



Thèse

2009

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Contrôle d'entourage de patients tuberculeux : étude rétrospective de dix ans d'activité du Centre antituberculeux, Service de pneumologie, Genève

Langenskiöld, Elisabeth Maria

How to cite

LANGENSKIÖLD, Elisabeth Maria. Contrôle d'entourage de patients tuberculeux : étude rétrospective de dix ans d'activité du Centre antituberculeux, Service de pneumologie, Genève. Doctoral Thesis, 2009. doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:1343](https://archive-ouverte.unige.ch/unige:1343)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:1343>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:1343](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:1343)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Section de médecine clinique

Département de Médecine Interne

Service de Pneumologie

Thèse préparée sous la direction du Dr Jean-Paul JANSSENS, C.C.

CONTRÔLE D'ENTOURAGE DE PATIENTS TUBERCULEUX: ETUDE RETROSPECTIVE DE
DIX ANS D'ACTIVITE DU CENTRE ANTITUBERCULEUX, SERVICE DE PNEUMOLOGIE,
GENÈVE

THESE

Présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Elisabeth Maria Langenskiöld

de

Collonge-Bellerive (GE)

Thèse n°10570

Genève

2009



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Madame Elisabeth Maria LANGENSKIÖLD

originaire de Collonge-Bellerive (GE)

Intitulée :

**CONTROLE D'ENTOURAGE DE PATIENTS TUBERCULEUX :
ETUDE RETROSPECTIVE DE DIX ANS D'ACTIVITE DU CENTRE
ANTITUBERCULEUX, SERVICE DE PNEUMOLOGIE, GENEVE**

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Thierry ROCHAT, professeur ordinaire au Département de médecine interne, et de Monsieur Jean-Paul JANSSENS, chargé de cours au Département de médecine interne, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 5 février 2009

Thèse n° **10570**


Jean-Louis Carpentier
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

RESUME

La recherche de personnes ayant une infection tuberculeuse active ou latente dans l'entourage d'un patient atteint de tuberculose contagieuse fait partie des stratégies reconnues de contrôle de la tuberculose au niveau de la communauté.

Ce travail a pour but d'analyser rétrospectivement le rendement des enquêtes d'entourage réalisées à Genève sur une période de 10 ans, d'après une base de données centralisée au Centre Anti-Tuberculeux (CAT), consultation ambulatoire du Service de Pneumologie (Hôpital Cantonal Universitaire, Genève) : sur 3582 sujets examinés, 8 (0.2%) avaient une tuberculose active et 996 (28%) une infection latente. Nous avons revu les dossiers de 705 patients identifiés comme porteurs d'une infection latente et suivis au CAT : un traitement pour infection latente était indiqué chez 571 d'entre elles ; 40% (n=227) l'ont soit refusé soit interrompu ; 7% des sujets traités (n=32) ont dû l'interrompre à cause d'un effet secondaire. Le traitement a été mené à terme chez 312 sujets, soit 67% des sujets ayant débuté le traitement, et 55% des sujets chez lesquels le traitement était indiqué.

Le rendement du contrôle d'entourage dans une zone à faible incidence pour la tuberculose est donc faible pour ce qui est de la détection de cas de tuberculose active ; l'acceptance et l'observance au traitement pour infection latente sont modestes, bien que comparables aux données de la littérature, et doivent être améliorés pour que le traitement de l'infection latente participe efficacement à la baisse de l'incidence de la tuberculose dans notre pays.

TABLE DES MATIERES

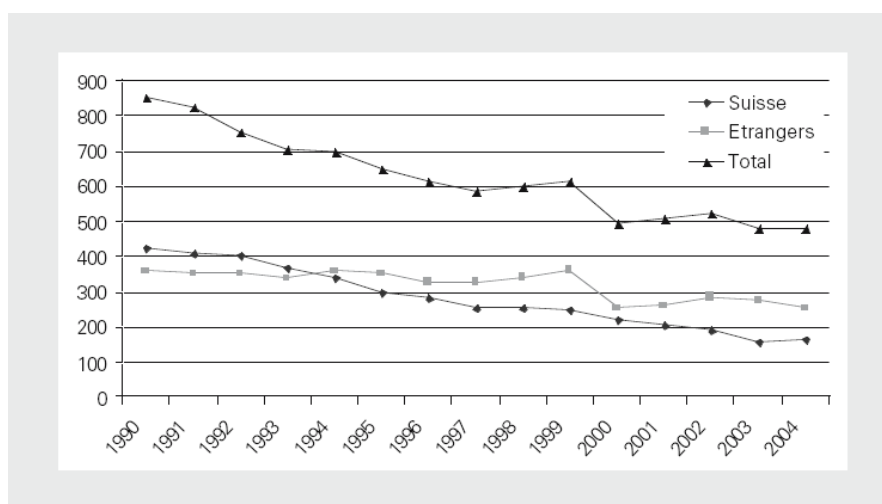
I.	INTRODUCTION.....	5
	• Epidémiologie de la tuberculose.....	5
	• Transmission et infection.....	5
	• Stratégies de contrôle.....	6
	• Diagnostic et traitement de l'infection latente.....	7
	• Enquête d'entourage.....	8
	• Intérêt de l'étude.....	8
II.	PUBLICATION.....	10
III.	DISCUSSION.....	18
IV.	REFERENCES.....	20

I. INTRODUCTION

Epidémiologie de la tuberculose

Au cours du XX^e siècle, l'incidence de la tuberculose a considérablement régressé dans les pays dits « industrialisés ». En Suisse, le nombre de cas déclarés à l'Office Fédéral de la Santé Publique en 2004 était de 593, soit 8 cas pour 10^5 habitants/an, contre 12.7 cas pour 10^5 habitants/an en 1990 et quelque 200 cas pour 10^5 habitants/an en 1900 [1]. Comme l'illustre la figure 1, la proportion de patients autochtones touchés par la maladie ne cesse de décroître, et depuis 1994, la majorité des nouveaux cas de tuberculose implique des étrangers domiciliés en Suisse (en 2004 : 64% ; incidence : $14/10^5$), avec un contingent important dans le secteur de l'asile (24% des cas recensés entre 2001 et 2004, incidence : $330/10^5$) [1]. À Genève, l'incidence de la tuberculose est 2,5 fois plus élevée que la moyenne suisse (soit $20/10^5$ habitants), probablement en raison de la plus haute proportion de sujets d'origine étrangère dans notre canton (45%). Quatre-vingt pourcent des cas de tuberculose à Genève touchent des étrangers.

Figure 1 Déclarations annuelles des cas de TB confirmés par culture de 1990 à 2004



La tuberculose en Suisse de 2001-2004. Bull OFSP 2006 (22) :428-33

Transmission et infection

La tuberculose est causée par un microorganisme aérobie à croissance lente de la famille des mycobactéries. Elle est transmise par l'intermédiaire d'aérosols de gouttelettes de sécrétions bronchiques provenant d'un sujet malade. Le risque de contamination dépend de facteurs liés :

- au malade (frottis microscopique direct des expectorations positif pour des bacilles alcool-acido-résistants, virulence du microorganisme),
- au sujet exposé (susceptibilité individuelle, immuno-suppression, conditions d'hygiène) et

- à l'environnement qu'ils partagent (ventilation du lieu, durée et type d'exposition)[2,3].

Si la plupart des transmissions se font suite à un contact prolongé, (personnes vivant sous le même toit par ex.), il est possible que l'infection ait lieu après un contact de quelques jours [4] voire même de quelques heures [5].

