

La tuberculose: situation actuelle

Otto Brändli

Wald

Quintessence

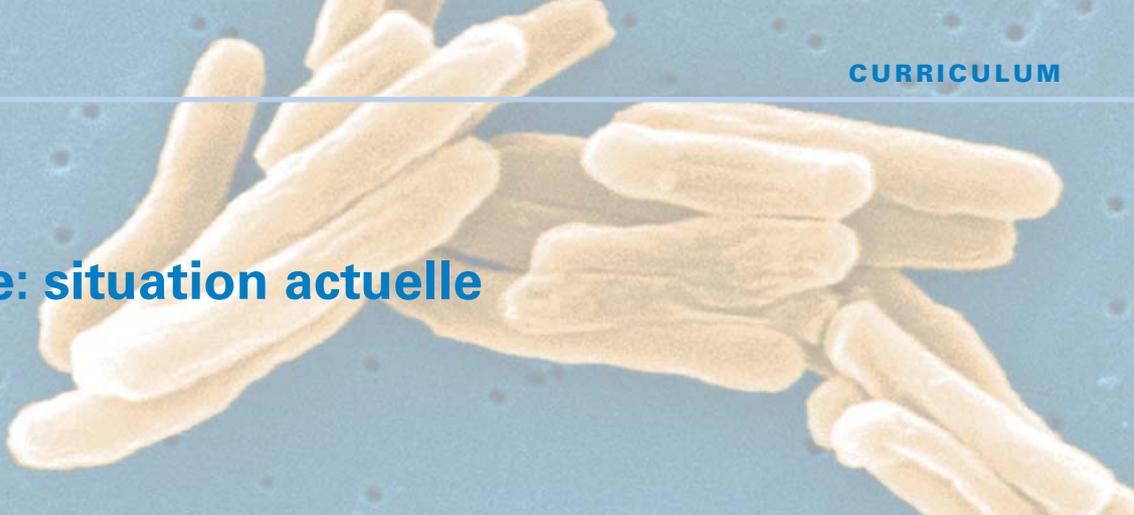
- 130 ans après la découverte de l'agent pathogène responsable de la maladie par Robert Koch, 8,7 millions de personnes dans le monde contractent encore la tuberculose (TB) chaque année, parmi lesquelles environ 600 personnes en Suisse.
- Chez nous, dans une situation de résistance normale, les malades de la TB peuvent être guéris à l'aide d'un traitement standard. Les 1 à 2% de patients résistants à deux médicaments ou plus doivent être pris en charge en collaboration avec des centres spécialisés.
- Penser à la TB en cas de toux, de sueurs nocturnes et de perte de poids.
- Les tests sanguins permettent de détecter plus aisément et plus précisément non pas la maladie mais une infection antérieure par la bactérie (infection tuberculeuse latente) par rapport au seul test cutané à la tuberculine.
- Dans le cas d'une infection tuberculeuse latente, tout particulièrement chez les enfants, les patients infectés par le VIH et ceux sous traitement par inhibiteurs du TNF, il convient d'initier une chimiothérapie préventive pour éviter que la TB ne se déclare. En alternative à 9 mois de traitement par isoniazide, il est aujourd'hui recommandé de recourir à un traitement de 3 mois par rifampicine et isoniazide ou à une monothérapie par rifampicine durant 4 mois.
- La recherche et la mise au point de nouveaux médicaments antituberculeux et d'un vaccin contre la tuberculose sont urgents en raison de la résistance médicamenteuse croissante à travers le monde.
- La hotline tuberculose gratuite au 0800 388 388 ainsi que le manuel de la tuberculose apportent des informations complémentaires.



Otto Brändli

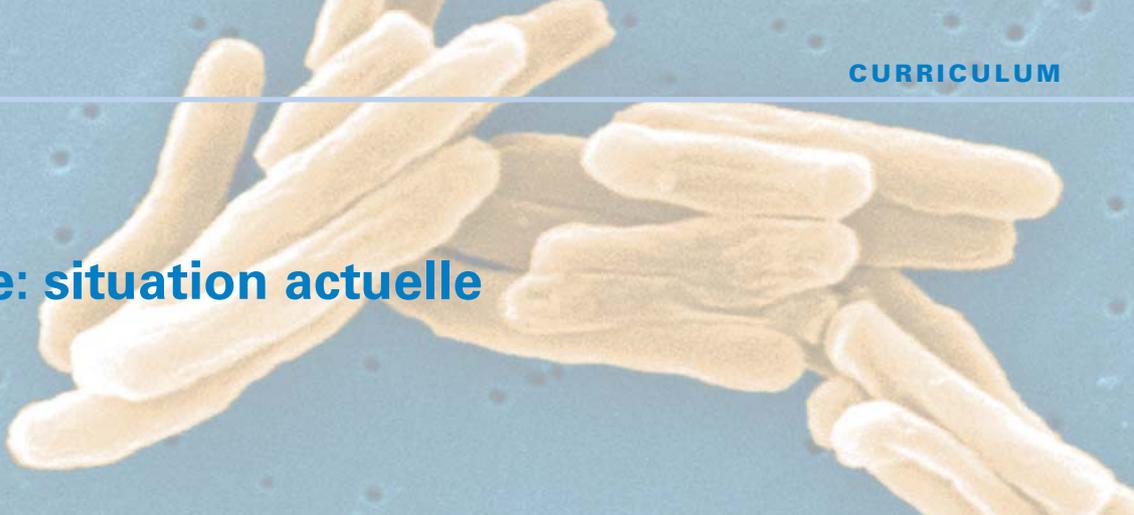
L'auteur ne déclare aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

