

Tuberculose et santé au travail



EN
RÉSUMÉ

AUTEURS :

P. Tattevin, service Maladies infectieuses et réanimation médicale, CHU Pontchaillou, et INSERM U 835, Rennes
 G. Carcelain, département Immunologie et INSERM UMR S-945, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris
 A. Fournier, F. Antoun, S. Quelet, centre de Lutte antituberculeuse de Paris (CLAT 75)
 E. Bouvet, service Maladies infectieuses, hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris
 D. Abiteboul, service Santé au travail, hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris
 M.C. Bayeux-Dunglas, département Études et assistance médicales, INRS, Paris

La tuberculose reste un sujet d'actualité en France, pourtant considérée comme un pays à faible incidence. Certains professionnels peuvent être exposés soit du fait de leur métier (professionnels de santé...), soit du fait de contacts, lors de l'activité professionnelle, avec un collègue présentant une tuberculose contagieuse. Les services de santé au travail sont régulièrement sollicités, tant sur l'évaluation des risques que sur la surveillance médicale des salariés exposés ou encore sur la conduite à tenir en cas de contact avec un sujet malade. Après un court rappel sur l'épidémiologie et sur l'histoire naturelle de la maladie, cet article permet de faire le point plus particulièrement sur les tests de dépistage de l'infection tuberculeuse, la surveillance des professionnels de santé vis-à-vis de la maladie et enfin sur les enquêtes autour des cas de tuberculose en milieu professionnel, hors milieu de soins.

MOTS CLÉS

Tuberculose / maladie infectieuse / conduite à tenir / vaccination / dépistage / personnel soignant.



© Institut Pasteur/Collab. PFMU Immagopole et Unité de Génétique Mycobactérienne

Mycobacterium tuberculosis, ou bacille de Koch.

ÉPIDÉMIOLOGIE

POPULATION GÉNÉRALE

En 2010, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé le nombre de nouveaux cas de tuberculose à près de 9 millions, dont 40 % en Asie du Sud-Est et 26 % en Afrique subsaharienne. Avec 1,3 millions de décès en 2010, la tuberculose serait la deuxième cause infectieuse de mortalité après les infections liées au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La tuberculose reste un problème de santé publique en France, bien

que le pays soit une zone de faible prévalence. La tuberculose-maladie (TM) est une pathologie à déclaration obligatoire depuis 1964, de même que l'infection tuberculeuse latente (ITL) de l'enfant âgé de moins de 15 ans - depuis 2003 - et que les issues de traitement depuis 2007 (un questionnaire est à compléter dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic, pour tous les cas déclarés de tuberculose).

Depuis 2004, environ 5 500 nouveaux cas sont déclarés en France chaque année (5 578 en 2004, 5 187 en 2010). Le taux annuel de déclara-

ration est de 8,1 cas pour 100 000 habitants en 2010 [1].

Cette faible incidence, associée notamment au fait que le vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin) ne protège que modestement contre les formes pulmonaires de l'enfant responsables de la diffusion du bacille dans la population, a conduit en 2007 à la suspension de l'obligation de cette vaccination pour les enfants et les adolescents [2]. Cette vaccination n'est plus que « recommandée » pour les enfants les plus exposés à la tuberculose (avis du Haut Conseil de la santé publique du 9 mars 2007 [3], circulaire de la Direction générale de la santé DGS/R11 n° 2007-318 du 14 août 2007) [4] (cf. encadré 1).

Dans le même temps, en 2007, le Programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) a été lancé. Il précise la stratégie à mettre en œuvre en fonction des régions et de certains groupes à

risque. L'objectif de ce programme est de diminuer l'incidence de la tuberculose, le pourcentage de tuberculoses multirésistantes et de réduire les inégalités de l'accès aux soins des populations les plus exposées.

PERSONNEL SOIGNANT

En France, l'incidence de la TM parmi l'ensemble des personnels de santé est estimée de 12 à 15 pour 100 000 personnes. Chez le personnel infirmier de l'Assistance publique - hôpitaux de Paris, cette incidence est légèrement supérieure puisqu'elle atteint 17,3 pour 100 000 soignants entre 2004 et 2008, ce qui est 2 à 3 fois supérieur à l'incidence de la TM chez les femmes de même classe d'âge. Ce sur-risque est retrouvé dans deux revues de la littérature citées par le Haut conseil de santé publique. Il est dû aux contacts répétés avec des malades ou des cultures de *Mycobacterium tuberculosis* [6].

HISTOIRE NATURELLE DE LA TUBERCULOSE

L'histoire naturelle de la tuberculose est un processus complexe, qui fait intervenir des spécialités aussi diverses que l'immunologie ou les sciences sociales. Elle permet d'éclairer la grande diversité des manifestations engendrées par ce pathogène qui infecte 1/3 de la population du globe. Surtout, elle trace la voie des mesures de prévention à proposer aux différents stades :

- le diagnostic précoce et le traitement de toutes les TM ;
- au stade de l'TTL le diagnostic et le traitement ciblé des patients à risque d'évoluer vers la tuberculose-maladie.

MICROBIOLOGIE

Mycobacterium tuberculosis (Bacille de Koch ou BK), principal agent responsable de la tuberculose, est un bacille aérobie, non mobile, non sporulé, remarquable par sa paroi très riche en lipides de haut poids moléculaire, qui lui confèrent son caractère de bacille acido-alcool-résistant (BAAR). Le temps de doublement de *M. tuberculosis* est particulièrement long (15 à 20 h), en comparaison de celui de la majorité des autres bactéries pathogènes (< 1 h).

TRANSMISSION

La tuberculose fait suite à l'inhalation de particules infectieuses émises par un patient-source atteint de tuberculose pulmonaire ou laryngée, particulièrement lors d'un effort de toux, d'éternuement, ou de vocalisation. Ces particules infectieuses, appelées gouttelettes de Pflügge, séchent rapidement dans l'air, mais peuvent rester en

↓ Encadré 1

> LA VACCINATION BCG EN FRANCE

Le vaccin BCG par multipuncture (Monovax®) a été retiré du commerce en 2006 et remplacé par le vaccin BCG SSI® administrable par voie intradermique. Après une expertise française qui estimait que la vaccination des seuls enfants à risque (< 15 %) pouvait prévenir trois-quarts des cas de tuberculose jusque-là évités par le BCG, l'obligation vaccinale a été remplacée en 2007, par une recommandation forte de vaccination des enfants les plus exposés [3, 4].

La suspension d'obligation vaccinale par le BCG ne concerne pas les professionnels et étudiants des carrières sanitaires et sociales qui, eux, restent soumis à cette obligation (articles L. 3112-1, R. 3112-1 alinéa C et R. 3112-2 du Code de la santé publique). En effet, bien que le Haut conseil de santé publique ait recommandé, dans son avis du 5 mars 2010 [5], la levée de cette obligation pour les professionnels concernés (cf paragraphe « Vaccination BCG et professionnels exposés »), à ce jour, la réglementation n'a pas été modifiée.

suspension dans une pièce non aérée pendant environ 30 minutes en conservant leur infectiosité.

La tuberculose est dite bacillifère lorsqu'elle est suffisamment productive pour que l'examen direct des prélèvements respiratoires visualise des BAAR (soit plus de 10^3 à 10^4 bacilles.ml⁻¹) [7]. Des études anciennes ont montré qu'un patient présentant une tuberculose bacillifère émet environ 3 000 particules infectieuses lors d'un effort de toux, une quantité équivalente s'il parle pendant 5 minutes et beaucoup plus lorsqu'il éternue. La richesse en bacilles tuberculeux dans les prélèvements respiratoires est de loin le principal facteur de risque de transmission [8] : une étude réalisée aux Pays-Bas dans les années 70 auprès d'enfants a montré que le taux d'attaque (pourcentage de sujets contact infectés) était de 50 % en cas de patient-source bacillifère, vs 5 % en cas de patient-source présentant une tuberculose documentée par la culture des prélèvements respiratoires, mais ne retrouvant pas de BAAR à l'examen direct.

Néanmoins, bien que le risque soit faible, une proportion non négligeable de cas peut survenir après une exposition à un sujet présentant une tuberculose à examen direct négatif (absence de BAAR). Ainsi, dans une étude réalisée à Vancouver (Canada), 22 % des cas index étaient à frottis négatifs [9]. Aux Pays-Bas, 13 % des cas de tuberculose à culture positive pris en charge de 1996 à 2004 étaient secondaires à des tuberculoses pulmonaires avec absence de BAAR à l'examen direct [10].

