

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse

7^{ième} édition

Chapitre 2 : La pathogenèse et la transmission de la tuberculose



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

THE  LUNG ASSOCIATION™
L'ASSOCIATION PULMONAIRE

CANADIAN  THORACIC SOCIETY
SOCIÉTÉ  CANADIENNE DE THORACOLOGIE

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens grâce au leadership, aux partenariats, à l'innovation et aux interventions en matière de santé publique.

— Agence de la santé publique du Canada

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7^{ième} édition

Également disponible en anglais sous le titre :
Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition

Pour obtenir une copie de ce rapport, veuillez envoyer votre demande à :
Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections
Agence de la santé publique du Canada
Courriel : ccdic-clmti@phac-aspc.gc.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

PDF Cat.: HP40-18/2014F-PDF
 ISBN: 978-0-660-21721-5
 Pub. : 140220

TABLE DES MATIÈRES

La pathogénèse et la transmission de la tuberculose	2
Messages/points clés	2
Pathogénèse	3
Évolution de l'infection initiale et réponse de l'hôte	3
Évolution précoce vers la maladie (primo-infection tuberculeuse progressive)	4
Infection tuberculeuse latente (ITL)	6
Réinfection	6
Évolution tardive vers la tuberculose (tuberculose de réactivation)	7
Tuberculose extrapulmonaire	8
Facteurs de risque de l'évolution de l'infection vers la maladie	8
Transmission⁴⁰⁻⁴³	9
Déterminants de la transmission liés au patient, au pathogène et à l'environnement	11
Facteurs liés au patient	12
Facteurs liés au pathogène	14
Facteurs liés à l'environnement	15
Mesures visant à prévenir la transmission	16
Références	17

CHAPITRE 2

LA PATHOGENÈSE ET LA TRANSMISSION DE LA TUBERCULOSE

Richard Long, MD, FRCPC, FCCP
Kevin Schwartzman, MD, MPH

MESSAGES/POINTS CLÉS

- L'infection par *Mycobacterium tuberculosis* s'acquiert par suite de l'inhalation de microgouttelettes contenant des bacilles suffisamment petites (de 1 à 5 micromètres de diamètre) pour atteindre les alvéoles.
- Chez certaines personnes, les macrophages alvéolaires éliminent les bacilles par des mécanismes immunitaires innés; chez d'autres, les bacilles peuvent se multiplier et établir l'infection tuberculeuse latente (ITL). Les facteurs liés aux bacilles et les facteurs génétiques liés à l'hôte qui favorisent ou limitent l'acquisition de l'infection ne sont pas bien compris.
- Une primo-infection tuberculeuse progressive précoce se développera chez 5 % des personnes qui contractent une infection à *M. tuberculosis*, à moins qu'elles ne reçoivent d'abord un traitement contre l'ITL. L'évolution rapide vers la tuberculose (TB) active est particulièrement fréquente chez les nourrissons, les jeunes enfants et les personnes immunodéprimées.
- Un autre 5 % des personnes infectées présenteront plus tard une TB de réactivation en l'absence de traitement contre l'ITL. Les risques sont beaucoup plus élevés chez les personnes immunodéprimées, notamment celles qui sont infectées par le VIH.
- Les 90 % restants ne développeront jamais une TB active.
- Une immunité à médiation cellulaire (IMC) intacte est nécessaire pour maîtriser et arrêter la progression de l'infection par *M. tuberculosis*. Mis à part des facteurs de risque évidents à l'examen clinique et radiographique, rien ne permet de prédire quelles personnes infectées développeront une TB active.
- Hormis quelques rares cas d'exception, *M. tuberculosis* se transmet par l'inhalation de microgouttelettes. C'est pourquoi seules les personnes atteintes d'une TB pulmonaire ou laryngée active sont contagieuses.

- Les facteurs suivants augmentent la probabilité de transmission :
 - charge bacillaire (frottis positif), TB cavitaire, TB pulmonaire siégeant dans la partie supérieure des poumons, TB laryngée;
 - fréquence et sévérité de la toux chez le cas source;
 - durée de l'exposition;
 - proximité du cas source;
 - espaces surpeuplés et mal ventilés;
 - retard dans le diagnostic ou dans la mise en route d'un traitement efficace.
- La manière la plus efficace de réduire la transmission est de diagnostiquer l'ITL et de traiter les patients atteints d'une TB active le plus rapidement possible.