La tuberculose est caractérisée par une réaction immunitaire de type hypersensibilité retardée (type IV), à médiation cellulaire. Lors de la primo-infection, les macrophages alvéolaires phagocytent les mycobactéries; les cellules dendritiques capturent les antigènes des mycobactéries et, dans le ganglion lymphatique, expriment les complexes majeurs d'histocompatibilité, des molécules de co-stimulation et les interleukines. Ceci stimule les lymphocytes T naïfs (CD4, CD8) à devenir des cellules mémoires, qui sont la composante centrale de l'immunité acquise. Via des chemokines, dont l'IFN γ , l'IL2 et le TNF, ils attirent les macrophages infectés et stimulent leurs fonctions bactéricides. Ces différentes cellules s'organisent en granulomes autour des mycobactéries. L'immunité humorale joue un rôle secondaire, par opsonisation et amélioration de la phagocytose par les macrophages [6]. Cette réaction immunitaire est à la base des tests diagnostiques cutanés et sanguins [7,8]. La probabilité de progression d'une infection latente en maladie tuberculeuse active – et donc potentiellement contagieuse - chez un sujet immuno-compétent, est estimée à $\approx 10\%$: 5% dans les 2 ans qui suivent l'infection, et 5% durant le reste de la vie. Le risque est maximal au cours des premiers mois qui suivent la primo-infection. Ce risque dépend aussi de l'âge, des défenses immunitaires, et de la présence de co-morbidités telles que silicose, insuffisance rénale chronique ou diabète [2,9]. La présence d'une infection HIV notamment peut augmenter le risque de développer la maladie d'un facteur 10 [10]. Les données actuelles d'analyses moléculaires suggèrent qu'au-delà de 10 ans après l'infection, les risques de réactivation sont proches de zéro et que les réinfections sont plus fréquentes qu'on ne le croyait [11].

Stratégies de contrôle

Dans les pays à faible incidence comme la Suisse, la recherche systématique de cas actifs de tuberculose dans la population générale n'est pas indiquée, la prévalence étant trop faible. Les stratégies de base pour le contrôle de la tuberculose sont :

- assurer une identification précoce des cas contagieux et un traitement approprié et supervisé
- effectuer un dépistage de l'infection latente dans les groupes à risque (immigrés provenant de zones à forte incidence, personnes infectées par le VIH, personnes institutionnalisées, proches d'un malade, personnel médical, travailleurs sociaux)
- diminuer la prévalence de l'infection latente en traitant les infections latentes dans ces groupes spécifiques [12-14].

Diagnostic et traitement de l'infection tuberculeuse latente

Le test de Mantoux (2 unités de tuberculine RT23 intradermique) est encore à la base du diagnostic d'infection tuberculeuse latente, mais sa sensibilité et sa spécificité dépendent du contexte clinique ainsi que de la valeur seuil choisie pour définir la positivité. Le test tuberculinique est basé sur l'injection intradermique d'extraits de protéines purifiées de *M. tuberculosis*, que vont reconnaître les lymphocytes T à mémoire après présentation par les cellules phagocytaires, générant une réaction inflammatoire locale. Le test est grevé de faux positifs (notamment après vaccination par le BCG ou lors d'infections par mycobactéries non tuberculeuses, en raison d'antigènes protéiques communs), et de faux négatifs suite par exemple à une déficience immunitaire, même transitoire [15]. En Suisse, un test tuberculinique est considéré comme positif si l'induration est supérieure à 10 millimètres chez l'adulte immunocompétent, ou si l'induration a augmenté de >10mm par rapport à un précédent test dans un délai de 2 ans. Chez l'enfant ou le sujet immuno-compromis, une induration >5mm est considérée comme positive [9,15-17]. Ces valeurs-seuil, et donc l'interprétation du test tuberculinique, varient selon les recommandations nationales auxquelles on se réfère. Dans les recommandations de l'American Thoracic Society (ATS), du Center for Disease Control (CDC) et de l'Infectious Diseases Society of America (ISDA), on considère un test positif, chez un sujet exposé, à partir de 5mm de diamètre d'induration y compris chez l'adulte immunocompétent (la vaccination BCG n'étant plus pratiquée dans beaucoup de pays) [18].

Les tests sanguins, qui mesurent par méthode ELISA ou ELISPOT, la libération in vitro d'interferon- γ par les lymphocytes T en présence d'antigènes spécifiques de mycobacterium tuberculosis (ESAT-6 et CFP-10) prennent une place croissante dans le diagnostic, mais ne sont pas analysés dans ce travail, car leur utilisation de routine n'a été implémentée à Genève qu'en 2006 [19,20]

Le traitement est indiqué lors de diagnostic présumé d'infection tuberculeuse latente (test cutané positif, sans signe de tuberculose active), et dans un contexte à risque pour développer la maladie (infection récente, immunosuppression, jeune âge). Le régime recommandé est l'Isoniazide 5mg/kg pendant 9 mois [9,15]. Le taux d'effets secondaires sérieux (hépatotoxicité, polyneuropathie) motivant l'arrêt du traitement est faible dans la littérature (<1%) [21-23] mais l'observance globale reste médiocre (16-88%)[22-27]. Cela s'explique probablement par la longueur du traitement et ses effets secondaires mineurs, dans le cadre du traitement d'une affection asymptomatique. L'alternative est la Rifampicine 10mg/kg pendant 4 mois, schéma auquel l'adhérence thérapeutique semble meilleure [27]. L'association Rifampicine-Pyrazinamide pendant 2 mois est corrélée à un risque accru d'hépatotoxicité grave et n'est donc plus utilisée [29]. En Grande-Bretagne, une double association Isoniazide-Rifampicine pendant 3 mois est le traitement par défaut, bien qu'il y ait peu de littérature documentant l'efficacité de ce schéma. Le taux de succès du traitement pour prévenir la maladie tuberculeuse est d'environ 90% chez les patients compliants [15].

Enquête d'entourage

La recherche, dans l'entourage des patients atteints de tuberculose bacillaire, de personnes récemment infectées est donc l'une des tâches prioritaires de la lutte antituberculeuse dans les pays à faible incidence. La période de contagiosité avant le diagnostic est impossible à déterminer avec précision, mais elle est estimée à trois mois en moyenne selon les experts [18]. L'enquête d'entourage doit identifier les personnes en contact étroit avec le malade durant cette période ; ils sont hiérarchisés selon le principe des cercles concentriques, d'après l'intensité et la durée de leur exposition [9,12]. Le « screening » (dépistage) est une entreprise coûteuse : il s'agit d'examiner un grand nombre de personnes avec une relativement faible « rentabilité ». Le taux d'infection latente lors d'enquêtes d'entourage dans les pays industrialisés varie entre 20-40% ; le taux de tuberculose active est de 1-2% parmi les contacts identifiés [23-25,30-32]. Les analyses ADN suggèrent que 35-40% des nouveaux cas de tuberculose sont dus à une infection récente [33-37], mais que les enquêtes ne permettent d'identifier qu'un faible nombre d'entre eux (6-10%) [35-38].

Dans le canton de Genève, les enquêtes d'entourage sont supervisées par le Centre anti-tuberculeux (CAT), consultation ambulatoire du Service de Pneumologie (Hôpital Cantonal Universitaire, Genève). Tous les patients traités pour une tuberculose, évalués dans le cadre d'un contrôle d'entourage ou recevant un traitement pour une infection latente font l'objet d'une saisie informatique systématique. Celle-ci comprend des données générales (âge, sexe, origine, comorbidités), et des données sur l'exposition, le status microbiologique du cas index, le status BCG, le résultat du test tuberculinique, le diagnostic d'infection latente et le traitement prescrit. Ce registre est tenu avec la collaboration de la Division d'Epidémiologie Clinique et offre l'opportunité d'étudier cette population. Les dossiers des sujets contacts suivis au CAT, et chez lesquels une infection latente a été détectée, ont été revus systématiquement afin de déterminer l'acceptation, l'adhérence et la tolérance au traitement. Ces patients ont bénéficié d'un suivi mensuel avec tests urinaires systématiques pour l'Isoniazide (contrôle d'observance) et tests hépatiques.