La tuberculose (TB) est un fléau redouté par l'homme depuis des milliers d'années. En raison de la très forte similarité de la structure génétique de l'agent pathogène, il est supposé que la TB a initialement été transmise à l'homme par les bovins. L'agent pathogène, qui se transmet par inhalation de minuscules particules issues de sécrétions, possède des propriétés singulières: il se divise lentement – une fois toutes les 22 heures seulement – et une couche de cire externe le rend résistant aux influences extérieures et donc également aux médicaments. Il peut survivre dans le corps humain durant plusieurs années ou décennies sous forme de TB latente, la maladie pouvant ainsi se déclarer longtemps après la primo-infection. La TB tend alors à se manifester lorsque des circonstances extérieures affaiblissent les défenses immunitaires; il s'agit par ex. de l'âge avancé, de la perte de poids ou du VIH/SIDA. Pour cette raison, la TB a du-

rant très longtemps été considérée comme une maladie «sociale». Hélas, cela est toujours vrai de nos jours: plus un pays est pauvre, plus le nombre de personnes touchées par la TB est élevé, aujourd'hui principalement sur le continent africain (fig. 1 ).

Eradication de la TB d'ici 2020: hélas une illusion

Avant l'ère des traitements antibiotiques, 70% des patients souffrant de TB à microscopie positive non traitée décédaient. Aujourd'hui encore, jusqu'à 10% des malades ayant une TB active n'y survivent pas, souvent en raison d'un diagnostic trop tardif, d'alcoolisme ou d'un âge avancé. Depuis 1944, la TB peut être guérie, initialement grâce à la streptomycine, plus tard grâce à l'association de cette substance avec l'acide para-aminosalicylique et aujourd'hui, grâce à l'association de trois ou quatre antibiotiques, qui sont administrés durant 6 mois, le plus souvent en ambulatoire dès le début du traitement. En 1986, les nombres de cas de TB avaient baissé pour atteindre des niveaux minimaux dans l'ensemble du monde occidental. Lors d'une conférence mémorable de la *International Union against Tuberculosis and Lung Diseases* en 1990 aux Pays-Bas, 2020 était annoncée comme une date possible pour l'éradication de la TB. Il s'avéra rapidement que cette échéance était bien trop optimiste! Déjà peu après cette conférence, une recrudescence du nombre de cas a en effet été observée, en partie avec des bactéries résistantes aux médicaments utilisés jusqu'alors.

Cette recrudescence a tout d'abord été constatée à New York, puis dans le reste du monde, y compris en Suisse, où les chiffres font état d'une augmentation du nombre de cas jusqu'en 1990 (fig. 2 ). Dès lors, on soupçonne l'existence d'un lien avec l'émergence du SIDA après 1982. La hausse du nombre de cas pourrait également être la conséquence de difficultés économiques et de l'exacerbation des inégalités de revenus dans le monde. Peut-être est-elle aussi liée à l'idée euphorique que les efforts déjà fournis suffiraient à éradiquer définitivement la TB. Ainsi, il est aujourd'hui question de la «U-shaped curve of concern», qui illustre une recrudescence du nombre de cas de TB consécutive à un relâchement des efforts de lutte contre la maladie.