PATHOGENÈSE

La pathogenèse et la transmission de la TB sont liées entre elles. *M. tuberculosis* est un microorganisme qui est pathogène presque exclusivement chez l'humain. La manière dont il interagit avec l'hôte humain déterminera sa survie. Du point de vue du pathogène, une interaction hôte-pathogène efficace est une relation qui induit la transmission du pathogène. L'infection initiale est habituellement spontanément résolutive et suivie d'une période variable de latence qui, chez une certaine proportion des personnes infectées, peut aboutir à une TB pulmonaire contagieuse. La transmission de l'infection par un cas de TB pulmonaire contagieuse se produit par la voie aérienne grâce à de minuscules gouttelettes d'humidité qui deviennent de plus en plus petites en s'évaporant et forment des « microgouttelettes »¹.

ÉVOLUTION DE L'INFECTION INITIALE ET RÉPONSE DE L'HÔTE

Au moment où l'infection s'installe, la distribution des microgouttelettes inhalées est déterminée par la ventilation régionale. Comme les microgouttelettes suivent généralement la voie la plus directe vers la périphérie, les parties moyennes et inférieures des poumons, qui reçoivent la majorité de l'air, sont habituellement celles où elles se logent². Chez les hôtes immuno-compétents, on pense que les macrophages alvéolaires phagocytent les bacilles tuberculeux et qu'ils peuvent les détruire ou non, selon le degré d'activation non spécifique des cellules phagocytaires, certains facteurs génétiques propres à l'hôte et les mécanismes de résistance des bacilles³. Si les bacilles sont effectivement éliminés, les résultats resteront négatifs au test cutané à la tuberculine (TCT) et au test de libération d'interféron gamma (TLIG).

Lorsque l'activité microbicide innée des macrophages est insuffisante pour détruire les quelques premiers bacilles présents dans les microgouttelettes, les bacilles se multiplient de façon logarithmique; leur nombre double toutes les 24 heures jusqu'à ce que le macrophage éclate et libère leur progéniture³. De nouveaux macrophages attirés vers le site englobent ces bacilles, et le cycle recommence. Les bacilles peuvent se propager depuis la lésion initiale vers d'autres régions de l'organisme par le système lymphatique ou par l'appareil circulatoire.

Au bout d'une période de 3 à 8 semaines, l'hôte développe une immunité spécifique (immunité à médiation cellulaire [IMC] et hypersensibilité retardée [HR]) contre les bacilles, ce qui se traduit normalement par des résultats positifs au TCT et au TLIG. Des lymphocytes ciblant *M. tuberculosis* apparaissent et migrent vers le siège de l'infection, entourant et activant les macrophages qui s'y trouvent. À mesure que l'infiltration cellulaire se poursuit, le centre de l'amas de cellules, appelé granulome, devient caséux et nécrotique. La fibrocalcification résiduelle visible à la radiographie au niveau du siège initial de l'infection peut être un nodule de Ghon (granulome calcifié du poumon) seul ou accompagné d'un foyer granulomateux calcifié au niveau d'un ganglion lymphatique de drainage (complexe de Ghon)^{4,5}. L'infection et le virage sérologique sont généralement asymptomatiques; si des symptômes se manifestent, ils disparaissent d'eux-mêmes. Chez une faible proportion des cas infectés, un érythème noueux (réponse immunitaire cutanée à une infection tuberculeuse extracutanée) ou une conjonctivite phlycténulaire (réaction d'hypersensibilité) peuvent survenir.

ÉVOLUTION PRÉCOCE VERS LA MALADIE (PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE PROGRESSIVE)

Chez une partie des personnes récemment infectées, l'infection ne peut être maîtrisée malgré la stimulation de l'IMC et de la HR. Dans ces cas, l'infection évolue vers la maladie en quelques mois. Comme cette évolution précoce vers la maladie est liée à l'âge et à la réponse immunitaire de la personne, la maladie touche principalement les jeunes enfants et les personnes immunodéprimées. Un nodule de Ghon évolutif, une TB disséminée (miliaire) et une atteinte du système nerveux central peuvent se manifester dès les 2 à 6 mois suivant le début de l'infection chez les nourrissons et les personnes sévèrement immunodéprimées^{6,7}. Une adénopathie asymptomatique et non compliquée (hilaire ou médiastinale, sans atteinte des voies aériennes) peut aussi survenir dans les 2 à 6 mois suivant l'infection, mais on ne s'entend pas à savoir si elle constitue une forme de maladie active (voir le chapitre 9, La tuberculose de l'enfant)^{6,8}.