Intérêt de l'étude

Dix ans après l'introduction du système de saisie informatique, il nous a paru intéressant de faire le point sur l'activité du Centre anti-tuberculeux, d'apprécier le taux d'infection tuberculinique découvert lors des contrôles d'entourage sur une longue période d'observation dans notre canton, alors que l'incidence et la prévalence de la tuberculose en Suisse et à Genève sont stables. L'intérêt est aussi une réflexion sur le coût-bénéfice de la stratégie actuelle de contrôle d'entourage, dans l'esprit d'une « étude qualité » dont le but est de mieux cibler les personnes à risque.

Le Centre anti-tuberculeux offre la possibilité d'une observation privilégiée sur un grand nombre de sujets de part la centralisation du suivi et du dépistage de la tuberculose dans un seul centre au niveau cantonal.

*Ce protocole a été accepté par la Commission d’Ethique de la Recherche sur l’Etre Humain
du Département de Médecine (N° de ref : 03-127R, accepté en Novembre 2003)*

II. PUBLICATION

La méthodologie et les résultats de ce travail de thèse sont décrits dans la publication originale suivante (en annexe):

Contact tracing for tuberculosis and treatment for latent infection in a low incidence country

Langenskiöld E, Herrmann FR, Luong BL, Rochat T, Janssens JP

Swiss Med Wkly 2008 ; 138 (5-6) :78-84

Contact tracing for tuberculosis and treatment for latent infection in a low incidence country

Elisabeth Langenskiöld^a, François R. Herrmann^b, BL Luong^c, Thierry Rochat^d, Jean-Paul Janssens^e

^a Division of Pulmonary Diseases; CHUV, Lausanne, Vaud, Switzerland

^b Department of Rehabilitation and Geriatrics; Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

^c Division of Clinical Epidemiology, HUG, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

^d Division of Pulmonary Diseases; Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

^e Division of Pulmonary Diseases; Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

Abstract

Objective: To determine the yield of contact tracing after exposure to active tuberculosis (TB) cases in a low incidence area for TB as well as completion rate and tolerance to treatment for latent TB infection (LTBI).

Methods: Retrospective study based on a database including all patients evaluated in Geneva during contact tracing procedures; review of medical records of contacts for whom treatment of LTBI was indicated.

Results: 3582 subjects were screened over 10 years (on average 4.3 contacts per index case); 8 (0.2%) had active TB. LTBI was detected in 28% of subjects screened. Foreign origin, exposure and contagiousness of index case were predictive of LTBI. Of the 996 subjects with LTBI, files of

705 subjects followed at our centre were reviewed: treatment was indicated in 571 (81%). Side-effects led to interruption of treatment for LTBI in 32 cases (6.9% of subjects treated); 227 subjects eligible for treatment (40%) either refused or stopped treatment, or were lost to follow-up. Completion rate was 67%.

Conclusions: In a low-incidence environment for TB, contact tracing procedures had a very low yield for detection of active TB cases; acceptance and completion rates for LTBI therapy were in agreement with recent studies.

Key words: tuberculosis; latent tuberculous infection; adherence; contact tracing

Introduction

Since the early 1990s, as in most western industrialized countries, the incidence of tuberculosis (TB) in Switzerland has been steadily decreasing (12.7 cases per 10⁵ inhabitants in 1990, 8.0 per 10⁵ inhabitants in 2004) [1]. For the Geneva area (440,000 inhabitants, 245 km²), the incidence of TB is 20 per 10⁵ inhabitants i.e. roughly 2.5 times the national incidence, mainly because of a higher proportion of foreign-born subjects. In fact, 80% of all TB cases detected in Geneva are foreign-born.

Prevention of TB relies mainly on the detection of active or latent TB in high risk populations and on contact tracing procedures for each case of active pulmonary TB. Yield of contact tracing procedures, in terms of detection of either active disease or latent TB infection (LTBI), varies with the baseline incidence of TB [2]. Indeed, very high detection rates of active smear-positive cases have been reported in low-income and high incidence countries (up to 15%) [2–4].

In USA and Canada, 20–40% of contacts are found to have LTBI and 1–2% have active TB [5–12]. For patients in whom LTBI is detected, treatment is recommended [13]. However, in subjects with documented LTBI, rate of treatment prescription (45–88%) and completion (16–79%) are often disappointingly low [5–8, 11, 12, 14].

The Geneva area offers a privileged opportunity to study the efficacy of contact tracing procedures in a population with a low TB incidence. Indeed, all contact tracing procedures are supervised by one specialized centre. The present study details 10 years of contact-tracing for TB in the Geneva area, with an emphasis on rate of active and latent infection as well as completion rate and side effects of therapy for LTBI.

This study was performed before the gamma-interferon release assays (IGRA) became available [15]; IGRA are more specific than the tuberculin skin test and recommended in the most recent Swiss [16], ATS/CDC and UK guidelines.

Materials and methods

The outpatient clinic of the Division of Pulmonary Diseases of Geneva University Hospital supervises all contact tracing procedures for TB in the Geneva area. All patients either treated for TB, or evaluated in contact tracing procedures, are entered in a database which stores information on gender, age, origin, exposure to index case, microbiological details of index case, BCG, Tuberculin skin test (TST; 2U of RT23 Tuberculin, Statens Serum Institute, Copenhagen, DK), co-morbidities, diagnosis of active, latent or history of TB and treatment prescribed.

This retrospective study includes all subjects evaluated over 10 years for contact with an index TB case with either smear positive and culture positive pulmonary tuberculosis (S+/C+TB), smear negative and culture positive pulmonary TB (S-/C+TB) or smear negative and culture negative pulmonary TB (S-/C-TB). Medical records of all contacts followed by our centre for whom a treatment for LTBI had been recommended were reviewed and acceptance to treatment, adherence (assessed by visit attendance and monthly urinary tests for isoniazid), tolerance (results of monthly ASAT: Aspartate amino-transferase; and ALAT: Alanine amino-transferase, reported side-effects), interruption of treatment and their causes were analyzed.

Two subgroups of subjects were not followed by our centre after initial screening and are not included in our analysis of treatment for LTBI: subjects known to be HIV-infected (referred to our HIV clinic), and children (referred to the Children's hospital or to their paediatrician).

Algorithms used for contact tracing

For subjects exposed to a S+/C+ TB, population screened included household contacts, close friends or

relatives, home-care professionals and work or school contacts. For subjects exposed to a S-/C+ or S-/C- TB, household contacts only were screened (fig. 1). TST was considered positive if induration was >10 mm, in agreement with national guidelines [17]. For subjects screened, HIV testing was not mandatory and thus not recorded. For workplace contacts aged >35, unless identified as having a high exposure to the index case, screening consisted of a chest X-ray (CXR) 8–12 weeks after end of exposure. The default treatment prescribed for LTBI was isoniazid (INH) for six months, in accordance with the recommendations prevailing at that time in Switzerland and in the UK [18, 19].

