

## Item 159

### Tuberculose de l'adulte

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Prévalence, épidémiologie	Connaître les caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose
A	Définition	Connaître la définition de la tuberculose et les caractéristiques microbiologiques des mycobactéries
A	Étiologies	Connaître les facteurs de risque de la tuberculose
A	Éléments physiopathologiques	Connaître les différentes modalités évolutives de la tuberculose
A	Diagnostic positif (examen clinique, démarche diagnostique)	Connaître l'indication d'une IDR à la tuberculine, d'un test IGRA
A	Diagnostic positif (examen clinique, démarche diagnostique)	Connaître la présentation clinique d'une primo infection tuberculeuse
A	Diagnostic positif (examen clinique, démarche diagnostique)	Connaître la présentation clinique de la tuberculose pulmonaire
A	Diagnostic positif	Connaître la présentation clinique de la tuberculose extra-pulmonaire
A	Examens complémentaires	Connaître les examens complémentaires à réaliser au cours d'une tuberculose pulmonaire
A	Contenu multimédia	Radiographie thoracique au cours d'une tuberculose pulmonaire
<i>B</i>	Contenu multimédia	TDM thoracique au cours d'une tuberculose pulmonaire
A	Prise en charge	Connaître les principes généraux du traitement de la tuberculose
<i>B</i>	Prise en charge	Connaître les modalités d'administration des anti tuberculeux
A	Prise en charge	Connaître les principales caractéristiques des anti tuberculeux (toxicité, interactions médicamenteuses, contre-indications, surveillance, précautions d'emploi)
A	Prise en charge	Connaître les principes de prise en charge des sujets contacts et d'isolement du patient
A	Prise en charge	Savoir que la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire
A	Prise en charge	Connaître les modalités de prévention vaccinale de la tuberculose

**N.B. : les aspects pédiatriques de cet item ne sont pas traités dans ce chapitre**

**Les objectifs de rang B apparaissent en *italique* dans le texte**

## Points-clés

1. La tuberculose est une maladie infectieuse transmissible liée à *Mycobacterium tuberculosis* ou BK
2. France = pays à faible incidence de tuberculose, sauf Ile de France et grandes villes
3. Transmission aérienne responsable du 1<sup>er</sup> contact avec le BK → primo-infection tuberculeuse (PIT) avec passage à la latence = l'infection tuberculeuse latente (ITL)
4. Passage possible à n'importe quel moment de l'ITL à la tuberculose maladie, principalement dans les 2 ans qui suivent la PIT. Ce risque est accru aux âges extrêmes et en cas d'immunodépression.
5. La principale localisation de la tuberculose maladie est pulmonaire.
6. Tuberculose pulmonaire :
  - a. symptômes aspécifiques évoluant de manière subaiguë : altération de l'état général (AEG), fièvre au long cours, sueurs nocturnes, toux, expectorations, hémoptysie
  - b. radiographie thoracique évocatrice de tuberculose pulmonaire = lésions des lobes supérieurs à type d'infiltrats, de nodules et de lésions excavées (cavernes)
7. *Tuberculoses extra-pulmonaires : adénites (pédiatrie++); pleurésie ; méningite ; atteintes ostéo-articulaires ou génito-urinaires*
8. *Formes systémiques plus fréquentes chez l'immunodéprimé et l'enfant. Diagnostic plus difficile.*
9. Diagnostic de certitude de tuberculose = mise en évidence du BK → prélèvements MULTIPLES
10. Examen direct d'un prélèvement respiratoire : mise en évidence de bacilles acido-alcool résistants (BAAR) ; un examen direct négatif n'élimine pas le diagnostic
11. Traitement de la tuberculose pulmonaire (6 mois) : quadrithérapie (INH+RMP+EMB+PZA) pendant 2 mois, puis bithérapie pendant 4 mois (INH+RMP)
12. Maladie à déclaration obligatoire
13. Signalement rapide également nécessaire auprès du Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse (CLAT) pour rechercher et dépister les sujets contacts
14. Vaccination par le BCG : plus obligatoire en France mais fortement recommandée aux enfants à risque ou dans les régions à forte incidence (Ile de France)

# I. INTRODUCTION ET HISTOIRE NATURELLE

## I.1. Définition

Maladie infectieuse transmissible, due à *Mycobacterium tuberculosis hominis*, appelée bacille de Koch (BK). Il s'agit d'un bacille acido-alcool-résistant (BAAR), à multiplication intra- et extracellulaire, à croissance lente et dont le métabolisme est aérobic strict. La principale localisation de la tuberculose maladie (TM) est pulmonaire mais elle peut concerner n'importe quel organe (ganglions, plèvre, etc...).

## I.2. Épidémiologie

On compte 10,6 millions de nouveaux cas de tuberculoses par an dans le monde, avec une incidence variant de moins de 10 cas/100 000 habitants (Europe occidentale et Amérique du Nord) à plus de 1000 cas/100 000 habitants (Afrique subsaharienne).

En 2021, 1,6 million de personnes sont décédées de tuberculose dans le monde, dont 187 000 co-infectées par le VIH.

En France, 4606 cas de tuberculose ont été déclarés en 2020, soit une incidence de 6,8 cas/100 000 habitants (faible incidence). L'incidence de la tuberculose maladie en France a diminué de 10% en 2020. Cette baisse observée en France a également été décrite en Europe et ailleurs dans un contexte mondial de pandémie de COVID-19.

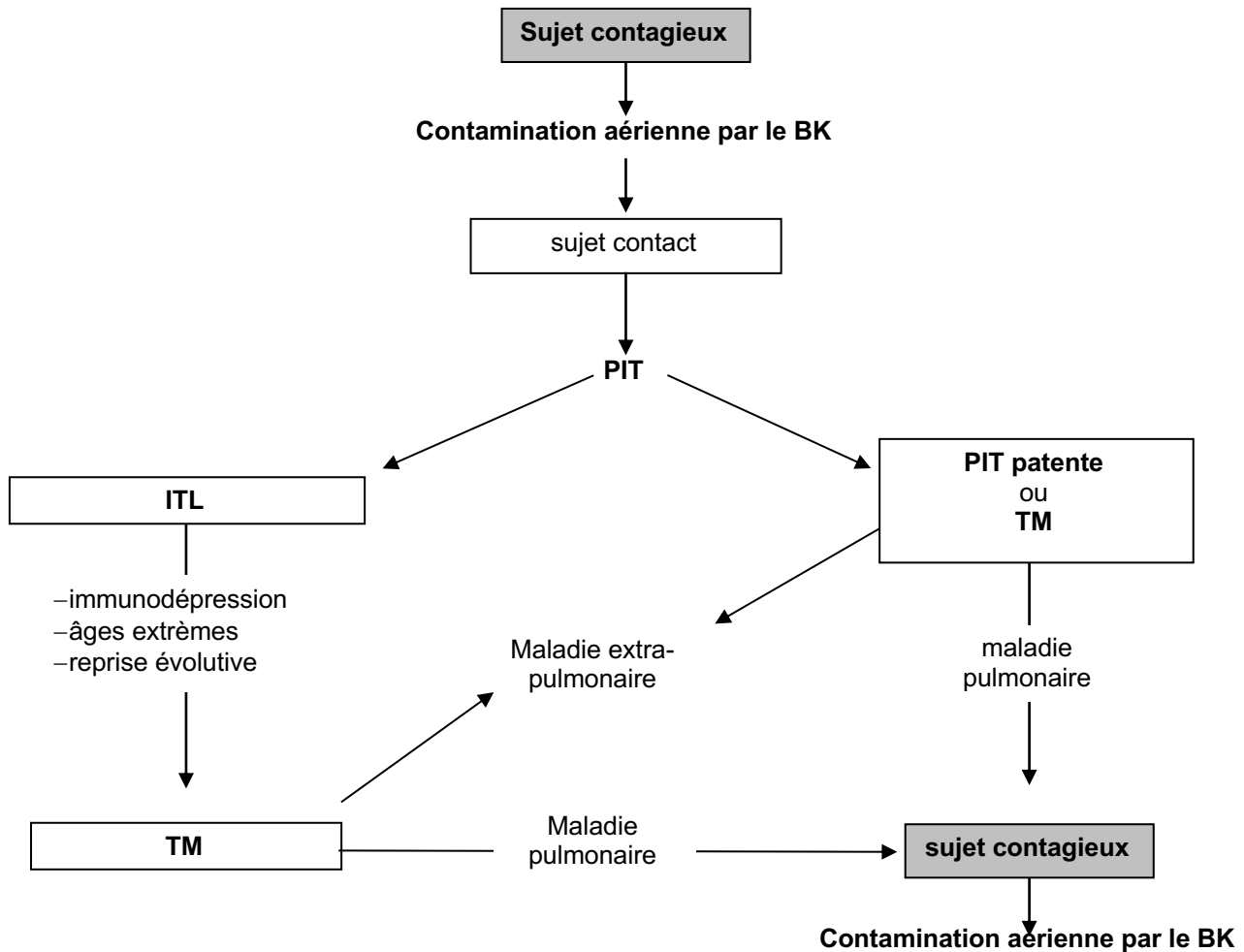
## I.3. Histoire naturelle

Trois étapes (figure 1) :