Malheureusement, la disponibilité des médicaments antituberculeux n'est plus garantie partout et à tout moment. Même la Suisse connaît des interruptions de livraison. Ceci s'explique en partie par le fait qu'aucun nouveau médicament antituberculeux n'a été mis sur le

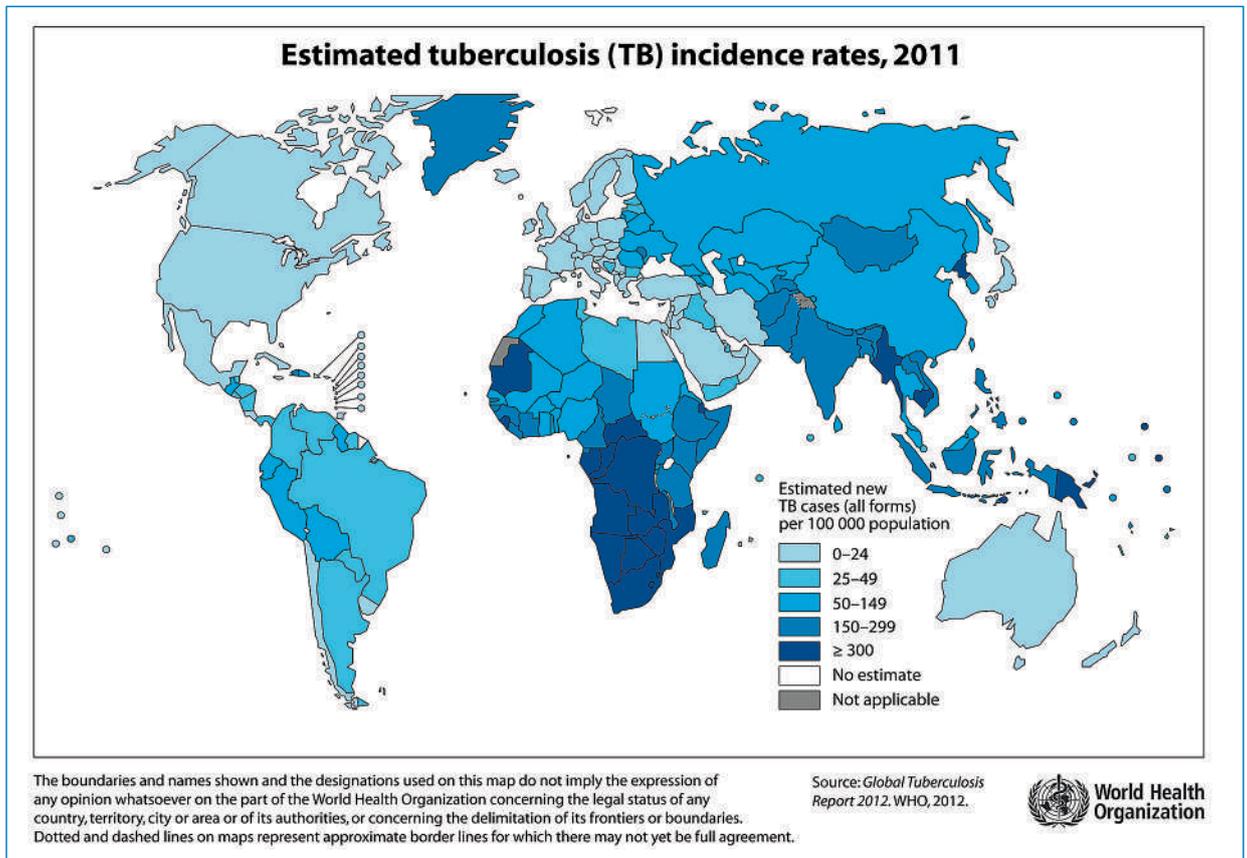


Figure 1
Incidence de la tuberculose dans le monde.