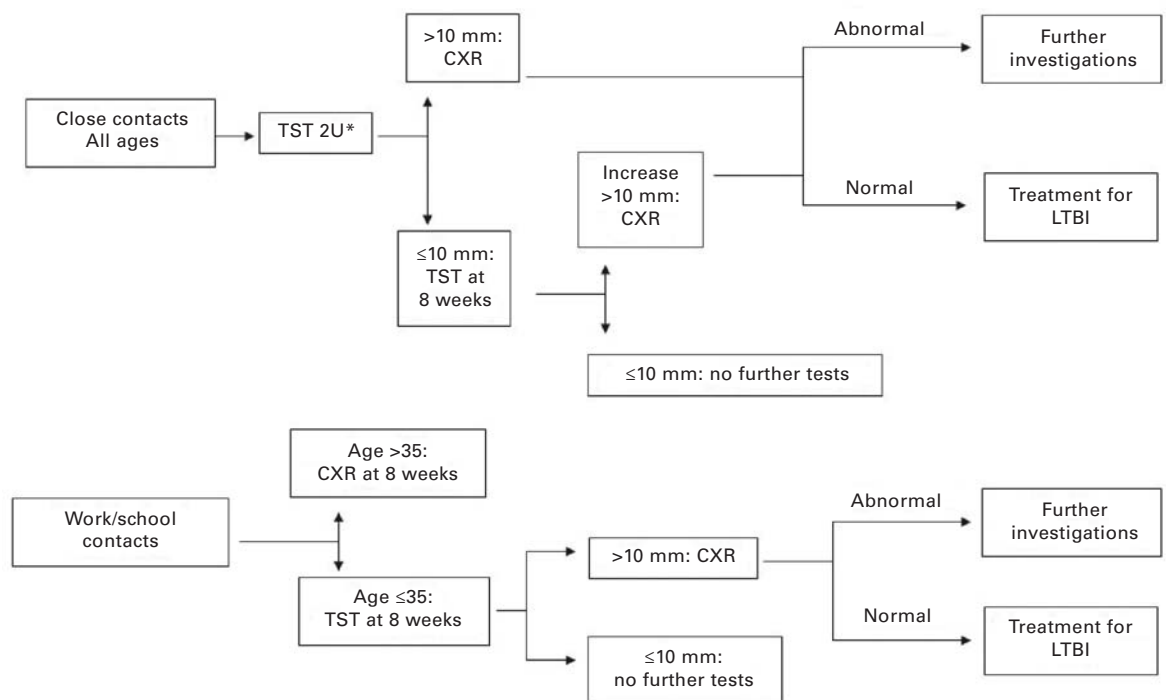
In this study, probable LTBI was defined as having either a TST induration >10 mm or a chest X-ray with images suggestive of prior TB. LTBI is reported as “probable” because of the lack of specificity of the TST and the chest X-ray.

Statistical analysis

Variables are reported as mean $\pm$ (SD γ). Exact Poisson confidence intervals were calculated for incidence of rare events. Comparison between groups was performed using unpaired t tests or chi-square tests when appropriate. Multiple logistic regression was performed to analyse the relationship between significant variables and occurrence of LTBI, probability of pursuing treatment for LTBI, or suffering from side effects. A p level of <0.05 was used for determining statistical significance. Statistical analyses were performed with Stata Statistical Software for PC computers (Version 9.2, 2005; Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

Figure 1

Algorithm used for contact tracing during study period (Jan 1993–Dec 2002). TST: Tuberculin skin test; CXR: Chest X-ray; LTBI: Latent tuberculosis infection.



Results

Between January 1993 and December 2002, 3582 subjects were screened for contact with a patient with TB, 1718 (48%) of whom were evaluated at our centre (table 1). The remaining 1864 were evaluated either by private practitioners or by the Paediatric Department if aged under 16 (n = 356). Only one subject was known to be HIV-infected.

Microbiological status of index case was S+/C+ TB for 84% of subjects screened, S-/C+ TB for 10%, S-/C- pulmonary TB for 2.3% and

unknown for 3.8%. Average number of contacts screened per case was 4.3.

Subjects (48% male, 52% female) were (mean (SD)) 36 (18) years of age; 42% were Swiss nationals, 57% were foreign-born subjects, of whom 24% were refugees or seeking asylum (0.5%: status unknown). Swiss subjects (41 (19) years; range: 0-95) were on average 9 years older than foreign-born subjects (32 (15) years; range: 0-92). History of BCG was undetermined in 2506 (70%); 699 (20%) had a history of BCG vaccina-

Table 1

Results of tuberculin skin tests (TST) according to exposure to index case and bacteriological status of index case. S+/C+ : smear positive and culture positive; S-/C+: smear negative and culture positive; S-/C-: smear negative and culture negative

	Swiss				Foreign-born				Swiss and Foreign-born				No TST or result unknown	All	%
Size of TST induration (mm)	<5 %	5-10 %	>10 %	Total N	<5 %	5-10 %	>10 %	Total N	<5 %	5-10 %	>10 %	Total N		Total N	
Exposure to index case															
Household contacts	63%	7.7%	29%	453	45%	8.0%	47%	638	53%	7.9%	40%	1091	112	1203	34%
Friends/close relatives	61%	5.2%	34%	271	55%	7.2%	38%	419	57%	6.4%	36%	690	81	771	22%
Home support professionals	64%	5.6%	31%	36	52%	8.9%	39%	56	57%	7.6%	36%	92	41	133	3.7%
Professional or school contacts	61%	10%	28%	383	57%	10%	32%	431	59%	10%	31%	814	583	1397	39%
Exposed during hospital stay	70%	10%	20%	30	50%	30%	20%	10	65%	15%	20%	40	33	73	2.0%
Undetermined				1	33%	0.0%	67%	3	50%	0%	50%	4	1	5	0.1%
Total	62%	7.9%	30%	1174	51%	9%	40%	1557	56%	8%	36%	2731	851	3582	
Characteristics of index case															
S+/C+	62%	8.2%	30%	950	49%	8.7%	42%	1303	55%	8.5%	37%	2253	748	3001	84%
S-/C+	69%	7.7%	23%	143	63%	10%	27%	149	66%	8.9%	25%	292	69	361	10%
S-/C-	55%	0.0%	45%	29	86%	0.0%	14%	36	72%	0.0%	28%	65	19	84	2.3%
Unknown	54%	7.7%	38%	52	43%	7.2%	49%	69	48%	7.4%	45%	121	15	136	3.8%
Total	62%	7.9%	30%	1174	51%	9%	40%	1557	56%	8%	36%	2731	851	3582	

Table 2

Results of multiple logistic regression models for estimating probability of latent tuberculosis infection (LTBI) in contacts, probability of completing treatment for LTBI, and probability of treatment interruption due to side-effects of treatment for LTBI. OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval. S+: smear positive; S-: smear negative; C+: culture positive; C-: culture negative. Age is expressed per 10 years. Adjusting for clustering was not possible due to lack of information regarding relationship between index cases and contacts in the original database. This may slightly underestimate confidence intervals.