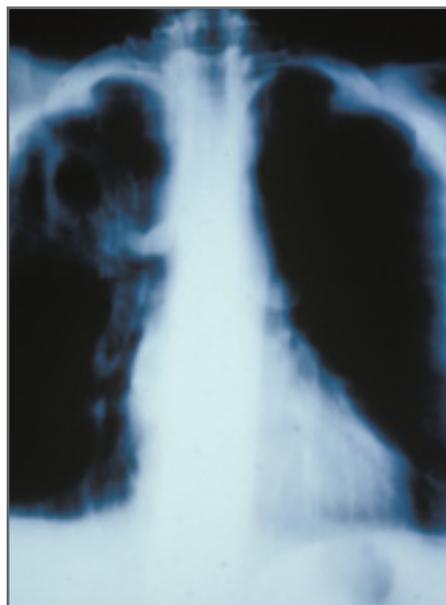
RÉPONSE DE L'HÔTE APRÈS INHALATION DE BACILLES TUBERCULEUX

La tuberculose est le prototype de maladie infectieuse dont le contrôle dépend de l'immunité cellulaire. Durant les semaines qui suivent l'inhalation de bacilles tuberculeux, ceux-ci se multiplient librement dans les espaces alvéolaires ou à l'intérieur des macrophages, dans une ambiance de « sidération » immunitaire. La réponse lymphocytaire T, retardée mais intense, est à l'origine de manifestations d'hypersensibilité tissulaire majorées par l'effet adjuvant des lipides de paroi des bacilles tuberculeux.

La réaction cutanée à la tuberculine devient manifeste 3 à 9 semaines après le contagement. L'activité bactéricide des macrophages est alors effective et la résultante des forces en présence (charge bacillaire et intensité de la réponse immunitaire) détermine l'évolution :

- en cas de réaction immunitaire puissante dirigée contre une quantité limitée d'antigènes, il y a formation de granulomes tuberculeux qui permettent de circonscrire le foyer infectieux, évoluant vers la cicatrisation avec fibrose ;
- à l'inverse, si la quantité de bacilles actifs dépasse les capacités de la réponse immunitaire, on assiste à une évolution vers la nécrose caséeuse, qui doit son nom à sa consistance de « fromage blanc ». Cette nécrose caséeuse, instable et mal limitée, se déverse dans les bronches, formant des cavités tuberculeuses (cavernes) (photo 1) souvent multiples, favorisant la dissémination par voie endobronchique, avec une quantité massive de bacilles tuberculeux (10^7 à 10^9 bacilles dans les cavernes contre 10^2 à 10^4 dans la nécrose caséeuse).

↓ Photo 1



© INSERM/Loïc Guillevin.

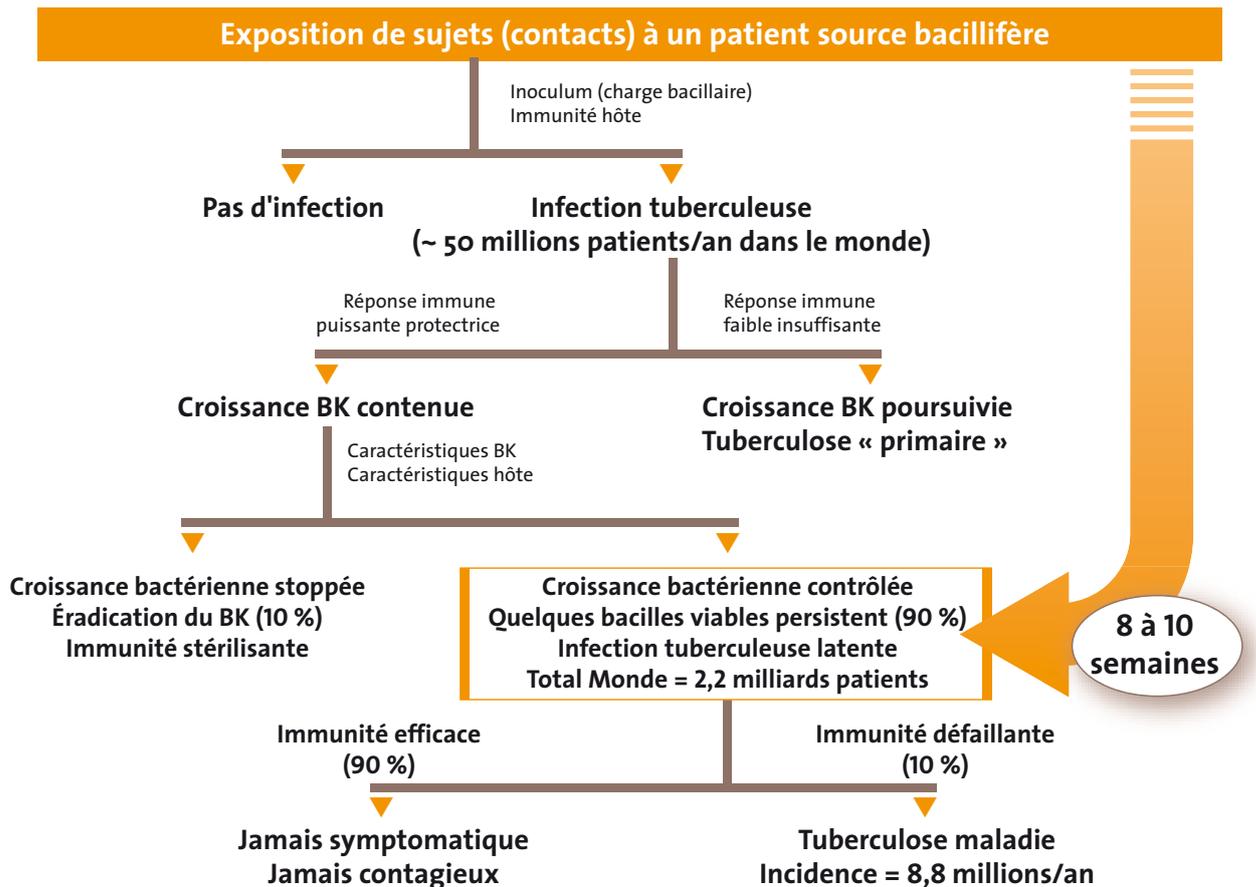
Caverne tuberculeuse du sommet droit.

DISSÉMINATION

Initialement, les gouttelettes de Pflügge inhalées se logent dans la partie distale de l'arbre bronchique. Les premiers territoires touchés sont les mieux ventilés, à la partie moyenne des poumons (zones inférieures des lobes supérieurs et zones supérieures des lobes inférieurs et moyen) et en périphérie (foyers sous-pleuraux). Dans trois-quarts des cas, le foyer initial est unique, tandis que la dissémination lymphatique débute par l'intermédiaire des macrophages infectés, qui se localisent préférentiellement au niveau des ganglions satellites, hilaires et médiastinaux. Chez l'immunodéprimé, la dissémination hémotogène débute dès ce stade par l'intermédiaire des macrophages infectés, qui jouent le rôle de cheval de Troie. Au cours de ce processus de dissémination lymphatique et hémotogène précoce, certains organes sont particulièrement ciblés avec blocage des macrophages et répllication active du bacille tuberculeux *in situ* : les régions postérieures et apicales des poumons ainsi que les sites

↓ Figure 1

> HISTOIRE NATURELLE DE LA TUBERCULOSE (d'après [7])



préférentiels de tuberculose extra-pulmonaire (ganglions, reins, épiphyses des os longs, corps vertébraux, méninges juxta-épendymaires adjacentes à l'espace sous-arachnoïdien).

FORMES CLINIQUES

> PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE

L'histoire naturelle de la tuberculose est schématisée dans la figure 1. Dans la majorité des cas, la primo-infection tuberculeuse aboutit au contrôle de la répllication du bacille

à l'occasion de la mise en place de la réponse immune cellulaire. Le seul outil diagnostique de cette primo-infection est la mise en évidence de la réponse immunitaire spécifique que l'on peut documenter par l'intradermo réaction (IDR) à la tuberculine ou par les tests immunologiques de production d'interféron gamma (IFN- γ), plus connus sous l'acronyme anglo-saxon IGRA, pour *IFN-gamma release assays*. L'importance du foyer initial peut laisser une cicatrice radiologique (appelée complexe de Ranke), marquée par

un foyer parenchymateux pulmonaire moyen calcifié associé à une adénopathie médiastinale satellite également calcifiée.

Plus rarement, la réponse immunitaire face à la charge en bacilles tuberculeux tourne à l'avantage de ces derniers. Ils disséminent alors dès ce stade de primo-infection, avec des formes cliniques parfois associées :

- adénopathies médiastinales compressives, notamment chez l'enfant, avec risque d'atélectasie par compression bronchique ;

- dissémination endobronchique ;
- dissémination hématogène, surtout chez le très jeune enfant, les formes miliaires et méningées étant au premier plan ;
- rupture du foyer de primo-infection dans l'espace pleural avec apparition d'une pleurésie séro-fibrineuse unilatérale (adolescents et jeunes adultes) ;
- évolution d'un seul tenant par voie lymphatique ou hématogène vers la tuberculose pulmonaire classique prédominant dans les régions apicales et postérieures, fréquemment associée à des cavernes.

Enfin, il arrive que l'intensité de la réponse immune soit à l'origine de manifestations cliniques, principalement l'érythème noueux et la kératoconjonctivite phlycténulaire.