- Etape 1 : Contamination du sujet par transmission aérienne à partir d'une personne présentant une tuberculose bacillifère :
  - La contamination est due à l'inhalation d'« aérosols » de gouttelettes infectantes (contenant du BK) émises lors de la toux. Les gouttelettes, et donc quelques bacilles, atteignent les territoires alvéolaires (c'est le « foyer primaire »), entraînant la primo-infection tuberculeuse (PIT).
  - Le risque de contamination à l'origine d'une PIT est ainsi proportionnel à l'intensité de la toux, à la contagiosité du cas (BAAR à l'examen direct, cavernes) et à la durée d'exposition.
- Etape 2 : Le sujet développe une PIT le plus souvent asymptomatique, responsable d'une infection tuberculeuse latente (ITL)
  - *Au niveau du « foyer primaire » : les bacilles sont phagocytés par les macrophages alvéolaires et se multiplient dans les macrophages*
  - *Les bacilles gagnent le ganglion hilair satellite du foyer primaire*
  - Dans les semaines suivant la PIT, une réponse immunitaire à médiation cellulaire se développe au niveau du foyer primaire et des foyers secondaires :
    - permettant le plus souvent de limiter la multiplication du BK
    - responsable au niveau du foyer primaire et des foyers secondaires d'un afflux de cellules monocytaires d'allure épithélioïde avec au centre une nécrose dite « caséuse » ; ces lésions sont appelées granulomes **giganto-cellulaires avec nécrose caséuse** et contiennent quelques **bacilles quiescents**
  - L'ITL est par définition une PIT asymptomatique.
  - *Parfois, la PIT est « patente ». Elle s'accompagne d'une altération de l'état général (AEG), d'un érythème noueux, d'une kérato-conjonctivite phlycténulaire, d'adénopathies cervicales. La radiographie du thorax peut alors montrer des adénopathies médiastinales avec ou sans lésion parenchymateuse correspondant au foyer primaire (chancre d'inoculation).*
- Etape 3 : développement de la TM
  - A n'importe quel moment, pendant la primo-infection ou après la primo-, la multiplication des bacilles quiescents peut survenir → le patient devient symptomatique
  - 10% des patients qui font une PIT développent une TM le plus souvent au cours des 2 premières années suivant la contamination
  - Le développement d'une TM est favorisé par :

- l'immunodépression (infection VIH +++, tumeurs et hémopathies, traitements immunosuppresseurs ou anti-TNF)
- les âges extrêmes
- le diabète, l'insuffisance rénale, la malnutrition, l'alcoolisme/tabagisme
- la précarité, la toxicomanie

Figure 1 : Histoire naturelle.



## II. TUBERCULOSE-MALADIE (TM)

### II.1. Formes avec atteinte pulmonaire (75% des cas) ou intrathoracique

#### II.1.1. Tuberculose pulmonaire commune = la forme la plus « CLASSIQUE » de TM

Physiopathologie :

- Lésions formées à partir de(s) foyer(s) secondaire(s) et/ou primaire(s) avec fonte du caséum et formation d'une caverne fistulisée dans l'arbre bronchique
- Dissémination **bronchogène** au reste du poumon

Présentation clinique :

- Pas de symptôme spécifique
- Évolution progressive sur plusieurs semaines à plusieurs mois, avec début insidieux
- Signes généraux :
  - AEG : asthénie, anorexie, amaigrissement
  - fébricule à prédominance nocturne
  - sueurs nocturnes

- Signes fonctionnels
  - toux chronique ± expectorations
  - hémoptysie : du simple crachat hémoptoïque à l'hémoptysie grave
  - dyspnée, généralement tardive
- Signes physiques :
  - généralement absents
  - possible syndrome pleural (en cas de pleurésie tuberculeuse associée)

Présentation radiologique :

- 3 types de lésions (figures 2, 3, 4) :

1. nodules
2. infiltrats
3. caverne (lésion excavée)



- peuvent être associées
- généralement situées dans les segments supérieurs et postérieurs

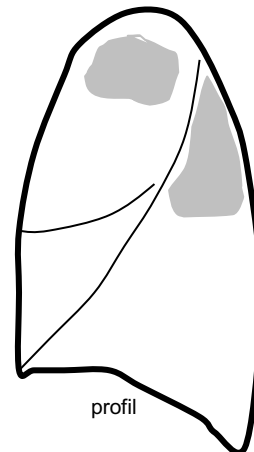


Figure 2 : Tuberculose pulmonaire commune : infiltrats lobaires supérieurs + caverne lobaire supérieure gauche + micronodules bronchogènes (flèches)

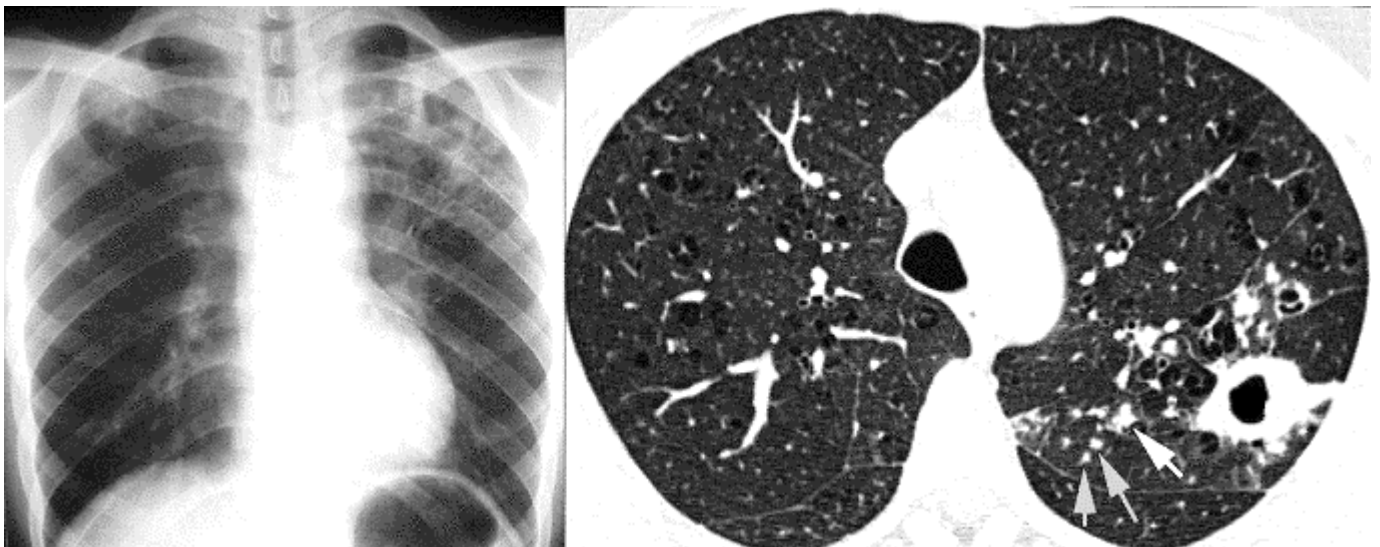


Figure 3 : Tuberculose pulmonaire commune : nodules, infiltrats et caverne (flèche) lobaires supérieurs droits.