	Probability of LTBI		Probability of completing treatment		Probability of treatment interruption due to side effects	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Age (per 10 years)	1.01	1.01-1.02	0.99	0.98-1.01	1.03	1.00-1.05
Male gender	1.35	1.15-1.59	0.78	0.52-1.17	1.33	0.71-2.49
Swiss vs Foreigner	0.64	0.54-0.76	1.02	0.63-1.63	1.76	0.90-3.44
Relation to index case (reference value: household contacts)						
Friends - close relatives	0.76	0.62-0.93	0.74	0.47-1.18	-	-
Home care professionals	0.80	0.51-1.25	2.14	0.45-10.1	-	-
Workplace or school contact	0.60	0.49-0.73	0.85	0.49-1.45	-	-
Exposed during hospital stay	0.27	0.12-0.60	0.43	0.03-6.98	-	-
Characteristics of index case (reference value: S+/C+)						
S-/C+	0.52	0.39-0.69	-	-	-	-
S-/C-	0.55	0.31-0.96	-	-	-	-

tion, 377 (10%) had none. TST with chest X-ray when indicated were available in 2731 subjects; 851 subjects either had no TST (chest X-ray only) or TST result was unavailable (no information from private practitioner or patient did not show up for reading of TST).

TST induration was <5 mm in 56% of subjects ($n = 1530$); 5–10 mm in 8.3% ($n = 227$), and >10 mm in 36% ($n = 974$). The proportion of skin tests >10 mm was higher in foreign-born subjects than in Swiss nationals (40% versus 30%; table 1).

Thus TST identified 974 subjects with probable LTBI (36% of subjects in whom a skin test was performed). Among them, 105 (3.8%) had a documented TST conversion (increase 10 mm in induration). Among the 3582 subjects screened, X-ray images suggestive of prior TB were found in 32 subjects (0.9%; 95% CI: 0.6–1.3%) and active TB in 8 subjects (0.2%; 95% CI: 0.1–0.4%).

Combining chest X-ray and TST, a diagnosis of probable LTBI was made in 996 subjects (28% of subjects screened).

Predictors of LTBI

In a multiple logistic regression, male gender and age were significantly associated with a higher rate of LTBI (table 2). Conversely, Swiss nationality was associated with a lower rate of LTBI. Risk of LTBI was significantly related to exposure to the index case and to microbiological status of the index case (table 2).

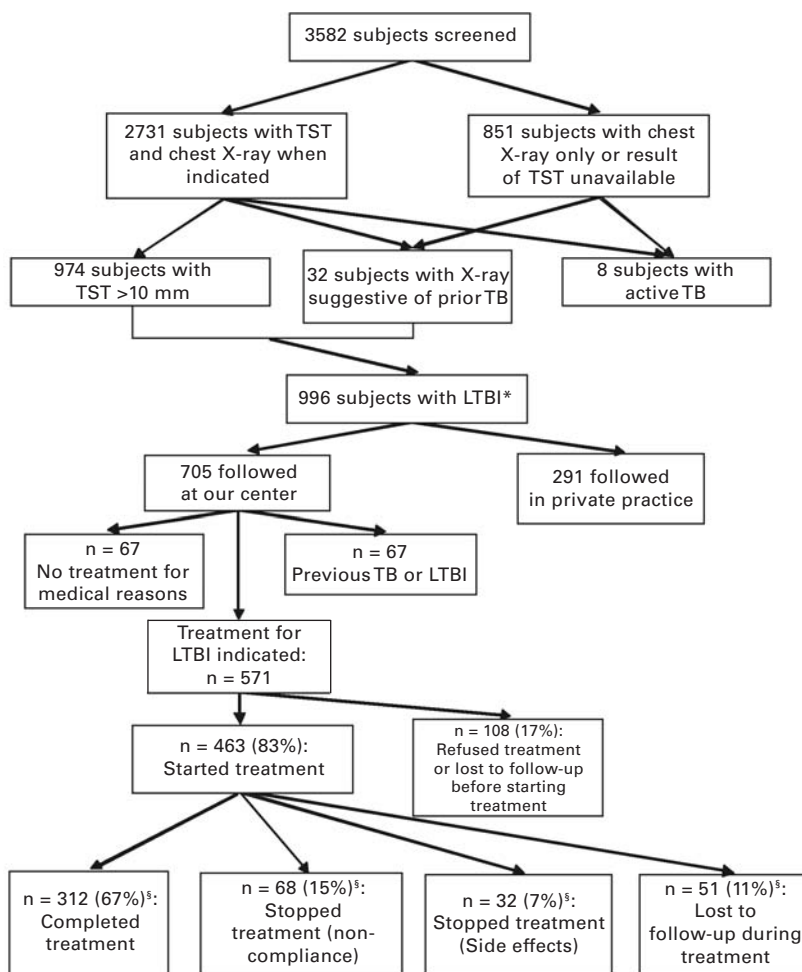
Treatment for LTBI

Among the 996 subjects with LTBI, 705 were followed at our centre (fig. 2). Of these, 1.4% ($n = 10$) had a history of treated TB, 0.6% ($n = 4$) had received previous treatment for LTBI, 0.1% ($n = 1$) had a history of probably untreated TB and 7.4% ($n = 52$) had a previously documented positive TST. For 67 (9.5%) subjects, treatment for LTBI was withheld for medical reasons (eg excessive alcohol consumption). Thus, treatment for LTBI was recommended in 571 subjects. Of these, 108 (19%) refused treatment or were lost to follow-up before treatment was initiated. Among the 463 (81%) who started treatment (aged 34.2 (11.5) years; range: 14–82, 21% Swiss), INH was prescribed to 97% ($n = 449$); 1.7% ($n = 8$) received rifampicin either alone or in combination with INH; 1.3% ($n = 6$) received other medications because of resistance of the index case to INH and rifampicin (MDR-TB); 7.6% ($n = 38$) were switched to rifampicin either because of intolerance ($n = 17$) or resistance to INH in the index case ($n = 21$). At 6 months, overall completion rate was 67% ($n = 312$); treatment was interrupted in 22% ($n = 100$) after a mean of 84 (49) days (range 3–206), either as a result of non-adherence ($n = 68$, 15%) or side effects ($n = 32$, 7%); 11% were lost to follow-up ($n = 51$). Neither age, gender, foreign origin nor intensity of exposure to index case was predictive of treatment completion by multiple logistic regression (table 2).

INH-related adverse effects and cases in which treatment was changed or interrupted because of adverse effects are shown in table 3. In multiple logistic regression, treatment interruption because of side effects was more likely in older patients. For example, the proportion of patients with ASAT or ALAT >5X upper normal limit was 2.5% for subjects aged 14–34 years, *vs* 4.9% for the 35–49 years age group and 13% for subjects aged >50. Among all subjects, 101 patients (22%) experienced one or more side effects, resulting in change or interruption of treatment in 45 subjects (10%). Hepatotoxicity accounted for change or interruption of treatment in 26 cases (5.6%).

Figure 2

Flow chart of subjects screened for latent tuberculosis infection (LTBI) or TB and outcome of follow-up of patients treated for LTBI. *: Subjects with LTBI had TST >10 mm and/or chest X-ray suggestive of prior TB. †: percentages refer to patients who started treatment.



Discussion

This study reports the yield of contact tracing over a 10-year period in a low incidence area for tuberculosis. Prevalence of LTBI in contacts was significantly related to exposure to the index case and to the contagiousness of the index case (table 2). The yield of contact screening for active TB cases was very low ($n = 8$ cases, 0.2% of subjects screened; 95 % CI: 0.1–0.4%), when compared to previous reports in low-incidence countries [5, 6, 9–12, 20, 21] and far below that reported in developing countries [2, 3]. Among contacts with LTBI for whom treatment was recommended and who were followed at our centre, 81% started treatment (usually isoniazid), of which 67% completed treatment. Treatment was interrupted because of side effects in 7% of subjects and such interruptions were more prevalent in older patients.