➤ INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE

Elle concerne environ un tiers de la population mondiale. Le terme « latent » signifie que la tuberculose n'est responsable d'aucun signe clinique ou symptôme. En revanche, les bacilles tuberculeux ne sont pas complètement latents, ou « dormants », comme cela a été évoqué il y a quelques années. La réplication bacillaire persiste à bas niveau, ce qui a des conséquences pratiques importantes :

- il n'y a aucun risque de transmission de la tuberculose à ce stade, compte tenu du faible niveau de réplication et de son contrôle par le système immunitaire ;
 - cet équilibre est à risque de se rompre rapidement en cas d'immunodépression ;
 - les traitements antituberculeux sont actifs à ce stade, ce qui ne serait pas le cas sur des bacilles parfaitement inactifs [11].
- Les recommandations en cours

insistent sur une notion fondamentale : il ne faut s'engager dans une démarche de diagnostic d'infection tuberculeuse latente que si ce diagnostic conduira à une intervention thérapeutique [12, 13]. En effet, les patients atteints d'infection tuberculeuse latente ne sont ni contagieux, ni symptomatiques et la grande majorité d'entre eux (> 90 %) le resteront toute leur vie. Le rapport bénéfice/risque du traitement de l'infection tuberculeuse latente (9 mois d'isoniazide ou 3 mois de l'association isoniazide + rifampicine) impose que ce traitement ne soit proposé qu'aux patients qui ont un risque significatif de développer une TM, à savoir, essentiellement :

- ceux dont le contage est récent (< 2 ans) ;
- les enfants âgés de moins de 5 ans ;
- les patients immunodéprimés ou susceptibles de le devenir (traitement anti-TNF, infection VIH...).

Trois critères sont exigés pour poser le diagnostic d'ITL :

- contage tuberculeux, documenté le plus souvent par un test immunologique (IDR et/ou IGRA) [mais la notion de contage suffit dans certaines populations telles que les enfants âgés de moins d'un an] ;
- absence d'antécédent de traitement d'une TM. Par définition, tout patient ayant reçu un traitement comportant l'association isoniazide + rifampicine pendant 6 mois doit être considéré comme guéri, sauf en cas de nouveau contage ;
- absence de tout signe clinique et radiologique imputable à une TM. Ce dernier point est le plus épineux, compte tenu du caractère non-spécifique des symptômes et des difficultés à différencier les images radiologiques séquellaires

de celles de lésions évolutives. Par convention, il est admis que l'on doit recourir au traitement de TM chaque fois qu'il existe un doute entre les 2 diagnostics (ITL ou TM) [14]. Par ailleurs, toute anomalie radiologique thoracique possiblement rattachée à la tuberculose impose de vérifier la négativité des prélèvements respiratoires avant de poser le diagnostic d'infection tuberculeuse latente. Une combinaison d'antituberculeux n'est pas indispensable compte tenu du faible niveau de réplication et donc du faible risque de sélection de résistance.

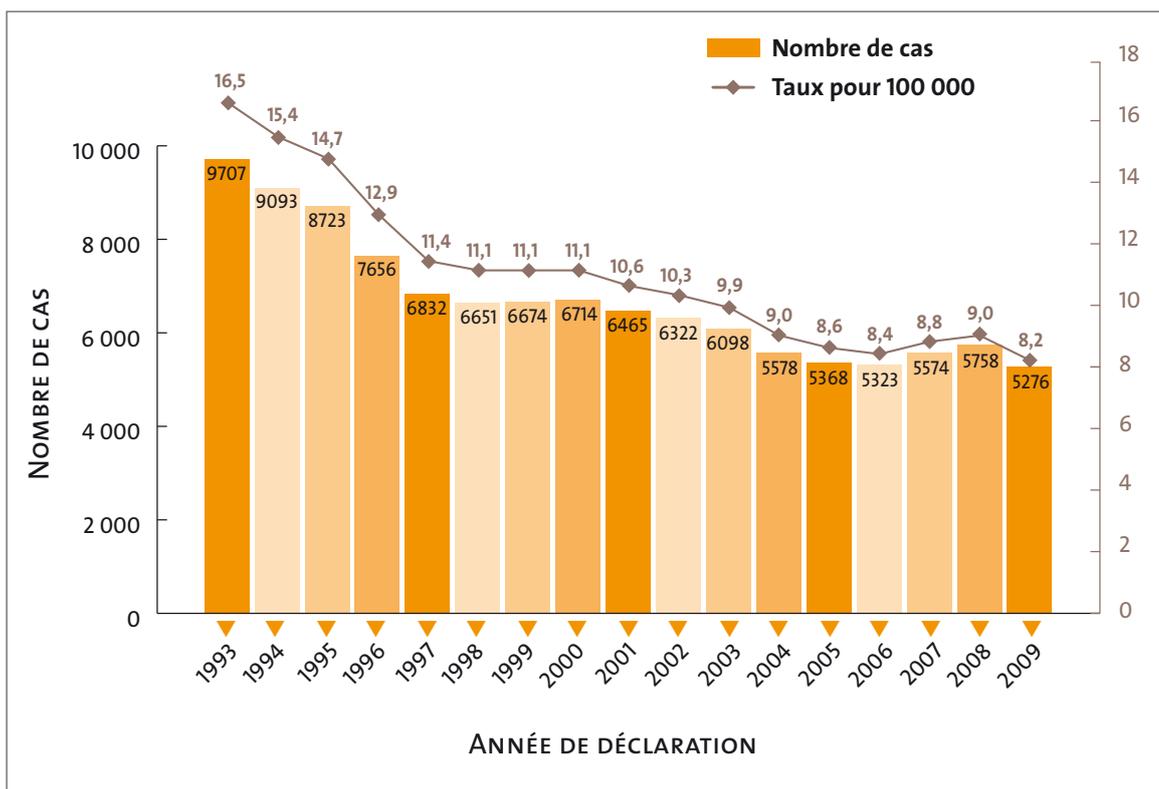
➤ TUBERCULOSE-MALADIE

Il s'agit de la forme la mieux connue de la tuberculose, même si la diminution de son incidence en France métropolitaine (figure 2) a comme conséquence, pour les médecins, une expérience moindre de cette maladie. En l'absence de déficit immunitaire, 10 % des patients atteints d'infection tuberculeuse latente développeront une TM. Un net sur-risque existe au cours des 2 années qui suivent le contage : ce risque est estimé à 5 % entre le premier mois (M1) et le douzième mois (M12), à 2,5 % entre le douzième (M12) et le vingt-quatrième mois (M24) puis 2,5 % pendant le restant de la vie.

Les mécanismes qui déclenchent l'évolution d'une ITL vers une TM mettent en jeu une rupture de l'équilibre entre la réplication bacillaire et son contrôle par la réponse immunitaire, avec un affaiblissement de cette dernière. Ceci explique que les tests diagnostiques immunologiques (IDR, IGRA) soient bien moins performants au stade de TM qu'au stade d'ITL. La liste des différentes formes cliniques de

↓ Figure 2

➤ ÉVOLUTION DES CAS DE TUBERCULOSE - MALADIES DÉCLARÉES EN FRANCE, 1993-2009. D'après l'Institut de veille sanitaire (InVS), accessible sur www.invs.sante.fr



la TM est trop longue pour être détaillée ici, mais il est important de citer la tuberculose pulmonaire et notamment sa principale présentation radiologique : les infiltrats des sommets (photo 2). En France, 25 % des TM sont exclusivement extra-pulmonaires, mais 40 % de celles-ci sont thoraciques (pleurale ou ganglionnaire médiastinale). Les tuberculoses ganglionnaires (le plus souvent cervicales), miliaires (dissémination hémotogène), les spondylodiscites tuberculeuses ou « mal de Pott » (le plus souvent au niveau du rachis thoracique inférieur) et les méningites tuberculeuses sont les principales formes de tuberculose extrapulmonaire. L'évolution naturelle de la TM est bien connue à partir des études antérieures au développe-

ment des traitements antituberculeux. Schématiquement, la moitié des patients décédait de leur tuberculose, un quart guérissait spontanément, et un quart développait une forme chronique, qui a probablement joué un rôle prédominant dans la dissémination de la tuberculose jusqu'au milieu du XX^e siècle en France.

TESTS DE DÉPISTAGE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE

Il existe deux types de tests immunologiques explorant ces réponses immunes spécifiques :

- l'IDR, qui explore les réponses immunologiques *in vivo* ;
- les tests *in vitro* de sécrétion

d'interféron ou tests IGRA : Quantiferon gold IT[®] (QFT TB gold IT[®]) et T-Spot.TB[®].

Chacun de ces tests a des caractéristiques propres et des propriétés communes.

INTRADERMORÉACTION À LA TUBERCULINE

La tuberculine qui est utilisée est le plus vieux des antigènes mycobactériens. Elle est obtenue à partir de cultures de *M. tuberculosis* inactivées. Elle contient plus de 200 antigènes partagés entre *M. tuberculosis*, *M. bovis*, le BCG et certaines mycobactéries environnementales. L'IDR (encadré 2) est un outil imparfait par le manque de standardisation des modes de production de la tuberculine et par les difficultés pratiques ren-

contrées lors de sa réalisation (erreur dans le site d'injection, de lecture). Par ailleurs, l'IDR manque de spécificité et peut être faussement positive en cas d'exposition massive aux mycobactéries environnementales, et surtout en cas de vaccination antérieure par le BCG. Enfin, l'IDR est peu sensible avec des faux négatifs fréquents chez les sujets immunodéprimés (traitement ou pathologie immunosuppressives, âges extrêmes de la vie) et au cours des tuberculoses sévères évoluées.