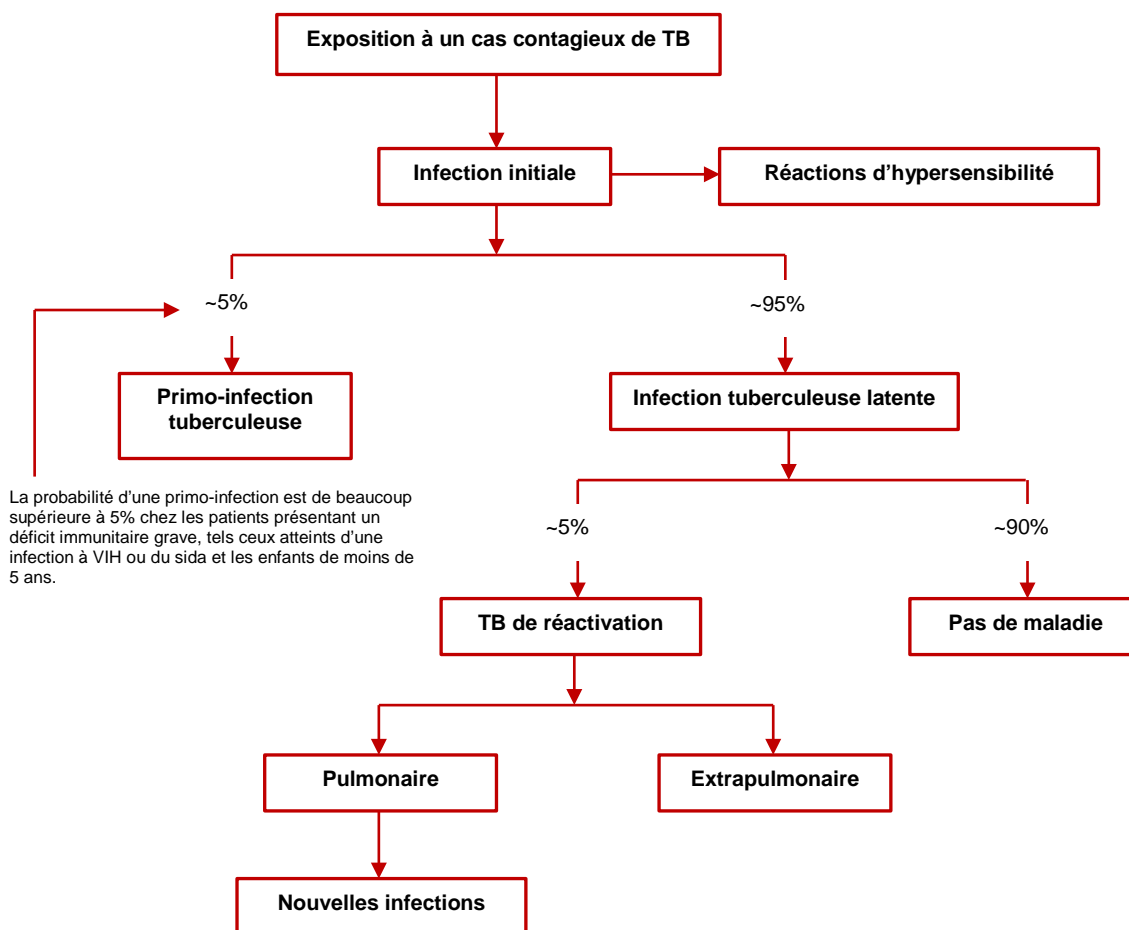
Les manifestations de la TB dans les 4 à 12 mois suivant le début de l'infection peuvent comprendre une adénopathie compliquée (compression des voies aériennes, pneumonie caséuse expansive, infiltration des structures anatomiques adjacentes), une affection de la plèvre (dans la plupart des cas, un épanchement exsudatif à prédominance lymphocytaire) et une adénopathie périphérique (généralement au niveau du cou)⁶. Au départ, la TB se manifeste le plus souvent par une adénopathie intrathoracique chez les enfants et les adolescents immunocompétents et par un épanchement pleural unilatéral chez les adultes. Dans le cas des personnes sévèrement immunodéprimées de tous âges (p. ex. à un stade avancé de l'infection par le VIH ou du sida), elle peut se manifester par une adénopathie intrathoracique^{9,10}. Il arrive, dans des cas rares, que des personnes nouvellement infectées âgées de 10 ans et plus (pubères) développent une TB pulmonaire de l'adulte (voir la figure 1) ou d'autres formes de TB extrapulmonaire (p. ex. TB ostéo-articulaire) dans les 24 premiers mois suivant le début de l'infection¹¹.

Bien que l'évolution précoce vers la TB puisse être due ou non à une dissémination lympho-hématogène du bacille, l'évolution tardive vers la TB (voir la figure 1) découle presque toujours d'une telle dissémination. De nombreux cas de TB chez les nouveaux immigrants sont vraisemblablement attribuables à une infection récente ayant évolué rapidement vers la TB¹².