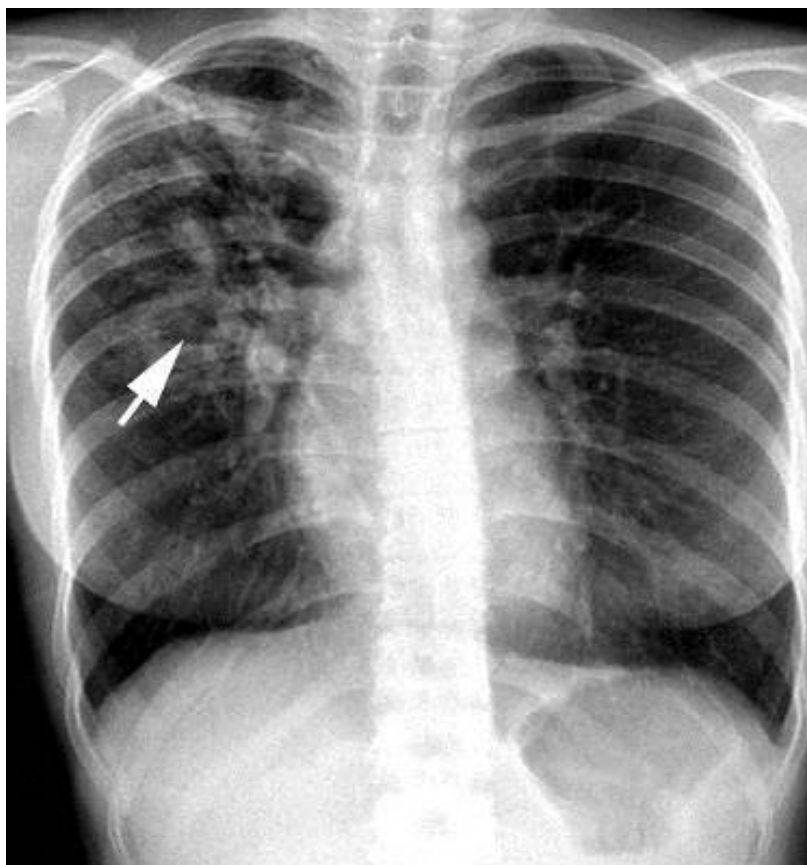
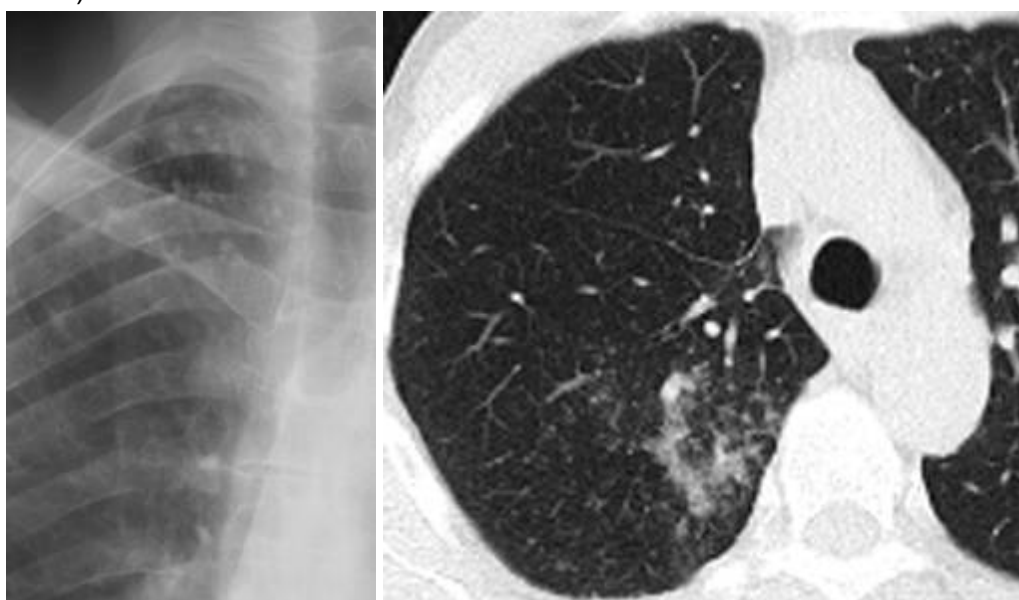


Figure 4 : Tuberculose pulmonaire commune : nodules de l'apex droit (rx) ; infiltrat lobaire supérieur droit (scanner).



### II.1.2. Miliaire tuberculeuse

Il ne s'agit pas à proprement parler d'une forme pulmonaire de la TM mais bien d'une forme disséminée, généralisée, mise en évidence sur l'imagerie thoracique. Le poumon ainsi que beaucoup d'autres organes peuvent être atteints, d'où la sévérité de cette forme de TM.

Physiopathologie :

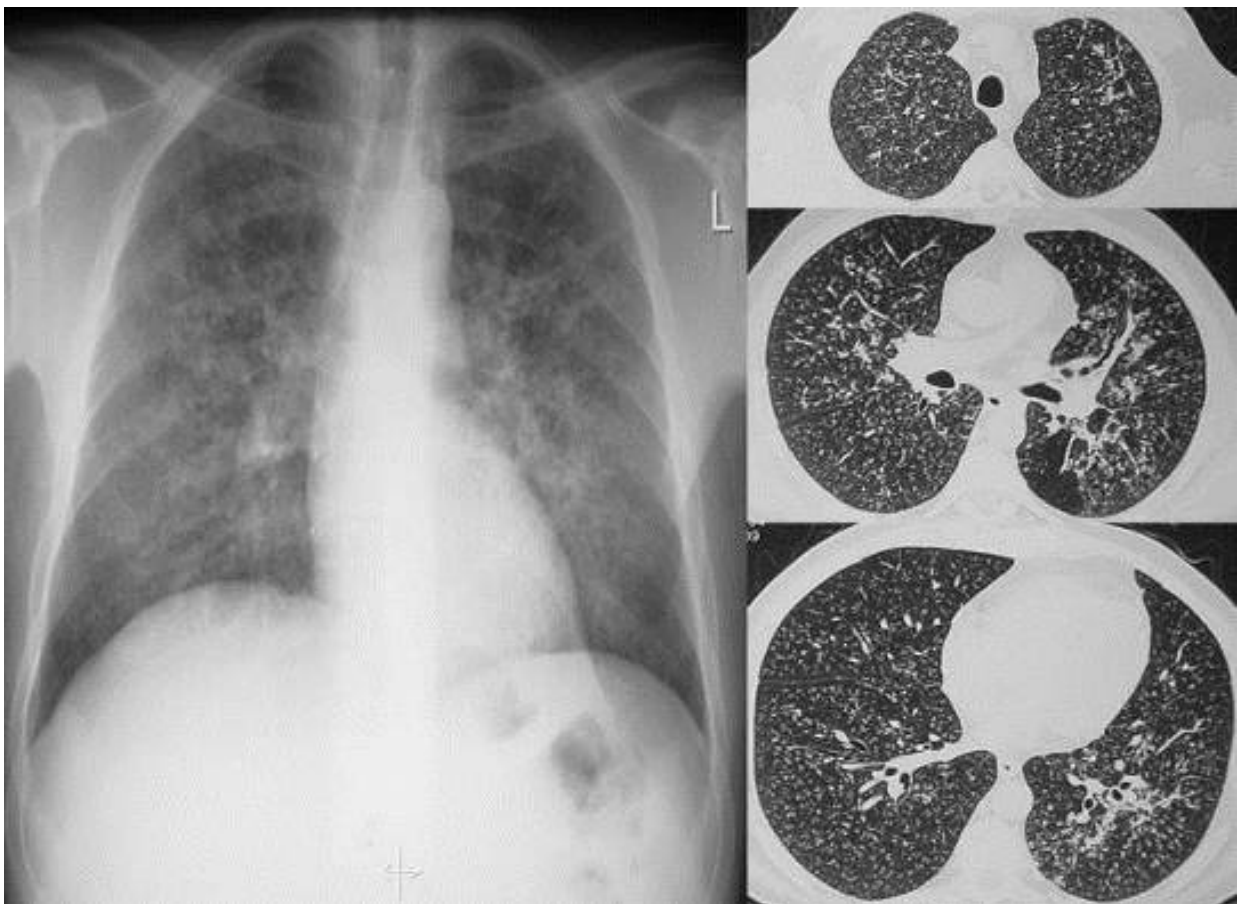
- Dissémination **hématogène**
- Lors de la phase de bacillémie initiale, ou par érosion vasculaire à partir d'un foyer de nécrose caséuse

Clinique : altération de l'état général marquée, souvent fébrile, chez un patient parfois dyspnéique

*Radiographie thoracique : pneumopathie interstitielle diffuse micronodulaire (petits « grains de mil ») touchant l'ensemble des deux poumons (figure 5).*

Penser à envoyer tout prélèvement réalisé au laboratoire de mycobactériologie (incluant urines, selles, LCR, biopsie d'organe...).