LES TESTS IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*)

Depuis une dizaine d'années, sont apparus des tests rapides (24 h) et simples de détection de la production d'IFN- γ pour l'exploration des réponses T effectrices ou mémoires effectrices spécifiques d'un pathogène intracellulaire. Ces tests ont été

développés pour explorer les réponses T mémoires dirigées contre les antigènes tuberculeux. Les premiers tests utilisaient la tuberculine comme antigène pour la stimulation cellulaire.

> PRINCIPE

Le principe des tests IGRA repose sur la mise en contact des cellules T sanguines avec les antigènes de *M. tuberculosis*. Lors de sa rencontre avec *M. tuberculosis*, le patient développe des cellules T spécifiques. Ces dernières se trouvent stimulées au contact des antigènes et produisent de l'IFN- γ qui va être mesuré.

Le séquençage de *M. tuberculosis* en 1998 [16] puis de *M. bovis* en 2002 a permis d'identifier des régions du génome de *M. tuberculosis* qui ne sont pas présentes dans la souche du BCG. Une de ces régions, appelée RD1 (*Region of Differentiation 1*) comprend

↓ Photo 2



Infiltrat du sommet droit.

2 gènes codant pour 2 protéines de virulence [ESAT-6 et CFP-10⁽¹⁾] qui stimulent fortement le système immunitaire [17].

Les tests IGRA commercialisés, spécifiques de *M. tuberculosis*, utilisent ces 2 antigènes.

(1) ESAT-6 = Early Secretory Antigenic Target 6; CFP-10 = Culture Filtrate Protein 10.

↓ Encadré 2

> PRATIQUE DE L'INTRADERMORÉACTION (IDR) SELON L'ARRÊTÉ DU 13 JUILLET 2004 [15]

« Article 3

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 ml de tuberculine PPD (dérivé protéinique purifié), soit 5 unités de tuberculine liquide. La lecture se fait quarante-huit à soixante-douze heures plus tard, par la mesure du diamètre de l'induration en millimètres. Le seuil de positivité est de 5 millimètres ; au-dessous de 5 millimètres, l'intradermoréaction est considérée comme négative. Toute positivité de l'IDR ou toute augmentation d'au moins 10 millimètres du diamètre de l'induration par rapport à une IDR antérieure impose des investigations complémentaires à la recherche d'une tuberculose infection ou d'une tuberculose-maladie. L'IDR n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG.

Elle doit être pratiquée :

1° Pour vérifier l'absence de tuberculose infection ou de tuberculose-maladie avant la primovaccination. Toutefois, les nouveau-nés sont vaccinés sans test préalable ;

2° Dans l'enquête autour d'un cas de tuberculose ;

3° Comme aide au diagnostic de la tuberculose ;

4° Comme test de référence dans le cadre de la surveillance des membres des professions énumérées aux articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du Code de la santé publique.

Article 4

La vaccination et l'intradermoréaction sont réalisées par un médecin, un infirmier ou une infirmière, dans les conditions prévues par le décret du 11 février 2002 susvisé. La lecture de l'intradermoréaction est faite par un médecin.

Les modalités et les résultats quantitatifs des intradermoréactions tuberculiniques, les modalités techniques de la vaccination ainsi que le numéro de lot et la date de péremption du vaccin doivent être consignés sur le carnet de santé ou, à défaut, sur un carnet de vaccination ou l'équivalent. »

> TECHNIQUE

Dans les deux tests IGRA commercialisés, les lymphocytes T sont stimulés par les antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* décrits ci-dessus. En plus de cette stimulation, un témoin négatif est réalisé sans aucun stimulus (équivalent de la mesure du bruit de fond) et un témoin positif est réalisé avec une substance mitogène qui stimule tous les lymphocytes T, montrant ainsi que le système immunitaire fonctionne.

Test Quantiferon®

Dans le test Quantiferon®, le sang total du patient est prélevé sur 3 tubes qui permettent la réalisation des trois stimulations décrites ci-dessus. Après le prélèvement, les tubes sont agités puis mis à 37 °C pour la nuit afin de stimuler les lymphocytes et les laisser sécréter l'IFN- γ . Le lendemain, les tubes sont centrifugés, le plasma est recueilli et l'IFN- γ est dosé par une technique ELISA. Le résultat est exprimé en unité internationale d'IFN- γ par mL de plasma (UI.mL⁻¹).

Test T-Spot.TB®

Dans le test T-Spot.TB®, les lymphocytes T sont isolés du sang, comptés et utilisés dans des puits de culture pour réaliser les trois stimulations décrites ci-dessus. Après une nuit de stimulation, les cellules T qui ont produit de l'IFN- γ sont comptées. L'IFN- γ sécrété par les cellules T spécifiques est capturé dans le puits grâce à un anticorps anti-IFN- γ puis révélé par réaction colorimétrique. Chaque réaction colorimétrique (spot) traduit la sécrétion d'IFN- γ par une seule cellule spécifique de *M. tuberculosis*. Les spots sont comptés et le résultat est exprimé en *spot forming cell* (SFC) par puits.

> INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DES TESTS

En pratique, trois résultats sont possibles : test positif, test négatif et test indéterminé.

Test positif

Un test positif peut correspondre à 2 situations : vrai positif ou faux positif.

Un vrai positif traduit la présence, dans le sang du sujet, de lymphocytes T mémoire effecteurs ou effecteurs spécifiques de *M. tuberculosis*, reflétant un contage par cette mycobactérie. Cependant, dans cette situation, le résultat du test ne permet pas de faire la différence entre une tuberculose latente et une tuberculose-maladie, ni de définir l'ancienneté de l'infection ou le risque d'évoluer vers une tuberculose-maladie.

Un résultat positif peut, dans de rares cas, être un faux positif. Cela peut être observé au cours des rares colonisations ou infections par *M. kansasii*, *M. marinum* ou *M. szulgai* (mycobactéries environnementales exprimant les gènes ESAT-6 et CFP-10). Ainsi, des faux positifs peuvent être observés chez des personnes possédant un aquarium, chez les vétérinaires ou chez les cultivateurs de fleurs [18].

Test négatif

Un résultat négatif traduit une fréquence nulle ou basse de cellules mémoires ou effectrices spécifiques des antigènes étudiés. Ce peut être un vrai négatif (absence de contage par *M. tuberculosis*) ou un faux négatif.

Les faux négatifs peuvent être dus :

- à l'ancienneté de l'exposition à *M. tuberculosis* : disparition ou diminution de la réponse mémoire effectrice ;

- à une non-réponse du système immunitaire du sujet aux antigènes étudiés dans les tests : immunodépression, gènes du système HLA différents dans certaines ethnies de ceux des sujets étudiés pour mettre au point les tests.

Ces situations sont très difficiles à identifier et limitent la sensibilité de ces tests.

Test indéterminé

Enfin, un test est ininterprétable ou indéterminé dans deux situations :

- soit la réponse au témoin négatif est positive, ce qui correspond à une activation *in vivo* du système immunitaire avec sécrétion spontanée d'IFN- γ et représente à peu près 1 % des tests [19] ;

- soit la réponse au mitogène est négative, ce qui correspond à une incapacité du système immunitaire du sujet à développer une réponse T fonctionnelle. Ces tests indéterminés sont fréquents chez les sujets recevant une chimiothérapie ou une corticothérapie, les enfants de moins de 5 ans, les personnes de plus de 80 ans et les sujets immunodéprimés comme les patients infectés par le VIH [19].

Des études montrent que la fréquence des tests indéterminés est globalement faible et semble plus importante pour le T-Spot.TB® par rapport au Quantiferon® (4,33 % vs 2,47 %). Cependant, il existe de grandes variabilités d'une étude à l'autre [20].

EXPOSITION PROFESSIONNELLE À LA TUBERCULOSE

VACCINATION BCG ET PROFESSIONNELS EXPOSÉS

Dix-huit États de l'Union Européenne ont répondu (sur 27 interrogés) à une enquête sur la vaccination par le BCG. Le résultat montre : « aucun (NDLR : pays) n'a d'obligation vaccinale chez les adultes. Seuls 5 ont des recommandations de vaccination de certains adultes. Aucun pays (0/18 répondants) ne recommande de vaccination par le BCG pour les professionnels de la petite enfance » (tableau I) [21].

Aux États-Unis et au Canada, il n'y a pas de recommandation visant les professionnels de la petite enfance ou des établissements pénitentiaires. Les quelques recommandations existantes visent les personnels susceptibles d'être exposés à la tuberculose, y compris et surtout la tuberculose multirésistante, du fait de patients ne respectant pas l'isolement sanitaire ou ne prenant pas correctement leur traitement [21].

