

FONDATION CONTRE LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES ET POUR
L' EDUCATION A LA SANTE



F.A.R.E.S.

**RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE
DEPISTAGE CIBLE ET LE TRAITEMENT
DE
L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE**

Ces recommandations ont été élaborées par le Comité scientifique de l'Oeuvre Nationale Belge de Défense contre la Tuberculose (ONBDT).

Ont participé à cette publication: Dr. A. Aerts, Prof. P. Bartsch, Prof. R. Colenbunders, Prof. M. Demedts, Dr. A. De Schrijver, Dr. P. Dierckx, Dr. M. Gérard, Dr. C. Gosset, Dr. B. Hofman, Dr. P. Jonckeer, Dr. R. Lorenzo, Prof. W. Peetermans, Prof. R. Peleman, Prof. J. Prignot, Prof. W. Schandevyl, Dr. G. Stuyven, Dr. M. Toppet, Dr. M. Uydebrouck, Prof. A. Van Gompel, Dr. A. Van den Eeckout, Dr. E. Van Kershaver, Prof. M. Van Sprundel, Prof. J.P. Van Vooren, Prof. P. Vermeire, Dr. J.M. Verstraeten, Dr. M. Wanlin.

La préparation du document a été effectuée par un Comité restreint composé de : Dr. A. Aerts, Prof. J. Prignot, Dr. M. Uydebrouck, Dr. A. Van den Eeckout, Dr. M. Wanlin.

Pour plus d'information, contactez le Dr. WANLIN, directrice médicale de la FARES
56, Rue de la Concorde à 1050 Bruxelles
Tél : 02/ 512 29 36
Fax : 02/ 512 32 73
e-mail: maryse.wanlin@fares.be
site web: www.fares.be

Prière de mentionner la source si vous utilisez ce rapport dans le cadre de publications

Bruxelles, 7 mars 2003

I. INTRODUCTION

1. Pathogénie de la tuberculose 4
2. Hypersensibilité à la tuberculine 5
3. Objectifs du dépistage actif de la tuberculose 5
 - A. *Traiter et guérir le plus rapidement possible les patients atteints de tuberculose active*
 - B. *Diminuer le risque de développement d'une tuberculose active chez les sujets infectés*

II. DEPISTAGE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (LTBI)

1. Indications du test tuberculinique 6
 - A. *Sujets à risque élevé d'infection tuberculeuse récente*
 - B. *Sujets ayant un risque accru de développer une tuberculose active*
2. Contre-indications et effets indésirables du test tuberculinique 6
3. Méthodes de dépistage de l'infection tuberculeuse latente 7
 - A. *Intradermo-réaction à la tuberculine (test de Mantoux)*
 - B. *Monovacc*
4. Suivi du test tuberculinique 12

III. TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (LTBI)

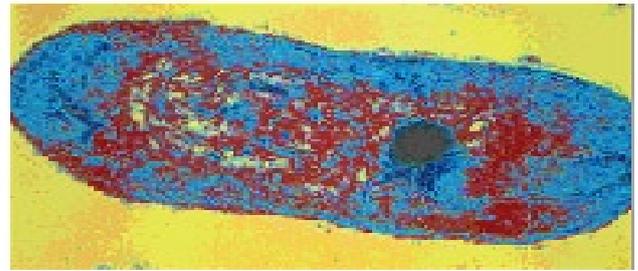
1. Indications du traitement de la LTBI 13
 - A. *En cas de test tuberculinique positif*
 - B. *En cas de test tuberculinique négatif ou douteux*
 - C. *En cas de lésions fibrotiques*
2. Contre-indications du traitement de la LTBI 14
3. Schémas thérapeutiques et durée 14
 - A. *Traitement à l'INH*
 - B. *Autres traitements de la LTBI*
4. Dosage des médicaments 16
5. Conditionnements des médicaments 17
6. Effets indésirables des médicaments 17
7. Examens recommandés au début et en cours de traitement de la LTBI 18
 - A. *Avant le traitement*
 - B. *Pendant le traitement*

IV. REFERENCES

20

I. INTRODUCTION

L'infection tuberculeuse latente (LTBI) est une contamination par le bacille tuberculeux (BK) qui n'entraîne pas (encore) de signes cliniques et/ou radiologiques, contrairement à la tuberculose-maladie. Mais avant d'évoquer le dépistage actif de la LTBI, un bref rappel de quelques notions s'impose notamment au sujet de la contamination par le bacille tuberculeux, de l'hypersensibilité à la tuberculine ainsi que des objectifs du dépistage de la tuberculose.

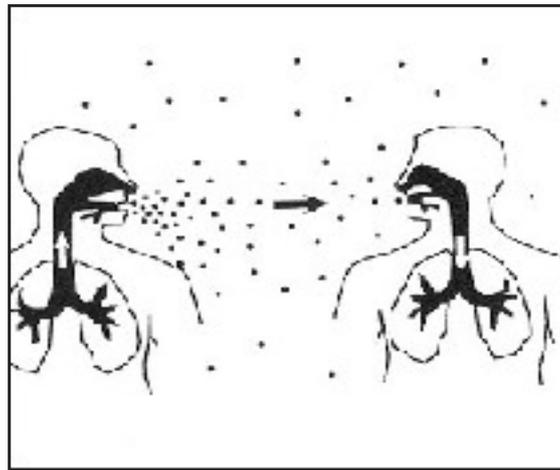


Mycobacterium tuberculosis

1. PATHOGENIE DE LA TUBERCULOSE

La quasi totalité des contaminations tuberculeuses surviennent par voie aérienne. Dans près de 50% des cas, les bacilles pénétrant dans les voies respiratoires en sont rejetés par des mécanismes d'épuration (cils vibratiles) ou détruits par l'immunité naturelle.

Dans l'autre moitié des cas, l'implantation des bacilles se produit dans les alvéoles pulmonaires, le plus souvent à la périphérie du poumon. Cette



Transmission de la tuberculose par voie aérienne

infection tuberculeuse s'accompagne de réactions inflammatoires locales qui guérissent spontanément. Chez 90% des sujets infectés, les bacilles restent sous contrôle, à l'état dormant, le plus souvent dans les ganglions hilaires ; il n'y a ni signes cliniques, ni images radiologiques et l'on parle d'**infection tuberculeuse latente**. Parallèlement, se développe une certaine immunité contre la tuberculose. Celle-ci suffit, en général, à contrôler d'éventuelles surinfections exogènes.

Dans environ 5 % des cas toutefois, l'infection tuberculeuse peut évoluer rapidement, la plupart du temps dans les 2 ans (chez les jeunes enfants parfois en quelques semaines), vers une forme active de tuberculose, avec signes cliniques et/ou radiologiques ; il s'agit d'une **primo-infection patente**.

Par ailleurs, chez 5% des sujets infectés qui n'ont pas développé de primo-infection patente, les bacilles vont se multiplier à un moment donné et donner lieu à une **tuberculose-maladie**, par réactivation endogène. Ce phénomène est à mettre en relation avec une diminution de l'immunité. Dans ce contexte, les poumons aussi bien que les autres organes peuvent être touchés.

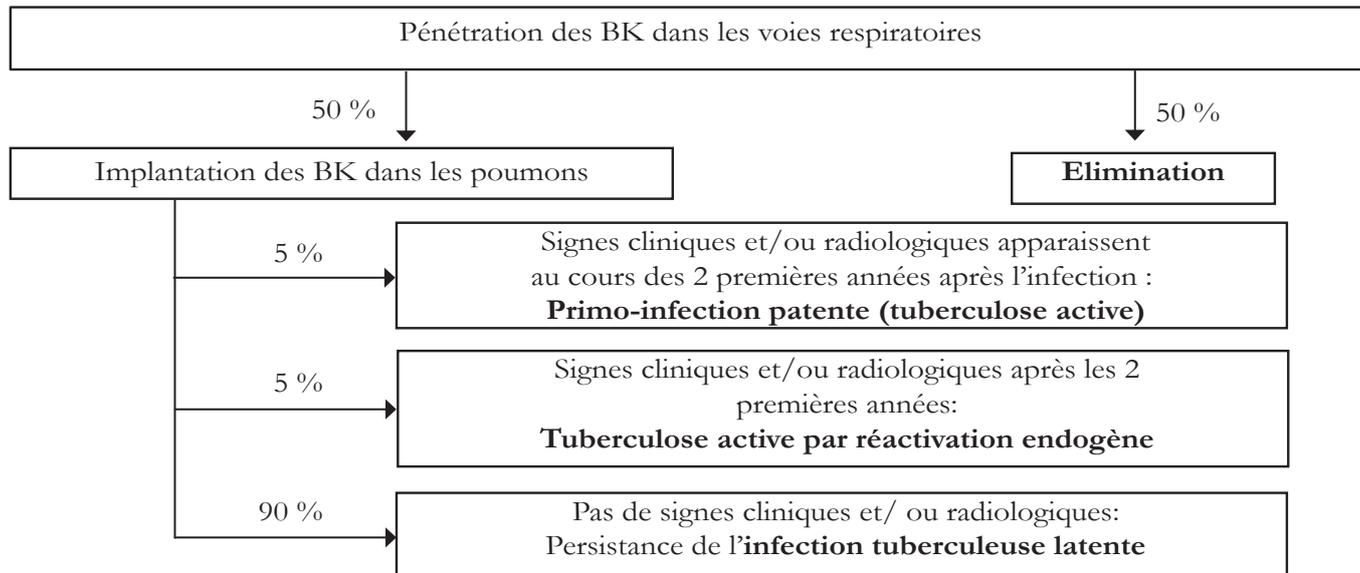
En cas de déficience immunitaire sérieuse, par exemple chez les sujets sidéens, l'infection tuberculeuse est suivie bien plus souvent d'une maladie (précoce ou tardive) puisqu'on estime sa prévalence à 10% par année (versus 10% tout au long de la vie chez les sujets immunocompétents) (1,2).