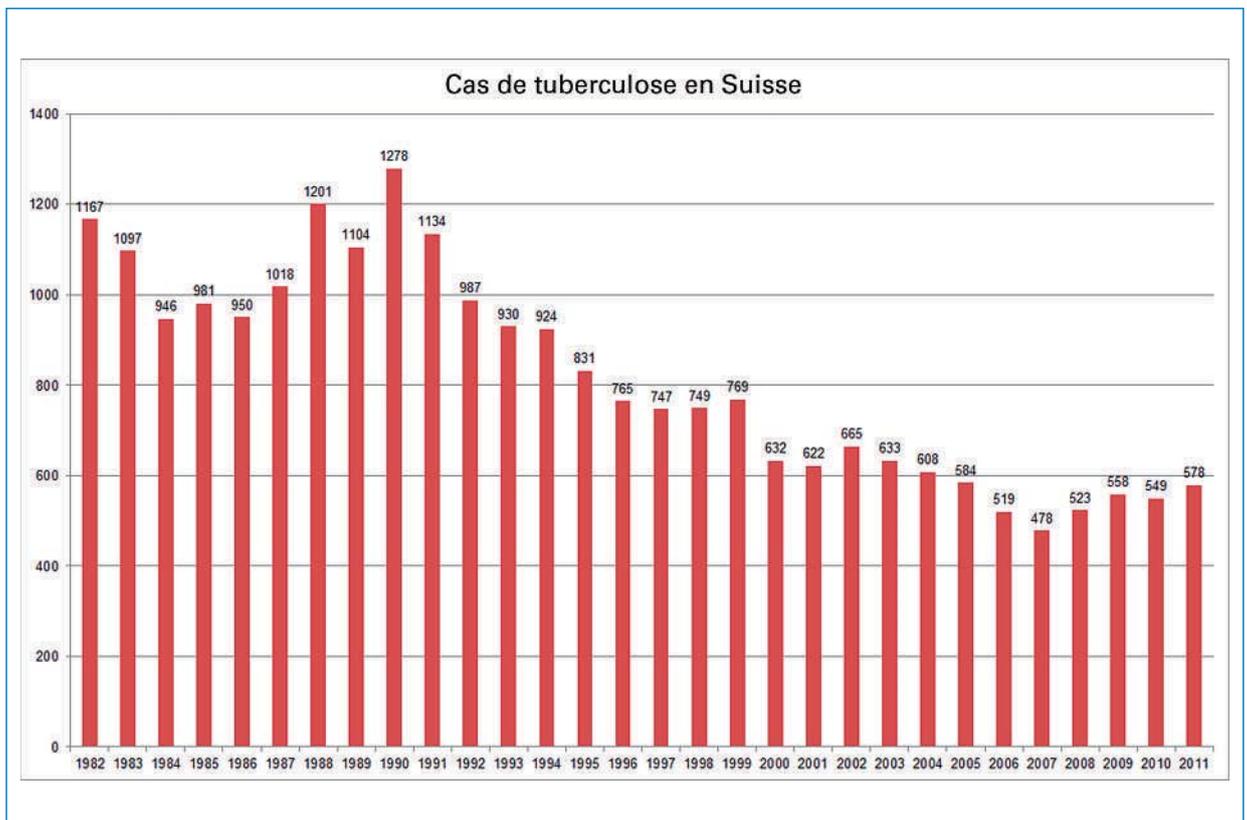


Figure 2
Cas de tuberculose en Suisse.

marché depuis la rifampicine (RMP) en 1968. L'industrie craint les coûts de développement élevés et ne s'attend pas à une opération lucrative, s'agissant d'une maladie qui touche principalement les pays pauvres. Par ailleurs, il est souvent difficile de convaincre les patients de prendre de nombreux comprimés durant 6 mois alors qu'ils se sentent déjà mieux après quelques semaines de traitement.

Les médecins traitants doivent continuellement être formés pour apprendre à reconnaître à un stade précoce cette maladie désormais de plus en plus rare chez nous. Pour lutter contre la TB, une stratégie nationale, des recommandations nationales, ainsi que des centres de compétence tels que des cliniques d'altitude et des ligues pulmonaires sont toujours nécessaires [1, 2]. En effet, après une baisse considérable depuis 1990, nos pays enregistrent à nouveau une augmentation du nombre de cas de TB depuis 3 ans, probablement en raison de changements au niveau de l'immigration (fig. 2). Aux Etats-Unis, il a été déterminé que la proportion de cas de TB caverneuse avancée avait également augmenté, particulièrement là où la TB ne survient plus que rarement et en dehors des groupes à risque, car les médecins ne songent plus à ce diagnostic (tab. 1 [3])!

Des résistances croissantes

Selon les estimations de l'OMS, le nombre de nouveaux cas de TB en 2011 s'élevait à 8,7 millions dans le monde, avec 1,1 million de décès liés à la TB et 0,35 million de décès liés à la TB associée au VIH. Le nombre de cas de résistances à plusieurs des principaux médicaments (INH et RMP) (multidrug-resistant, MDR-TB) est estimé à 650 000. Les cas, quasi-incurables, de multi-résistance sévère, résistant en plus aux quinolones et aux médicaments injectables comme l'amikacine (extensively drug-resistant, XDR-TB) représentent 9% des cas de MDR-TB dans 84 pays, principalement en Europe de l'Est, en Asie centrale et en Estonie (19,7%), Lituanie et Lettonie. Le premier cas de TB devenue résistante à tous les médicaments disponibles à ce jour a été recensé en Italie en 2007; d'autres cas ont été signalés récemment en Inde. Ils sont la conséquence de mauvaises pratiques de prescription lorsque le traitement échoue, avec l'ajout de certains nouveaux médicaments, sans effectuer de tests de résistance au préalable [4].

Un diagnostic plus rapide grâce au génie génétique

Il est essentiel de toujours penser à la TB en cas de:

- toux persistant plus de 3 semaines
- perte de poids
- fièvre inexpliquée ou anomalies radiographiques confuses, particulièrement chez les personnes originaires d'un pays à haut risque
- infection par le VIH
- traitement par inhibiteurs du TNF (étanercept, infliximab, etc.).