En France, la situation est plus complexe. Des obligations de vaccination par le BCG existent dans le Code de la Santé publique, notamment pour les soignants, pour les personnels des milieux pénitentiaires, ainsi que pour des professions prenant en charge des enfants, ceci pour assurer la protection des petits enfants. Malgré la levée de l'obligation vaccinale pour ces mêmes enfants, les obligations pour les professionnels persistent, selon une approche par type d'établissement (encadré 3) ou par type de profession (encadré 4) suivant les différents textes réglementaires.

↓ Tableau I

SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS DE VACCINATION PAR LE BCG DANS CERTAINS PAYS DE L'UNION EUROPÉENNE [21].

	Royaume-Uni	Irlande	Danemark	Norvège	Slovaquie
Personnels des établissements de santé	R	R			
Maisons de retraite	R	R			
Foyers d'accueil de personnes en situations de précarité	R	R			R
Forces de police					R
Laboratoires d'analyse des mycobactéries			R		
Professions de santé				R	R

↓ Encadré 3

BCG, OBLIGATIONS VACCINALES, APPROCHE PAR TYPE D'ÉTABLISSEMENT (article R. 3112-2 Code de la santé publique)

Sont également soumis à la vaccination obligatoire par le vaccin antituberculeux BCG :

1. Les personnes qui exercent une activité professionnelle dans les établissements ou services mentionnés au A de l'article R. 3112-1* ainsi que les assistantes maternelles.
2. Les personnes qui exercent une activité professionnelle dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale.
3. Les personnels des établissements pénitentiaires, des services de probation et des établissements ou services de la protection judiciaire de la jeunesse.
4. Le personnel soignant des établissements et services énumérés ci-après ainsi que

les personnes qui, au sein de ces établissements, sont susceptibles d'avoir des contacts répétés avec des malades tuberculeux :

- a. établissements de santé publics et privés, y compris des établissements mentionnés à l'article L. 6141-5 ;
- b. hôpitaux des armées et Institution nationale des invalides ;
- c. établissements d'hospitalisation à domicile mentionnés à l'article L. 6125-2 ;
- d. dispensaires ou centres de soins, centres et consultations de protection maternelle et infantile ;
- e. établissements d'hébergement et services pour personnes âgées ;

- f. structures prenant en charge des malades porteurs du virus de l'immunodéficience humaine ou des toxicomanes ;
- g. centres d'hébergement et de réinsertion sociale ;
- h. structures contribuant à l'accueil, même temporaire, de personnes en situation de précarité, y compris les cités de transit ou de promotion familiale ;
- i. foyers d'hébergement pour travailleurs migrants.
5. Les sapeurs-pompiers des services d'incendie et de secours.

*NDLR : établissements accueillant des enfants de moins de 6 ans type centres de loisirs ou de vacances, écoles maternelles, pouponnières et maisons d'enfants à caractère sanitaire...

Tuberculose et santé au travail

↓ Encadré 4

➤ BCG, OBLIGATIONS VACCINALES, APPROCHE PAR TYPE DE PROFESSION (article R. 3112-1 du Code de la santé publique)

Sont soumis à la vaccination obligatoire par le vaccin antituberculeux BCG :

les étudiants en médecine, en chirurgie dentaire et en pharmacie, ainsi que les étudiants sages-femmes et les personnes qui sont inscrites dans les écoles et établissements préparant aux professions de caractère sanitaire ou sociale énumérées ci-après :

1. Professions de caractère sanitaire :

a. aides-soignants,
b. ambulanciers,
c. audioprothésistes,
d. auxiliaires de puériculture,
e. ergothérapeutes,
f. infirmiers et infirmières,
g. manipulateurs d'électroradiologie médicale,

h. masseurs-kinésithérapeutes,
i. orthophonistes,
j. orthoptistes,
k. pédicures-podologues,
l. psychomotriciens,
m. techniciens d'analyses biologiques.

2. Professions de caractère social :

a. aides médico-psychologiques,
b. animateurs socio-éducatifs,
c. assistants de service social,
d. conseillers en économie sociale et familiale,
e. éducateurs de jeunes enfants,
f. éducateurs spécialisés,
g. éducateurs techniques spécialisés,
h. moniteurs-éducateurs,
i. techniciens de l'intervention sociale et familiale.

Les modalités de cette vaccination sont détaillées dans le décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 [22] et l'arrêté du 13 juillet 2004 [15] (encadré 5).

TUBERCULOSE ET SURVEILLANCE MÉDICALE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

La surveillance des professionnels de santé fait l'objet de recommandations particulières [23]. Du fait de leur activité, il existe un risque d'exposition accru chez ces professionnels. Le médecin du travail, conseiller de l'employeur, évalue le risque pour ces professionnels en fonction du lieu et de la spécificité du poste de travail, ce qui lui permet ensuite de mettre en place une surveillance médicale adaptée. Il est intéressant de noter que ces recommandations visent également d'autres professionnels exposés tels que les personnels du milieu pénitentiaire ou des foyers de migrants.

Les objectifs de cette surveillance sont :

- de permettre un diagnostic précoce de TM en vue de la mise en route rapide d'un traitement ;
- de pouvoir dépister une ITL et proposer ainsi au soignant une prophylaxie en cas de nécessité, ainsi qu'une surveillance particulière.

Elle pourra aboutir à une déclaration en maladie professionnelle le cas échéant.

Par ailleurs, cette surveillance permet également de protéger la collectivité hospitalière, qu'il s'agisse des autres soignants ou des patients.

Il est recommandé pour les professionnels de santé :

- À l'embauche :
 - un examen clinique de référence ;
 - une radiographie pulmonaire datant de moins de trois mois. Cet examen, recommandé par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF), n'est obligatoire que pour la Fonction publique hospitalière (article R. 4626-23 du Code du travail) ;
 - une IDR ⁽²⁾ datant de moins de trois mois. L'objectif est de servir de test de référence en cas d'exposition ultérieure, et d'éliminer une infection tuberculeuse.
- En cours d'activité professionnelle, la surveillance à mettre en place dépend du niveau de risque du secteur concerné :
 - risque élevé : secteur géographique accueillant au moins 5 tuberculeux bacillifères par an : surveillance tous les 18 mois à 2 ans de la radiographie pulmonaire et de l'IDR si < 10 mm ;
 - risque intermédiaire : secteur géographique accueillant de 2 à

(2) L'IDR doit être pratiquée comme test de référence dans le cadre de la surveillance des membres des professions énumérées aux articles R.3112-1 et R.3112-2 du Code de la santé publique [15]. Tous les professionnels de santé sont concernés.

↓ Encadré 5

➤ LE BCG CHEZ LES PROFESSIONNELS ET ÉTUDIANTS DES CARRIÈRES SANITAIRES ET SOCIALES SOUMIS À CETTE OBLIGATION (articles L. 3112-1, R. 3112-1 C et R. 3112-2 du Code de la santé publique).

Une vaccination par le BCG, même ancienne, reste exigée à l'embauche pour les étudiants et les professionnels mentionnés aux articles R. 3112-1 (alinéa C) et R. 3112-2 du Code de la santé publique (en l'absence d'IDR positive), sauf contre-indication (R. 3112-3 du Code de la santé publique). Cependant, il n'y a pas lieu de revacciner une personne ayant eu une première vaccination, même en cas d'intradermoréaction à la tuberculine négative [15].

Sont considérées comme ayant satisfait à l'obligation vaccinale par le BCG [15, 22] :

- les personnes apportant la preuve écrite de cette vaccination ;
- les personnes présentant une cicatrice vaccinale pouvant être considérée comme la preuve de la vaccination par le BCG.

4 tuberculeux bacillifères par an : surveillance selon l'évaluation du médecin du travail ;

- risque faible : secteur géographique accueillant au plus 1 tuberculeux par an : pas de surveillance systématique. En revanche, l'enquête autour d'un cas contagieux n'ayant pas fait l'objet de mesures d'isolement est à réaliser comme en population générale : consultation avec radiographie pulmonaire et IDR à T0 et à T3 mois. Un contrôle radiologique sera programmé à 12-18 mois.

➤ PLACE DES TESTS IGRA DANS LA SURVEILLANCE DES PROFESSIONNELS EXPOSÉS

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

Le 18 mars 2009, le Haut Conseil de santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la Santé (DGS) afin d'élaborer des recommandations pratiques d'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma. Le HCSP a émis des recommandations dans son rapport du 1^{er} juillet 2011 concernant l'utilisation de ces tests en général, et plus spécifiquement chez les personnels de santé [6, 24].

Ainsi, chez les professionnels de santé, l'utilisation des tests IGRA peut se poser dans 3 circonstances :

1) Lors d'une visite d'embauche

Dans cette population vaccinée par le BCG, l'IDR est positive (> 5 mm) dans plus de 90 % des cas. La pratique d'un test IGRA pourrait donc permettre, en complément de l'IDR :

- s'il est négatif, de servir de référence en cas de contagion ultérieure ;
- s'il est positif, de confirmer la préexistence d'une infection et de traiter au cas par cas si des arguments sont en faveur d'une infection récente. En l'absence de traitement, une surveillance régulière est particulièrement importante afin de dépister au plus tôt une éventuelle tuberculose-maladie.