Quand une personne, déjà infectée, entre en contact avec un patient tuberculeux

contagieux, elle peut à nouveau être contaminée par un autre bacille (réinfection exogène). Chez les sujets immunocompétents, cette infection ne débouchera que très rarement sur le développement d'une tuberculose-maladie. Vraisemblablement, les réinfections exogènes sont peu fréquentes dans les pays où l'incidence de la tuberculose est basse, mais il n'y a pas de données suffisantes à l'heure actuelle pour évaluer l'ampleur du problème.

Parfois, après guérison spontanée d'une tuberculose, des séquelles persistent sous forme de « lésions fibrotiques » (petits nodules ou foyers pulmonaires irréguliers de moins de 2 cm, parfois partiellement calcifiés, sans flou périlésionnel, radiologiquement stables et fréquemment situés dans les champs pulmonaires supérieurs) (3). Le potentiel de réactivation endogène de ces lésions est important (4,8). Pour réduire au maximum le risque de développement d'une tuberculose active, il y a lieu de recourir le plus rapidement possible après la mise en évidence de l'infection tuberculeuse au traitement de la LTBI (auquel on donnait antérieurement le nom de chimiothérapie préventive).

Histoire naturelle de la tuberculose



2. HYPERSENSIBILITÉ À LA TUBERCULINE

Au décours de la contamination par le bacille tuberculeux se développe, pendant une période anté-allergique de 3 à 8 semaines, une **réponse immunitaire retardée de type cellulaire**. Celle-ci se traduit par une protection contre les réinfections exogènes et s'accompagne d'une hypersensibilité aux antigènes du bacille tuberculeux. Cette « allergie » peut être mise en évidence par le test tuberculinique qui consiste à injecter de la tuberculine (lyophilisat de protéines provenant d'une culture de bacilles tuberculeux) dans la peau.

L'hypersensibilité à la tuberculine apparaît brusquement à la fin de la période anté-allergique. Elle persiste ensuite pendant de nombreuses années, mais a tendance à s'atténuer au fil du temps, surtout en l'absence de réinfections exogènes. Elle peut même parfois disparaître complètement (réversion). La répétition du test tuberculinique peut toutefois raviver cette hypersensibilité (réaction de relance ou booster effect).

3. OBJECTIFS DU DÉPISTAGE ACTIF DE LA TUBERCULOSE

Certaines stratégies de dépistage systématique utilisées naguère (examen radiologique de groupes de population adulte et examen tuberculinique de l'ensemble de la population scolaire) sont aujourd'hui abandonnées. Actuellement, dans les pays à basse incidence de tuberculose, le dépistage actif doit cibler les groupes de personnes à haut risque de tuberculose pour être efficace.

¹D'un point de vue épidémiologique, afin d'être le plus efficace possible, le traitement de la LTBI doit être dirigé vers des personnes facilement identifiables et qui pourront contribuer largement à la morbidité à venir.

Pour arriver au contrôle, et finalement à l'élimination de la tuberculose, le dépistage actif poursuit deux objectifs (5,6).

- A. *Traiter et guérir le plus rapidement possible les patients atteints de tuberculose active* afin de limiter la durée de la période de contagiosité et ainsi diminuer le nombre de nouvelles infections tuberculeuses (c.à.d diminuer l'incidence de l'infection tuberculeuse) (7).
- B. *Diminuer le risque de développement d'une tuberculose active chez les sujets infectés* (et ainsi réduire la prévalence de l'infection tuberculeuse) (5).

Un dépistage efficace des contacts autour de patients tuberculeux contagieux et un dépistage systématique et périodique parmi les populations à haut risque, permettent de mettre en évidence les sujets atteints d'infection récente. Le traitement de ceux-ci entraîne une diminution du réservoir de personnes susceptibles de développer ultérieurement une tuberculose active¹.

Deux méthodes classiques de dépistage sont utilisées aujourd'hui:

- ◆ Le test tuberculinique (intradermo-réaction) qui décèle l'infection tuberculeuse.
- ◆ L'examen radiologique du thorax qui permet de déceler les lésions pulmonaires de tuberculose active.

En cas de suspicion de tuberculose, il est indiqué de procéder à des examens bactériologiques afin de confirmer éventuellement la maladie (3).

II. DEPISTAGE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (LTBI)

Le test tuberculinique est actuellement le seul moyen de mettre en évidence une infection tuberculeuse latente.

1. INDICATIONS DU TEST TUBERCULINIQUE

Le test tuberculinique est indiqué chez les personnes qui présentent un risque accru de contamination par le bacille tuberculeux et/ou d'évolution vers une tuberculose active (8, 9).

A. Sujets à risque élevé d'infection tuberculeuse récente

- ◆ Sujets-contact d'un cas connu de tuberculose contagieuse (formes pulmonaire, laryngée ou bronchique dont l'examen des expectorations est positif à l'examen direct ou à la culture)².
- ◆ Sujets résidant ou travaillant régulièrement dans des établissements associant confinement et présence possible de sources de contamination (pensionnaires de centres d'accueil pour demandeurs d'asile ou pour sans-abri, prisonniers, personnel hospitalier ou des services de soins, ...) ³.
- ◆ Sujets régulièrement en contact avec des produits contaminés par le bacille tuberculeux (personnel des laboratoires d'analyses bactériologiques)³.
- ◆ Enfants (plus spécifiquement ceux ≤ 5 ans) provenant de pays à haute prévalence de tuberculose.
- ◆ Sujets séjournant pour une longue période dans un pays à haute prévalence de tuberculose dans des conditions impliquant un contact étroit avec la population locale ou un travail dans le secteur de la santé⁴.

B. Sujets ayant un risque accru de développer une tuberculose active

Le risque de développer une tuberculose active est le plus élevé (10) en cas de :

- ◆ Infection par le VIH : le risque de développer une tuberculose est 113 fois plus élevé chez les sujets séropositifs pour le VIH que chez les séronégatifs. Chez les patients atteints du SIDA, le risque relatif (RR) est de 170.
- ◆ Corticothérapie à hautes doses et pendant une longue période ou autre traitement immunosuppresseur ; par exemple, après transplantation, le RR est compris entre 20 et 74.

- ◆ Pneumoconiose : le RR est de 30 en cas de silicose.
- ◆ Affections malignes spécifiques telles que leucémie, lymphome de Hodgkin, carcinome du cou et de la tête : le RR est de 16.
- ◆ Infection récente (≤ 2 ans) : le RR est de 15. Insuffisance rénale : le RR est compris entre 10 et 25.
- ◆ Porteurs de lésions pulmonaires « fibrotiques » identifiées à la radiographie du thorax : le RR se situe entre 6 et 19.

Le risque de développer une tuberculose active est élevé (10) en présence de certaines affections médicales comme :

- ◆ Diabète : le RR chez ces patients est compris entre 2 et 3,6.
- ◆ Dénutrition ($\geq 10\%$ sous le poids idéal), notamment après gastrectomie, bypass jéjunoilléal: RR entre 2 et 3.
- ◆ Usage de drogues par voie IV.
- ◆ Alcoolisme chronique.

2. CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS INDESIRABLES DU TEST TUBERCULINIQUE (8).

Il n'existe pas de **contre-indications** au test tuberculinique ; celui-ci peut être administré aux sujets allergiques même en cure de désensibilisation, ainsi que pendant la grossesse et l'allaitement ou au cours d'un quelconque traitement.

Toutefois,

- ◆ Un test tuberculinique franchement positif ne doit pas être répété.
- ◆ En cas de situation infectieuse avec de la fièvre, il convient de postposer le test de quelques jours en comparaison de la possibilité d'une négativation transitoire.
- ◆ Comme cette négativation peut survenir après vaccination récente à base de virus vivants (rougeole, rubéole, varicelle, oreillons, fièvre jaune), il faut programmer le dépistage avant la vaccination ou au moins 4 à 6 semaines après celle-ci.

² Un test tuberculinique négatif chez une personne-contact d'un patient tuberculeux contagieux, doit être répété 2 mois plus tard (c.à.d après la période anté-allergique).

³ Dans ces conditions, le test tuberculinique est recommandé au minimum 1 fois par an.

⁴ Dans ce cas, le test tuberculinique est réalisé avant le départ et 2 mois après le retour.

- ◆ Toute affection cutanée dans la région classique de l'injection impose de réaliser le test dans une autre partie de l'avant-bras exempte de lésions ou du côté opposé, voire de le différer en cas de dermatoses diffuses.

Le test n'entraîne pas **d'effets indésirables** majeurs. Dans les premières 24 heures, on peut observer au site de l'injection une légère réaction érythémateuse de brève durée accompagnée de prurit ; celle-ci ne correspond pas à une sensibilité à la tuberculine. Habituellement, c'est après 72 heures que l'induration caractéristique est la plus importante. On peut constater exceptionnellement des réactions nécrotiques au site d'injection, voire des adénopathies de voisinage avec léger état fébrile.

3. METHODES DE DEPISTAGE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE

A. Intradermo-réaction à la tuberculine (test de Mantoux)

L'intradermo-réaction (ID) selon Mantoux est la méthode la plus fiable car elle est à la fois qualitative et quantitative. Pour ces raisons, c'est la seule méthode recommandée.

Matériel nécessaire

- ◆ Seringue de 1 ml à 100 graduations.
- ◆ Aiguille de 16 mm à biseau court (calibre entre 25 et 27 G). Des seringues à aiguille sertie, en emballage stérile, sont disponibles dans le commerce.
- ◆ Tuberculine PPD RT23 du Statens Seruminstitut de Copenhague qui contient 2 unités (UT) par 0,1 ml ; elle est bioéquivalente à la tuberculine PPD Seibert 5 UT par 0,1 ml, utilisée aux USA⁵ (10-14). Les flacons de 1,5 et de 5 ml sont disponibles en pharmacie ; les commandes importantes peuvent être passées directement à :

- ECONOPHAR -
 Industriepark Guldendelle
 A. De Coninckstraat 13
 3070 Kortenberg
 www.econophar.be
 Tel: 02/2409350 - Fax : 02/2162640

La tuberculine doit être conservée au réfrigérateur à 4°C. Tout flacon entamé doit être utilisé le plus rapidement possible ; il peut cependant être conservé au frigo au maximum pendant 1 semaine.