Pour les besoins de la déclaration de la maladie, toute personne ayant reçu un diagnostic de TB dans les 18 à 24 mois suivant le début de l'infection est considérée comme un cas de primo-infection tuberculeuse progressive (soit environ 5 % de tous les cas d'infection). Les personnes nouvellement infectées qui ne développent pas de TB durant cette période seront porteuses d'une ITL et ne présenteront jamais la maladie (soit environ de 90 % de tous les cas d'infection), ou, après une période variable de latence, l'infection évoluera tardivement vers une TB (5 % des cas d'infection; voir la figure 1).

Figure 1 : La pathogenèse de la tuberculose chez l'hôte infecté

(Adapté de la 6^e édition des *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*)



INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (ITL)

Selon le concept classique de l'ITL, les bacilles tuberculeux peuvent survivre pendant des années dans les nodules et les complexes de Ghon, de même que dans les petits granulomes et la matière caséuse solide des foyersensemencés par voie lympho-hématogène. Vraisemblablement, les conditions locales, une IMC intacte ou la présence d'inhibiteurs créent des conditions peu propices à la multiplication. Récemment, la cartographie de la séquence complète du génome de *M. tuberculosis* a révélé que celui-ci est en mesure de synthétiser des enzymes qui interviennent dans le métabolisme anaérobie¹³. Bien que le bacille meure et s'autolyse rapidement si le milieu est soudainement privé d'oxygène, il peut passer à un état de dormance s'il y a réduction progressive de la tension en oxygène^{14,15}. Par conséquent, s'il est vrai que *M. tuberculosis* se développe bien dans un environnement aérobie, il possède la capacité génétique et biochimique de survivre en milieu anaérobie et peut persister expérimentalement dans des milieux dépourvus d'oxygène. La formation de tubercules, avec leur environnement dépourvu d'oxygène, est une caractéristique qui définit la TB. L'ITL est normalement détectée par un résultat positif au TCT ou au TLIG en l'absence de maladie active (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente).

Plus récemment, on a commencé à considérer l'ITL et la TB active comme les deux extrémités d'un spectre d'états allant de l'infection asymptomatique à la maladie patente^{16,17}. Selon ce concept plus nuancé, les patients dont l'ITL évolue vers la maladie peuvent passer par une série d'états asymptomatiques intermédiaires associés à des signes détectables indiquant la présence de la maladie¹⁶. Cependant, ces états asymptomatiques sont peu souvent diagnostiqués, et leurs manifestations et leur durée dépendent essentiellement de la réponse immunitaire de l'hôte. On considère que, pour des raisons pragmatiques, il est important de définir ces états intermédiaires, car ils pourraient influencer sur la performance des biomarqueurs de la TB et d'autres mesures diagnostiques et constituer des cibles pour les interventions thérapeutiques^{16,18}.

RÉINFECTION

Les études sophistiquées menées par Ferguson laissent fortement croire que la maturation des cellules responsables de l'IMC peut prendre jusqu'à 18 mois après le moment où l'infection débute¹⁹. Entretemps, une réinfection présente le même risque de maladie que l'infection initiale, ce qui pourrait expliquer pourquoi la TB est beaucoup plus courante chez les contacts étroits nouvellement infectés des cas à frottis positif que chez les contacts étroits nouvellement infectés des cas à frottis négatif, le risque d'expositions multiples et de réinfection étant plus élevé chez les premiers que chez les derniers²⁰⁻²². Chez les hôtes immunocompétents, une réinfection survenant 18 mois ou plus après l'infection initiale est associée à un risque beaucoup plus faible d'évolution vers la maladie : celui-ci est estimé à 21 % de celui posé par l'infection initiale²². On ne sait pas si cette observation²² indique que les personnes infectées antérieurement sans avoir présenté de maladie patente sont moins réceptives à la TB ou qu'elles sont plus aptes à la combattre lorsqu'elle s'est développée. Quoi qu'il en soit, dans les régions de forte endémicité, la majorité des cas de TB parmi les personnes ayant déjà été porteuses d'une ITL pourraient être dus à une réinfection plutôt qu'à une réactivation; au Canada, où les expositions multiples sont rares, la plupart des cas de TB active découlent d'une réactivation, et non d'une réinfection²³⁻²⁵.

Chez les hôtes sévèrement immunodéprimés, la réinfection et l'infection initiale présentent toutes deux un risque élevé de maladie, quel que soit le moment où la réinfection s'est produite (voir le chapitre 6, Le traitement de l'infection tuberculeuse latente).

