

de la flambée épidémique est à ce titre éclairante quant aux moyens et actions à mettre en œuvre pour limiter la diffusion de la tuberculose au sein des populations les plus exposées [14]. L'accès à l'information et au système de soins (dépistage, traitement, accompagnement et suivi) de ces populations doit être amélioré, comme cela a été souligné dans des recommandations européennes sur le contrôle de la tuberculose dans les pays à faible incidence [15].

Il convient que le système de surveillance soit à même de fournir des informations valides pour la mise en place, le pilotage et l'évaluation des mesures de lutte anti-tuberculeuse, afin d'adapter au mieux les moyens disponibles à la situation épidémiologique locale et aux besoins des populations les plus exposées. C'est dans cette optique que des modifications de la surveillance ont été apportées en 2007, avec la mise en place de la déclaration obligatoire des issues de traitement et la modification de la fiche de déclaration initiale. Les informations sur les issues de traitement permettront de définir les groupes de populations qui sont à risque d'interrompre leur traitement pour leur proposer des mesures d'accompagnement et de suivi adaptées. Les nouvelles données de surveillance permettront également d'identifier les cas selon leur appartenance aux groupes soumis à la recommandation vaccinale, et contribueront ainsi à l'évaluation de la nouvelle politique vaccinale mise en place. Pour cela, de nouveaux outils d'évaluation de la couverture vaccinale seront mis en place. Ils devront, tout particulièrement, permettre de suivre cette couverture chez les enfants à risque élevé de tuberculose pour lesquels la vaccination est fortement recommandée. Les certificats de santé du 9^{ème} et du 24^{ème} mois vont être modifiés en ce sens. Cependant, plusieurs années seront nécessaires avant que ces nouvelles données soient disponibles. Dans l'intervalle, des enquêtes par sondage

après des principaux vaccinoteurs (médecins généralistes, pédiatres et médecins de PMI) seront effectuées périodiquement.

Si les données 2006 montrent une amélioration de la qualité des données recueillies, (notamment sur les résultats de culture), il est indispensable de continuer à sensibiliser l'ensemble des acteurs à l'intérêt de la déclaration obligatoire et de développer les outils de rétro-information pertinents garantissant la diffusion des informations auprès des partenaires de la lutte antituberculeuse. Il convient également d'être en mesure d'évaluer le système de manière plus réactive pour mieux caractériser les modifications de l'épidémiologie de la maladie. La surveillance doit contribuer à l'évaluation des politiques publiques mises en place et son amélioration est donc l'un des enjeux de la lutte antituberculeuse pour les années à venir.

Déclaration obligatoire de la tuberculose pour l'année 2006

Les données actualisées sont disponibles sur le site internet de l'Institut de veille sanitaire : www.invs.sante.fr/surveillance/tuberculose

Remerciements

A l'ensemble des cliniciens et biologistes déclarants ainsi qu'aux personnels des Ddass, des Conseils généraux et des Centres de lutte antituberculeuse pour leur contribution au recueil de données, ainsi qu'à Daniel Lévy-Bruhl pour sa contribution à la discussion.

Références

[1] Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2005. *Bull Epidemiol Hebd.* 2007; (11):85-9.
[2] Berger P, Saadjian M, Gevaudan MJ, Drancourt M. Épidémiologie de la tuberculose documentée à Marseille, 1998-200. *Bull Epidemiol Hebd.* 2003; (35):167-8.
[3] Che D, Cailhol J, Campese C, Decludt B. Épidémiologie de la tuberculose en Ile-de-France en 2001. *Rev Mal Respir.* 2004; 21:272-8.

[4] Loi 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique. (2004).

[5] Loi 2004-809 du 13 août 2004 relative aux libertés et aux responsabilités locales. (2004).

[6] Arrêté du 3 février 2006 portant création du Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose. (2006).

[7] Circulaire n° DGS/R11/2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et adolescents. (2007).

[8] Brousse C, de la Rochère B, Massé E. Hébergement et distribution de repas chauds. Le cas des sans-domicile. *Insee Première.* 2002; (823):1-4.