Réalisation du test

La peau doit être propre et sèche. Après purge de l'aiguille (une aiguille stérile par personne), injecter très exactement 0,1 ml de la tuberculine de référence (2 UT) à la partie externe de l'avant-bras où la peau est plus épaisse. L'injection doit être strictement intradermique ; le biseau de l'aiguille est orienté vers le haut et enfoncé parallèlement à la peau ce qui permet d'éviter une injection sous-cutanée. Si la technique est correcte, une papule pâle de 7 à 8 mm, en peau d'orange, apparaît pendant l'injection puis s'efface assez rapidement. Il est conseillé de ne relâcher la pression sur le cylindre de la seringue qu'après retrait de l'aiguille.

En l'absence de réaction négative, il n'est pas indiqué de répéter l'injection à une dose supérieure, car les critères de positivité décrits ci-après ne sont valables que pour la dose standard de 2 UT.



Lecture

Quelques jours après l'administration intradermique de 2 UT de tuberculine, on voit apparaître, chez la plupart des sujets infectés par le bacille tuberculeux (à condition qu'ils ne se situent pas dans la phase anté-allergique), une induration importante (souvent entre 10 et 30 mm) qui s'atténue progressivement. La lecture d'une intradermo-réaction doit se faire au plus tôt (et de préférence) 3 jours après l'injection et au plus tard 5 jours après celle-ci.

⁵La tuberculine Mérieux 10 UT/0,1 ml, utilisée en France est plus réactogène que les 2 autres (11,12).

Les réactions qui se développent et disparaissent avant 3 jours (et qui consistent la plupart du temps en une simple rougeur) sont aspécifiques et ne doivent pas être prises en compte.

La lecture doit être très précise : la dimension et le type de l'induration doivent être notés avec soin.

- ♦ La *dimension* de l'induration est mesurée à l'aide d'une latte⁶. Lorsqu' aucune réaction n'existe, noter 0 mm. Si les deux diamètres de la zone indurée sont différents, noter la valeur moyenne de ceux-ci.
- ♦ Le *type* d'induration est évalué en palpant légèrement, au doigt, la zone indurée. On distingue 4 types d'induration :
I: consistance très dure (parfois avec phlyctène)
II: consistance dure
III: consistance intermédiaire entre dure et molle
IV: consistance très molle à peine palpable

La simple rougeur n'est pas synonyme de type IV. Il faut noter « rougeur » ou « érythème » lorsqu'il y a modification de couleur de la peau et qu'aucune induration n'est palpable les yeux fermés.

Interprétation

Le test tuberculique n' est pas totalement spécifique: une induration peut se développer également chez des personnes non infectées par des mycobactéries tuberculeuses. De plus, le test n'est pas totalement sensible : il peut s'avérer négatif chez certains sujets infectés par le bacille de Koch et même chez des malades tuberculeux (8).

En général, plus l'induration est dure (c.à.d proche du type I) et plus sa dimension est importante, plus la probabilité qu'il s'agisse d'une véritable infection tuberculeuse est grande. A l'opposé, une petite réaction de type mou diminue cette probabilité. Dans ce cas, il est donc important de tenir compte de la présence d'autres facteurs qui peuvent influencer l'interprétation du test.

Une augmentation d'induration d'au moins 10 mm entre un premier test tuberculique (négatif ou douteux) et un deuxième test (positif) réalisé moins de 2 ans plus tard avec la même dose de tuberculine, est considéré comme un virage et signe une infection tuberculeuse récente (3,8).

En outre, il faut tenir compte dans l'interprétation du fait de divergences de résultats pouvant atteindre 2 à 3 mm entre lecteurs expérimentés ainsi que chez le même lecteur (15 -17).

Ceci est vrai également dans l'appréciation du type de l'induration qui est un élément particulièrement subjectif.

a) Facteurs susceptibles d'influencer l'interprétation du test tuberculique

Age

Les jeunes enfants (≤ 5 ans) en contact avec une source de contamination sont plus susceptibles d'être infectés par le bacille de Koch et de développer une tuberculose que les adultes (10). Une contamination par le bacille tuberculeux chez un enfant en bonne santé, donne le plus souvent, après la phase anté-allergique, une réaction fortement positive, alors que chez les dénutris ainsi que chez les enfants affaiblis (par exemple après une infection virale) la réaction peut être moins importante. En outre, quand la contamination est directement suivie par le développement d'une tuberculose miliaire ou par une méningite, le test peut être même temporairement négatif.

La limite de positivité doit donc être abaissée chez les enfants ≤ 5 ans par rapport à la population générale afin d'éviter un faux négatif en présence d'une tuberculose disséminée souvent mortelle : toute induration ≥ 10 mm doit être considérée comme positive, celle entre 5-9 mm comme douteuse.

Les personnes âgées (≥ 65 ans) infectées durant leur jeunesse et non soumises à une réinfection exogène, peuvent présenter un test négatif ou douteux du fait de la diminution progressive de l'hypersensibilité à la tuberculine au cours du temps. Dans ces circonstances, il faut répéter le test après une à deux semaines avec la même dose de tuberculine (double test ou two steps test). C'est la deuxième interprétation (souvent avec une induration plus importante) qui sera prise en compte (cfr Booster effect) (18). Comme pour les jeunes enfants, l'intradermo-réaction est positive à partir de 10 mm et douteuse entre 5-9 mm.

Etat immunitaire de la personne examinée

Une série de pathologies ou de thérapies peuvent diminuer la réponse immunitaire et influencer la réaction tuberculique. Les principales sont : les infections virales (surtout l'infection par le VIH), les vaccinations avec des virus vivants (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle, fièvre jaune), la corticothérapie à hautes doses et au long cours ainsi que les traitements immunosuppresseurs,

⁶ La pen method permet de mesurer plus aisément la dimension de l'induration. Elle consiste à faire glisser la pointe d'un feutre fin ou d'un bic jusqu'à ce qu'elle bute sur l'induration et de recommencer la même opération du côté opposé ; il suffit alors de mesurer le nombre de mm séparant les 2 points.

des affections malignes spécifiques (leucémie, lymphome de Hodgkin, carcinome de la tête et du cou), l'insuffisance rénale, le diabète. Chez les personnes atteintes d'une forte immunodépression la limite de positivité est abaissée à 5 mm.

Contact avec un patient atteint de tuberculose contagieuse

La probabilité qu'une réaction positive corresponde à une infection tuberculeuse véritable (et non à une infection par des mycobactéries non tuberculeuses- cfr ci-dessous) est d'autant plus grande que le contact avec une source de contamination est récent et qu'il est (ou a été) fréquent et étroit. Dans ce cas, la limite de positivité doit être plus basse (10 mm) que dans la population générale. Les tests dont le résultat se situe entre 5 et 9 mm doivent être considérés comme douteux.

Prévalence de la tuberculose dans la population examinée

Plus la prévalence de la tuberculose est importante dans une population donnée, plus augmente la probabilité que les réactions positives soient la conséquence d'une véritable infection tuberculeuse. C'est pourquoi, en Belgique, parmi les populations provenant de pays à haute prévalence de tuberculose, la limite de positivité doit être abaissée à 10 mm alors que pour la population autochtone, sans risque particulier, elle est fixée à 18 mm. Ce même raisonnement doit être appliqué pour certaines populations dites « à risque ». Il s'agit plus particulièrement de personnes vivant dans des conditions précaires, de sans-abri, de prisonniers, ...

Prévalence des mycobactéries non tuberculeuses dans le milieu naturel

En Belgique, comme dans d'autres pays avoisinants, la prévalence de la tuberculose est faible, et celle des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) dans le milieu naturel est relativement plus élevée. Ces dernières peuvent être à l'origine de réactions tuberculiques de plus de 10 mm ; elles présentent cependant, la plupart du temps, une induration de type III ou IV et elles diminuent plus rapidement (en quelques mois) que les réactions induites par les mycobactéries tuberculeuses. Des études par test tuberculique réalisées aux Pays-Bas et en Flandre dans le milieu scolaire ont démontré que des réactions faibles (parfois avec des diamètres de 15 mm) contrôlées quelques mois plus tard pouvaient avoir diminué et même avoir disparu (19). Tout fait penser que ce type de réactions transitoirement positives résulte d'une infection par MNT.

C'est pourquoi dans notre pays toute réaction entre 10 et 17 mm est considérée comme douteuse, sauf lorsque la personne présente un risque accru de développer une tuberculose active (cfr point II.1.B).

Vaccination par le BCG

La plupart du temps, après BCG, apparaît un virage de la réaction tuberculique comme après une véritable infection tuberculeuse. La réaction après vaccination est souvent plus petite et moins indurée qu'en cas d'infection tuberculeuse naturelle. Par ailleurs, elle diminue plus rapidement et le test peut devenir à nouveau négatif après plusieurs années. Il faut cependant tenir compte de l'influence possible d'un BCG récent dans l'interprétation du test et tenter de faire la distinction avec une infection par le bacille tuberculeux qui aurait pu se produire entre-temps (le BCG n'assurant pas une protection optimale contre une infection par le BK) (20,21). En général, des indurations de diamètre important et de type dur ne sont jamais la conséquence de la vaccination par le BCG.

Effet booster (ou de relance)

Chez un sujet infecté depuis longtemps par le bacille de Koch, l'hypersensibilité à la tuberculine peut s'atténuer voire disparaître (intradermo-réaction (ID) négative ou douteuse), mais le fait de répéter le test avec la même dose de tuberculine dans les semaines voire dans les mois qui suivent, peut réveiller l'immunité et positiver l'ID (22).