Figure 5 : Miliaire tuberculeuse.



### II.1.3. Pleurésie tuberculeuse

*Secondaire à l'effraction d'un foyer parenchymateux sous pleural souvent infra-radiologique. Exsudat lymphocytaire à liquide clair.*

Diagnostic :

- Bactériologie : examen direct, culture positive du liquide pleural ou surtout d'une biopsie pleurale, PCR rarement positive
- Anatomopathologie des biopsies pleurales : granulomes avec nécrose caséuse
- *Fréquence des atteintes pulmonaires associées, donc bonne rentabilité des recherches de bacilles dans les expectorations*

#### **II.1.4. Séquelles des formes pulmonaires de la TM**

Possibilité de lésions séquellaires à type de :

- Nodules calcifiés
- Lésions fibreuses rétractiles
- Dilatations des bronches
- *Aspergillome : greffe d'Aspergillus au sein d'une caverne résiduelle*

#### **II.2. Formes extra-pulmonaires de la TM**

Moins fréquentes, isolées dans 30% des cas.

*Pauci-bacillaires, diagnostic souvent anatomopathologique.*

*Peuvent toucher tous les organes : ganglions, os, péricarde, appareil génito-urinaire, méninges*

#### **II.3. Diagnostic de la TM**

##### **II.3.1. Les circonstances**

Toujours penser à la tuberculose devant :

- Des signes cliniques évoluant depuis plusieurs semaines à plusieurs mois
- Des infiltrats, nodules et/ou cavernes au niveau des lobes supérieurs
- Un contexte évocateur : notion de contagé, contexte socio-économique, immigration, vie en communauté, immunosuppression et infection VIH...

La tuberculose est la grande trompeuse :

- Elle peut simuler de multiples pathologies pulmonaires

**Diagnostic de tuberculose = mise en évidence de BK**

##### **II.3.2. Prélèvements**

**Les prélèvements respiratoires sont systématiques. Toujours MULTIPLES et répétés.**

**S'il est hospitalisé, le patient est placé en chambre seule et en isolement respiratoire avant de débiter les prélèvements. Ces prélèvements sont adressés au laboratoire de mycobactériologie.**

Tuberculose pulmonaire :

- Si le patient crache :
  - Demander spécifiquement la recherche de BAAR dans l'expectoration ; attention +++ : sur un ECBC "standard", on ne fait pas de recherche de BAAR !
- Si le patient ne crache pas :
  - Tubage gastrique le matin à jeun avant tout lever
    - durant la nuit, les sécrétions sont avalées, les BAAR résistent à l'acidité de l'estomac car ils sont acido-résistants.
    - le prélèvement doit donc être réalisé avant la vidange gastrique, le matin à jeun avant le lever.



- En cas d'échec (3 prélèvements négatifs à l'examen direct) ou en cas de suspicion de miliaire tuberculeuse :
  - Fibroscopie bronchique avec aspiration dans un territoire atteint d'après l'imagerie.

Miliaire tuberculeuse :

- Nécessité, en plus des prélèvements respiratoires, d'hémocultures sur milieu spécifique des mycobactéries, d'ECBU adressé en mycobactériologie et éventuellement d'une myéloculture en cas de leuco-neutropénie.

*Tuberculose extra-pulmonaire :*

- *Pleurale : biopsie pour histologie et mise en culture*
- *Ganglionnaire : ponction ou biopsie-exérèse d'une adénopathie accessible*
- *Neuro-méningée : ponction lombaire*
- *Génito-urinaire : prélèvements des urines 3 jours de suite*

### II.3.3. Mycobactériologie

1<sup>ère</sup> étape : examen direct

- Recherche de BAAR par la coloration de Ziehl-Neelsen (résultat en quelques heures).
- Cette recherche n'est positive que pour des concentrations bacillaires supérieures à  $10^3$  bacilles/ml.  
→ la négativité de l'examen direct n'élimine pas le diagnostic de TM.

2<sup>ème</sup> étape : culture sur milieux enrichis, systématique +++ (même si examen direct négatif)

- Sur milieu solide (milieu de Löwenstein-Jensen), généralement positive à partir de 3 à 4 semaines
- Sur milieu liquide, positive dès 10 à 15 jours environ

En parallèle des 2 étapes précédentes :

- Tout examen direct positif (de même que toute culture positive) doit être complété par la réalisation rapide d'un test génotypique pour :
  - confirmer qu'il s'agit bien d'une mycobactérie du complexe *tuberculosis* (pathogène certain) et non d'une mycobactérie non tuberculeuse
  - rechercher la présence de mutations du gène *rpoB* conférant la résistance à la rifampicine. *Cette recherche peut être utilement couplée à la recherche de mutations conférant la résistance à l'isoniazide.* Le résultat de ces tests doit être disponible dans un délai maximal de 72 heures (habituellement, 24 heures).
- Ces tests génotypiques reposant sur l'amplification et la détection des acides nucléiques (ADN ou ARN) permettent de ne pas attendre le résultat de la culture et donc de raccourcir les délais de diagnostic de la TM : si un test de biologie moléculaire s'avère positif pour *M. tuberculosis* (ex : Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF), il s'agit bien d'une tuberculose, qui sera ensuite confirmée par le résultat de la culture.

3<sup>ème</sup> étape : **antibiogramme (obligatoire)**

- Consiste à mettre en culture les bacilles isolés sur des milieux contenant différentes concentrations d'antibiotiques (méthode de référence)
- Systématique en cas de culture positive
- *Si argument pour une résistance : souche transmise au Centre National de Référence des mycobactéries pour tester les antibiotiques de deuxième ligne*

Figure 6 : Examen direct avec coloration de Ziehl-Neelsen : mise en évidence de BAAR.

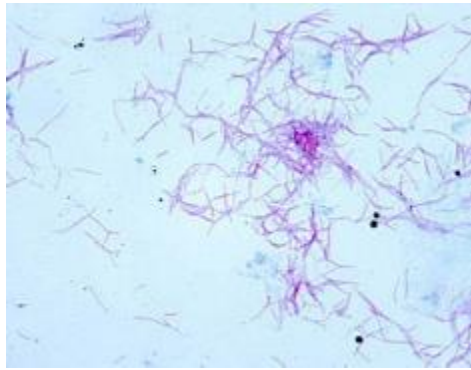


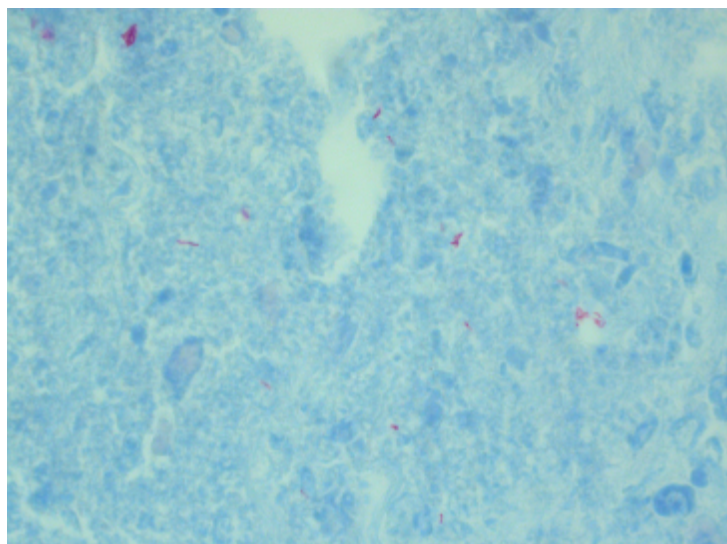
Figure 7 : Culture sur milieu de Löwenstein-Jensen : colonies de mycobactéries, identification par biologie moléculaire et caractères biochimiques et culturaux.