2) Pour la surveillance des personnels exposés dans les services à risque (> 5 patients bacillifères par an, y compris les laboratoires de bactériologie)

Le test IGRA pourrait se substituer à l'IDR pour la surveillance de ces personnels. Cependant, d'après les études réalisées, des fluctuations sont observées avec ces tests [25]. Des variations des taux de conversion sont observés sans preuve d'une association avec l'exposition à des patients contagieux. D'autre part, les taux de réversion spontanée sont importants (de 33 à 53 % selon le seuil choisi). Toutes ces fluctuations rendent délicate l'interprétation de ces tests.

Aussi, en attendant les résultats de l'enquête QUANTIPS ⁽³⁾ qui permettra de disposer de données actualisées sur le risque annuel d'infection dans des services à risque, le HCSP ne recommande pas, dans son avis du 1^{er} juillet 2011, la pra-

tique des tests IGRA en dépistage régulier pour ces services. L'IDR reste ici l'outil de surveillance. En cas d'IDR > 15 mm la pratique d'un test IGRA de confirmation peut être intéressante pour aider au diagnostic d'ITL.

3) Lors d'une enquête autour d'un cas

Lorsqu'on réalise une enquête en milieu de soins autour du cas d'un patient contagieux (en l'absence d'isolement correct de ce cas), les performances des tests IGRA sont intéressantes, ce d'autant que la population exposée est composée ici de professionnels de santé qui ont été vaccinés.

Un test IGRA de référence à T0 sera réalisé. Il a tout son intérêt dans cette population où la prévalence des sujets infectés n'est pas négligeable. Cependant, il ne sera réalisé que si le premier contagion date de moins de 3 semaines. Au-delà de ce délai, le résultat du test réalisé à l'embauche sera utilisé comme référence.

Au total, pour les personnels de santé, il est recommandé [24] de :

- Réaliser un test IGRA à l'embauche si l'IDR est > 5 mm.
- Limiter la réalisation des tests IGRA en surveillance, quel que soit le niveau de risque d'exposition à la tuberculose d'un service, aux seuls cas d'exposition documentée c'est-à-dire ceux où il y a eu défaut manifeste d'isolement respiratoire d'un patient contagieux.

(3) Évaluation médico-économique des nouveaux tests IGRA dans la surveillance des personnels hospitaliers exposés.

► INTERPRÉTATION D'UN TEST IGRA POSITIF

Pour permettre une bonne interprétation, les modalités de prélèvement, de conservation et les délais d'acheminement au laboratoire doivent être strictement respectés.

L'interprétation doit se faire au cas par cas (cf. p. 22).

Seuil de positivité et valeur prédictive

La positivité témoigne de la présence de lymphocytes T mémoire effecteurs, sécrétant de l'interféron gamma, spécifiques de *M. tuberculosis* à un taux supérieur à la valeur seuil.

La positivité du test IGRA témoigne de la présence d'une infection tuberculeuse chez la personne testée. Il s'agit d'une infection tuberculeuse non datée.

Néanmoins, des valeurs proches du seuil (pour le test Quantiferon gold IT® entre 0,35 et 0,7, et pour le T-Spot.TB® entre 6 et 10 SFC/puits) peuvent donner lieu à discussion. L'intensité du résultat n'a pas de signification pour ce qui concerne la valeur prédictive du test vis-à-vis du risque de tuberculose-maladie. Il convient éventuellement de refaire le test si la valeur se situe autour du seuil ou si le test a été réalisé moins de 12 semaines après le contact exposant.

Par ailleurs, la valeur prédictive de l'IGRA vis-à-vis du risque de TM diminue quand la prévalence de l'infection dans la population à laquelle appartient la personne augmente (originaire d'une zone d'endémie, travail sans protection pendant de nombreuses années...).

Interprétation d'un test IGRA positif autour d'un cas et conduite à tenir

Lorsque le résultat du test IGRA est positif chez un professionnel

de santé exposé à un patient tuberculeux, l'interprétation de ce résultat va nécessiter de procéder par étapes successives.

1) Éliminer une TM avec l'aide d'une consultation spécialisée de pneumologie ou d'infectiologie :

- notamment grâce à l'interrogatoire, la notion d'altération de l'état général, le contexte, l'examen clinique, la radiographie... ;
- s'il existe un doute à la radiographie de thorax : faire un examen tomographique et éventuellement une recherche de bacille tuberculeux (BK) ;
- si la radiographie pulmonaire est normale, le diagnostic de tuberculose-maladie pulmonaire est éliminé.

2) Rechercher un contexte d'immunodépression (greffe d'organe, VIH, thérapie par anti-TNF alpha, corticothérapie, cancer, chimiothérapie...). L'indication d'un traitement antituberculeux sera alors à discuter avec le médecin référent de la pathologie immunosuppressive.

3) En l'absence de tuberculose maladie et d'immunodépression, s'agit-il d'une ITL ancienne ou récente ?

La probabilité que l'infection soit ancienne augmente avec l'âge, la durée du travail potentiellement exposant et les séjours en zone d'endémie. Il convient donc de rechercher une infection antérieure, ou une situation d'exposition antérieure (lieu de naissance, séjour en pays d'endémie et nature du séjour, antécédent familial de tuberculose...). Il faudra tenir compte, bien entendu, de l'historique des IDR, de l'existence d'un test IGRA de référence, des antécédents de vaccination par le BCG (dates et nombre).

Si le test IGRA est positif et qu'il est réalisé moins de 4 semaines après l'exposition : il s'agit d'une ITL ancienne.

Si le test IGRA est positif et qu'il est réalisé plus de 4 semaines après l'exposition : il s'agit vraisemblablement d'une infection récente :

- si le test IGRA était négatif jusque-là,
- ou s'il n'y a pas de notion d'exposition ancienne,
- ou s'il y a une évolution récente du diamètre de l>IDR de plus de 10 mm.

4) Si l'infection est récente, qui traiter ?

Pour mémoire, il faut toujours traiter une tuberculose-maladie. Par contre, devant une infection tuberculeuse latente récente chez un soignant, la mise en route d'un traitement tiendra compte notamment de :

- l'âge (particulièrement si > 50 ans),
- la présence d'une maladie hépatique (sérologies hépatites, alcool...),
- la prise de médicaments (interactions possibles),
- la perception du traitement,
- l'observance attendue,
- le contexte familial (enfants dans l'entourage...).

Dans le cas d'une tuberculose infection récente chez un sujet non immunodéprimé, le traitement, correctement pris, évite le passage à la tuberculose-maladie dans environ 70 % des cas. Toutefois, seulement 5 % environ des personnes infectées développent spontanément la maladie. Aussi, le traitement de 100 personnes présentant une tuberculose infection récente ne permet d'éviter que 3 cas de tuberculose-maladie, avec un risque d'effets indésirables non négligeable, notamment une hépatite médicamenteuse. Il convient donc de bien

évaluer le rapport bénéfice/risque en sachant qu'une simple surveillance peut être programmée pour les 2 ans qui suivent l'exposition. Le traitement sera donc prescrit au cas par cas en fonction du contexte.

Au total :

- Les indications de traitement sont formelles en cas de tuberculose-maladie qu'il convient de toujours rechercher.
- Dans le cas d'une tuberculose infection récente, la mise en route d'un traitement sera étudiée au cas par cas, en évaluant le rapport bénéfice/risque.
- La prise en charge d'un personnel ayant un test IGRA positif dépend du caractère ancien ou récent de l'infection et de l'existence ou non d'une immunodépression.
- Les conditions de réalisation du test IGRA doivent être vérifiées.

ENQUÊTES AUTOUR DES CAS DE TUBERCULOSE EN MILIEU PROFESSIONNEL, HORS MILIEU DE SOINS

Les enquêtes autour d'un cas de tuberculose contagieuse sont l'une des stratégies essentielles de la lutte antituberculeuse des pays développés à faible incidence de tuberculose. Les recommandations du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France [12], revues et complétées en 2006 [26] précisent la nécessité de dépister aussi bien les TM (0,5 à 2 % des sujets contact) [27 à 29] que les ITL.

ÉTAPES COMMUNES À L'ENSEMBLE DES ENQUÊTES

L'enquête autour d'un cas de tuberculose contagieuse doit être réalisée systématiquement. Elle a pour objectif de rechercher les cas secondaires de tuberculose (ITL ou TM).

Deux procédures de déclaration obligatoire existent : 1) le signalement immédiat à visée opérationnelle et urgente ; 2) la notification (formulaire type Cerfa) qui répond au besoin du recueil de données épidémiologiques à destination de l'Institut de veille sanitaire (InVS) via les agences régionales de santé (ARS). Dans l'objectif d'améliorer la rapidité de mise en œuvre de l'enquête, c'est le signalement immédiat qui déclenche l'enquête.

➤ SIGNALLEMENT D'UN CAS DE TM ET MISE EN PLACE DE L'ENQUÊTE

1. Que signaler ?

Tout cas de TM confirmé ou suspecté, pour lequel un traitement antituberculeux a été débuté, quel que soit l'âge et même si le patient est décédé.