Pour faire la distinction entre une infection récente (virage) et une réaction due à l'effet booster, il faut tenir compte du contexte (contact récent avec une source de contamination, âge du sujet). La différenciation entre infection récente et infection de longue date n'est cependant pas toujours possible, ce qui peut rendre problématique la décision de prescrire un traitement de la LTBI (23). Ceci explique, qu'en Belgique, il n'y a pas de politique particulière en ce qui concerne l'indication des tests tuberculiques successifs, sauf dans le cas spécifique d'un dépistage des contacts chez des personnes âgées chez qui un deuxième test est réalisé 1 à 2 semaines après le premier (double test tuberculique ou two steps test). Il est tenu compte uniquement du résultat de ce deuxième test.

L'effet booster peut se rencontrer en cas de répétition du test tuberculique chez un sujet antérieurement infecté par MNT ou vacciné par le BCG. La répétition d'un test chez un sujet non infecté et non vacciné n'induit pas de réaction tuberculique positive.

b) Limites de positivité

En tenant compte de l'influence potentielle des facteurs mentionnés plus haut, les règles suivantes permettent de guider le choix de la limite entre un test tuberculinique positif et négatif.

Induration < 5 mm

Une induration inférieure à 5 mm chez une personne en bonne santé, doit être considérée comme **négative** ; elle permet donc d'exclure une infection tuberculeuse, sauf si le test est pratiqué pendant la phase anté-allergique ou si d'autres facteurs susceptibles de provoquer un résultat faussement négatif sont identifiés (cfr ci-dessous). Chez certains patients atteints d'une tuberculose active (souvent des formes graves), la réaction tuberculinique peut être très faible et parfois même se situer en-dessous de 5 mm. Après quelques semaines d'un traitement efficace, la réaction se positive le plus souvent.

Induration de 5 - 9 mm

Dans nos régions, où les MNT sont relativement fréquentes dans le milieu naturel, on peut considérer que la majorité des personnes saines dont le test tuberculinique se situe entre 5 et 9 mm sont infectées par celles-ci et non par le bacille tuberculeux. Les indurations de moins de 10 mm peuvent donc être considérées, en général, comme **négatives**.

Chez les sujets séropositifs pour le VIH ainsi que chez les sujets dont la résistance immunitaire est fortement amoindrie par d'autres maladies ou par des traitements intensifs, une induration comprise entre 5 et 9 mm ne permet pas d'exclure une infection tuberculeuse ; il est donc prudent de considérer ce résultat comme **positif**.

En outre, chez les personnes âgées (≥ 65 ans), les jeunes enfants (≤ 5 ans) et les sujets qui ont été récemment en contact étroit avec une source de contamination tuberculeuse, le test est considéré comme **douteux** et doit être contrôlé 2 mois plus tard.

Induration 10 - 17 mm

Chez les sujets sains nés dans nos régions, une induration supérieure à 10 mm peut être due à une infection causée par les bacilles tuberculeux ou par les MNT ; c'est pourquoi elle doit être considérée comme douteuse.

C'est aussi le cas chez les personnes qui ont été vaccinées récemment par le BCG (endéans les 5 ans). Néanmoins, la probabilité que la réaction soit la conséquence d'une infection tuberculeuse augmente au fur et à mesure que le diamètre de l'induration se rapproche de 17 mm et que sa consistance tend vers le type I.

Par ailleurs, une induration de 10 à 17 mm est à mettre en relation avec une infection tuberculeuse et donc interprétée comme **positive**, dans de nombreux cas où le risque de développer une tuberculose active est jugé trop important ; il s'agit notamment des :

- ◆ Sujets qui ont été récemment en contact étroit avec une source de contamination tuberculeuse.
- ◆ Sujets qui ont la possibilité d'être régulièrement en contact avec une ou plusieurs sources de contamination potentielles :
 - personnel hospitalier ou des services de soins ;
 - travailleurs des prisons, des centres pour demandeurs d'asile ou pour sans-abri ;
 - pensionnaires de structures fermées comme prisons, centres d'accueil pour demandeurs d'asile ou sans-abri.
- ◆ Enfants ≤ 5 ans.
- ◆ Personnes âgées (≥ 65 ans).
- ◆ Sujets qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque susceptibles de favoriser le développement d'une tuberculose : séropositif pour le VIH, hautes doses de corticoïdes au long cours ou traitement avec d'autres immunosuppresseurs, pneumoconiose (silicose...), affections malignes (carcinome de la tête et du cou, leucémie, Hodgkin), insuffisance rénale, lésions fibrotiques, diabète, dénutrition, toxicomanie IV, alcoolisme chronique.⁷
- ◆ Etrangers provenant de régions où la prévalence de la tuberculose est élevée.

Induration ≥ 18 mm

Une induration de 18 mm ou davantage correspond pratiquement toujours à une infection tuberculeuse ; le risque est d'ailleurs grand qu'elle soit assez récente (24). Dans ce cas, l'intradermo-réaction doit être considérée systématiquement comme **positive**.

⁷Dans ce groupe, chez les sujets avec une forte immunodépression, le test tuberculinique doit être considéré comme positif à partir de 5 mm.

< 5 mm :	négatif :	(sauf s'il s'agit d'un résultat faussement négatif)
5-9 mm :	négatif :	en général
	positif :	en cas de séropositivité VIH et d'immunodéficience marquée
	douteux :	- si contact étroit avec un patient tuberculeux contagieux (BK+ à l'examen direct ou à la culture) - si jeunes enfants (≤ 5 ans) ou personnes âgées (≥ 65 ans)
10-17 mm :	positif :	- en cas de contact étroit avec un patient tuberculeux contagieux - et/ou si risque accru d'infection ou de maladie tuberculeuse
	douteux :	- en l'absence de risque particulier - et/ou si antécédent de vaccination récente (moins de 5 ans) par le BCG
≥ 18 mm :	positif	

En cas de réactions douteuses, il faut toujours tenir compte de la dimension mais également du type de l'induration, surtout en présence d'une vaccination récente par le BCG.

c) Interprétations incorrectes du test tuberculinique

Pour diverses raisons, un test tuberculinique peut être interprété incorrectement:

Faux négatifs

Certaines situations limitent la réponse de l'organisme à la tuberculine ; il peut s'agir de :

La technique

- ◆ Utilisation de tuberculine périmée ou conservée dans de mauvaises conditions.
- ◆ Injection réalisée en sous-cutané et non en intradermique (c'est le cas le plus fréquent !).

Une dépression immunitaire

- ◆ Vaccination récente à base de virus vivants (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle, fièvre jaune).
- ◆ Maladies virales anergisantes au moment du test (grippe, rubéole, mononucléose, varicelle, ...).
- ◆ Affaiblissement de l'immunité à la suite d'une infection par le VIH ou d'une autre maladie (affections malignes, insuffisance rénale, diabète), d'un traitement immunosuppresseur ou d'une dénutrition importante.
- ◆ Très jeune âge (< 1 an) ou âge avancé (≥ 65 ans).
- ◆ Formes très graves de tuberculose, avant ou au début du traitement.

La phase anté-allergique

Cette période au cours de laquelle l'hypersensibilité à la tuberculine s'installe, peut durer 3 à 8 semaines après l'infection. Un test réalisé pendant ce laps de temps peut donc être faussement négatif. C'est la raison pour laquelle, lors du dépistage prophylactique, l'intradermo-réaction doit être contrôlée après 2 mois chez les tuberculino-négatifs.

Faux positifs

Les causes de faux positifs sont les suivantes :

- ◆ Une infection par MNT.
- ◆ Une vaccination récente (datant de moins de 5 ans) par le BCG.
- ◆ L'injection d'une dose excessive de tuberculine (> 2 UT).

B. Monovacc*

* Le Monovacc a été retiré de la vente après la finalisation de ces recommandations.

Ce test tuberculinique est seulement qualitatif puisque la quantité de tuberculine pénétrant dans le derme n'est pas connue avec précision. Ceci implique que toute réaction positive au Monovacc doit être contrôlée par une intradermo-réaction (celle-ci peut d'ailleurs être réalisée immédiatement après la lecture du Monovacc).

Indication

Il peut être utilisé exceptionnellement chez les jeunes enfants agités. Il n'y a pas d'autres indications. Le Monovacc ne doit surtout pas être utilisé pour le dépistage des contacts chez lesquels un résultat fiable s'impose.

Matériel et technique d'exécution du test

Il s'agit d'une bague à usage individuel dont les pointes sont enduites de tuberculine concentrée. Celles-ci sont enfoncées fermement pendant au moins 2 secondes dans le derme de la partie externe de l'avant bras. L'application est correcte si la trace des pointes et de leur base est nettement visible sur la peau. Il faut laisser sécher la tuberculine pendant 3 à 4 minutes et ne pas essuyer.

Lecture et interprétation

Comme pour l'intradermo-réaction, la lecture doit être faite au minimum et de préférence 3 jours et au maximum 5 jours après l'application.

Quelle que soit sa dimension, toute induration, accompagnée éventuellement de phlyctènes, doit être considérée comme une réaction positive. En l'absence d'induration le test est considéré comme négatif. Le simple érythème est aspécifique.

4. SUIVI DU TEST TUBERCULINIQUE

En cas de test tuberculinique **négatif**, aucun suivi complémentaire ne se justifie sauf dans les situations suivantes :

- ◆ Lorsqu'il y a eu contact avec un patient tuberculeux contagieux :
 - Une deuxième intradermo-réaction doit être programmée 2 mois plus tard (c.à.d après la fin de la période anté-allergique), avec la même dose de tuberculine, afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un faux négatif (cfr ci-dessus).
 - Chez les enfants ≤ 5 ans, plus susceptibles de développer des tuberculoses graves, un traitement de la LTBI doit être instauré d'emblée en attendant le résultat du deuxième test. Si celui-ci est négatif et que les examens radiologique du thorax et clinique sont normaux, le traitement pourra être arrêté. Par contre, en cas de virage avéré, le traitement doit être poursuivi pendant encore 7 mois (cfr III).
 - Chez les sujets infectés par le VIH, le traitement de la LTBI pour une période de 9 mois est instauré systématiquement, quel que soit le résultat du premier test. Dans ce cas, l'examen de contrôle après 2 mois ne se justifie pas (cfr III).