Rate of TB detected through contact screening in Europe, USA or Canada ranges from 0.8% to 4.9%, and that of LTBI from 7.6% to 47% [5–12, 14, 20, 22]. In the present study, the rate of TST-based diagnosis of LTBI (36%) was similar to previous reports. Changing the threshold value for TST positivity to 5 mm, in agreement with recent ATS, CDC and IDSA (Infectious Disease Society of America) guidelines, would increase the infection rate by 8.3% (44%), ie in the upper range of previously reported data [23]. Conversely, the number of active cases detected in this study was surprisingly low: the 8 active TB cases represented less than 1% of the 837 cases of active TB reported in Geneva during the study period. The reason for such a low rate of TB is unclear. A plausible hypothesis would be under-detection of infected contacts [24]. This seems

unlikely however, because, over the study period, newly detected cases of TB were not related to previous cases, albeit for the above mentioned 8 active cases. Indeed, DNA fingerprinting of mycobacteria in Switzerland shows a very low number of clusters of TB cases [25, 26]. The easy access to care in Geneva even for homeless subjects, illegal immigrants or other high risk groups may contribute to earlier detection of active cases, and thus decrease exposure of community members.

The major goal of contact-tracing is the detection and treatment of newly infected subjects with LTBI. Screening 3582 contacts led to complete treatment for LTBI in at least 312 subjects (number of patients completing treatment and followed by private practitioners is unknown), thus theoretically preventing 11 cases of TB (based on the assumption of a 5% life-time risk of reactivation and a 70% protection by a 6 month regimen of INH) [27]. Among subjects followed by our centre (fig. 2), 32 subjects would be at lifetime risk of developing active TB (5% of the 638 patients for whom treatment for LTBI was indicated, including those for whom it was withheld for medical reasons). Therefore, one can assume that 34% (11/32) of future TB cases were prevented by contact tracing. Similar estimations were derived from a large multicentre evaluation of contact investigations in California [12].

Prevalence of positive TST increased significantly with age, exposure to index case and contagiousness of index case (S+/C+ *vs* S-/C+ or S-/C-). This contrasts with recent reports showing very low associations between exposure to index case and TST status when compared to γ -IFN blood assays [28, 29] (table 2).

Treatment for LTBI was completed in 55% of eligible subjects and 67% of those who started. A total of 40% of eligible subjects refused, stopped their treatment or were lost to follow-up (fig. 2). Reported adherence to treatment for LTBI is highly variable. In a large INH preventive therapy programme in Atlanta, GA, 76% of subjects for whom preventive therapy was indicated started INH, but only 20% completed therapy. Foreign birth and age over 65 years were associated with higher rates of completion in multivariate analysis [7]. In recent US studies of contact investigations, 66–97% of subjects eligible for INH preventive therapy started their treatment, with completion rates of 44–64% [5, 6, 11, 12, 14, 30]. Two smaller Swiss studies reported 68–76% completion rates for patients treated for LTBI, most of whom were immigrants or asylum seekers [31, 32]. In our study, adherence was assessed by recording attendance to monthly visits and results of a qualitative urinary assay for INH. Age, gender, origin and importance of exposure to index case were not predictive of treatment completion (table 2).

Table 3

Isoniazide-related side effects during treatment for latent tuberculosis infection (LTBI). ASAT: Aspartate amino-transferase; and ALAT: Alanine amino-transferase; ULN: upper limit of normal values.

Side effects	N	%	Treatment changes or interruptions	
			N	%
Gastro-intestinal symptoms	37	8.2%	8	1.8%
Asthenia	24	5.3%	2	0.4%
Hepatotoxicity				
Increase in ASAT or ALAT (3–5 $\times$ ULN)	16	3.6%	7	1.6%
Biological hepatitis (increase in ASAT or ALAT $>5 \times$ ULN)	13	2.9%	13	2.9%
Clinical hepatitis	6	1.3%	6	1.3%
Cutaneous drug reaction	5	1.1%	3	0.7%
Neurological symptoms				
Headache	6	1.3%	3	0.7%
Dizziness	4	0.9%	0	0.0%
Paresthesias	3	0.7%	1	0.2%
Tinnitus	1	0.2%	1	0.2%
Psychiatric symptoms	1	0.2%	1	0.2%

Increase in ASAT or ALAT above 5 times upper limit of normal (ULN), or above 3 times ULN with symptoms suggesting hepatotoxicity led to interruption of treatment, according to ATS/CDC guidelines [33]. A moderate elevation of ASAT or ALAT is expected in 10–20% of patients treated with INH [34]. As in previous studies, hepatotoxicity increased with age. Interruption of treatment because of liver toxicity occurred in 4.7% of subjects with INH alone, which is slightly higher than previously reported (0.3–4%) [34]. Rate of INH-related clinical hepatitis was similar to previous reports (0.6%) [33]. Monthly liver function testing may lead to a higher detection of INH-induced hepatotoxicity, since it is frequently asymptomatic. Although not recommended by ATS/CDC guidelines nor by recently revised Swiss guidelines [16] (www.lung.ch), as stated by Fountain et al, the rationale for routine testing of ASAT and ALAT is that it probably leads to an earlier detection of liver toxicity. Some of these patients would have probably become symptomatic, had INH been pursued [34].

In summary, this study performed in a low TB incidence area shows that contact tracing for TB in our area has a very low yield in terms of detection of secondary TB cases. Secondly it is associated with a moderate rate of acceptance for LTBI therapy and an average rate of treatment completion. Improving effectiveness of contact tracing thus relies on detecting LTBI with better specificity (ie through algorithms including the γ -IFN assays as stated in the revised Swiss guidelines) and improving both initial acceptance to preventive therapy and completion rates.

Correspondence:

Jean-Paul Janssens
Centre antituberculeux
Hôpital Cantonal Universitaire
Rue Micheli-du-Crest
CH-1211 Geneva 14
Switzerland
E-Mail: Jean-Paul.Janssens@hcuge.ch