ÉVOLUTION TARDIVE VERS LA TUBERCULOSE (TUBERCULOSE DE RÉACTIVATION)

Au Canada, la plupart des cas de TB seraient des réactivations, c'est-à-dire que la maladie survient 18 à 24 mois ou plus après le début de l'infection. Elle se manifeste généralement comme une TB pulmonaire de l'adulte (TB fibrocavitaire dans la partie supérieure des poumons – anciennement appelée TB post-primaire – s'installant dans de petits foyers résultant d'une dissémination lympho-hématogène à distance), mais elle peut aussi prendre la forme d'une TB extrapulmonaire. Tel que mentionné précédemment, il peut arriver à l'occasion que la TB pulmonaire de l'adulte soit la manifestation d'une primo-infection tuberculeuse ou d'une réinfection. Dans tous les groupes de la population, la réactivation de l'ITL menant à une TB de réactivation est beaucoup plus fréquente chez les personnes immunodéprimées.

Il existe un certain nombre de théories, pour la plupart spéculatives, sur les raisons pour lesquelles la TB pulmonaire de l'adulte s'installe généralement dans la partie supérieure des poumons. Ces théories sont décrites dans d'autres ouvrages^{2,5}. Il est établi que les personnes ayant des antécédents de TB pulmonaire non traitée ou mal traitée ou présentant une cicatrice pulmonaire à risque élevé (anomalie fibronodulaire dans la partie supérieure des poumons) à la radiographie pulmonaire ont une charge bacillaire plus élevée que les personnes sans ces antécédents ou ces caractéristiques à la radiographie et qu'elles courent donc un risque accru de TB de réactivation^{26,27}.

Du point de vue de la santé publique et de la survie du microorganisme comme espèce, la TB pulmonaire de l'adulte constitue la plus importante expression phénotypique de la maladie. Les patients atteints d'une TB pulmonaire de l'adulte sont beaucoup plus nombreux à présenter des cavités pulmonaires, qui se forment à la suite de la liquéfaction de la matière caséuse (possiblement associée aux enzymes hydrolytiques libérées par les cellules inflammatoires au moment de leur destruction et à l'hypersensibilité retardée à l'égard de protéines de type tuberculinique) et s'érodent dans les bronches²⁸. Dans l'environnement extracellulaire unique des cavités, les défenses de l'hôte sont inefficaces et les bacilles tuberculeux se multiplient en grand nombre. Parce que les cavités s'ouvrent sur les bronches avoisinantes et libèrent leur contenu dans celles-ci, ces mêmes bacilles sont expulsés directement dans l'air extérieur lorsque le patient tousse. Chez les patients atteints d'une TB pulmonaire de l'adulte, l'atteinte concomitante des voies aériennes et de la circulation sanguine pulmonaire au voisinage des sièges de la maladie dans les poumons favorise la transmission. Les difficultés respiratoires du patient sont moindres, ce qui permet à ce dernier de demeurer plus longtemps dans la collectivité et de transmettre davantage la maladie avant de consulter un médecin ou de mourir²⁹.