- ◆ Une vaccination par le BCG peut être envisagée chez les *jeunes enfants* (≤ 5 ans) à l'occasion d'un séjour prolongé (> 6 mois), de voyages répétitifs voire d'un retour définitif dans un pays à haute prévalence de tuberculose (à condition qu'il n'y ait pas de cicatrice ou de preuve de vaccination antérieure). En outre, la vaccination peut être indiquée chez les *travailleurs de santé* se rendant pour plus de 6 mois dans une région à forte endémie de tuberculose.

Toute intradermo-réaction **positive** doit être suivie d'un examen radiologique du thorax afin d'exclure une tuberculose pulmonaire. Par ailleurs, un examen clinique est recommandé afin d'éliminer la possibilité d'une localisation extra-pulmonaire. Lorsque ce contrôle est normal, un traitement de la LTBI peut être instauré (cfr III).

Que ce soit dans le cadre d'un dépistage des contacts ou d'une investigation périodique, toute intradermo-réaction **douteuse** doit être contrôlée après 2 mois par une deuxième ID avec la même dose de tuberculine :

- ◆ Des variations d'induration ≤ 3 mm se situent dans les limites d'erreurs de la technique.



Une RX thorax doit être réalisée pour diagnostiquer une tuberculose pulmonaire active.

- ◆ Toute augmentation comprise entre 4 et 9 mm requiert la réalisation d'une RX thorax.
- ◆ Une augmentation de l'induration d'au moins 10 mm plaide pour une infection récente (virage) et nécessite un suivi adéquat.
- ◆ En cas de deuxième test négatif, la probabilité que la première réaction soit la conséquence d'une infection par MNT est importante.

Si pour des raisons pratiques le test tuberculinique de contrôle ne peut être effectué, une RX doit être programmée directement après le premier test sans pour autant dispenser d'un dépistage par voie intradermique lors de l'examen périodique suivant.

III. TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (LTBI)

Le but du traitement de la LTBI est d'empêcher le développement d'une tuberculose active chez des sujets qui ont été contaminés par le bacille de Koch.

1. INDICATIONS DU TRAITEMENT DE LA LTBI

A. En cas de test tuberculinique positif

Après exclusion du diagnostic de tuberculose active, le traitement de la LTBI est *indiqué formellement* dans les situations suivantes :

a) Quand il y a une forte suspicion que l'infection soit récente :

- ♦ Virages démontrés (quels que soient l'âge ou les antécédents de vaccination par le BCG).
- ♦ Sujets ayant été récemment en contact étroit avec une source de contamination (tuberculose laryngée, bronchique ou pulmonaire) dont l'examen direct ou la culture des expectorations est positif (25).

Lorsqu'il y a eu contact avec un cas de tuberculose multirésistante (MR), la prescription d'un traitement de la LTBI se fera systématiquement chez les sujets immunodéprimés ou en présence d'un virage avéré. En cas de test tuberculinique positif sans notion de virage, l'indication est moins formelle et est conditionnée par les effets indésirables liés aux médicaments de deuxième ligne utilisés dans le traitement versus les risques liés au caractère récent de l'infection. Le risque qu'il s'agisse d'une infection récente par bacilles MR est d'autant plus grand que l'expectoration de la source MR de contamination est fortement positive, que les contacts ont été étroits et fréquents et que le sujet-contact est jeune et originaire d'un pays à basse incidence de tuberculose (26).

- ♦ Enfants ≤ 5 ans (à condition qu'il n'y ait pas d'antécédents documentés de BCG et/ou de présence de cicatrice vaccinale, sauf bien entendu, si un virage est démontré cfr III.2).

b) Quand il y a présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque qui augmentent fortement la probabilité de développement d'une tuberculose active (cfr II.1.B « risque le plus élevé »)

- ♦ Sujets séropositifs pour le VIH, corticothérapie à hautes doses et au long cours ou autres traitements immunosuppresseurs, pneumoconiose (silicose..), affections malignes spécifiques (leucémie, lymphome de Hodgkin, carcinome de la tête et du cou), insuffisance rénale et lésions fibrotiques (cfr ci-dessous).

Par ailleurs, d'autres *indications « plus individualisées »* sont à prendre en considération chez les sujets qui ont un *risque « élevé »* de développer une tuberculose (cfr II.1.B.) ; par exemple :

- ♦ Sujets originaires de pays à haute prévalence de tuberculose.
- ♦ Détenus.
- ♦ Sans-abri, sujets défavorisés.
- ♦ Sujets travaillant régulièrement en contact étroit avec les groupes à risque cités ci-dessus ou avec des produits contaminés par le BK.
- ♦ Personnes atteintes d'affections qui augmentent le risque de développement d'une tuberculose (diabète, dénutrition ($\geq 10\%$ en-dessous du poids idéal), usage de drogues par voie IV, alcoolisme chronique).

Dans ces situations, le choix de traiter la LTBI dépendra de certains facteurs comme l'âge, le pays d'origine, la possibilité d'un éventuel contact avec un patient tuberculeux contagieux. On devra aussi mettre en balance les effets secondaires du traitement et le risque qu'il s'agisse d'une infection tuberculeuse récente.

B. En cas de test tuberculinique négatif (ou douteux)

Le traitement de la LTBI est indiqué chez les :

- ♦ Séropositifs pour le VIH qui ont eu un contact récent avec une source de contamination.
- ♦ Enfants ≤ 5 ans récemment en contact avec un patient tuberculeux contagieux (cfr II.4.) .

Il s'agit de situations particulières puisque le traitement de la LTBI est instauré avant que l'infection tuberculeuse ne soit démontrée vu le risque trop important de développement d'une tuberculose généralisée.

C. En cas de lésions fibrotiques

Les lésions fibrotiques sont les séquelles d'une ancienne tuberculose guérie ; en leur présence, la positivité du test tuberculinique ne doit pas être interprétée comme une LTBI.

Si cette tuberculose a été traitée correctement par polychimiothérapie, il ne faut pas intervenir. Dans le cas d'une insuffisance ou de l'absence d'un traitement antituberculeux antérieur, il faut administrer une chimiothérapie préventive.

Comme l'activité de ces lésions ne peut être formellement exclue, une bithérapie (INH combiné à la RMP) pendant 6 mois est indiquée (cfr ci-après).

Il faut, bien entendu, que la mise au point préalable ait permis d'exclure de simples lésions séquellaires calcifiées de primo-infection (qui ne nécessitent pas de traitement) ou des lésions tuberculeuses évolutives (à traiter par polychimiothérapie). Si elles sont disponibles, les données radiologiques antérieures, peuvent être utiles pour apprécier une éventuelle évolution des lésions. Par ailleurs, la bactériologie peut être contributive pour le suivi de tels patients, mais la plupart du temps il n'y a pas ou peu d'expectorations pour réaliser les examens.

DANS LA PRATIQUE

Même si l'indication du traitement de la LTBI est clairement posée, il faut toujours tenir compte d'autres facteurs pour le prescrire. Il est donc nécessaire, au départ, d'évaluer la possibilité de contre-indications et la compliance potentielle au traitement (25). Il convient aussi de s'assurer que le patient pourra être suivi régulièrement. Par ailleurs, certaines situations imposent une approche particulière (cfr III.2).

Lorsque le traitement de la LTBI ne peut être administré, il y a lieu de pratiquer un contrôle clinique et radiologique un an après la mise en évidence de l'infection. Ce suivi doit être plus strict lorsqu'il y a eu contact avec un patient atteint de tuberculose multirésistante ; dans ce cas le contrôle doit avoir lieu tous les 6 mois pendant une période de 2 ans.

2. CONTRE-INDICATIONS DU TRAITEMENT DE LA LTBI

Un traitement de la LTBI n'est *pas indiqué* en cas :

- ♦ d'administration antérieure d'un **traitement antituberculeux** correctement suivi (pour LTBI ou tuberculose active), sauf lorsqu'il y a suspicion de réinfection exogène ;
- ♦ de **BCG**, sauf si une infection récente est confirmée par un virage ;
- ♦ de signes cliniques ou biologiques d'**hépatite aiguë**.

A cause de la potentialisation possible des effets toxiques hépatiques de l'isoniazide (INH), *la prudence s'impose* chez les sujets souffrant d'une **affection hépatique chronique** ainsi que chez les **personnes âgées** (≥ 65 ans) et chez les **alcooliques**.

En cas de **grossesse ou durant le post partum** (4 semaines après l'accouchement), le traitement préventif doit être *postposé* sauf s'il s'agit d'un virage avéré faisant suite à un contact récent avec une source de contamination (27).

3. SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET DURÉE

Les différents types de traitements de la LTBI sont les suivants :

- ♦ INH (isoniazide) pendant 6 à 9 mois
- ♦ RMP (rifampicine) ou RIB (rifabutine) + PZA (pyrazinamide) pendant 2 mois
- ♦ RMP pendant 4 mois
- ♦ PZA + EMB (éthambutol) ou PZA + FQ (fluoroquinolone) pendant 6 à 12 mois
- ♦ INH + RMP pendant 6 mois

On choisira l'un ou l'autre de ces schémas en fonction de la situation (tableau 1).

A. Chez les sujets atteints de LTBI, des études (4, 28-33) ont démontré que le *traitement à l'INH* permet de limiter le risque de développer une tuberculose avec une efficacité de 70 à 90 %, du moins lorsque la médication est prise régulièrement et jusqu'à la fin. La monothérapie à l'INH n'entraîne pas le développement d'une résistance à ce médicament vu le faible nombre de bacilles présents dans les lésions.

En général, un traitement à l'INH pendant 9 mois est considéré comme optimal (4, 34). Toutefois, l'acceptabilité du traitement de 6 mois, conservant encore un bon degré d'efficacité, est souvent meilleure (35).