[9] Cailhol J, Che D, Jarlier V, Decludt B, Robert J. Incidence of tuberculous meningitis in France, 2000: a capture-recapture analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 Jul; 9(7):803-8.

[10] Allenbach D, Montagnier B, Souche A, Valier N, Weill A, Chinaud F, et al. La population traitée par médicaments antituberculeux en 2003 : les données du régime général de l'Assurance maladie. *Rev Med Ass Mal.* 2005; 35(4):223-32.

[11] EuroTB, National coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2005. Saint-Maurice: InVS, 2007.

[12] Mission d'information sur la pauvreté et l'exclusion sociale en Ile-de-France. Pauvreté et précarité en Ile-de-France en 2003. http://www.idf.pref.gouv.fr/mipes/documents/document_pauvrete_prekarite_fevrier05.pdf, consulté le 24 janvier 2007.

[13] Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose. Programme de lutte contre la tuberculose en France 2007-2009. www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/tuberculose/prog_tuberculose_2007_20_09.pdf, consulté le 24 janvier 2007.

[14] Coker R. Lessons from New York's tuberculosis epidemic. Tuberculosis is a political as much as a medical problem and so are the solutions. *BMJ.* 1998; 317(7159):616.

[15] Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J.* 2002; 19(4):765-75.

Les nouveaux antituberculeux

Nicolas Veziris (veziris@chups.jussieu.fr)^{1,2}, Vincent Jarlier^{1,2}

1 / Bactériologie-hygiène, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France 2 / Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, Paris, France

Résumé / Abstract

Le traitement antituberculeux actuel n'est pas satisfaisant du fait de sa longueur (six mois), de sa complexité (quatre médicaments) et de son inefficacité sur les souches multirésistantes. Or, après plus de 40 ans sans aucune nouvelle molécule, de nombreux nouveaux antituberculeux sont en développement. Certains sont des dérivés de familles déjà connues, comme les fluoroquinolones et les rifamycines, d'autres appartiennent à de nouvelles familles, comme les diarylquinolines. Ces molécules permettent d'envisager une simplification du traitement de la tuberculose à bacilles sensibles (durée totale plus courte, administration hebdomadaire des médicaments). De plus les nouvelles classes d'antituberculeux peuvent également avoir une activité sur les bacilles multi- et ultrarésistants.

Mots clés / Key words

Médicaments antituberculeux / Anti-tuberculosis drugs

The new anti-tuberculosis drugs

The current treatment of tuberculosis is not satisfactory because of its length (six months), its complexity (four drugs) and its ineffectiveness on multidrug resistant strains. But after more than 40 years without any new molecule, many drugs are under development. Some are derivatives of families already known as fluoroquinolones and rifamycines, others belong to new families such as diarylquinolines. These molecules open the track for a simplification of treatment of drug sensitive tuberculosis (shortening total length of treatment, weekly administration of drugs). In addition, the new families of antituberculosis drugs may also have an activity on multidrug resistant and extensively drug resistant bacilli.

Introduction

Le schéma thérapeutique actuel de la tuberculose recommandé par l'OMS (deux mois de quadrithérapie isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide, suivis de quatre mois de bithérapie isoniazide, rifampicine), permet en théorie de guérir 95 % des malades tuberculeux. Pourtant, on compte dans le monde encore deux millions de morts par an dus à cette maladie. En effet, l'efficacité du traitement antituberculeux sur le terrain est réduite du fait de sa complexité (quatre antibiotiques), sa durée (six mois) et son inefficacité sur les souches multirésistantes (400 000 nouveaux cas tous les ans dans le monde) [1].

De nouveaux antituberculeux sont donc nécessaires. Le nouvel antituberculeux « idéal » devrait permettre de simplifier le traitement grâce à : 1) un profil pharmacocinétique permettant une prise intermittente (une fois par semaine), ce qui faciliterait l'organisation du traitement ; 2) une activité accrue permettant de raccourcir la durée totale du traitement ; 3) une efficacité sur les souches multirésistantes.