#### II.3.4. Anatomopathologie

Mise en évidence de granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires avec nécrose caséuse (fortement évocateur mais non pathognomonique de la tuberculose), colorations spécifiques pour rechercher les BAAR dans le tissu.

Figure 8 : Nodule pulmonaire périphérique hyper-métabolique en tomographie par émission de positons chez une patiente sous anti-TNF. La biopsie transthoracique met en évidence des nombreux BAAR.



### III. TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE MALADIE

#### III.1 Trois populations de bacilles selon leur sensibilité aux antibiotiques.

Les bacilles extracellulaires (95% des bacilles)

- responsables de la contagiosité et de la symptomatologie → activité de l'isoniazide et de la rifampicine

Les bacilles intracellulaires quiescents

- dans les macrophages → activité du pyrazinamide et de la rifampicine

Les bacilles extracellulaires au sein du caséum

- responsables du risque de rechute à distance → activité de la rifampicine

#### III.2. Les antituberculeux

##### III.2.1. Molécules de 1<sup>ère</sup> ligne

Isoniazide, abréviation INH

- Principaux effets secondaires :
  - troubles digestifs (nausées)
  - hépatite (de la simple élévation des transaminases à l'hépatite médicamenteuse sévère pouvant nécessiter l'arrêt du traitement) → surveillance des transaminases
  - polynévrites sensitivo-motrices en cas de carence en vitamine B6

Rifampicine, abréviation RMP

- Puissant inducteur enzymatique : attention aux interactions médicamenteuses, en particulier avec les AVK (→ surveillance INR) et les anticoagulants directs oraux, la pilule œstro-progestative (→ changer de mode de contraception), certains antirétroviraux (inhibiteurs de protéases), la méthadone (risque de syndrome de sevrage), les corticoïdes, les digitaliques, ...
- Principaux effets secondaires :
  - réactions immuno-allergiques
- attention : coloration en orange des larmes, du sperme, des urines... (→ prévenir le patient : il ne s'agit pas d'un effet secondaire mais d'un phénomène normal)

Ethambutol, abréviation EMB

- Principal effet secondaire :
  - névrite optique rétrobulbaire, surtout en cas de posologie élevée administrée longtemps, d'éthylisme chronique ou d'insuffisance rénale

Pyrazinamide, abréviation PZA

- Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatocellulaire et d'insuffisance rénale
- Principaux effets secondaires :
  - cytolysse hépatique (plus tardif que l'INH → surveillance des transaminases)
  - hyperuricémie par effondrement de l'uraturie (généralement asymptomatique, crise de goutte, pas de risque de colique néphrétique)

##### III.2.2. Associations fixes d'antituberculeux de première ligne

- Rifater® : associe INH, RMP et PZA
- Rifinah® : associe INH et RMP

##### III.2.3 Autres antibiotiques actifs sur le BK

- Fluoroquinolones :

- éviter de traiter une infection pulmonaire avec des fluoroquinolones en cas de suspicion de tuberculose (risque de négativer les prélèvements)
  - à n'utiliser qu'en cas de tuberculose résistante documentée
- *Autres antituberculeux à n'utiliser que sur avis d'expert.*

### III.3. Mise en place du traitement

#### III.3.1 Principes :

Temps de doublement long (20 h) → prise unique quotidienne

Bacilles persistants dans les foyers tuberculeux → traitement prolongé

Absorption RMP diminuée par repas → à jeun (30 min à 1 h avant le repas ou au moins 2 h après)

Poly-antibiothérapie obligatoire

- *car risque d'émergence de mutants résistants en cas de « monothérapie »*
- *car nécessité d'assurer une action sur les 3 populations de BK*

*Penser à prescrire de la pyridoxine (vitamine B6) notamment en cas de grossesse, d'alcoolisme chronique ou de dénutrition pour prévenir la survenue de polyneuropathie sous isoniazide (favorisée par la carence en vit. B6).*

*L'observance est capitale pour limiter le risque de rechute et le développement de souches résistantes.*

- *rôle fondamental des Centres de Lutte Anti-Tuberculeuse (CLAT) dans la prise en charge, en plus de l'enquête autour du cas index.*

#### III.3.2. Associations classiques

##### Schéma classique :

- **quadrithérapie par INH+RMP+EMB+PZA pendant 2 mois (souvent, Rifater®+EMB ou Rifinah®+EMB+PZA)**
- **suivie par une bithérapie INH+RMP pendant 4 mois (souvent, Rifinah®)**

Schéma alternatif (moins utilisé, mais qui peut être proposé en cas de contre-indication au PZA ou de survenue d'effet indésirable grave rendant impossible la poursuite du PZA) :

- trithérapie par INH+RMP+EMB pendant 2 mois
- suivie d'une bithérapie par INH+RMP pendant 7 mois

Adapté aux résultats de l'antibiogramme dès réception (présence ou non de résistances avérées).

La durée de traitement recommandée, avec le schéma classique, est de 6 mois pour toutes les formes de tuberculose multi-sensible. **Seule la tuberculose neuro-méningée doit être traitée systématiquement de manière plus prolongée (9-12 mois).**

#### III.3.3. Règles pratiques

Examens ou actes à effectuer avant l'instauration d'un traitement antituberculeux.

- Créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG)
- Uricémie
- Transaminases
- Hémogramme
- Sérologie de dépistage VIH, à proposer systématiquement
- Antigène HBs, Ac anti HBs et Ac anti HBc et anti VHC à proposer systématiquement

- Examen ophtalmologique avec vision des couleurs et champ visuel : lors de la mise en route du traitement par EMB (mais peut être réalisé en différé car la mise en route du traitement est une urgence)

Surveillance : efficacité, tolérance, observance

- Clinique (J15, M1, M2, M4, M6, M9, M12), radiologique (M1, M2, M6, M12, M18 et 2 ans après la fin de traitement selon l'OMS ; souvent, plutôt M6, M12 et M24 si évolution cliniquement satisfaisante) et bactériologique (J15, M1 et jusqu'à négativation)
- Biologique : bilan hépatique hebdomadaire le premier mois, puis rythme de surveillance dépendant du terrain
  - sensibiliser les patients aux signes fonctionnels d'insuffisance hépatocellulaire
  - en cas de transaminases élevées mais < 3N : surveillance rapprochée jusqu'à normalisation
  - en cas de transaminases élevées entre 3 et 5N : arrêt du PZA et poursuite d'une trithérapie INH+RMP+EMB (2 mois de trithérapie + 7 mois de bithérapie)
  - en cas de transaminases élevées supérieures à 5N : arrêt INH et PZA, possible essai de réintroduction de l'INH à demi dose avec réalisation de dosages sériques après normalisation des paramètres biologiques. Si signe de gravité ou cytolysse majeure, arrêt de tous les antituberculeux, déclaration pharmacovigilance, avis spécialisé pour ajout d'antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne
- Ophtalmologique : si traitement prolongé par EMB, vision des couleurs tous les mois les premiers mois

Information du patient :

- Importance d'une bonne observance
- Possibilité d'une adaptation thérapeutique en cas de troubles digestifs importants
- Coloration rouge orangée des différentes sécrétions
- Inefficacité de la pilule œstro-progestative et donc nécessité d'un autre moyen de contraception efficace (contraception mécanique seule possible)

### III.3.4. Isolement respiratoire pendant la période de contagiosité

Durée de l'isolement respiratoire :

- Quand un patient est contagieux au moment du diagnostic d'une tuberculose, il est en général déjà contagieux depuis 3 mois et a donc potentiellement déjà contaminé son entourage proche.
- Au cas où les ED sont négatifs au départ, on considère en général qu'après 15 jours de traitement plein, on peut lever l'isolement respiratoire.
- Toutefois, la durée d'isolement respiratoire peut être prolongée, notamment en cas de tuberculose pulmonaire initialement très bacillifère, ou si présence d'enfants ou de personnes âgées ou immunodéprimées au domicile.

### III.3.5. Demander la prise en charge à 100 %

Au titre de l'affection longue durée n°29.