References

- Helbling P. La tuberculose en Suisse de 2001 à 2004 (Tuberculosis in Switzerland between 2001 and 2004). Bulletin de l'Office Fédéral de la Santé Publique 2006;(22):428–33.
- Rieder HL. Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(12 Suppl 3):S333–6.
- Noertjojo K, Tam CM, Chan SL, Tan J, Chan-Yeung M. Contact examination for tuberculosis in Hong Kong is useful. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6:19–24.
- Wang PD, Lin RS. Tuberculosis transmission in the family. J Infect. 2000;41:249–51.
- Dasgupta K, Schwartzman K, Marchand R, Tennenbaum TN, Brassard P, Menzies D. Comparison of cost-effectiveness of tuberculosis screening of close contacts and foreign-born populations. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2079–86.
- Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2033–8.
- Bock NN, Metzger BS, Tapia JR, Blumberg HM. A tuberculin screening and isoniazid preventive therapy program in an inner-city population. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:295–300.
- Davidow AL, Mangura BT, Wolman MS, Bur S, Reves R, Thompson V, et al. Workplace contact investigations in the United States. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(12 Suppl 3):S446–52.
- Underwood BR, White VL, Baker T, Law M, Moore-Gillon JC. Contact tracing and population screening for tuberculosis – who should be assessed? J Public Health Med. 2003;25:59–61.
- Reichler MR, Reves R, Bur S, Thompson V, Mangura BT, Ford J, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. JAMA. 2002;287:991–5.
- Jereb J, Etkind SC, Joglar OT, Moore M, Taylor Z. Tuberculosis contact investigations: outcomes in selected areas of the United States, 1999. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(12 Suppl 3):S384–90.
- Sprinson JE, Flood J, Fan CS, Shaw TA, Pascopella L, Young JA, et al. Evaluation of tuberculosis contact investigations in California. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(12 Suppl 3):S363–8.
- Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am Thoracic Soc. MMWR 2000;49(RR-6):1–51.
- Driver CR, Balcewicz-Sablinska MK, Kim Z, Scholten J, Mun-siff SS. Contact investigations in congregate settings, New York City. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(12 Suppl 3):S432–8.
- Lavani A, Richeldi L, Kunst H. Interferon gamma assays for tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2005;5:322–4.
- Brändli O, Desgrandchamps D, Gabathuler U, Helbling P, Müller M, Nadal D, et al. Manuel de la tuberculose (Manual of tuberculosis). Bern: Ligue Pulmonaire Suisse (www.lung.ch); 2007.
- Rieder H, Zellweger J, Quadri F, Desgrandchamps D. Dépistage et traitement de l'infection tuberculeuse, vaccination BCG (Detection and treatment of tuberculosis infection, BCG vaccination). Forum Med Suisse. 2003;23:531–9.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax. 1998;53:536–48.
- Swiss Association against Tuberculosis and Pulmonary diseases (ASTP). Lignes directrices pour la chimiothérapie préventive de la tuberculose (Guidelines for preventive therapy of tuberculosis). Bulletin de l'Office Fédéral de la Santé Publique 1991(Annex 4):38–9.
- Reichler M, Taylor Z, Castro KG. Factors in tuberculosis contact investigations. JAMA. 2002;287:2944.
- Capewell S, Leitch AG. The value of contact procedures for tuberculosis in Edinburgh. Br J Dis Chest. 1984;78:317–29.
- Behr MA, Hopewell PC, Paz EA, Kawamura LM, Schecter GF, Small PM. Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of Mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:465–9.
- ATS/CDC joint statement. American Thoracic Society/Centers for Diseases Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1169–227.
- Shrestha-Kuwahara R, Wilce M, DeLuca N, Taylor Z. Factors associated with identifying tuberculosis contacts. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(12 Suppl 3):S510–6.
- Pfyffer G. Epidémiologie moléculaire de la tuberculose (Molecular epidemiology of tuberculosis). Bulletin de l'Office Fédéral de la Santé Publique 2002;9:175–6.
- Philippin O. Role of DNA fingerprinting in epidemiological surveillance of tuberculosis in the Canton of Geneva (1995–7). Thesis N°10190; Geneva University Hospital; 2001.

- 27 Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*. 2004;350:2060–7.
- 28 Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, Wilkinson KA, Whelan A, Deeks JJ, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet*. 2001;357:2017–21.
- 29 Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S, de Senarclens B, Wrighton-Smith P. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:1242–7.
- 30 Yun LW, Reves RR, Reichler MR, Bur S, Thompson V, Mangura B, et al. Outcomes of contact investigation among homeless persons with infectious tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(12Suppl 3):S405–11.
- 31 Racine-Perreaud E, Zellweger JP. Preventive antituberculosis chemotherapy in 250 patients of the antituberculosis outpatient clinic in Lausanne. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124:705–11.
- 32 Breuss E, Helbling P, Altpeter E, Zellweger JP. Screening and treatment for latent tuberculosis infection among asylum seekers entering Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2002;132:197–200.
- 33 Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:603–62.
- 34 Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest*. 2005;128:116–23.

III. DISCUSSION

Cette étude illustre le fait que les enquêtes d'entourage dans les pays à faible incidence tels que la Suisse sont de très faible rendement pour la détection de cas de tuberculose active (0.2% des sujets dépistés dans la présente étude et <1% des 837 cas de tuberculose active reportés dans le canton de Genève durant la même période). Ce rendement est fortement conditionné par l'environnement dans lequel le contrôle a lieu: ainsi, la prévalence de tuberculoses actives rapportée dans l'entourage de patients bacillaires est de 0.8 à 4.9% en Europe et en Amérique du Nord, alors qu'elle atteint jusqu'à 15% dans des pays à forte incidence de tuberculose comme le Kenya ou le Nigeria [39,40]. Le contrôle d'entourage proche (personnes vivant sous le même toit) a donc d'autant plus de sens pour détecter les cas de tuberculose active que la prévalence de la maladie est élevée dans une population, avec un rendement particulièrement élevé chez les enfants de moins de 5 ans [40].

Le principal objectif d'une enquête d'entourage est de diminuer le réservoir de cas futurs, en détectant et en traitant les porteurs d'une infection tuberculeuse latente d'acquisition récente. Le nombre de cas de tuberculose active ainsi évités en théorie est toutefois relativement faible si l'on tient compte des ressources mobilisées et du nombre total de personnes qui subissent des tests de dépistages. La rentabilité, sur le plan économique, des enquêtes d'entourage a été démontrée surtout chez les contacts proches de patients tuberculeux (vivant sous le même toit), mais il va de soi que le manque d'observance au traitement compromet l'efficacité de cette stratégie [41,42]. Il est donc nécessaire qu'un effort majeur soit entrepris afin de traiter le plus de gens possibles porteurs d'une infection latente. Or, on se heurte à une population souvent difficile à traiter, composée de nombreux patients dits « migrants », qui ont des représentations différentes sur la maladie et les traitements, qui sont susceptibles de changer de région et qui sont facilement perdus de vue. On se heurte également à la réticence de certains confrères dans la mise en route de traitement souvent jugés fastidieux et excessifs.

Cette étude a été réalisée avant que les IGRA (Interferon Gamma Release Assays : tests sanguins mesurant la libération de l'interféron γ par les lymphocytes T spécifiques ; T-SPOT.TB®, Oxford Immunotec, GB et QuantiFERON Gold In Tube®, Cellestis, Sydney, Australia) ne soient disponibles. Ceux-ci ont clairement été démontrés comme étant plus spécifiques de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* que le test cutané. Ils permettent ainsi surtout d'éliminer les faux positifs liés à la vaccination par le BCG et aux infections par des mycobactéries atypiques. Ils n'ont pas non plus l'inconvénient d'une seconde visite pour la lecture du test, ni d'effet booster en cas de répétition du test. Il demeure néanmoins certaines controverses, telles que l'indication et l'interprétation des IGRA chez les enfants et les immunosupprimés, la valeur prédictive des tests quant au risque de tuberculose

active ultérieure et l'interprétation des modifications possibles de la réponse au cours du temps [43]. Les IGRA font maintenant (depuis 2006 à Genève, et dès 2007, dans les recommandations nationales) partie intégrante de la stratégie de contrôle d'entourage, en complément au test cutané, sans le remplacer [44]. Cette stratégie permettra d'éviter de traiter inutilement certains patients et donc de diminuer le nombre de personnes nécessaires à traiter afin d'éviter un cas de tuberculose [45]. Bien que certains auteurs et certaines recommandations nationales recommandent l'abandon pur et simple du test tuberculinique au profit des IGRA, les discordances entre résultats obtenus avec les IGRA, le peu de données à long terme quant à leur valeur prédictive justifient la prudence inhérente aux recommandations nationales suisses (et britanniques) : dépistage de base avec le test tuberculinique puis confirmation des tests positifs (≥ 5 mm) avec un IGRA.

En conclusion, ce travail a permis de faire le point sur dix ans de contrôle d'entourage des patients tuberculeux dans le canton de Genève, de montrer le taux relativement faible de cas de tuberculoses actives détectés, et de documenter le taux d'acceptation et de complétion de traitement pour infection tuberculeuse latente, aussi très modeste, même s'il est en accord avec les données de la littérature. On peut espérer que les nouveaux tests mis à disposition (IGRA) permettent de mieux cibler les personnes à traiter, d'augmenter la conviction des médecins prescripteurs dans leur diagnostic et peut-être aussi celle des patients et ainsi d'améliorer la compliance globale au traitement et le rendement des enquêtes d'entourage.