Alors que le dernier antituberculeux majeur, la rifampicine, a été découvert il y a 40 ans [2], nous avons vu apparaître depuis quelques années plusieurs molécules antituberculeuses très prometteuses de par leur mécanisme d'action, leur activité *in vitro* ou leurs propriétés pharmacocinétiques.

Nous allons passer en revue ces nouveaux antituberculeux en abordant d'abord ceux qui sont déjà commercialisés, puis ceux en développement, des plus avancés jusqu'à ceux qui n'en sont encore qu'au début de leur développement.

Rifamycines

La rifapentine est une rifamycine qui partage le même mécanisme d'action que la rifampicine, c'est-à-dire l'inhibition de l'ARN polymérase qui conduit à la mort cellulaire. Elle a un profil pharmacocinétique très différent du fait d'une demi-vie bien plus longue que la rifampicine : 15 heures au lieu de deux [2]. C'est sur cette caractéristique que se basent des essais cliniques de traitements administrés une seule fois par semaine. Deux essais ont permis d'étudier en particulier l'efficacité d'un traitement comportant rifapentine et isoniazide administré une fois par semaine pendant la phase de continuation. Malheureusement, ces deux études ont montré que chez les patients les plus bacillaires et les plus immunodéprimés un tel traitement pouvait conduire à la sélection de bacilles résistants aux rifamycines [3-5]. Cette sélection est probablement rendue possible par la demi-vie beaucoup plus courte de l'isoniazide, qui entraîne de fait une monothérapie effective par rifapentine pendant plus de la moitié de la semaine [6].

Il faut donc, pour pouvoir utiliser la rifapentine, trouver un antibiotique compagnon qui ait une demi-vie équivalente [7] ou l'utiliser dans des conditions à faible risque de sélection de mutants résistants, comme l'infection tuberculeuse latente [8]. L'autre piste de développement des rifamycines est une augmentation de la posologie quotidienne administrée. Il a en effet été montré avec la rifampicine et avec la rifapentine que leur activité bactéricide était accrue si on augmentait la posologie

[9]. Il reste maintenant à évaluer la tolérance de ces posologies accrues à long terme.

La rifapentine a obtenu aux États-Unis l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement hebdomadaire de la tuberculose durant la phase de continuation, à condition que les cultures soient négatives à l'issue des deux premiers mois.

Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques inhibant l'ADN gyrase, qui est une enzyme impliquée dans la topologie de l'ADN. L'activité antituberculeuse des fluoroquinolones a été mise en évidence dès le début des années 1980. L'ofloxacine, administrée en quasi-monothérapie chez des malades infectés par des bacilles résistants aux antituberculeux classiques, a permis la diminution de la population bacillaire et la sélection de mutants résistants, preuve d'une activité bactéricide [10]. Les fluoroquinolones sont devenus des antibiotiques essentiels pour le traitement des tuberculoses à bacilles multirésistants et plusieurs études ont montré que leur utilisation intégrée à des combinaisons de plusieurs antibiotiques constituait, dans ces situations, un facteur de bon pronostic et permettait d'obtenir des guérisons dans 51 à 77 % des cas [11]. Les tuberculoses multirésistantes, qui sont de plus résistantes aux fluoroquinolones, sont quasiment impossibles à traiter [12], ce qui souligne *a contrario* l'importance des fluoroquinolones. S'agissant de la tuberculose à bacilles sensibles, un essai thérapeutique avait montré que la quadrithérapie isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et ofloxacine administrée pendant trois mois, suivie d'une bithérapie d'isoniazide et rifampicine durant un mois (quatre mois au total) n'entraînait que 4 % de rechutes [13]. Malheureusement, dans cet essai, il n'y avait pas de bras témoin.