La pose du diagnostic, qui existe depuis 130 ans, repose toujours encore sur l'examen microscopique direct de deux (à trois) échantillons de salive séparés, ainsi que la mise en culture des échantillons et sur la réalisation ultérieure de tests de résistance. En cas de suspicion de tuberculose en raison d'une TB déjà traitée par le passé ou de l'origine du patient, la PCR et une analyse génétique permettent aujourd'hui, en l'espace de 2 heures, d'identifier la TB et de tester simultanément la résistance à la RMP (procédure automatisée avec le test Xpert-MTB/RIF, Cepheid, Sunnyvale, Etats-Unis). Par conséquent, il est recommandé de demander cette analyse complémentaire pour chaque mise en évidence directe positive de TB. Depuis peu, dans le cas d'un résultat de microscopie positive, il est même possible de mettre en évidence une XDR-TB en l'espace de 2 à 5 jours grâce aux sondes génétiques pour la résistance aux quinolones (gène *gyr-A*) et aux aminoglycosides (gène *rrs*; génotype MTBDRsl, Hain Lifescience, Nehren, Allemagne) [5].

Un échantillon de salive peut d'ailleurs rester positif à la microscopie et à la sonde génétique pendant plus de 2 mois après un traitement réussi contre la TB. Chez 30% des patients traités, des mycobactéries «mortes», avec plus aucune croissance en cas de mise en culture, persistent durant plusieurs mois [6]. De ce fait, le traitement ne doit pas être modifié ou prolongé.

Contrairement à la régression de la TB, des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) pertinentes sur le plan clinique sont de plus en plus fréquemment diagnostiquées: *M. avium* chez les femmes post-ménopausées présentant des bronchectasies et chez les patients infectés par le VIH, *M. abscessus* ou *M. massiliense* chez les patients atteints de fibrose kystique, *M. malmoense* et *M. kansasii* en cas de maladie du parenchyme pulmonaire préexistante. Les MNT sont omniprésentes, particulièrement dans l'eau du robinet lorsque celle-ci n'est pas suffisamment chauffée et/ou stagne. Une «enquête d'en-

Tableau 1

Facteurs de risque et facteurs prédisposant à la tuberculose.

Situation à risque d'infection tuberculeuse:
Contact étroit (plus de 8 heures) avec des malades contagieux
Conversion au test cutané à la tuberculine (>10 mm) ou premier test sanguin à la tuberculose (IGRA) positif
Provenance d'un pays à haut risque (fig. 2)
Vivre sans abri ou vivre/travailler en institution (prisons)
Enfant en bas âge, durant les 2 premières années de vie
Facteurs prédisposant à la déclaration de la TB (après infection):
VIH/SIDA
TB antérieure et/ou insuffisamment traitée
Traitement par inhibiteurs du TNF
Traitement de longue durée par stéroïdes ou immunosuppresseurs
Diabète, insuffisance rénale, phase post-gastrectomie
Silicose
Tabagisme
IMC faible

Tableau 2

Principaux médicaments contre la tuberculose: mode d'action, posologie, effets indésirables, gènes de résistance.

Principaux médicaments (abréviation, date de mise sur le marché)	Mode d'action	Dose en mg/kg de poids corporel/jour (par intermittence 3x/semaine)	Concentration inhibitrice minimale µg/ml	Taux sérique après 2-4 h µg/ml	Principaux effets indésirables	Interactions	Examens de contrôle	Gènes de résistance
Isoniazide (INH, 1952)	Bactéricide, mécanisme inconnu	5 p.o. (i.v.) max. 300 mg (enfants 10, max. 300) (10 interm. max. 900)	0,025-0,05	0,2-5	Altérations cutanées (2%), fièvre (1%), hépatite (0,3-2,3%), polyneuropathie (0,2%), fréquente élévation des transaminases sans symptômes	Alcool (†) Phénytoïne (†) Cyclosporine (‡)	Transaminases après 10-14 jours, puis tous les mois	katG inhA aphC
Rifampicine (RMP, 1966)	Bactéricide, inhibition de l'ARN-polymérase ADN-dépendante	10 p.o. (i.v.) max. 600 mg (enfants 15, max. 600) (10 interm. max. 600)	0,05-0,8	2-10	Coloration rouge des urines, altérations cutanées (1%), fièvre (0,5%), nausées (1,5%), hépatite, symptômes pseudo-grippaux (avant tout en cas de traitement intermittent), thrombopénie, leucopénie, induction des enzymes hépatiques	Contraceptifs, inhibiteurs de protéase, coumarine, cyclosporine, halopéridol, fluconazole, kétoconazole-méthadone, stéroïdes, thyroxine, vérapamil, théophylline	Transaminases après 10-14 jours, puis tous les mois	rpoB
Pyrazinamide (PZA, 1952)	Bactéricide	25 p.o. max. 2500 mg (enfants 35) (35 interm.)	12	20-60	Douleurs articulaires, hyperuricémie (obligatoire, asymptomatique), hépatite (rare)	-	Transaminases tous les mois	pnCA
Ethambutol (EMB, 1967)	Bactériostatique	15 p.o. (i.v.) (enfants 20) (30 interm.)	>5	2-5	Névrite optique dose-dépendante: 5% à la dose de 25 mg/kg, 1% à la dose de 15 mg/kg, neuropathie périphérique, hyperuricémie	-	Acuité visuelle et vision des couleurs avant le début du traitement, puis tous les mois	embB