2. Qui signale ?

Tout biologiste, clinicien ou tout autre médecin ayant connaissance d'un cas.

3. Comment signaler ?

Par tout moyen approprié, en s'assurant du respect de la confidentialité médicale : courrier électronique, téléphone, télécopie... Il n'existe pas de formulaire spécifique pour le signalement.

4. À qui signaler ?

Le signalement doit se faire au centre de lutte antituberculeuse (CLAT) du département du domicile du cas en même temps qu'à l'ARS. Ceci doit permettre au CLAT de commencer les investigations et notamment l'enquête autour du cas, dans un délai de trois jours suivant le signalement.

Si plusieurs CLAT sont concernés, une collaboration sera assurée et les informations retransmises.

Par ailleurs, la déclaration obligatoire par le formulaire de notification doit se faire à l'ARS de la région d'exercice professionnel du médecin déclarant.

5. Qui décide de l'enquête ?

Tout cas signalé doit faire débiter un travail d'investigation. En pratique, le CLAT doit contacter systématiquement le médecin ayant posé le diagnostic afin de définir les modalités de ces investigations.

6. Qui est responsable de l'enquête ?

Les CLAT sont responsables des enquêtes : le CLAT du lieu de résidence du patient coordonne l'enquête, et si nécessaire, se met en relation avec les autres CLAT concernés.

7. Comment débiter les investigations ?

Pour permettre l'identification des sujets contact dans les meilleurs délais, le CLAT doit réaliser l'entretien avec le patient le plus rapidement possible. L'accord éclairé du patient pour l'identification des sujets contact doit être obtenu.

➤ IDENTIFICATION DES SUJETS CONTACT À DÉPISTER AUTOUR D'UN CAS DE TM

Le risque d'infection après une exposition dépend de la contagiosité du cas index d'une part et, d'autre part, du type de contact qui est fonction du degré de proximité, de confinement et de durée. Le risque de développer une maladie en cas d'infection dépend des caractéristiques propres des personnes exposées. Ainsi, le risque réel de contamination doit être analysé en fonction de ces critères, ce qui permettra de graduer la démarche d'investigation face à un sujet contact.

En pratique, les sujets contact sont classés en fonction de leur appar-

Tuberculose et santé au travail

tenance à différents entourages (sujets vivant sous le même toit, entourage familial, entourage amical, milieu professionnel, scolaire, collectivités de la petite enfance, milieu pénitentiaire, foyer d'hébergement...).

L'étape d'identification des sujets contact en milieu professionnel est une étape primordiale, afin d'éviter une prise en charge inadaptée de personnes peu ou non exposées. Le rapport bénéfice/risque, en cas de traitement préventif pour une ITL chez un adulte immunocompétent, varie en fonction de l'ancienneté de l'infection [30 à 32]. Plus l'infection est récente, plus ce rapport est en faveur d'un bénéfice. Or, en cas de faible exposition au cas index, la probabilité qu'il s'agisse d'une infection ancienne est importante.

Les critères suivants permettent de mieux identifier les sujets contact à dépister :

- Évaluation de la contagiosité du cas index

Éléments cliniques

Toute tuberculose avec localisation respiratoire (pulmonaire parenchymateuse, bronchique ou laryngée) doit être considérée comme contagieuse, ce d'autant qu'elle est associée à une toux. Une localisation pleurale exclusive (sans atteinte du parenchyme pulmonaire) avec des résultats négatifs des prélèvements respiratoires (examens microscopiques et cultures) justifie le dépistage exclusif des sujets contact vivant sous le même toit.

Éléments radiologiques et bactériologiques

Une image de caverne, un examen microscopique positif (présence de BAAR) signent une forte contagiosité, mais un examen microscopique négatif (absence de BAAR) ne permet pas de conclure à une non-contagiosité.

Période de contagiosité à considérer

Une période de trois mois avant le diagnostic est retenue de façon consensuelle. Elle peut être allongée en cas de signes respiratoires plus anciens (toux).

- Évaluation du contact entre le cas index et chaque personne de son entourage

Le confinement est défini par le volume d'air de la pièce ou du local. En pratique, le risque d'infection sera plus élevé lors de contacts dans des pièces de volume restreint sans ventilation.

La proximité correspond à la distance physique habituelle de rencontre du cas index et du sujet contact, par exemple la distance de conversation (« bulle d'un rayon de 2 mètres »).

La durée de contact doit être considérée pendant la période de contagiosité du cas index (en général trois mois précédant le diagnostic). Le cas échéant, elle doit tenir compte du cumul des temps d'exposition.

Le seuil de 8 heures consécutives (voire 8 heures cumulées, sur la période de contagiosité théorique) correspond à la durée d'exposition définie par l'OMS au-delà de laquelle le risque d'infection augmente significativement.

Cependant, il n'existe pas de seuil de temps minimal en dessous duquel le risque d'infection n'existe pas.

- Recherche d'un risque accru d'évolution vers la TM en cas d'infection

Il dépend des caractéristiques du sujet contact :

- **âges à risque** : enfants de moins de 5 ans, personnes de plus de 70 ans,
- **état d'immunodépression** quelle qu'en soit l'étiologie.

➤ ASPECTS PRATIQUES DU DÉPISTAGE DES SUJETS CONTACT IDENTIFIÉS

Le dépistage initial doit comprendre une consultation médicale, une radiographie thoracique et un test immunologique (IDR ou IGRA). Ce suivi vise à dépister et traiter les ITL, ou diagnostiquer et traiter précocement les cas de TM parmi les sujets contact.

Un suivi ultérieur jusqu'à 12-18 mois doit être envisagé en raison de la possibilité de survenue ultérieure de TM.

ENQUÊTES ET DÉPISTAGES EN MILIEU DU TRAVAIL

➤ DÉPISTAGE AUTOUR D'UN CAS DE TM EN MILIEU PROFESSIONNEL

L'enquête visant à définir les sujets contact à dépister, ainsi que l'organisation du dépistage, sont le fruit d'une collaboration CLAT - service de santé du travail.

Le médecin du travail informé d'un cas de tuberculose s'assurera auprès du CLAT du domicile du cas index que celui-ci en est également informé, et réciproquement.

L'enquête sera organisée de la façon suivante :

1. Le CLAT récupère auprès de l'entreprise les coordonnées du médecin du travail et contacte celui-ci pour l'informer et programmer l'organisation de l'enquête.
2. Le CLAT vérifie, par les informations qu'il récupère auprès du médecin déclarant, la contagiosité du cas index. Le CLAT s'informe, par l'intermédiaire du médecin du travail, sur la présence du cas index dans l'entre-

prise dans les trois mois qui ont précédé la mise en évidence de la maladie. *A contrario*, pour toute personne sans emploi chez qui est découvert une tuberculose, il conviendra de s'assurer qu'il n'y a pas eu une éventuelle activité (officielle ou non) dans les trois mois qui ont précédé.

3. Parallèlement, la direction de l'entreprise sera informée du problème (par le médecin du travail) et des modalités du travail d'enquête (par le médecin du travail ou le CLAT) dans le respect des règles de confidentialité et après information du cas index.

4. Le médecin du travail, aidé si nécessaire par le CLAT, établit la liste des sujets contact sur le lieu de travail lui-même et sur les lieux secondaires (salle de repos, de restauration, de sport...) parmi les personnels permanents, intérimaires ou en formation. Le médecin du travail doit juger précisément les durées du temps passé auprès du cas index en tenant compte du temps habituel de travail du salarié et de ses habitudes au sein de l'entreprise. Les sujets contact immunodéprimés ne devront pas être oubliés.

5. Il convient de ne pas oublier les personnels extérieurs (sous-traitants, services d'entretien, intérimaires, stagiaires...). Ceux-ci seront contactés par le CLAT qui informera leur propre service de santé au travail.

6. Le médecin du travail établit la liste des salariés ayant été en contact étroit avec le cas index et l'adresse au CLAT. Ce contact étroit est défini en général par au moins 8 heures d'exposition en temps de contact cumulé, dans une bulle de 2 mètres de rayon et dans un lieu confiné au cours de la période de contagiosité théorique. La déci-

sion quant au nombre exact de personnes à dépister est prise conjointement par l'équipe du CLAT et le médecin du travail.

7. En cas de métier mettant le cas index en contact avec le public, une liste des personnes significativement exposées sera établie par l'entreprise. L'information et l'enquête seront réalisées par le CLAT. Si cette liste ne peut être communiquée par l'entreprise (du fait d'un problème de confidentialité ou de secret professionnel), celle-ci fera parvenir directement aux sujets contact un courrier type qui aura été préparé par le CLAT.

8. L'information des salariés est le fruit d'une collaboration médecin du travail - CLAT. La campagne de prévention pour les sujets contact sera l'occasion de donner des informations sur la tuberculose et sur le déroulement du dépistage (protocole et dates).

9. Le CLAT organise le dépistage, en concertation avec le médecin du travail. Toutefois, chaque salarié garde le choix de réaliser ce dépistage avec son médecin traitant. Il lui sera alors demandé de faire transmettre les résultats du dépistage par son médecin traitant au CLAT (ou à défaut au médecin du travail).