La durée du traitement devra toutefois être adaptée dans certaines situations :

- ♦ **Sujet âgé (≥ 65 ans)** : la toxicité hépatique de l'INH croissant avec l'âge, il est préférable de limiter la durée du traitement à 6 mois.
- ♦ **Enfant ≤ 5 ans** : il faut préférer le traitement de 9 mois.
- ♦ **Enfant de moins d'un an** : vu le risque pour les nourrissons de développer des tuberculoses graves ou disséminées du fait de l'immaturation de leur système immunitaire le traitement associant INH + RMP pendant 6 mois est recommandé.

B. D'autres traitements de la LTBI ont également montré leur efficacité dans certaines situations ; ils sont indiqués notamment en présence d'intolérance ou de résistance à l'INH ou lorsque l'on craint fortement des déficiences d'adhésion au traitement.

- ♦ **Sujet séropositif pour le VIH** : le premier choix est toujours l'INH pendant 9 mois. Un traitement à base de RMP + PZA pendant 2 mois peut être prescrit en deuxième choix surtout si un problème de compliance a été mis en évidence (8, 36-39). Dans ce cas un suivi médical strict est préconisé avec contrôle régulier des tests hépatiques (40-42). Chez les sujets prenant simultanément des antiprotéases, la RMP doit être remplacée par la rifabutine (RIB) (43).
- ♦ **Intolérance à l'INH** : la décision d'arrêt du traitement préventif ou du choix d'un schéma alternatif non hépatotoxique (par ex. : EMB + FQ). sera prise au cas par cas ; elle dépendra notamment de la gravité de l'intolérance constatée et du degré de risque d'évolution vers une tuberculose active.
- ♦ **Résistance démontrée du cas-index** :
A l'INH seul : on peut prescrire RMP pendant 4 mois (8) ou éventuellement RMP + PZA pendant 2 mois (36-42).

Au moins à l'INH et à la RMP (c.à.d en cas de multirésistance) : le traitement de 6 à 12 mois doit comprendre 2 antibiotiques autres que la RMP et l'INH, à savoir : PZA + EMB ou PZA + FQ. Si possible, on s'inspirera du type de résistance existant chez le contamineur au moment du contagion. Si l'antibiogramme de ce dernier ne démontre pas de résistance à l'EMB, on donnera la préférence au 1^{er} schéma. Dans le cas contraire, on remplacera l'EMB par une quinolone à condition que l'antibiogramme du contamineur ait prouvé la sensibilité de la souche à ce médicament (8, 25, 44).

- ♦ **Non adhésion au traitement** :
En cas de problèmes de compliance avérés, on préférera un schéma plus court comme RMP + PZA pendant 2 mois (ou RIB + PZA chez les VIH + traités par antiprotéases) (45) .

L'administration intermittente d'INH, à raison de 2 à 3 prises par semaine (à doses majorées) pendant 6 mois est une alternative acceptable (46). Dans ce cas, le traitement doit être donné sous supervision directe – DOT (Directly Observed Treatment) (8).

- ♦ **Lésions fibrotiques chez les sujets tuberculino-positifs** :
La difficulté d'établir avec certitude le caractère non évolutif de ce type de lésions justifie la prescription d'une bithérapie INH + RMP pendant 6 mois. Le schéma classique de 9 mois d'INH peut également être prescrit en deuxième choix (47,48).

Remarques

- ♦ *Si l'interruption du traitement de la LTBI est précoce et a duré plus de 6 mois, il faut prescrire à nouveau une cure complète de chimiothérapie préventive. Pour les interruptions plus brèves, il suffit de reprendre la chimiothérapie jusqu'à la durée totale initialement prévue.*
- ♦ *Lorsque l'INH est prescrit, chez les sujets à risque de polynévrite toxique (personnes âgées, femmes enceintes, diabétiques, alcooliques, dénutris), il est conseillé d'ajouter de la pyridoxine (10 mg/jour ou en pratique, 1 comprimé à 250 mg/semaine). En cas de polynévrite manifeste, la dose doit être augmentée à 250 mg /jour.*

Tableau 1

Les différents traitements de l'infection tuberculeuse latente (LTBI) (1 = premier choix ; 2 = deuxième choix)						
	<i>INH</i> 9 mois	<i>INH</i> 6 mois	<i>RMP + PZA</i> ** 2 mois	<i>INH + RMP</i> 6 mois	<i>RMP</i> 4 mois	<i>Schémas particuliers</i> 6 à 12 mois
En général	1	2				
Enfant < 1 an				1		
Personne âgée		1				
VIH +	1		2*			
Cas non compliant		2 intermittent DOT	1			
Cas-index résistant INH			2		1	
Cas-index résistant INH + RMP						1 : PZA + EMB*** 2 : PZA+ FQ***
Lésions fibrotiques	2			1		

* RIB au lieu de RMP chez les VIH+ traités par antiprotéases

** RMP + PZA requiert un contrôle strict des tests hépatiques

*** Adaptation suivant l'antibiogramme du cas-index

4. DOSAGES DES MEDICAMENTS

Les doses requises pour le traitement de la LTBI sont reprises au tableau 2.

Tableau 2

Dosages conseillés des médicaments antituberculeux		
<i>Médicaments antituberculeux</i>	<i>Administration quotidienne</i>	<i>Administration intermittente 2 à 3x/semaine sous DOT</i>
Isoniazide (INH)	5 mg/kg (300 mg)	15 mg/kg (900 mg)
Rifampicine (RMP)	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg* (600 mg)
Rifabutine (RIB)	5-6 mg/kg (300-450 mg)	
Pyrazinamide (PZA)	25 mg/kg (2000 mg)	35 mg/kg (2500 mg)
Ethambutol (EMB)	15 mg/kg ** (1600 mg)	30 mg/kg si 3x/semaine 50 mg/kg si 2x/semaine
Fluoroquinolone (FQ) Ofloxacine Ciprofloxacine Lévofloxacine	(600-800 mg) (1000-500 mg) (750-1000 mg)	

() Les doses entre parenthèses sont les doses quotidiennes maximales

* La dose de rifampicine ne doit pas être augmentée en cas d'administration intermittente car la toxicité est très sévère à des doses plus élevées

** Les 2 premiers mois, une dose de 25 mg/j peut être prescrite

5. CONDITIONNEMENTS DES MEDICAMENTS

Le tableau 3 donne une idée des conditionnements des médicaments antituberculeux qui peuvent être utilisés dans le traitement de la LTBI.

Chez les enfants une prescription magistrale est parfois plus adéquate (sous forme de gélules ou de sirop, dosés en fonction du poids).

Tableau 3

Conditionnements des médicaments antituberculeux		
	<i>Spécialité</i>	<i>Conditionnements disponibles</i>
Ethambutol	Myambutol®	100 comp. à 400 mg
Isoniazide	Nicotibine®	30 comp. à 300 mg
Pyrazinamide	Tebrazid®	100 comp. à 500 mg
Rifampicine	Rifadine®	100 gélules à 150 mg 50 gélules à 300 mg
Rifabutine	Mycobutin®	100 gélules à 150 mg
Ofloxacin Ciprofloxacine Lévofloxacine	Tarivid® Ciproxine® Tavanic®	10 comp. à 200 mg – 5 ou 10 comp. à 400 mg 10 comp. à 250 mg – 20 comp. à 500 mg 10 comp. à 250 mg – 10 comp. à 500 mg

6. EFFETS INDÉSIRABLES DES MEDICAMENTS (3, 8)

Isoniazide

- ◆ L'effet indésirable le plus important et le plus fréquemment rencontré avec l'INH est la toxicité hépatique (4, 49, 50). Celle-ci est accentuée par la prise concomitante de RMP⁸. Près de 5 à 10 % des patients peuvent présenter pendant les premières semaines du traitement une légère augmentation des transaminases sans importance clinique. Celle-ci peut être plus importante chez les alcooliques, les personnes âgées et les sujets souffrant déjà de problèmes hépatiques.
- ◆ Il peut aussi provoquer une neuropathie périphérique plus particulièrement chez les sujets âgés, les femmes enceintes, les diabétiques, les alcooliques ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou de malnutrition. Pour la prévention, on conseille chez ces sujets, l'administration concomitante de pyridoxine (cfr plus haut).
- ◆ L'isoniazide ralentit le métabolisme de certains anticonvulsivants, ce qui impose parfois la réduction de leur dosage.

- ◆ L'épilepsie est une complication rare mais néanmoins dangereuse ; elle survient seulement en cas de surdosage.

Rifampicine

- ◆ Outre les complications hépatiques, elle peut donner lieu à une éruption cutanée.
- ◆ Elle accentue le métabolisme de certains médicaments (corticostéroïdes, dérivés de la digitaline, dérivés de la coumarine, phénytoïne, dérivés de la théophylline, anti-diabétiques oraux, antiprotéases), de sorte que leur dosage doit souvent être augmenté. Ceci justifie le remplacement de la RMP par la RIB chez les patients séropositifs pour le VIH traités avec des antiprotéases.
- ◆ Elle diminue l'efficacité de la contraception orale. En cas de nécessité, il faudra donc prescrire des produits à dosage élevé ou recourir à d'autres techniques contraceptives.

⁸ La RMP est responsable d'une hépatotoxicité précoce alors que pour l'INH, l'hépatotoxicité est aussi bien précoce que tardive.

- ◆ Exceptionnellement, en cas d'administration intermittente (surtout à des doses > 600 mg/prise) ou de reprise après interruption, on peut voir survenir de graves réactions d'hypersensibilité sous forme d'un syndrome grippal avec fièvre élevée, anémie hémolytique, purpura thrombocytopénique, choc et insuffisance rénale aiguë. Une interruption immédiate et définitive de la RMP s'impose.
- ◆ Elle donne une coloration orange aux fèces, aux larmes et aux urines. L'aspect de ces dernières peut d'ailleurs servir à contrôler l'adhésion des patients à la thérapeutique. Elle peut détériorer les lentilles de contact en les colorant.