Avec l'arrivée d'une nouvelle génération de fluoroquinolones, les 8-méthoxy fluoroquinolones, qui ont des concentrations minimales inhibitrices sur *M. tuberculosis* plus basses que l'ofloxacine, il est devenu envisageable d'inclure ces molécules dans le traitement de la tuberculose à bacilles sensibles afin d'en augmenter l'activité et de pouvoir ainsi réduire la durée du traitement. Parmi les 8-méthoxy fluoroquinolones, deux sont particulièrement prometteuses : la moxifloxacine et la gatifloxacine. Des données obtenues chez la souris ont en effet suggéré la possibilité de réduire la durée du traitement de 6 à 4 mois grâce au remplacement de l'isoniazide par la moxifloxacine [14]. Chez l'homme, ces 8-méthoxy fluoroquinolones ont une activité bactéricide durant la première semaine (« *early bactericidal activity* ») proche de celle de l'isoniazide [15]. Des essais pour évaluer chez l'homme la possibilité de réduire la durée du traitement grâce à ces molécules sont en cours. Les premiers résultats (cultures après deux mois de traitement) sont un peu contradictoires et semblent indiquer que les fluoroquinolones utilisées augmentent effectivement l'activité du traitement, mais qu'il n'est pas certain que cela permette une réduction significative de la durée totale du traitement [16]. Des essais complémentaires ont commencé pour répondre à cette question. Parce que ces essais reposent sur le dénombrement des rechutes deux ans après la fin

du traitement, les résultats n'en seront pas disponibles avant plusieurs années.

Oxazolidinones

Cette nouvelle famille d'antibiotiques agit en inhibant la synthèse protéique. Une molécule de cette famille, le linézolide, a été essentiellement développée pour son action anti-staphylococcique. La concentration minimale inhibitrice du linézolide sur *M. tuberculosis* est de 0,5 mg/l [17]. Sachant que la concentration sérique au pic après une prise de 600 mg est d'environ 18 mg/l, le linézolide pourrait avoir une activité antituberculeuse chez l'homme comme démontré dans le modèle murin [18,19].

Chez l'homme, le linézolide a été inclus dans des régimes thérapeutiques de dernier recours chez des patients infectés par des souches multirésistantes et a contribué à la guérison. Cet antibiotique a beaucoup d'effets secondaires graves (myélosuppression, neuropathie, névrite optique, acidose lactique) qui vont probablement limiter son utilisation aux tuberculoses les plus sévères, à savoir les formes ultrarésistantes [20]. D'autres dérivés de cette famille en développement, comme le DA-7867, ont une activité antituberculeuse supérieure à celle du linézolide [21].

Diarylquinolines

Les diarylquinolines constituent une nouvelle famille d'antituberculeux au mécanisme d'action original : l'inhibition de l'ATP synthase [22]. Le R207910 (ou TMC207) est à ce jour la molécule la plus active de cette famille. Sa concentration minimale inhibitrice sur *M. tuberculosis* est basse (0,06 mg/l), proche de celle de l'isoniazide. Du fait de son mécanisme d'action nouveau, il n'y a pas de résistance croisée entre le R207910 et les autres antituberculeux. Le R207910 garde donc toute son activité sur les souches de *M. tuberculosis* résistantes aux antituberculeux, qu'elles soient multi- ou ultrarésistantes. L'évaluation de l'activité du R207910 *in vivo* dans le modèle murin a montré que lorsqu'il est utilisé seul, il est aussi actif que l'association des trois molécules du traitement standard (isoniazide, rifampicine et pyrazinamide). Lorsqu'il est ajouté à ces antituberculeux de première ligne, le R207910 permet de réduire la durée du traitement de la tuberculose murine de six à quatre mois [23]. Lorsqu'il est administré une fois par semaine, le R207910, qui a une demi-vie longue, a une activité bactéricide supérieure à celle de la rifapentine [24]. Le premier essai chez l'homme a montré qu'utilisé seul pendant une semaine, le R207910 avait une activité inférieure à celle de l'isoniazide [25]. Ce résultat est dû à la longue demi-vie du R207910 qui fait que son activité ne devient complète qu'au-delà de la première semaine de traitement. Un essai thérapeutique en cours en Afrique du Sud évalue l'apport du R207910 au traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants.