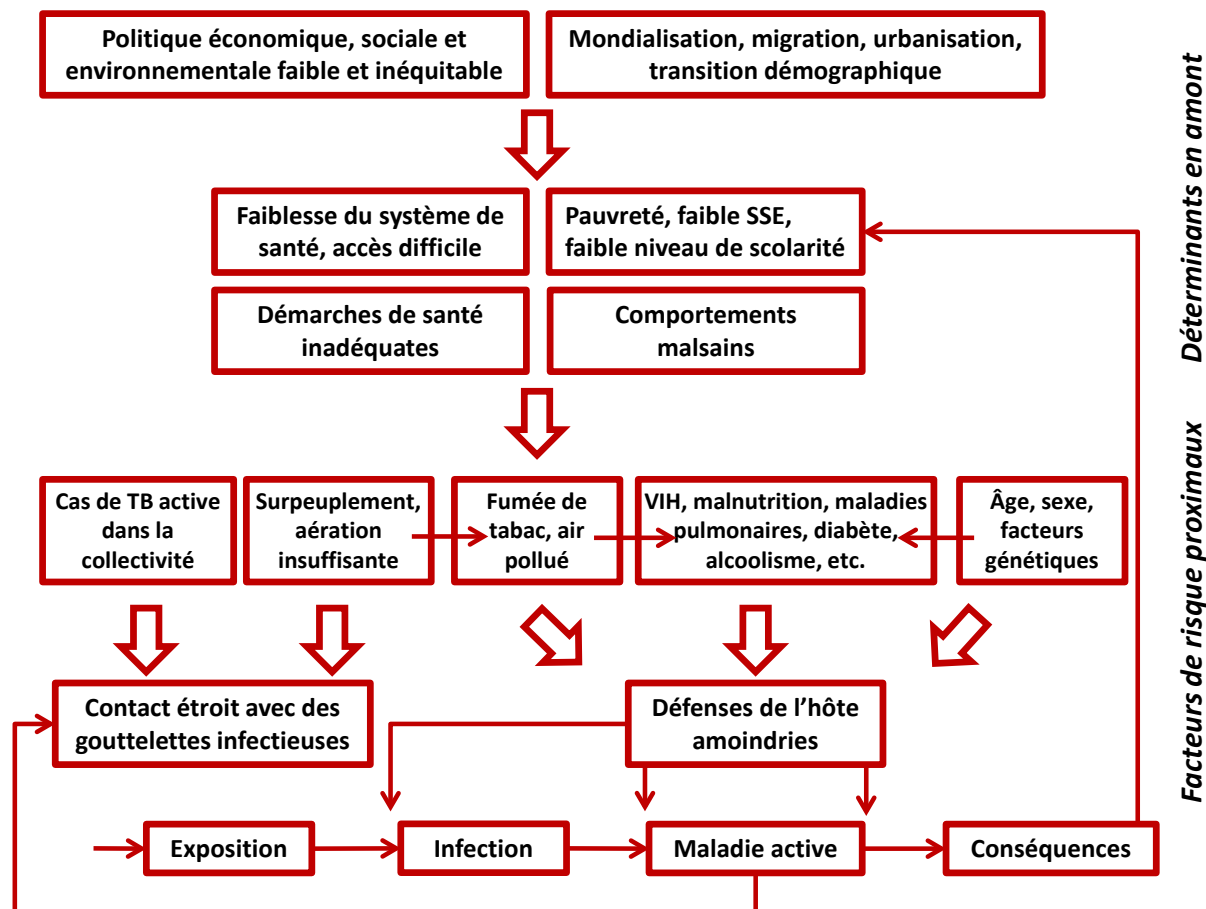
TUBERCULOSE EXTRAPULMONAIRE

Mis à part les sièges extrapulmonaires de la maladie évoqués dans la section Évolution précoce vers la tuberculose et les cas de TB ostéo-articulaire, dont le passage de l'infection à la maladie peut se faire en un an, la plupart des TB extrapulmonaires sont des TB de réactivation. La TB extrapulmonaire, ou la TB à la fois pulmonaire et extrapulmonaire, est plus courante chez les personnes sévèrement immunodéprimées; dans les cas de coinfection par le VIH, la fréquence de la TB extrapulmonaire augmente à mesure que le nombre de lymphocytes CD4 diminue (voir le chapitre 7, La tuberculose non respiratoire)^{9,10}.

FACTEURS DE RISQUE DE L'ÉVOLUTION DE L'INFECTION VERS LA MALADIE

Le risque d'évolution de l'ITL vers la TB active, qu'il s'agisse d'une primo-infection progressive ou d'une réactivation, dépend largement de la compétence immunitaire de l'hôte. L'âge et le sexe semblent directement influencer sur la réponse immunitaire et sur le risque de maladie : la morbidité est plus élevée chez les jeunes enfants (< 5 ans), particulièrement les nourrissons, chez les jeunes adultes, particulièrement de sexe féminin, et chez les personnes âgées, particulièrement de sexe masculin. Selon l'OMS, dans les pays les plus touchés par la TB, la fraction étiologique de la malnutrition dans la TB se situe à 27 %³⁰. Le caractère saisonnier de la maladie (son incidence étant plus élevée au printemps et au début de l'été) a été attribué à l'ensoleillement réduit et à une carence en vitamine D durant les mois d'hiver dans certaines études, mais pas dans d'autres³¹⁻³³. L'origine ethnique a été citée comme un facteur intervenant dans la réponse immunitaire de l'hôte, et cette idée a récolté un certain appui³⁴, mais les différences dans toutes les formes cliniques de la TB d'un groupe ethnique à l'autre correspondent probablement davantage à des phases différentes d'une vague épidémique³⁵. Toutes les races initialement exposées en tant que groupe lors d'une épidémie sont également réceptives, mais, avec le temps, certains individus meurent et d'autres survivent, et la sélection s'opère en faveur des personnes relativement plus résistantes. Un nombre croissant de données semblent indiquer que des facteurs génétiques liés à l'hôte jouent un rôle important dans la détermination de la réceptivité à la TB³⁶⁻³⁸. Du point de vue clinique, les nombreuses affections connues pour réduire la réponse immunitaire de l'hôte et augmenter le risque d'évolution de l'ITL vers la TB active constituent l'aspect le plus important. Ces affections sont analysées en détail au chapitre 6, Le traitement de l'infection tuberculeuse latente. Lönnroth et ses collaborateurs ont mis au point un cadre de référence pour les facteurs de risque proximaux et les déterminants de la TB en amont dans le but de déterminer les points d'entrée des interventions visant les facteurs de risque et les déterminants sociaux de la TB (voir la figure 2)³⁹.