Rifabutine

- ◆ Elle provoque les mêmes effets secondaires que la RMP.
- ◆ Elle peut induire une uvéite dose-dépendante

Pyrazinamide

- ◆ Il provoque le plus souvent une élévation asymptomatique du taux d'acide urique sérique; un traitement antalgique (à base de colchicine ou d'un anti-inflammatoire non-stéroïdien) n'est indiqué qu'en cas d'arthralgies associées.
- ◆ Le PZA peut être hépatotoxique surtout en cas de traitement prolongé (> 2 mois) et de dosage élevé.
- ◆ Il provoque parfois des éruptions cutanées.
- ◆ Il faut éviter de l'administrer pendant la grossesse car dans ces conditions son innocuité n'a pas été clairement démontrée.

Ethambutol

- ◆ En cas d'administration prolongée à fortes doses (25 mg/kg), il peut provoquer des troubles de la vision (en l'occurrence un rétrécissement du champ visuel et des perturbations de la discrimination des couleurs). Ces anomalies régressent le plus souvent à la suite de l'interruption précoce de la médication. Il est préférable de ne pas administrer l'EMB chez les enfants de moins de 3 ans, vu les difficultés du dépistage de leurs troubles visuels. Le recours aux potentiels évoqués est nécessaire si le médicament est malgré tout prescrit.
- ◆ Il est éliminé par voie rénale, de sorte qu'une adaptation du dosage (de préférence par espacement des doses) est indispensable en cas d'insuffisance rénale.

Fluoroquinolones

- ◆ Leur absorption est diminuée en cas d'administration concomitante de pansements gastriques.
- ◆ Elles peuvent être hépatotoxiques et responsables de troubles digestifs.
- ◆ Elles peuvent provoquer une toxicité articulaire et tendineuse (risque de rupture tendineuse).
- ◆ Des réactions allergiques et une toxicité neurologique (céphalées, vertiges) peuvent survenir.
- ◆ Elles sont éliminées par voie rénale, de sorte que la posologie doit être adaptée (ou les doses espacées) en cas d'insuffisance rénale.
- ◆ Elles peuvent interférer avec le métabolisme de certains médicaments (théophyllines, dérivés de la coumarine).

7. EXAMENS RECOMMANDÉS AU DÉBUT ET EN COURS DE TRAITEMENT DE LA LTBI

A. Avant le traitement

1. Effectuer une **RX du thorax** pour éliminer toute tuberculose pulmonaire active et un **examen clinique** pour contrôler l'absence d'une tuberculose extra-pulmonaire.
2. **Contrôler les test hépatiques** parmi certains groupes spécifiques de personnes (sujets avec atteinte hépatique, séropositifs pour le VIH, femmes enceintes, personnes âgées et alcooliques).

B. Pendant le traitement

1. **Un contrôle clinique** est recommandé afin de détecter les effets indésirables éventuels et d'apprécier la compliance au traitement. La fréquence de ce contrôle va dépendre de la durée de la chimiothérapie, du degré d'hépatotoxicité du schéma thérapeutique, de la présence de facteurs tels qu'alcoolisme, âge avancé, et de la confiance du médecin dans l'adhésion au traitement.
2. **Un contrôle régulier des tests hépatiques (transaminases)** est nécessaire :
 - ◆ Chez les sujets avec atteinte hépatique, ainsi que chez les alcooliques et les personnes âgées.
 - ◆ Chez les patients traités par une association RMP (ou RIB) + PZA.
 - ◆ En cas de plaintes ou de signes cliniques d'une affection hépatique aiguë.

Lorsque les transaminases sont franchement augmentées (5 fois la valeur normale en l'absence de symptômes hépatiques, 3 fois en leur présence), la chimiothérapie doit être interrompue. La plupart du temps, les tests hépatiques reviennent à la normale en quelques jours et le traitement de la LTBI, avec les mêmes médicaments, peut être à nouveau instauré. Dans environ 20% des cas, ce ne sera pas possible et un autre schéma thérapeutique devra être prescrit.

3. Un cliché radiologique de contrôle doit être effectué 6 à 12 mois après le début du traitement.

- ◆ Dans le cas particulier des lésions fibrotiques, le contrôle radiologique doit être réalisé après 2 à 3 mois afin que le spécialiste puisse apprécier l'évolution des lésions sous traitement:
 - Si les lésions progressent, des investigations complémentaires sont nécessaires.
 - En cas de stabilité ou de régression des lésions, il y a lieu de poursuivre la bithérapie instaurée.
- ◆ Dans les cas de contamination par des germes multirésistants, un contrôle RX plus fréquent (tous les 2 mois) est recommandé au cours du traitement de la LTBI. Si celui-ci n'est pas instauré, le sujet doit être soumis à des examens clinique et radiologique tous les 6 mois pendant une période de 2 ans.
- ◆ Si à l'occasion d'un contact avec un cas contagieux, un traitement de la LTBI est instauré chez un jeune enfant (≤ 5 ans) tuberculino-négatif, une radiographie doit être effectuée après 2 mois, quel que soit le résultat du contrôle de l'intradermo-réaction.

IV. RÉFÉRENCES

1. Marks GB, Bai J, Simpson SE et al. Incidence of tuberculosis among a cohort of tuberculin-positive refugees in Australia: reappraising the estimates of risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1851-1854.
2. Wallis RS, Johnson JL. Adult tuberculosis in the 21st century: pathogenesis, clinical features, and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2001; 7: 124-133.
3. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T et al. Tuberculosis Management in Europe. Recommendations of a Task Force of the European Respiratory Society, the World Health Organisation and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Europe Region. *Eur Respir J* 1999; 14: 978-992.
4. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up of the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982; 60: 555-64.
5. Broekmans JF, Migliori GB, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with low incidence. Recommendations of the WHO, IUATLD and KNCV. *Eur Respir J* 2002; 19: 765-775.
6. Rieder H. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. IUATLD 2002.
7. Sutherland I. The epidemiology of tuberculosis – is prevention better than cure? *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1981; 56(3-4): 127-34.
8. ATS. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.
9. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 2002; 347 (23): 1860-1866.
10. Health Canada. Canadian Tuberculosis Standards. 5th Edition, 2000.
11. Haas H, Albertini M et al. Comparison of the Mantoux intradermal reaction produced with two tuberculins in BCG-vaccinated and non BCG-vaccinated children. *Eur Respir J* 1995, suppl 19: P3865.
12. Guérin N, Lévy-Bruhl D, Picolet H. Les tests tuberculiques cutanés par voie intradermique: Comparaison des tuberculines RT 23 et Mérieux dans différentes populations. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* n°6/95: 24-25.
13. Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Wisin WA. A comparison in the United States of America of two tuberculin PPD S and PPD RT 23. *Bull WHO* 1964; 31: 161-170.
14. Menzies D. *In: Tuberculosis, A Comprehensive International Approach*. Reichman LB, Hershfield ES. Second Edition, 2000.
15. Menzies D. Interpretation of Repeated Tuberculin Tests. Boosting, Conversion, and Reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 15-21.
16. ATS. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
17. Demedts M, Gyselen A, Van den Brande P. Tuberculose, een blijvende uitdaging. 1992.
18. Van den Brande P, Demedts M. Four-stage tuberculin testing in elderly subjects induces age dependent progressive boosting. *Chest* 1992; 101: 447-450.
19. Bleiker MA, Misljenovic O. Report of a Study on the Prevalence of Specific and Non-specific Tuberculin-Sensitivity in Schoolchildren in seven European Countries. ISTC-TNO (The Hague), 1985.
20. Fitzgerald JM, Wang L, Elwood RK, Turner MO. The impact of BCG on PPD testing. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; suppl 1: S20.
21. Almeida LMD. Positive PPD Indicates TB Infection in Children with Previous BCG. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1061-1065.
22. Hoft DF, Tennant JM. Persistence and boosting of BCG-Induced Delayed-type Hypersensitivity. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 32-36.
23. Carvalho A, Salles C, Mello F, Cailleaux M, Santos L, Loredó C, Conde M, Kritski A. Booster reaction or tuberculin conversion? Tuberculin skin testing response in a cohort of close contacts of smear-positive tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; suppl 21: S227.
24. Van Balen H, Stevens W. Evaluatie van de jaarlijkse tuberculine-gevoelheidsproef bij een schoolbevolking. *Acta tuberc. Pneumol. Belg.* 1979; 70/1.
25. Reichler M, Reves R, Bur S, Ford J, Thompson V, Mangura B, Onorato IM, Valway S. Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Contacts of New Tuberculosis Cases in the United States. *South Med J* 2002; 95(4): 414-420.
26. FARES/VRGT. La tuberculose à germes (multi) résistants. Recommandations du Comité Scientifique de l'Oeuvre Nationale Belge de Défense contre la Tuberculose. 2001.
27. FARES//VRGT. Tuberculose chez les femmes enceintes et les nouveau-nés. Recommandations du Comité Scientifique de l'Oeuvre Nationale Belge de Défense contre la Tuberculose. 1997
28. O'Brien RJ. Preventive therapy of tuberculosis. *In: Porter JDH, McAdam KPWJ, eds. "Tuberculosis: back to the future". John Wiley & sons Ltd., United Kingdom, 1994.*