Nitroimidazolés

Deux molécules de cette famille ont une activité antituberculeuse significative : le PA-824 et l'OPC 67683 [26,27]. Le PA-824, le plus anciennement décrit, ne semble pas pouvoir améliorer l'activité du traitement de la tuberculose à bacilles sensibles.

En revanche, l'OPC 67683 est très actif *in vitro* et semble pouvoir raccourcir la durée du traitement *in vivo*. Une première évaluation chez l'homme n'a pas montré de supériorité de l'OPC 67683 par rapport à l'isoniazide. Un essai dans la tuberculose multirésistante est prévu.

Conclusion

Hormis les molécules présentées dans cette courte revue, il existe de nombreuses molécules en développement pour lesquelles des mises aux points ont été récemment publiées. Parmi elles, certaines appartiennent à des familles existantes (phénothiazines, bêta-lactamines, SQ109 dérivé de l'éthambutol...), d'autres font partie de familles entièrement nouvelles (pyrrole, nouveaux inhibiteurs de la synthèse de la paroi...) [28,29].

Au total, il apparaît qu'après 40 ans sans nouveaux antituberculeux, de nombreuses molécules sont en développement dont certaines déjà en phase 3. Néanmoins, la longueur des essais thérapeutiques dans la tuberculose fait que des modifications du traitement standard, si elles se justifient, n'interviendront pas avant plusieurs années.

Références

[1] Zignol M, Hossaini MS, Wright A, Weezenbeek CL, Nunn P, Watt CJ, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis*. 2006; 194(4):479-85.

[2] Vernon A. Rifamycin antibiotics, with a focus on newer agents. in : Tuberculosis, WN Rom and SM Garay, Eds, 2004, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; pp.759-72.

[3] Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman W, Cantazaro A, Chaisson R, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002; 360(9332):528-34.

[4] Tam CM, Chan SL, Kam KM, Goodall RL, Mitchison DA. Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of a 6-month regimen. Final report at 5 years: prognostic value of various measures. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002; 6(1):3-10.

[5] Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-

related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Tuberculosis Trials Consortium. Lancet*. 1999; 353(9167):1843-7.

[6] Weiner M, Burman W, Vernon A, Benator D, Peloquin CA, Khan A, et al. Low isoniazid concentrations and outcome of tuberculosis treatment with once-weekly isoniazid and rifapentine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(10):1341-7.

[7] Veziris N, Lounis N, Chauffour A, Truffot-Pernot C, Jarlier V. Efficient intermittent rifapentine-moxifloxacin-containing short-course regimen for treatment of tuberculosis in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(10): 4015-9.

[8] Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Barnes GL, Faulhaber JC, Coberly JS, et al. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(8):922-6.

[9] Diacon AH, Patientia RF, Venter A, van Helden PD, Smith PJ, McIlleron H, et al. Early bactericidal activity of high-dose rifampin in patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(8):2994-6.

[10] Tsukamura M, Nakamura E, Yoshii S, Amano H. Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280) on pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131(3):352-6.

[11] Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh ML, Goble M, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(10):1103-9.

[12] Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Laloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006; 368(9547):1575-80.

[13] Tuberculosis Research Centre (Indian Council of Medical Research), Chennai. Shortening short course chemotherapy: a randomised clinical trial for treatment of smear positive pulmonary tuberculosis with regimens using ofloxacin in the intensive phase. *Indian J Tuberculosis*. 2002; 49:27-38.

[14] Nuernberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, O'Brien RJ, Vernon AN, Chaisson RE, et al. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(3):421-6.

[15] Gosling RD, Uiso LO, Sam NE, Bongard E, Kanduma EG, Nyindo M, et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(11):1342-5.

[16] Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, Muzanye G, Engle M, Mosher AW, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. 174(3):p.331-8.

[17] Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Perez-Fernandez Turegano C, Garcia De Viedma D, Diaz-Infantes M, Marin-Arriola M, et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47(1):416-7.

[18] Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45(6):1843-6.