Figure 2 : Cadre de référence pour les facteurs de risque proximaux et les déterminants de la tuberculose en amont³⁹



TRANSMISSION⁴⁰⁻⁴³

M. tuberculosis se transmet d'un humain à l'autre le plus souvent par voie aérienne et, dans de rares cas, par ingestion ou inoculation percutanée (p. ex. accident en milieu hospitalier ou en laboratoire). La tuberculose bovine, qui, dans le passé, était causée par l'ingestion de lait fortement contaminé par *M. bovis* et avait pour siège la muqueuse de l'oropharynx ou le tube digestif, a été en grande partie éradiquée grâce à la pasteurisation du lait, de même qu'aux tests tuberculiniques pratiqués chez le bétail et à l'abattage subséquent des bêtes infectées.

L'humain est le réservoir de *M. tuberculosis*. D'autres animaux, particulièrement les primates, peuvent être infectés, mais ils sont rarement une source d'infection⁴⁰⁻⁴³. Des microgouttelettes sont produites par des manœuvres expiratoires forcées comme la toux, les éternuements, le chant, la pratique d'un instrument à vent et même la parole.

On peut réduire le nombre de gouttelettes dans l'air d'une pièce qui s'évaporeront et formeront des microgouttelettes en portant un simple masque de gaze (chirurgical) ou en se couvrant la bouche et le nez pour tousser. Certaines interventions, par exemple la bronchoscopie, l'induction de l'expectoration, le traitement d'échantillons, l'autopsie et même l'irrigation ou d'autres manipulations des abcès tuberculeux, peuvent également produire des aérosols infectieux. Les gouttelettes se déposent extrêmement lentement (0,5 mm par seconde ou moins), ce qui leur permet d'être transportées par les courants d'air, les canalisations ou les cages d'ascenseur à une grande distance de la source d'infection. Les grosses particules se déposent rapidement et peuvent ne pas être inhalées par des contacts ou, si elles le sont, elles sont emprisonnées dans le mucus qui tapisse les voies aériennes supérieures. Si le bacille tuberculeux atteint la trachée et les bronches, il est généralement refoulé dans le larynx par l'activité ciliaire et par la toux, puis il est dégluti. Pour des raisons physiques, seules les microgouttelettes dont la taille se situe entre 1 et 5 micromètres, qui ne contiennent que quelques bacilles, atteignent les espaces aériens terminaux ou alvéoles. Dans la plupart des cas, on croit qu'une seule microgouttelette suffit pour causer l'infection chez l'hôte. Les bacilles tuberculeux qui se trouvent sur des vecteurs passifs (lingerie, meubles, livres, planchers) ne représentent pas une source importante d'infection; en effet, la plupart meurent rapidement sous l'effet du séchage, de la chaleur ou de la lumière solaire^{5,40-43}.

Le taux de transmission peut être mesuré par le pourcentage de contacts étroits (familiaux et autres) chez qui l'on peut observer un virage (de négatif à positif) du TCT ou du TLIG ou chez qui une TB active s'est développée. Ce pourcentage dépendra du nombre de microgouttelettes infectieuses par volume d'air (densité en particules infectieuses) et du temps pendant lequel une personne non infectée a inhalé cet air. Dans le passé, les profils de sensibilité aux antibiotiques et le lysotypage des isolats de *M. tuberculosis* ont aidé à confirmer la transmission entre le cas source et le contact. Plus récemment, la détermination de l'empreinte d'ADN des isolats de *M. tuberculosis* a beaucoup facilité la reconnaissance de cette relation⁴⁴.

En raison de la période de latence extrêmement variable de l'infection par *M. tuberculosis*, il est difficile de déterminer avec précision le moment où la transmission s'est produite à l'aide des outils disponibles. Les personnes ayant obtenu un résultat positif au TCT ou au TLIG durant la recherche des contacts peuvent avoir été infectées dans un passé lointain plutôt que par le cas source en cause, mais, pour les besoins de la prise en charge des contacts et de la santé publique, lorsqu'il n'y a aucun moyen de déterminer la durée de l'infection, ces personnes sont traitées comme si elles avaient été infectées récemment. Les empreintes d'ADN ne permettront de détecter que les cas de transmission au petit groupe de sujets qui développent la maladie active après avoir été infectés. Si la majorité des cas de TB dans une collectivité est imputable à une transmission récente ou en cours, la priorité des autorités de santé publique devrait être de prévenir la transmission à d'autres personnes. Cependant, si la majorité des cas résulte de la réactivation d'une infection contractée il y a longtemps, la priorité devrait alors consister à identifier et à traiter les personnes présentant une ITL, notamment celles qui présentent des facteurs de risque de réactivation.