IV. REFERENCES

1. Office fédéral de la santé publique. La tuberculose en Suisse 2001-2004. Bull OFSP 22/06 ; 428-433
2. Rieder HL. Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999
3. Helbling P, Gabathuler U, Rothe Th, Zellweger JP. La tuberculose en Suisse : épidémiologie, surveillance, transmission. Forum Med Suisse 2003; 21: 487-491
4. Moro ML, Errante I, Infuso A, Sodano L, Gori A, Orcece CA, Salamina G, D'Amico C, Besozzi G, and Caggese L. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. Int J Tuberc Lung Dis 4(1): 61-68
5. Kenyon TA, Valway SE, Ihle WW, Onorato IM, and Castro KG. Transmission of multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis during a long airplane flight. NEJM 1996 ; 15 : 933-938
6. Nicod, LP. Immunology of tuberculosis. Swiss Med Wkly 2007; 137: 357-62
7. Doherty TM, Demissie A, Olobo J, Wolday D, Britton S, Eguale T, Ravn P, and Andersen P. Immune Responses to the Mycobacterium tuberculosis-Specific Antigen ESAT-6 Signal Subclinical Infection among Contacts of Tuberculosis Patients. J Clin Microbiol 2002; 40: 704-706
8. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 2000; 356: 1099-1104
9. Rieder H, Zellweger JP, Quadri FD, Desgrandchamps D. Dépistage et traitement de l'infection tuberculeuse, vaccination BCG. Forum Med Suisse 2003; 23: 531-539
10. Horsburgh CR. Priorities for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States. N Engl J Med 2004; 350: 20
11. Cardona PJ, Ruiz-Manzano J. On the nature of Mycobacterium tuberculosis-latent bacilli. Eur Respir J 2004; 24 :1044-51
12. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, and Raviglione MC. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with low incidence. Eur Respir J 2002; 19: 765-775
13. Centers for Disease Control and Prevention. Essential Components of a Tuberculosis Prevention and Control Program. Screening for Tuberculosis and Tuberculosis Infection in High-Risk Populations. MMWR 1995; 44 (RR-11): 1-35
14. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. Thorax 2000; 55: 887-901
15. American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Resp Crit Care Med 2000; 161: S221-S247

16. Office fédéral de la santé publique. Lignes directrices concernant le test tuberculinique. Bull OFSP 16/1997: 13-14
17. Brändli O, Prod'hom G, Rochat T, Zellweger JP. Clinique et diagnostic de la tuberculose. Forum Med Suisse 2003; 21: 492-7
18. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. MMWR 2005; 54(RR15): 1-37
19. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, Wilkinson KA, Whelan A, Deeks JJ, Reece WHH, Latif M, Pasvol G, Hill AVS. Enhanced contact tracing and spatial tracking of mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. The Lancet 2001; 357: 2017-21
20. Richeldi L. An Update on the Diagnosis of Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 736-42
21. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, and Self TH. Isoniazid Hepatotoxicity Associated with Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A 7-year Evaluation From a Public Health Tuberculosis Clinic. Chest 2005; 128: 116-23
22. LoBue PA, Moser KS. Use of Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection in a Public Health Clinic. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 443-7
23. Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce M, and Nguyen CH. Outcomes of Contact Investigations of Infectious Tuberculosis Patients. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2033-38
24. Sprinson JE, Flood J, Fan CS, Shaw TA, Pascopella L, Young JA, and Royce SE. Evaluation of tuberculosis contact investigations in California. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7(12 Suppl 3): S363-8
25. Jereb J, Etkind SC, Joglar OT, Moore M, and Taylor Z. Tuberculosis contact investigations: outcomes in selected areas of the United States, 1999. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7: S384-90
26. Bock NN, Metzger BS, Tapia JR, and Blumberg HM. A Tuberculin Screening and Isoniazid Preventive Therapy Program in an Inner-City Population. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 295-300
27. Reichler MR, Reves R, Bur S, Ford J, Thompson V, Mangura B, Onorato IM. Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Contacts of New Tuberculosis Cases in the United States. Southern Medical Journal 2002; 95: 414-20
28. Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, and Schwartzman K. Treatment completion and Costs of a Randomized Trial of Rifampicin for 4 month versus Isoniazid for 9 month. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 445-9
29. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society Recommendations against the Use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis Infection. MMWR 2003; 52: 735-9

30. Del Castillo Otero D, Penafiel Colas M, Alvarez Gutierrez F et al. Investigation of Tuberculosis Contacts in a Nonhospital Pneumology Practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 790-95
31. Behr MA, Hopewell PC, Paz EA, Kawamura M, Schechter GF, and Small PM. Predictive Value of Contact Investigation for Identifying Recent Transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 465-9
32. Driver CR, Balcewicz-Sablinska, Kim Z, Scholten J, and Munsiff SS. Contact investigations in congregate settings, New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: S432-8
33. Chin DP, Crane CM, Ya Diul M, Sun SJ, Agraz R, Taylor S, Desmond E, Wise F. Spread of *Mycobacterium tuberculosis* in a Community Implementing Recommended Elements of Tuberculosis Control. *JAMA* 2000; 283: 2968-2974
34. Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam RA, Hahn JA, Bosworth W, Drucker E, and Bloom BR. Transmission of Tuberculosis in New York City. An Analysis by DNA Fingerprinting and Conventional Epidemiologic Methods. *NEJM* 1994; 330: 1711-16
35. Reichler MR, Reves R, Bur S, Thompson V, Mangura BT, Ford J, Valway SE, Onorato IM. Evaluation of Investigations Conducted to Detect and Prevent Transmission of Tuberculosis. *JAMA* 2002; 287: 991-5
36. Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Rusto DC, Schechter GF, Daley CL, and Schoolnik GK. The Epidemiology of Tuberculosis in San Francisco. A Population-Based Study Using Conventional and Molecular Methods. *NEJM* 1994; 330: 1703-09
37. van Deutekom H, Gerritsen JJ, van Soolingen D, van Ameijden EJC, van Embden JDA, and Coutinho RA. A molecular epidemiological approach to studying the transmission of tuberculosis in Amsterdam. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1071-77
38. Barnes PF, Yang Z, Preston-Martin S, Pogoda JM, Jones BE, Otaya M, Eisenach KD, Knowles L, Harvey S, Cave D. Patterns of Tuberculosis Transmission in Central Los Angeles. *JAMA* 1997; 278: 1159-63
39. Morrison J, Madhukar P, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 359-68
40. Rieder HL. Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(12): S333-S336
41. Dasgupta K, Schwartzman K, Marchand R, Tennenbaum TN, Brassard P, and Menzies D. Comparison of Cost-Effectiveness of Tuberculosis Screening of Close Contacts and Foreign-Born Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2079-86
42. Diel R, Nienhaus A and Schaberg T. Cost-effectiveness of isoniazid chemoprevention in close contacts. *Eur Respir J* 2005; 26:465-73

43. Zellweger JP. Latent tuberculosis: which test in which situation? Swiss Med Wkly 2008; 138: 31-37
44. Brändli O, Desgrandchamps D, Gabathuler U, Helbling P, Müller M, Nadal D, Nicolet G, Quadri F, Rieder H, Rochat T, Zimmerli S, Zellweger JP. Manuel de la tuberculose. Bern: Ligue Pulmonaire Suisse (www.lung.ch)
45. Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Cost-effectiveness of Interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. Eur Respir J 2007; (2): 321.32