## IV. INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (ITL)

### IV.1. Dépistage des ITL

IV.1.1 Objectif : diagnostiquer et traiter les ITL à haut risque d'évolution vers une TM

IV.1.2. Qui est concerné par la recherche d'une ITL ?

Les ITL à qui un traitement sera proposé :

- ITL récente (< 2 ans) : en pratique = contacts identifiés par le CLAT lors de l'enquête autour d'un cas

- ITL chez un migrant de moins de 18 ans en provenance récente (< 5 ans) d'un pays avec une incidence élevée de tuberculose
- ITL avant mise en place d'un traitement immunosuppresseurs (anti-TNF $\alpha$ , greffe...)
- ITL diagnostiquée lors de la découverte d'une séropositivité pour le VIH

L'enquête autour d'un cas : les sujets contacts

- Toute personne (adultes, enfants) ayant des contacts répétés et rapprochés (même pièce ou ayant séjourné dans un même espace défini par la distance d'une conversation) avec le cas index
- Le risque d'infection après cette exposition dépend :
  - de la contagiosité du cas index
    - forte contagiosité : bacillifère (examen direct positif), cavités sur la radio
  - de la période de contagiosité : les 3 mois avant le diagnostic
  - du degré de proximité, de confinement et de durée.
    - contact étroit : partageant le même lieu fermé plusieurs heures par jour (famille, classe, bureau, cellule, etc.) ;
    - contact régulier : partageant régulièrement le même lieu fermé (domicile, cantine, atelier, club de sport, etc.) ;
    - contact occasionnel : partageant occasionnellement le même lieu fermé (dîner, etc.).
- Le dépistage systématique ne concerne que les contacts étroits ou réguliers.

#### IV.1.3. Diagnostic de l'ITL = tests immunologiques

Un examen clinique et une radiographie thoracique élimineront d'abord la TM. Puis on réalisera une intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou un test *in vitro* de détection de la production de l'interféron  $\gamma$ . Aucun de ces deux tests ne distingue ITL de TM.

**Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)** encore appelée réaction cutanée tuberculique :

- Mise en évidence d'une réaction cutanée après injection locale d'antigènes mycobactériens, témoin de l'acquisition d'une immunité à médiation cellulaire
- Non spécifique de *M. tuberculosis hominis*, réaction également avec les antigènes de *M. bovis* (donc avec le BCG) et avec les antigènes de certaines mycobactéries atypiques
- Peut être négative (= anergie tuberculique) notamment en cas d'immunodépression
- Modalités de réalisation :
  - injection en intradermique
  - de 0,1 ml de tuberculine (Tubertest®)
- Modalités de lecture :
  - 72 heures après
  - mesure de l'induration autour du point de ponction
  - ne pas prendre en compte les dimensions de la réaction érythémateuse

#### **Interprétation de l'IDR à la tuberculine :**

- En fonction des antécédents (tuberculose, PIT, immunodépression, pathologie grave évolutive...)
- et de son statut vaccinal (BCG et résultats d'anciennes IDR)
- Interprétation difficile dans les 10 ans qui suivent la vaccination par le BCG
- IDR négative = diamètre < 5 mm
- IDR positive = diamètre  $\geq$  5 mm
- suspicion d'ITL
  - lorsque le diamètre est > 10 mm en l'absence de vaccination antérieure par le BCG et > 15 mm si vacciné
  - ou lorsque le diamètre de l'induration a augmenté de plus de 10 mm entre deux IDR à 3 mois d'intervalle (= virage tuberculique)

## Tests *in vitro* de détection de la production de l'interféron $\gamma$ (IFN $\gamma$ ) = IGRA (Interferon Gamma Release Assay) :

- Production d'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) par les lymphocytes du sujet en présence d'antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*.
- Réalisation facile (prise de sang), non opérateur dépendant, interprétation rapide, une seule visite, moins de faux positifs qu'avec l>IDR car ne croise pas avec le BCG.
- 2 principaux tests disponibles : QuantiFERON-TB Gold IT<sup>®</sup> et T-SPOT.TB<sup>®</sup>
- Les tests IGRA sont pris en charge par l'Assurance Maladie pour :
  - Migrants de moins de 15 ans provenant d'une zone de forte endémie tuberculeuse
  - Patients infectés par le VIH (dépistage systématique inclus dans le bilan initial d'un patient VIH)
  - Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF
  - Les sujets contacts dépistés dans le cadre de l'enquête autour d'un cas, à partir de l'âge de 15 ans
  - *Dans un contexte de prise en charge pluridisciplinaire, aide au diagnostic de tuberculose paucibacillaire en cas de diagnostic difficile chez l'enfant ou de tuberculose extra-pulmonaire. La discussion clinico-biologique est indispensable chez les enfants de moins de 5 ans.*
- *D'autres indications sont médicalement justifiées mais ne sont pas prises en charge par l'Assurance Maladie :*
  - *Personnel professionnellement exposé : à l'embauche.*
- Le résultat des tests IGRA est disponible dans les jours qui suivent le prélèvement. Le test peut être rendu indéterminé, positif ou négatif. En pratique, ces tests **ne sont pas utilisés pour diagnostiquer ou éliminer une tuberculose active** mais, tout comme l>IDR uniquement pour diagnostiquer une ITL.

## IV.2. Traitement des ITL

Objectif : limiter le risque de passage d'une ITL à une TM

Chimioprophylaxie primaire

- Enfant < 2 ans ou tout sujet ayant une immunodépression sévère ayant été exposé à un sujet porteur d'une tuberculose pulmonaire, avant même le résultat des tests immunologiques
  - en pratique, on élimine une TM et on traite sans attendre la preuve de l'ITL

Chimioprophylaxie secondaire (chez les patients les plus à risque de passer d'une ITL à une TM) :

- ITL chez les sujets de moins de 18 ans
- ITL chez les sujets  $\geq 18$  ans
  - En cas de facteur de risque d'évolution rapide vers la TM.
    - immunodépression
  - ITL récente (< 2 ans), en pratique il s'agit des ITL dépistées lors de l'enquête autour d'un cas

Modalités de la chimioprophylaxie

- INH en monothérapie pendant 6 mois (5 mg/kg/j)
- INH 4 à 5 mg/kg/j + RMP 10 mg/kg/j pendant 3 à 4 mois
- Mêmes précautions et surveillance que lors du traitement d'une TM
- Ne pas oublier la déclaration obligatoire de toute ITL d'un enfant/jeune de moins de 18 ans

## V. VACCINATION

Objectifs :

- Limiter le risque de tuberculose neuro-méningée, de miliaire tuberculeuse ou de tuberculose pulmonaire
- L'immunité conférée par la vaccination s'atténue en 10 à 15 ans

Indications :

- N'est plus obligatoire pour les enfants et les adolescents
- Fortement recommandée pour les enfants âgés de moins de 15 ans (dès 1 mois) qui présentent un facteur de risque lié à leur environnement ou leurs proches/ entourage (vivant en Guyane, à Mayotte, ou en Ile de France), en lien étroit avec une zone de forte endémie (nés dans un pays de forte endémie, ou ayant au moins un des parents originaires d'un de ces pays, ou devant y séjourner de façon prolongée...), antécédents familiaux de tuberculose ou vivant dans des conditions sociales très défavorisées)

Modalités :

- Le plus tôt possible (si possible à la naissance)
- Pas de test tuberculinique préalable
- Peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans après contrôle du test tuberculinique
- Administration intradermique dans le deltoïde

Complications possibles :

- Réaction inflammatoire locale
- Adénomégalies axillaires inflammatoires associées
- BCGite disséminée (exceptionnelle)

Contre-indications :

- Infection VIH : enfant infecté par le VIH ou né d'une mère infectée par le VIH
- Déficits immunitaires congénitaux ou acquis
- Traitements immunosuppresseurs
- Dermatoses étendues évolutives

## VI. CAS PARTICULIERS

### VI.1 Grossesse

*Pas de tératogénicité connue pour INH, RMP, EMB et PZA. **Pour le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), chez la femme enceinte, le traitement de la tuberculose doit être identique au schéma thérapeutique hors grossesse.***

*INH : Supplémenter la mère en vitamine B6.*

*RMP : Risque d'hémorragie maternelle et néonatale précoce en cas de prescription au dernier trimestre, justifiant la prescription de vitamine K1.*

