm IMC : -----

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

### Si apparition de symptômes de tuberculose maladie:

Scanner thoracique : argument pour une tuberculose Oui  Non

BK tubages : argument pour une tuberculose Oui  Non

### Si confirmation de tuberculose maladie :

Localisation tuberculose : -----

Hospitalisation : Ou : -----

Durée isolement : -----

Traitement : Quoi : -----

Durée : -----

Résistance : Oui  Non  si oui préciser : -----

Sujet(s) contact(s) dépisté(s) : -----

Si pas de confirmation de tuberculose reprendre le suivi dans 3 mois.

## Consultation 12 :

Date : --/--/---/-----

Changement lieu de vie : Oui  Non

Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel  Autre  préciser :-----

Changement coordonnées téléphoniques : -----

### Symptômes :

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

### Examen clinique :

Poids : ----- kg Taille : ---- cm IMC : -----

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

### Si apparition de symptômes de tuberculose maladie:

Scanner thoracique : argument pour une tuberculose Oui  Non

BK tubages : argument pour une tuberculose Oui  Non

### Si confirmation de tuberculose maladie :

Localisation tuberculose : -----

Hospitalisation : Ou : -----

Durée isolement : -----

Traitement : Quoi : -----

Durée : -----

Résistance : Oui  Non  si oui préciser : -----

Sujet(s) contact(s) dépisté(s) : -----

Si pas de confirmation de tuberculose reprendre le suivi dans 3 mois.

### Consultation 13 :

Date : — — / — — / — — — —

Changement lieu de vie : Oui  Non

Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel  Autre  préciser :-----

Changement coordonnées téléphoniques : -----

#### Symptômes :

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

#### Examen clinique :

Poids : ----- kg Taille : ---- cm IMC : -----

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

#### Si apparition de symptômes de tuberculose maladie:

Scanner thoracique : argument pour une tuberculose Oui  Non

BK tubages : argument pour une tuberculose Oui  Non

#### Si confirmation de tuberculose maladie :

Localisation tuberculose : -----

Hospitalisation : Ou : -----

Durée isolement : -----

Traitement : Quoi : -----

Durée : -----

Résistance : Oui  Non  si oui préciser : -----

Sujet(s) contact(s) dépisté(s) : -----

Si pas de confirmation de tuberculose reprendre le suivi dans 3 mois.

### Consultation 14 :

Date : — — / — — / — — — —

Changement lieu de vie : Oui  Non

Famille  Foyer  Famille d'accueil  Hôtel  Autre  préciser :-----

Changement coordonnées téléphoniques : -----

**Symptômes :**

Asthénie : Oui  Non

Amaigrissement : Oui  Non

Sueur nocturne : Oui  Non

Toux chronique : Oui  Non

Hémoptysie : Oui  Non

**Examen clinique :**

Poids : ----- kg Taille : ---- cm IMC : -----

Auscultation pulmonaire : normale  anormale

Si anormale préciser : -----

Adénopathie(s) : absente  présente(s)

Si présente(s) : Localisation -----

Taille -----

**Si apparition de symptômes de tuberculose maladie:**

Scanner thoracique : argument pour une tuberculose Oui  Non

BK tubages : argument pour une tuberculose Oui  Non

**Si confirmation de tuberculose maladie :**

Localisation tuberculose : -----

Hospitalisation : Ou : -----

Durée isolement : -----

Traitement : Quoi : -----

Durée : -----

Résistance : Oui  Non  si oui préciser : -----

Sujet(s) contact(s) dépisté(s) : -----

Si pas de confirmation de tuberculose arrêt des consultations de surveillance après 3 ans de suivi .

**Au final :**

Apparition tuberculose maladie dans les 3 ans de suivi: Oui  Non

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.*

## RESUME

### DEPISTAGE ET SURVEILLANCE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE CHEZ DES JEUNES MIGRANTS ARRIVES RECEMMENT EN FRANCE.

#### Introduction :

La tuberculose est un problème majeur de santé publique. Pour atteindre l'objectif fixé par l'OMS de réduction du taux d'incidence de tuberculose à 10 cas pour 100 000 personnes d'ici 2035, la prise en charge de l'Infection Tuberculeuse Latente (ITL) notamment chez les migrants en est une composante majeure.

Cependant, la prise en charge de l'ITL dans cette population n'est pas claire et l'efficacité d'un traitement médicamenteux par antituberculeux pour prévenir le développement d'une tuberculose maladie n'est pas prouvée.

#### Objectif :

L'objectif de cette étude est d'étudier la fréquence ainsi que le devenir des ITL chez des jeunes migrants, non immunodéprimés, arrivés récemment en France, en l'absence d'instauration d'un traitement par antituberculeux de manière systématique.

#### Matériel et méthode :

Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective, observationnelle, monocentrique, réalisée au sein de l'unité Guy Môquet à l'Hôtel-Dieu de Paris.

#### Résultats :

Nous avons inclus 300 patients entre octobre 2013 et octobre 2014. Une infection tuberculeuse latente a été diagnostiquée chez 102 patients. Un suivi clinique trimestriel durant 3 ans a été mis en place. 3 patients ont bénéficié d'un traitement médicamenteux par antituberculeux avant le début du suivi.

Aucun développement de tuberculose maladie n'a été observé.

#### Conclusion :

Le sous-groupe des jeunes patients migrants, pris en charge par les services sociaux, présentant une ITL, sans immunodépression ni autre maladie pulmonaire ni contagé récent, ne nécessite probablement pas de traitement systématique de cette ITL au regard du mauvais rapport bénéfice/risque des différentes thérapeutiques proposées.

#### Mots clés :

Tuberculose latente, migrant

**Université Paris Descartes**

**Faculté de Médecine Paris Descartes**

**15, rue de l'Ecole de Médecine**

**75270 Paris cedex 06**