[19] Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43(5):1189-91.

[20] Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, Pérez-Eliás MJ, Cobo J, Tato M, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56(1):180-5.

[21] Vera-Cabrera L, Castro-Garza J, Rendon A, Ocampo-Candiani J, Welsh O, Choi SH, et al. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates to garenoxacin and DA-7867. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(10): 4351-3.

[22] Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Göhlmann HW, Neefs JM, Winkler H, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2005; 307(5707):223-7.

[23] Veziris N, et al. R207910 containing regimens display high sterilizing activity in the murine model of tuberculosis. in: 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007, Chicago.

[24] Veziris N, et al. R207910 is very active when administered once-a-week in murine tuberculosis. in: 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, Washington DC.

[25] Mc Neeley, DF. Update on TMC207: Recent advances in development. in: 37th Union World Conference on Lung Health, 2006, Paris.

[26] Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, Sherman DR, Arain TM, Langhorne MH, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*. 2000; 405(6789):962-6.

[27] Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazoaxazole derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. *PLoS Med*. 2006; 3(11):e466.

[28] Spigelman, MK. New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline. *J Infect Dis*. 2007; 196 Suppl 1:S28-34.

[29] Ballell L, Field RA, Duncan K, Young RJ. New small-molecule synthetic antimycobacterials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(6):2153-63.

Une enquête autour d'un cas de tuberculose contagieuse en milieu scolaire

François Blanc-Jouvan (f.blanc-jouvang@cg38.fr)¹, Brigitte Lalonde¹, Ariane Luneau¹, Marie Angèle Sparano², Michèle Fayard², Simone Boussoles², Sylvie Belle-Mery³, Patrick Benoît⁴, Françoise Larcher¹, Christian Briand¹, François-Paul Debionne⁵, Marie-Reine Mallaret⁶, Marie-Françoise Girard-Blanc¹

1 / Centre de lutte antituberculeuse, Conseil général de l'Isère, Grenoble, France 2 / Service de santé scolaire, Grenoble, France 3 / Service promotion de la santé des élèves de l'Inspection académique de l'Isère, Grenoble, France 4 / Ddass de l'Isère, Grenoble, France 5 / Santé publique et environnementale, Grenoble, France 6 / Unité d'hygiène hospitalière, CHU de Grenoble, France

Résumé / Abstract

Introduction – La découverte d'une tuberculose contagieuse dans une collectivité conduit à la réalisation d'une enquête qui peut parfois, par le nombre de personnes à informer et de cas contact à investiguer, nécessiter la constitution d'une cellule de crise et d'un groupe de travail élargi.

Matériel et méthode – Un cas de tuberculose laryngée a été mis en évidence chez une personne travaillant dans deux écoles, et en contact régulier avec plus de 200 enfants et 45 adultes. Après une information aux parents des enfants et aux adultes exposés, les bilans (intradermoréaction et radiographie pulmonaire) ont été réalisés en juin 2007 et septembre 2007.

Résultats – 194 des 208 enfants ainsi que 30 des 45 adultes devant bénéficier d'un dépistage ont bénéficié d'un bilan complet. Peu d'infections tuberculeuses latentes (11 enfants et 1 adulte) et aucun cas de tuberculose maladie n'ont été mis en évidence.

Discussion-Conclusion – La liste des personnes en contact avec le cas a vraisemblablement été trop large, mais il a semblé difficile d'être plus

Investigation about a case of contagious tuberculosis in a school

Introduction – A case of contagious tuberculosis in a specific population requires to be investigated and a specific crisis unit, with an extended working group, needs sometimes to be created due to the high number of persons to inform and contact cases.

Material and method – A case of laryngeal tuberculosis was found in a person working in two schools, interacting with more than 200 children and 45 adults. Information was reported to the concerned parents and adults, and tuberculin skin test and chest radiography were conducted in June and September 2007.

Results – 194 of the 208 children and 30 of the 45 listed adults had complete investigation results. Only 11 children and 1 adult were found to be infected, but there was no case of tuberculosis.