*EMB et PZA : Allaitement non conseillé, à discuter au cas par cas.*

### VI.2 Insuffisance rénale

*L'INH sera donné à des doses tenant compte des résultats du test d'acétylation.*

*En fonction de la clairance de la créatinine :*

- > 30 mL/min : traitement standard
- à adapter au-delà pour l'EMB et le PZA

### VI.3 Insuffisance hépatique

*Le traitement standard peut être débuté jusqu'à un taux de transaminases < 3N*



#### VI.4 Immunodéprimé

- La tuberculose est
  - extra-pulmonaire dans plus de la moitié des cas
  - disséminée dans près d'un quart des cas
  - diagnostiquée tardivement
  - parfois associée à d'autres infections
- Plus l'immunodépression est profonde, moins les symptômes sont prononcés : penser à la tuberculose devant une fièvre prolongée

#### VI.5 VIH

- Risque de développer une tuberculose : multiplié par 7 chez le patient VIH+
- La tuberculose classe le patient VIH en stade SIDA
- Selon le nombre de lymphocytes CD4+ :
  - $> 350 \text{ CD4/mm}^3$  : symptômes classiques de tuberculose pulmonaire
  - $< 200 \text{ CD4/mm}^3$  :
    - Haut risque de passage d'une ITL à une TM
    - Pas d'immunité cellulaire = pas de processus granulomateux
    - Souvent seule la fièvre est présente. **Y PENSER ++**
    - Atteintes extra-respiratoires à rechercher systématiquement
    - Radiographie thoracique : parfois quasi normale si CD4 très bas

#### VI.6 Traitement par anti TNF

- ↗ de l'incidence de la tuberculose +++
- Avant toute instauration de traitement par anti TNF $\alpha$ 
  - interrogatoire, examen clinique et radiographie
  - test IGRA préféré à l'IDR à la tuberculine
- En cas de tuberculose active : pas de mise en route des anti TNF $\alpha$  avant la fin de la phase d'attaque (2 mois de quadrithérapie)
- En cas d'ITL (quel que soit le délai), chimio-prophylaxie (INH+RMP 3 mois) à débiter au moins 3 semaines avant l'anti TNF $\alpha$

#### VI.7 Tuberculoses multi résistantes

L'homme en est le responsable par le biais de traitements mal suivis ou inadéquats.

Problématique menaçante dans le monde car en forte augmentation.

Les facteurs de risque sont :

- L'origine géographique : les trois zones les plus touchées sont les pays de l'ex-Union soviétique, la Chine et l'Inde.
- Les antécédents personnels de tuberculose – surtout si le traitement a été interrompu
- Les contacts antérieurs avec des personnes atteintes de tuberculose résistante

Tuberculose MDR (*multi drug resistant*)

- Souche résistante à la fois à l'INH et à la RMP
- Représente environ 2% des cas de tuberculoses en France (moins d'une centaine de cas par an)
- Son traitement repose sur les associations d'antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne (incluant les fluoroquinolones, la bédaquiline et le linézolide) lors d'une prise en charge spécialisée

Tuberculose pré-XDR (*pré-extensively drug resistant*)

- Souche résistante à la fois à l'INH, à la RMP et à toutes les fluoroquinolones.
- Définition s'appliquant depuis janvier 2021

### *Tuberculose XDR (extensively drug resistant)*

- Souche résistante à la fois à l'INH, à la RMP, à toutes les fluoroquinolones et à au moins 1 des 2 molécules suivantes : bédaquiline et/ou linézolide
- Définition s'appliquant depuis janvier 2021
- Risque de mortalité ++
- Exceptionnelle en France (moins de 10-20 cas par an).

## **VII. DECLARATION OBLIGATOIRE (DO)**

On distingue la notification anonyme à visée épidémiologique et le signalement nominatif permettant les enquêtes autour d'un cas.

La notification anonyme (« déclaration obligatoire ») s'effectue auprès de l'ARS :

- Sur formulaire type en ligne (cf annexe I), anonyme
- Puis l'information est relayée vers l'InVS (Santé Publique France), dans un but épidémiologique

Cas à déclarer :

- TM confirmée ou suspectée
  - dans le but d'identifier les sujets contaminés
  - à partir du moment où un traitement a été débuté, même sans preuve bactériologique
- ITL chez un enfant/jeune de moins de 18 ans (depuis 2021 ; auparavant, 15 ans)
  - dans le but d'identifier le sujet contaminant

Le signalement nominatif s'effectue auprès du CLAT (en même temps que la DO à l'ARS)

- Par tout moyen (tel, fax, etc...), pas de formulaire type
- Ce signalement non anonyme déclenche « **l'enquête autour du cas** »
- Modalités :
  - dès que possible dans le but de dépister une éventuelle TM : examen clinique, évaluation des risques, radiographie de thorax,
  - à 8 semaines du dernier contact avec le cas index pour le diagnostic de l'ITL : test IGRA ou IDR
- Permet la chimio-prophylaxie des ITL et le traitement précoce des TM dépistées.


Il existe aussi une déclaration des « **issues de traitement** » à 12 mois auprès de l'ARS

- Sur formulaire type en ligne (cf annexe II) anonyme
- 12 mois après avoir instauré le traitement antituberculeux
- L'objectif est de connaître la proportion de patients ayant achevé leur traitement dans les 12 mois suivant sa mise en œuvre et, sinon, les raisons pour lesquelles le traitement n'a pas été achevé.

Annexe I : formulaire de déclaration à l'ARS d'un cas de tuberculose.

**Fiche de déclaration initiale de la tuberculose**

<p><b>Médecin ou biologiste déclarant (tampon)</b></p> <p>Nom/Prénom :          Téléphone :          Télécopie :          Courriel :          Lieu d'exercice :          Fonction :          Cadre d'exercice :          Service (si hôpital):          Nom/prénom du médecin référent du patient :          Lieu d'exercice :          Service :</p> <p><b>Signature/tampon:</b></p>	<p><b>Si notification par un biologiste</b></p> <p>Nom/prénom du médecin prescripteur :          Courriel :          Lieu d'exercice :          Fonction :          Cadre d'exercice :          Service (si hôpital):</p>
---	---

<p><b>Maladie à déclaration obligatoire</b></p>  <p><b>TUBERCULOSE</b></p> <p>N°13351*03</p>
<p><b>Important</b> : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. <b>Vous devez la signaler immédiatement via e-DO ou par tout autre moyen</b> à l'ARS de votre région.</p> <p><b>Critères de notification : cochez une des cases</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Tuberculose maladie</b></p> <p><b>Cas confirmé</b> : Maladie soit 1) avec une culture positive à une mycobactérie du complexe tuberculosis, soit 2) avec une microscopie positive pour les bacilles acido-alcoolo résistants ET la détection d'acide nucléique du complexe Mycobacterium tuberculosis.</p> <p><b>Cas probable</b> : 1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et 2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Infection tuberculeuse latente chez un enfant/jeune de moins de 18 ans</b> :</p> <p>Absence de signes cliniques ou paracliniques de tuberculose ET</p> <p>IDR à 5U positive (induration &gt;15 mm si BCG ou &gt;10 mm sans BCG ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans)</p> <p>ou</p> <p>Résultat positif du test de détection de la production d'interféron gamma (Test IGRA)</p>

Initiale du Nom :  Prénom : .....  
 Sexe :  M  F Date de naissance (JJ/MM/AAAA) : / / /  
 Date de la notification (JJ/MM/AAAA) : / / /  
 Code postal du domicile du patient : / / / Si inconnu : département : .....

Nationalité : ..... Pays de naissance : .....  
 Si né(e) à l'étranger, année d'arrivée en France (AAAA) : / / / /

Si enfant/jeune de moins de 18 ans :

Pays de naissance Du père..... De la mère .....

Antécédent familial (parents, fratrie) de tuberculose maladie :  Oui  Non  Inconnu

Profession de caractère sanitaire ou social :  Oui  Non  Inconnu

Si oui, préciser :  Etablissement de santé  En contacts avec enfants de < 15 ans (crèche, maternelle...)  Autres

Résidence en collectivité :  Oui  Non  Inconnu

Si oui, laquelle :  Etablissement d'hébergement pour personnes âgées  Etablissement pénitentiaire

Centre d'hébergement collectif (foyer social, de travailleur...)  Autre, précisez .....