tourage» visant à déterminer la source de ces agents pathogènes est dès lors indiquée.

Le traitement demeure long et compliqué

Le schéma thérapeutique, resté inchangé depuis 30 ans – 2 mois de traitement par quatre médicaments, puis 4 mois de traitement supplémentaire par deux médicaments (2 mois sous INH/RMP/PZA/EMB, 4 mois sous INH/RMP) (tab. 2) –, nécessite une excellente adhérence thérapeutique, tant de la part du médecin que du patient. Les points essentiels du traitement sont:

- Information du patient sur la durée du traitement. Les mycobactéries ne se divisant que toutes les 22 heures (et non pas toutes les 20 minutes comme d'autres bactéries), le traitement est 60 fois plus long que pour les autres maladies infectieuses bactériennes.
- Information du patient sur les effets secondaires potentiels: coloration rouge des urines durant le traitement par RMP, nausées, etc.
- Prise des médicaments sous forme de comprimés combinés (RIMSTAR, Rifater, Rifinah) avec le petit déjeuner ou avant le coucher. L'administration est plus sûre encore lorsqu'elle est directement contrôlée par du personnel du cabinet médical, de la pharmacie, d'Aide et soins à domicile ou des ligues pulmonaires (directly observed therapy, DOT).
- Contrôles de laboratoire et cliniques réguliers.

En raison de la perte d'efficacité induite par la RMP, il convient d'augmenter le dosage des contraceptifs oraux ou de les remplacer par d'autres méthodes contraceptives. Une analyse de dépistage du VIH est recommandée pour chaque patient atteint de TB, tout comme il est recommandé de réaliser un test de TB chez les patients infectés par le VIH. Chez les patients tuberculeux infectés par le VIH, l'initiation simultanée d'un traitement anti-rétroviral en cas de numération des CD4 inférieure à 50/cm³ est aujourd'hui incontestable. En cas de taux de CD4 plus élevé, le report du début du traitement anti-VIH de 2 semaines à 2 mois peut permettre d'éviter le redoutable syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, accompagné de fièvre, du gonflement des ganglions lymphatiques et de nouveaux infiltrats pulmonaires [7].

A ce jour, en Suisse, seuls 1-2% des cas de TB sont multi-résistants. Ces cas concernent principalement des immigrants originaires de pays à haute prévalence de MDR-TB et/ou des malades de la TB déjà traités auparavant. Leur traitement doit impérativement être établi avec des pneumologues et des infectiologues expérimentés, car il doit être individuellement ajusté en fonction des résultats des tests de résistance. Le traitement repose sur l'administration de médicaments qui ne sont que rarement utilisés pour la TB (moxifloxacine, amikacine, éthionamide ou prothionamide, cyclosérine, linézolide, clofazimine, etc.) et il peut durer jusqu'à 18 mois.

Hélas, depuis la RMP, aucun nouveau médicament anti-tuberculeux n'a été développé. Les recherches actuelles portent sur dix nouvelles substances, parmi lesquelles

figurent notamment la diarylquinoline (bédaquiline, inhibe l'ATP synthase mycobactérienne) et le délamanide (OPC-67683, inhibe la synthèse de la paroi bactérienne), ainsi que le PA 824 [8]. Des informations spécialisées peuvent à tout moment être obtenues en contactant la hotline gratuite de la ligue pulmonaire Suisse au 0800 388 388, gérée par des pneumologues.

Tuberculose latente: qui doit recevoir un traitement préventif?