10. En pratique, les visites et examens de dépistage seront réalisés en fonction du contexte de l'entreprise et des moyens, soit par le CLAT, soit par le médecin du travail qui organise si nécessaire des séances de visites médicales exceptionnelles. Dans ce cas, le médecin du travail devra transmettre les résultats de ce dépistage au CLAT.

11. L'organisation du suivi ultérieur sera initiée par le CLAT.

Il est bien noté que toute cette démarche peut poser des problèmes de confidentialité, qui doivent trouver une solution grâce à un effort d'explication et d'information.

Au total :

- **Le CLAT évalue la contagiosité de chaque cas index de TM et, lorsqu'une contagiosité est suspectée, effectue un entretien avec le cas index. L'objectif de cet entretien est d'identifier les sujets contact à dépister, qui seront classés en fonction du type de contact. Lorsqu'un entourage professionnel est mis en évidence, le CLAT se met en relation avec le médecin du travail concerné afin de définir au mieux les personnes répondant aux critères d'identification d'un sujet contact, et d'organiser le dépistage.**

CONCLUSION

Bien que la France soit une zone de faible prévalence, la tuberculose reste un sujet d'actualité. La prévention de la maladie implique le diagnostic précoce et le traitement de toutes les TM, ainsi que le diagnostic des patients présentant une ITL permettant de cibler le traitement de ceux à risque d'évoluer vers la TM.

Certains professionnels peuvent être exposés du fait de leur métier (professionnels de santé...). Ils restent concernés par l'obligation vaccinale par le BCG et doivent bénéficier d'une surveillance médicale adaptée. L'IDR et la radiogra-

Tuberculose et santé au travail

phie thoracique restent les outils de surveillance recommandés par les textes. Mais les nouveaux tests diagnostiques IGRA sont prometteurs, sous réserve de bien maîtriser leur utilisation.

Par ailleurs, quelle que soit l'activité professionnelle, toute personne peut être en contact avec un collègue présentant une tuberculose contagieuse sur son lieu de travail. La coordination est alors indispensable entre le CLAT (centre de lutte antituberculeuse) qui évalue la contagiosité de chaque cas index et le médecin du travail concerné afin de définir au mieux les personnes répondant aux critères d'identification d'un sujet contact, et d'organiser le suivi approprié.

POINTS À RETENIR

- Depuis 2004, environ 5 500 nouveaux cas sont déclarés en France chaque année.
- Les professionnels et étudiants des carrières sanitaires et sociales restent concernés par l'obligation vaccinale par le BCG. Ces professionnels doivent bénéficier d'une surveillance médicale adaptée.
- L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et la radiographie thoracique restent les outils de surveillance recommandés par les textes
- Les tests IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*) sont recommandés en complément dans certaines circonstances.
- Lors d'une enquête autour d'un cas en milieu professionnel, la coordination entre le centre de lutte antituberculeuse (CLAT) et le médecin du travail est indispensable.
- Le diagnostic de tuberculose-maladie impose toujours la mise en route d'un traitement.
- Les personnes atteintes d'une infection tuberculeuse latente ne sont pas contagieuses.
- Le traitement de l'infection tuberculeuse latente, même récente, n'est pas systématique : il sera proposé au cas par cas, en évaluant la balance bénéfique/risque du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | Tuberculose en France : la vigilance reste nécessaire. *Bull Épidémiol Hebd.* 2012 ; 24-25 : 283-302.
- 2 | Décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG. *J Off Répub Fr.* 2007 ; 12177.
- 3 | Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents (séance du 9 mars 2007). Haut Conseil de la santé publique, 2007 (www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_090307_vaccinbcg.pdf).
- 4 | Circulaire DGS/RI1 n° 2007-318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par

le BCG des enfants et adolescents. *Bull Off Santé Prot Soc Solidar.* 2007 ; 07/09 : 139-40.

5 | Avis du HCSP du 5 mars 2010 relatif à l'obligation de vaccination par le BCG des professionnels listés aux articles L.3112-1, R.3112-1 C et R.3112-2 du Code de la santé publique. Haut Conseil de la santé publique, 2010 (www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100305_BCG.pdf).

6 | Tuberculose et test de détection de l'interféron gamma. Rapport du groupe de travail. 1^{er} juillet 2011. Collection Avis et rapports. Haut Conseil de la santé publique, 2011 (www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20110701_interferongamma.pdf).

7 | Monographie Tuberculose. *Rev Prat.* 2012 ; 62 (4) : 471-509.

8 | SEPKOWITZ KA - How contagious is tuberculosis? *Clin Infect Dis.* 1996. 23 (5) : 954-62.

9 | HERNANDEZ-GARDOÑO E, COOK V, KUNIMOTO D, ELWOOD RK ET AL. - Transmission of tuberculosis from smear negative patients : a molecular epidemiology study. *Thorax.* 2004. 59 (4) : 286-90.

10 | TOSTMANN A, KIK SV, KALISVAART NA, SEBEK MM ET AL. - Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2008. 47 (9) : 1135-42.

11 | MACK U, MIGLIORI GB, SESTER M, RIEDER HL ET AL. - LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to

M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009. 33 (5) : 956-73.

12 | **BOUVET E, ANTOUN F, BESSA Z, BILLY C ET AL.** - Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (2002-2003). *Rev Mal Respir*. 2003, 20 (6) : 753-75106.

13 | **HORSBURGH CR JR, RUBIN EJ** - Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*. 2011 ; 364 (15) : 1441-48.

14 | **TATTEVIN P** - Le traitement de la tuberculose en 2007. *Méd Mal Infect*. 2007 ; 37 (10) : 617-28.

15 | Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques. *J Off Répub Fr*. 2004 ; 174, 29 juillet 2004 : 13511-12.

16 | **COLE ST, BROSCHE R, PARKHILL J, GARNIER T ET AL.** - Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*. 1998 ; 393 (6685) : 537-44.

17 | **AREND SM, ANDERSEN P, VAN MEUGAARDEN KE, SKJOT RL ET AL.** - Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. *J Infect Dis*. 2000 ; 181 (5) : 1850-54.

18 | **AREND SM, VAN MEUGAARDEN KE, DE BOER K, DE PALOU EC ET AL.** - Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. *J Infect Dis*. 2002 ; 186 (12) : 1797-1807.

19 | **PAI M, ZWERLING A, MENZIES D** - Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection : an update. *Ann Intern Med*. 2008 ; 149 (3) : 177-84.

20 | **DIEL R, LODDENKEMPER R, NIENHAUS A** - Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB : a meta-analysis. *Chest*. 2010 ; 137 (4) : 952-68.

21 | Pertinence du maintien de l'obligation de vaccination par le BCG des professionnels listés aux articles L3112-1, R.3112-1 C et R.3112-2 du Code de la santé publique. Rapport du groupe de travail du Comité technique des vaccinations présenté aux séances du Comité technique des vaccinations du 18 février 2010 et de la Commission spécialisée maladies transmissibles du 5 mars 2010. Haut Conseil de la santé publique, 2010 (www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20100305_BCG.pdf).

22 | Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R. 3112-2 et R. 3112-4 du Code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État). *J Off Répub Fr*. 2004 ; 152, 2 juillet 2004 : 12061.

23 | 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 (Séance du 15 novembre 2002). Haut Conseil de la santé publique, 2002 (www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_151102_tuberculose.pdf).

24 | Avis relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma. 1^{er} juillet 2011. Haut Conseil de la santé publique, 2011 (www.hcsp.fr/docspdf/

avisrapports/hcspa20110701_interferongamma.pdf).

25 | **ZWERLING A, VAN DEN HOF S, SCHOLTEN J, COBELENS F ET AL.** - Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax*. 2012 ; 67 (1) : 62-70.

26 | **MALLET HP, ABITEBOUL D, BLANC-JOUVAN F, CARBONNE A ET AL.** - Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. Présenté au CSHPF le 24 mars 2006. Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2006 (www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Enquete_autour_d_un_cas_de_tuberculose_Recommandations_pratiques.pdf).

27 | **DRIVER CR, BALCEWICZ-SABLINSKA MK, KIM Z, SCHOLTEN J ET AL.** - Contact investigations in congregate settings, New York City. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 ; 7 (12 Suppl 3) : S432-38.

28 | **MADHI F, FUHRMAN C, MONNET I, ATASSI K ET AL.** - Transmission of tuberculosis from adults to children in a Paris suburb. *Pediatr Pulmonol*. 2002 ; 34 (3) : 159-63.

29 | **REICHLER MR, REVES R, BUR S, THOMPSON V ET AL.** - Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA*. 2002 ; 287 (8) : 991-95.

30 | **DAVIS PD (Ed)** - Clinical tuberculosis. 2nd edition. New York : Oxford University Press ; 1999 : 744 p.

31 | **ROSS JD, HORNE NW** - Modern drug treatment of tuberculosis. 7th edition. London : Chest, Heart and Stroke Association ; 1990 : 123 p.

32 | **MITCHELL I, WENDON J, FITT S, WILLIAMS R** - Anti-tuberculosis therapy and acute liver failure. *Lancet*. 1995 ; 345 (8949) : 555-56.