29. Veening GJJ. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull Int Union Tuberc* 1968; 41: 169-71.
30. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 490-521.
31. Egsmose T, Ang'awa JOW, Poti SJ. The use of isoniazid among household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ* 1965; 33: 419-33.
32. Bush OB, Jr, Sugimoto M, Fuji Y, Brown FA, Jr. Isoniazid prophylaxis in contacts of persons with known tuberculosis. Second Report. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 732-40.
33. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD, Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342: 268-72.
34. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(10): 847-850.
35. Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1988; 255: 1579-83.
36. Lecoer HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampicin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1189-93.
37. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 786-792.
38. Gordon FM, Chaisson RE, Matts JP et al. An international randomised trial of rifampin and pyrazinamide versus isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA* 2000; 283: 1445-1450.
39. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM et al. Short-course Rifampin and Pyrazinamide Compared with Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection: A Multicenter Clinical Trial. *Ann Intern Med* 2002, oct 15; 137 (8): 640-647.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and Severe Hepatitis associated with Rifampicin and Pyrazinamide for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection – New York and Georgia, 2000. *MMWR* 2001; 50: 289-91.
41. Burman WJ, Reves RR. Hepatotoxicity from Rifampin Plus Pyrazinamide. Lessons for Policymakers and Messages for Care Providers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1112-1113.
42. ATS. Update: Fatal and Severe Liver Injuries Associated with Rifampicin and Pyrazinamide for Latent Tuberculosis Infection, and Revisions in American Thoracic Society/CDC Recommendations – United States 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1319-1320.
43. Notice to readers: Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 185.
44. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41: 61.
45. Bock N, Rogers T, Tapia J, Herron G, DeVoe B, Geiter L. Acceptability of Short-Course Rifampin and Pyrazinamide treatment of Latent Tuberculosis Infection Among Jail Inmates. *Chest* 2001; 119(3): 833-837.
46. Iseman M. A clinician's guide to tuberculosis. Lippincott Williams & Wilkins. 2000.
47. Krebs A, Farer LS, Snider DE, Thompson NJ. Five years of follow-up of the IUAT trial of isoniazid prophylaxis in fibrotic lesions. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1979; 54: 65-9.
48. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res* 1969; 17: 28-106.
49. Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths : a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 494-497.
50. Nolan C, Goldberg S, Buskin S. Hepatotoxicity Associated with Isoniazid Preventive Therapy. A 7-year Survey From a Public Health Tuberculosis Clinic. *JAMA* 1999; 281: 1014-1018.

Coordonnées des Unités de Secteur de la F.A.R.E.S.

Unité CENTRALE : Section des Affections Respiratoires

Rue de la Concorde 56 - 1050 BRUXELLES

Tél. : 02/512.29.36 - Fax : 02/512.32.73 - www.fares.be

e-mail : maryse.wanlin@fares.be

Dr WANLIN et Mr DE SMET

Unité de Secteur de BRUXELLES et du BRABANT WALLON

- Rue de la Concorde 56 - 1050 BRUXELLES

Tél. : 02/511.54.01 ou 512.33.42 - Fax : 02/512.32.73

Prof. SERGYSELS - Mmes BIQUET, DELMEULLE, ROBERT, SEGERS, VIOLON

- Centre Médical de Wavre - Rue du Pont Saint-Jean 2 - 1300 WAVRE

Mme BIQUET - Tél. : 0499/385.109.

Unité de Secteur du HAINAUT

HAINAUT CENTRE : Place du Parc 27 - 7000 MONS

Tél./fax : 065/32.83.79

Dr ROBIENCE - Mme OBEE

Rue de la Loi, 30 - 7100 LA LOUVIERE

Tél./fax : 064/22.30.17

Dr ROBIENCE - Mme OBEE

HAINAUT OUEST : Rue de Cordes 9 - 7500 TOURNAI

Tél./fax : 069/22.66.90

Dr ROBIENCE - Mme MEURIS

HAINAUT EST :

Bld Zoé Drion 1, Ancien Inst. Gailly - 6000 CHARLEROI

Tél./fax : 071/31.35.04

Dr ROBIENCE - Mme THUNUS

Unité de Secteur de LIEGE

Rue de l'Hôpital - Sart Tilman b 23 - 4000 LIEGE

Tél. : 04/366.27.97 - Fax : 04/366.28.12

Dr GOSSET - Mme JACQMARD (coordinatrice)

Unité de Secteur du LUXEMBOURG

REGION NORD : Rue Erène 1 - 6900 MARCHE

Tél. : 084/32.06.40 - Fax : 084/32.06.41

Dr SMEETS - Mme DUMONT

REGION SUD : Rue Sesselich 161 - 6700 ARLON

Tél. : 063/22.40.76 - Fax : 063/22.40.76

Dr SMEETS - Mme GOB

Unité de Secteur de NAMUR

Rue Château des Balances 3b - 5000 NAMUR

Tél. : 081/72.37.49 ou 081/62.66.10

Fax : 081/72.37.53 - 081/62.66.19.

Dr DAUMERIE - Mme HAUTOT (coordinatrice)

Région de Bruxelles-Capitale

- ◆ Rue de la Concorde 56
1050 **Ixelles**
Tél. : 02/511.54.01
Consultation du médecin
mercredi à 14h30
 - * **Radiographies**
mercredi de 13h à 14h
 - * **Intradermo-réactions**
mercredi de 13h à 15h**Radiographies**
mercredi de 8h30 à 11h30
vendredi de 8h30 à 11h30

- ◆ F.A.R.E.S. - Hôpital Saint-Pierre
Rue Haute 322 (Porche)
1000 **Bruxelles**
Tél. : 02/538.05.95
Consultation du médecin
vendredi de 13h30 à 14h30
Intradermo-réactions
vendredi de 13h30 à 14h30
Radiographies
vendredi de 13h30 à 14h30

Province du Brabant Wallon

- ◆ Centre Médical de Wavre
Rue du Pont Saint-Jean 2
1300 **Wavre**
Tél. : 010/23.29.10 (uniquement le mardi de
16h30 à 17h30 et le vendredi de 8h30 à 12h)
Consultation du médecin
mardi à 17h30
Intradermo-réactions
mardi de 16h30 à 17h30
Radiographies
mardi de 16h30 à 17h15

Province du Hainaut

- ◆ FARES – Ancien Institut Gailly
Bld Zoé Drion 1
6000 **Charleroi**
Tél. : 071/31.35.04
Intradermo-réactions
dernier lundi du mois de 9h à 11h30

- ◆ Rue de la Loi, 30
7100 **La Louvière**
Tél. : 064/22.30.17
Intradermo-réactions
2^{ème} lundi du mois de 9h à 11h30◆
Place du Parc 27
7000 **Mons**
Tél. : 065/32.83.79
Intradermo-réactions
1^{er} et 3^{ème} lundi du mois de 8h30 à 11h30

- ◆ Rue de Cordes 9
7500 **Tournai**
Tél. : 069/22.66.90
Intradermo-réactions
sur rendez-vous

Province de Liège

- ◆ Dispensaire Montéfiore
Quai du Barbou 4
4020 **Liège**
Tél. : 04/344.79.43
Consultation du médecin
lundi de 18h à 19h
Radiographies
lundi de 16h30 à 18h
jeudi de 10h à 11h
Intradermo-réactions
lundi de 14h à 18h
jeudi de 8h30 à 11h30

- ◆ Dispensaire Putzeys
Rue de la Résistance 2
4500 **Huy**
Tél. : 085/21.12.89
Radiographies
lundi de 14h à 18 h
jeudi sur rendez-vous
Intradermo-réactions
lundi de 14h à 18 h
jeudi sur rendez-vous

Province du Luxembourg

- ◆ Rue Erène 1
6900 **Marche**
Tél. : 084/32.06.40
Intradermo-réactions
1^{er} lundi du mois de 14h à 15h30
- ◆ Rue Sesselich 161
6700 **Arlon**
Tél. : 063/22.40.76
Intradermo-réactions
jeudi de 13h30 à 16h30
- ◆ Chaussée d’Houffalize 1bis
6600 **Bastogne**
Tél. : 061/21.28.28
Intradermo-réactions
2^{ème} mercredi du mois de 14h à 15h30
- ◆ Rue des Charmes 3
6840 **Neufchâteau**
Tél. : 061/27.79.33
Intradermo-réactions
3^{ème} mercredi du mois de 10h à 11h30
- ◆ Rue sur le Terme 27
6760 **Virton**
Tél. : 063/57.89.93
Intradermo-réactions
1^{er} vendredi du mois de 9h30 à 11h30
- ◆ Rue de l’Hôpital 23
5300 **Andenne**
Tél. : 085/84.94.80
Consultation du médecin
mercredi à 13h30 (2 fois par mois sur rendez-vous)
- ◆ Rue Gérard de Cambrai 18
5620 **Florennes**
Tél. : 071/68.10.25
Consultation du médecin
lundi à 13h30 (2 fois par mois sur rendez-vous)
- ◆ Rue Albert 3
5030 **Gembloux**
Tél. : 081/62.66.10
Fax : 081/62.66.19
Consultation du médecin
mardi à 10h (2 fois par mois sur rendez-vous)
- ◆ Rue de l’Aubépine 61
5570 **Beauraing**
Tél. : 082/71.13.91
Consultation du médecin
lundi à 13h30 (2 fois par mois sur rendez-vous)
- ◆ Ruelle Cracsot 12
5660 **Couvin**
Tél. : 060/34.47.44
Consultation du médecin
mercredi à 13h30 (2 fois par mois sur rendez-vous)
- ◆ Rue Duculot 11
5600 **Tamines**
Tél. : 071/26.99.00
Consultation du médecin
Vendredi à 13h30

Province de Namur

- ◆ Rue Château des Balances 3bis
5000 **Namur**
Tél. : 081/72.37.50 ou 72.37.51
Consultation du médecin
lundi à 14h
- ◆ Rue Walter Soeur 66
5590 **Ciney**
Tél. : 083/21.20.53
Consultation du médecin
mercredi à 8h
- ◆ Rue A. Daoust 45
5500 **Dinant**
Tél. : 082/22.32.83
Consultation du médecin
jeudi à 13h30

REMARQUE:

Dans tous les dispensaires de la Province de Namur :

•**RADIOGRAPHIES**

tous les jours de 8h30 à 11h30 et
de 13h30 à 16h

•**INTRADERMO-REACTIONS**

lundi, mardi et vendredi de 8h30 à 11h30 et
de 13h30 à 16h

Il est conseillé de téléphoner au préalable

Cette brochure a été réalisée grâce à la collaboration de



ECONOPHAR ®

Adresse : Bedrijvenpark Guldendelle
De Coninckstraat 13
B-3070 Kortenberg
Tel : +32 (2) 2409350