Les bactéries tuberculeuses présentent la caractéristique particulière de pouvoir survivre dans l'organisme à l'état latent pendant plusieurs années, voire plusieurs décennies, sous forme de granulomes dans les poumons et dans les ganglions lymphatiques. Les cellules CD4 stabilisent ces granulomes en limitant la multiplication des bactéries tuberculeuses dans les macrophages. En revanche, la maladie peut se déclarer en cas de système immunitaire affaibli par le SIDA (diminution du taux de CD4) ou de traitement par inhibiteurs du TNF. L'espoir de pouvoir empêcher que la maladie ne se déclare grâce à une meilleure vaccination contre la TB des enfants en bas âge ne s'est malheureusement pas concrétisé pour l'instant. Introduit en 1921, le vaccin BCG n'a qu'un effet protecteur insatisfaisant et il est aujourd'hui encore obligatoire dans 22 pays à haute prévalence. De nouveaux vaccins n'en sont qu'aux premiers stades de développement.

Seule la chimiothérapie préventive des personnes infectées par une TB latente, plus efficace durant les 2 premières années suivant

Introduit en 1921, le vaccin BCG n'a qu'un effet protecteur insatisfaisant et il est aujourd'hui encore obligatoire dans 22 pays à haute prévalence

l'infection, permet de réduire considérablement le risque de déclaration de la maladie, qui est d'environ 10% sur la vie entière. Malheureusement, ni le test cutané

à la tuberculine ni les tests sanguins utilisés aujourd'hui pour déterminer la présence d'interféron (Interferon gamma release assays, IGRA, tel que QuantiFERON-TB Gold In-Tube ou T-SPOT.TB) ne peuvent indiquer chez quels patients la maladie va se déclarer. Comme méthode de dépistage, dans le cadre d'une enquête d'entourage par exemple, il est toujours encore recommandé de réaliser en premier lieu le test cutané à la tuberculine puis de confirmer le diagnostic par test IGRA. Les tests IGRA sont indépendants d'une vaccination BCG antérieure, c'est pourquoi ils peuvent permettre d'éviter l'instauration d'une chimiothérapie préventive inutile chez les personnes vaccinées. Un test IGRA ne doit cependant pas être réalisé comme analyse de dépistage générale, mais uniquement dans le cas où un traitement préventif est indiqué après un résultat de test positif et si les personnes concernées acceptent ce traitement.

Il est recommandé aux personnes en contact avec des malades de la TB de par leur profession, au sein d'hôpitaux ou d'autres institutions, d'établir leur statut tuberculinique à la prise de fonction, afin de pouvoir diagnostiquer plus facilement une nouvelle infection d'origine

professionnelle dans le cadre d'enquêtes d'entourage ultérieures. Des contrôles réguliers sont en outre indiqués pour les personnes en contact régulier avec la TB en raison de leur profession et présentant un résultat IGRA négatif à leur prise de fonction [9].

Un traitement préventif est indiqué dans le cadre d'une enquête d'entourage chez les personnes en contact avec des malades de la TB contagieux et dont le résultat IGRA est positif, plus particulièrement chez les enfants et les jeunes adultes jusqu'à 35 ans, ainsi que chez toutes les

Il est recommandé aux personnes en contact avec des malades de la TB de par leur profession, au sein d'hôpitaux ou d'autres institutions, d'établir leur statut tuberculinique à la prise de fonction

personnes infectées par le VIH, chez les patients sous traitement stéroïdien à haute dose et chez les patients sur le point de suivre un traitement par inhibiteurs du TNF

(tab. 1). Le traitement préventif consiste en une prise quotidienne de 300 mg d'INH durant 9 mois.

Aux Etats-Unis, le CDC recommande depuis peu l'administration hebdomadaire d'INH à raison de 15 mg/kg jusqu'à 900 mg maximum et de rifapentine à raison de 300 mg (jusqu'à 14 kg de poids corporel), 600 mg (jusqu'à 32 kg), 750 mg (jusqu'à 50 kg) ou 900 mg au maximum durant 12 semaines sous DOT [9]. Ce schéma thérapeutique n'a pas encore été évalué chez les patients infectés par le VIH. La rifapentine est un dérivé de la rifamycine, tout comme la RMP, avec une longue demi-vie de 13 heures, commercialisée aux Etats-Unis par Sanofi-Aventis sous le nom de Priftin. Elle s'accumule dans les macrophages sur une très longue durée et peut ainsi être administrée une fois par semaine, ce qui allège considérablement le DOT. Les alternatives validées sont un traitement de 3 mois par RMP et INH ou une monothérapie par RMP durant 4 mois.

Recherche de cas ou dépistage?