Sans domicile fixe :  Oui  Non  Inconnu

Contexte du diagnostic  Recours spontané au système de soins  Enquête autour d'un cas  Dépistage (ciblé)

Autre, précisez : .....

**Date de mise en route du traitement** (JJ/MM/AAAA) : / / / à remplir également pour ITL

Si traitement non démarré au moment de la déclaration : Date de diagnostic ou de décès (JJ/MM/AAAA) / / /

Diagnostic post mortem  Oui  Non

Refus de traitement  Oui  Non

Autre  Oui  Non Si oui, précisez : .....

**Antécédents**

Antécédents de tuberculose maladie traitée par antituberculeux :  Oui  Non  Inconnu

Si oui, année du dernier traitement (AAAA) : / / /

**Si enfant/jeune de moins de 18 ans:**

Vaccination BCG  Oui  Non  Inconnu

Année de la dernière vaccination (AAAA) : / / /

Présence d'une cicatrice vaccinale :  Oui  Non

En cas d'infection tuberculeuse latente : Résultat de l'IDR :  Positif  Négatif  Non fait (voir ci-dessus pour la définition d'une IDR positive)

Résultat du test IGRA :  Positif  Négatif  Non fait

**Localisation(s) de la tuberculose** (si plusieurs localisations, cocher toutes les cases correspondantes)

Pulmonaire  Neuroméningée  Génito-urinaire

Pleurale  Ganglionnaire extrathoracique  Miliaire (micronodules radiographiques diffus pulmonaires)

Ganglionnaire intra thoracique  Ostéo-articulaire  Autre, précisez : .....

**Immunodépression**

Pas d'immunodépression

Traitement immunosuppresseur : corticoïde  anti-TNF  Autre

Autre cause d'immunodépression : greffe d'organe  Insuffisance rénale chronique  Diabète  Silicose  Cancer  Autre

**Bactériologie** (ne pas attendre les résultats de culture et d'antibiogramme pour envoyer la fiche de déclaration à l'ARS)

**Prélèvement respiratoire** (expectoration, tubage gastrique, lavage broncho-alvéolaire, aspiration)

Examen microscopique (BAAR) :  Positif  Négatif  Inconnu  Non fait

Culture :  Positive  Négative  Inconnue  En cours  Non faite

PCR :  Positive  Négative  Non faite

**Prélèvement non respiratoire**

Examen microscopique (Baar) ou histologique : Positif  Négatif  Inconnu  Non fait

Culture :  Positive  Négative  Inconnue  En cours  Non faite

PCR :  Positive  Négative  Non faite

**Détection de résistance aux antibiotiques en début de traitement**


Test génotypique : Résistance à la rifampicine :  Oui  Non  Inconnue Résistance à l'isoniazide :  Oui  Non  Inconnue

Antibiogramme phénotypique : Résistance à la rifampicine :  Oui  Non  Inconnue Résistance à l'isoniazide :  Oui  Non  Inconnue

**Une fiche sur l'issue du traitement sera envoyée par l'ARS et sera à remplir dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou la date de diagnostic pour les patients ayant refusé le traitement**

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R11-1, R11-2, R11-4, D11-1 du Code de la santé publique)  
 Droit d'accès et de rectification par l'intermédiaire du médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à Santé Publique France

Annexe II : formulaire de déclaration à l'ARS des issues de traitement antituberculeux à 12 mois.

<b>Fiche de déclaration des issues de traitement anti tuberculeux (Tuberculose maladie uniquement)</b> <i>Ce questionnaire est à compléter dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic, pour tous les cas déclarés de tuberculose</i>		
<b>Médecin ou biologiste ayant déclaré le cas</b> Nom/Prénom : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Courriel : _____  Lieu d'exercice : _____ Fonction : _____ Cadre d'exercice : _____ Service (si hôpital) : _____ Nom/prénom du médecin référent du patient : _____  Lieu d'exercice : _____ Service : _____  <b>Signature/tampon:</b> _____	<b>Médecin déclarant l'issue du traitement</b> Médecin déclarant : <input type="checkbox"/> Médecin référent : <input type="checkbox"/> Lieu d'exercice : _____ Service : _____ Autre médecin : <input type="checkbox"/> Dans ce cas indiquer : Nom/Prénom : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Courriel : _____  Lieu d'exercice : _____ Fonction : _____  <b>Signature/tampon:</b> _____	<b>Maladie à déclaration obligatoire</b> <div style="text-align: center;">                       N°13351*03   <b>TUBERCULOSE</b> </div> <p><i>La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire</i>  <b>Critères de notification de la tuberculose maladie</b>  <u>Cas confirmé</u> : Maladie soit 1) avec une culture positive à une mycobactérie du complexe tuberculosus, soit 2) avec une microscopie positive pour les bacilles acido-alcoolo résistants ET la détection d'acide nucléique du complexe Mycobacterium tuberculosis.  <u>Cas probable</u> : 1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et 2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.</p>
Initiale du Nom : [ ] Prénom : ..... Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Date de naissance (JJ/MM/AAAA) : / / / Date de la notification initiale (JJ/MM/AAAA) : / / / Code postal du domicile du patient : / / / / / <b>Si inconnu : département : .....</b>		
<b>Traitement</b> Traitement démarré : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date de mise en route du traitement (JJ/MM/AAAA) : / / / Si traitement non démarré : Date du diagnostic (JJ/MM/AAAA) : / / / Cause de non traitement : <input type="checkbox"/> Diagnostic post mortem <input type="checkbox"/> Refus de traitement <input type="checkbox"/> Autre Si autre, précisez : .....		
<b>Indiquez si ces informations n'ont pas été complétées lors de la déclaration initiale :</b> Résultat de la culture sur prélèvement respiratoire : <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Négative <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Non faite Résultat de la culture sur prélèvement NON respiratoire : <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Négative <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Non faite Résistance à la rifampicine sur antibiogramme phénotypique : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue Résistance à l'isoniazide sur antibiogramme phénotypique : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue		
1 <input type="checkbox"/> <b>Traitement achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement</b> Date de fin de traitement (JJ/MM/AAAA) : / / /	<b>Traitement achevé</b> : le patient est considéré comme guéri par le médecin et a pris au moins 80% de la dose totale prescrite du traitement antituberculeux	
<b>Traitement non achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement car (cocher la case 2, 3, ou 4) :</b> 2 <input type="checkbox"/> Le patient est décédé pendant le traitement ou <input type="checkbox"/> avant le début du traitement <input type="checkbox"/> Décès directement lié à la tuberculose <input type="checkbox"/> Décès non directement lié à la tuberculose <input type="checkbox"/> Lien inconnu entre décès et tuberculose 3 <input type="checkbox"/> Le traitement a été arrêté et non repris car <input type="checkbox"/> diagnostic de tuberculose non retenu <input type="checkbox"/> autre raison, préciser : ..... 4 <input type="checkbox"/> Le patient est toujours en traitement à 12 mois car <input type="checkbox"/> traitement initialement prévu pour une durée supérieure à 12 mois <input type="checkbox"/> traitement interrompu plus de deux mois <input type="checkbox"/> traitement modifié car (cocher la ou les cases correspondantes) <input type="checkbox"/> Résistance initiale ou acquise au cours du traitement <input type="checkbox"/> Effets secondaires ou intolérance au traitement <input type="checkbox"/> Echec du traitement initial (réponse clinique insuffisante ou non négativation des examens bactériologiques)		
<b>L'issue du traitement n'est pas connue car (cocher la case correspondante : 5, 6, ou 7) :</b> 5 <input type="checkbox"/> Le patient a été transféré (autre médecin, autre établissement ou structure de soins, autre pays) <b>Dans ce cas, indiquer les coordonnées:</b> - de la structure, éventuellement du pays, du transfert : _____ - du médecin : _____ 6 <input type="checkbox"/> Le patient a été perdu de vue pendant le traitement (et l'est toujours 12 mois après le début du traitement) 7 <input type="checkbox"/> Sans information		
Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R11-1, R11-2, R11-4, D11-1 du Code de la santé publique) Droit d'accès et de rectification par l'intermédiaire du médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à Santé publique France		