En Suisse, la TB n'est plus dépistée systématiquement, excepté chez les immigrants originaires de pays à prévalence élevée (plus de 100 cas de maladie/100000 personnes) (fig. 1). Bien que le dépistage permette de réduire la durée de l'infectiosité de près d'un tiers, il a été constaté en Suisse, après la suppression en 2005 des contrôles sanitaires à la frontière visant à dépister la TB, que même dans le cas où la TB est découverte après le passage de la frontière, le nombre de cas de transmission au sein de la population suisse n'est pas plus élevé. C'est pourquoi une enquête d'entourage minutieuse, généralement réalisée par les ligues pulmonaires, reste la principale mesure préventive chez tous les malades de la TB [10]. Chez les enfants en particulier, plus de la moitié des cas sont dus à une transmission de la maladie par un adulte contagieux et, sans traitement, jusqu'à 95% d'entre eux développent la maladie en l'espace d'1 an. Les enfants en bas âge, dont le système immunitaire n'est pas encore mature, sont en outre exposés au risque de dissémination, avec la survenue d'une méningite tuberculeuse. Chez les enfants en bas âge, après

l'exclusion d'une TB active à l'aide d'une bactériologie de la salive (si la production d'un échantillon n'est pas spontanée, elle peut être provoquée au NaCl), des sucs gastriques ou des sécrétions bronchiques, une chimiothérapie préventive est toujours indiquée, même sans mise en évidence préalable de tuberculine. Cette approche assez compliquée en fonction de l'âge est déterminée par un algorithme relatif à l'enquête d'entourage [12].

Malheureusement, la recherche de cas seule et le traitement adéquat de toutes les personnes atteintes de TB ne permettent pas d'éradiquer la maladie. Au cours des nombreux mois s'écoulant généralement entre le début de la maladie et la pose du diagnostic, d'autres personnes sont contaminées. Si ces cas de TB latente ne sont pas traités, de nouveaux cas de déclaration de la maladie surviennent plusieurs années après. Ainsi, dans le meilleur des cas, l'incidence de la TB peut être diminuée de 10% par an. Seule la chimiothérapie préventive de toutes les personnes contaminées pourrait permettre d'atteindre l'objectif d'éradication de la TB, sauf si un vaccin efficace contre la TB était développé d'ici là. Les travaux de recherche menés dans quelques rares centres universitaires en Suisse dans le domaine de la TB sont encouragés par le Swiss TB-Award décerné chaque année, mais ils ont néanmoins besoin de soutien complémentaire urgent [13]. En effet, 15 ans après le décryptage du génome de l'agent pathogène de la TB, celui-ci demeure toujours vaincu [14].

Remerciements

Un grand merci au Dr Alexander Turk, médecin chef du service de pneumologie, Zürcher Höhenklinik Wald, et au Dr Max Salfinger, directeur, Mycobacteriology Laboratory, National Jewish Health, Denver, Etats-Unis, pour leur révision du présent article.

Correspondance:

Dr Otto Brändli
Hömelstrasse 15
CH-8636 Wald
[Braendli\[at\]swisslung.org](mailto:braendli[at]swisslung.org)

Références

- 1 Ligue pulmonaire suisse, Office fédéral de la santé publique. Manuel de la tuberculose, Berne 2012 http://www.tbinfo.ch/uploads/media/Handbuch_Tuberkulose_2012_fr.pdf ou version courte http://www.tbinfo.ch/uploads/media/A5_Kurzversion_HB_TB_fr_neu.pdf.
- 2 Office fédéral de la santé publique. Stratégie nationale de lutte contre la tuberculose 2012-2017.
- 3 Wallace RM, Kammerer JS, Iademarco MF, et al: Increasing Proportions of Advanced Pulmonary Tuberculosis Reported in the United States. Are Delays in Diagnosis on the Rise? *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:1016-22.
- 4 Udawadia Z F. MDR, XDR, TDR tuberculosis: ominous progression. *Thorax*. 2012;67:286-88.
- 5 Banard M, Warren R, van Pittius NG, et al. Genotype MTBDRsl Line Probe Assay shortens time to diagnosis of XDR in a high-throughput diagnostic laboratory. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:1298-305.
- 6 Van der Kuyp F, Mahan CS. Prolonged positivity of sputum smears with negative cultures during treatment for pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:1663-7.
- 7 Karim SSA, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365:1492-501.
- 8 Diacon AH, Dawson R, von Groote F, et al: 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide and moxifloxacin combinations. *Lancet*. 2012;380:986-93.
- 9 SUVA: Tuberculose am Arbeitsplatz. Luzern Mai 2010.
- 10 CDC Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for use of an Isoniazid- Rifampentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR*. 2011;60:1650-3.
- 11 Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010;36:925-49.
- 12 Ligue pulmonaire suisse. Algorithme enquête d'entourage. Berne 2012. http://www.tbinfo.ch/uploads/media/Algorithme_EE_2011_01.pdf
- 13 Swiss TB Award, Fondation Suisse pour la Recherche sur la Tuberculose. www.swisstb.org/award.html.
- 14 Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T: Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*. 1998;393:537-44.