DÉTERMINANTS DE LA TRANSMISSION LIÉS AU PATIENT, AU PATHOGENE ET À L'ENVIRONNEMENT

Plusieurs facteurs liés au patient, au pathogène et à l'environnement déterminent la survenue ou non de la transmission, principalement en influant sur le nombre de microgouttelettes infectieuses par volume d'air (voir le tableau 1). S'il est vrai que la probabilité de contracter une infection par suite d'un contact avec une source contagieuse diminue de façon inversement proportionnelle à la durée et à la proximité du contact, le nombre absolu de contacts occasionnels infectés pourrait dépasser le nombre de contacts étroits infectés, puisque les contacts occasionnels peuvent être beaucoup plus nombreux que les contacts étroits⁴⁵. Les données concernant les empreintes d'ADN ont fait ressortir les limites de la recherche des contacts dans les milieux où un grand nombre de personnes sont exposées au cas source sans le connaître et où les relations sociales sont pour le moins ténues^{46,47}. À l'heure actuelle, on ne sait pas vraiment si des déterminants liés à l'hôte existent et, si oui, lesquels interviennent dans l'acquisition de l'infection initiale à la suite de l'inhalation de microgouttelettes. Certaines personnes peuvent éliminer complètement les bacilles tuberculeux au lieu de contracter une infection latente⁴⁸. Des études d'observation portent à croire que la vaccination par le BCG pendant la première année de vie confère une certaine protection contre l'infection par *M. tuberculosis*, détectée par le TLIG⁴⁹⁻⁵².

Tableau 1. Facteurs liés au patient, au pathogène et à l'environnement qui influent sur la transmission

Patient	Pathogène	Environnement
Forme de tuberculose	Variabilité des souches	Intérieur/extérieur
Pulmonaire À frottis positif/négatif Cavitaire/non cavitaire à la RP* Typique/atypique à la RP Laryngée		Air circulation/ventilation Lumière du soleil
Extrapulmonaire		Proximité du cas source
Symptomatologie		Durée de l'exposition
Retard dans le diagnostic		
Traitement		

*RP = radiographie pulmonaire

FACTEURS LIÉS AU PATIENT

Hormis quelques rares exceptions (p. ex. transmission due à un bronchoscope mal stérilisé ou à une piqûre d'aiguille), la transmission dépend de la capacité d'un patient tuberculeux à produire des aérosols infectieux⁴¹⁻⁴³. Pour cette raison, dans la plupart des cas, seuls les adolescents ou adultes souffrant d'une TB pulmonaire de l'adulte peuvent transmettre l'infection. Les enfants plus jeunes peuvent parfois être contagieux⁵³, mais, en général, ils présentent peu de bacilles dans leurs lésions, ne produisent pas d'expectorations et ne sont pas atteints d'une forme transmissible de la maladie⁵⁴. Les patients atteints d'une TB touchant les voies aériennes ne transmettent pas tous l'infection de façon également efficace.

1. Positivité ou non du frottis d'expectorations

Les patients à frottis et culture positifs atteints d'une TB pulmonaire sont plus contagieux que les patients à frottis négatif et à culture positive atteints de la même forme de la maladie, et ces derniers sont plus contagieux que les patients atteints d'une TB pulmonaire à frottis et culture négatifs (voir le tableau 2 pour un résumé des études épidémiologiques sur le risque d'infection des contacts familiaux [étroits] selon le statut bactériologique du cas source)⁵⁵⁻⁶². Un millilitre d'expectorations positives au frottis contient au moins 5 000 bacilles^{57,58,63,64}. Le liquide de lavage broncho-alvéolaire positif au frottis est considéré comme aussi infectieux que les expectorations positives⁶⁵. Les expectorations provoquées positives sont considérées à toutes fins pratiques comme étant aussi infectieuses que les expectorations spontanées positives, bien qu'il n'existe encore aucune donnée étayant cette idée⁵⁵. Au moyen d'outils empruntés à l'épidémiologie moléculaire, on a calculé que le taux relatif de transmission par les patients ayant un frottis négatif par rapport à ceux ayant un frottis positif se situait entre 0,17 et 0,22, ce qui équivaut approximativement à une probabilité de transmission cinq fois moindre^{66,67}. Outre la plus grande contagiosité des cas dont le frottis est positif, tel que mentionné dans la section Pathogenèse, le risque de maladie après l'infection est plus élevé chez les personnes infectées par un patient dont le frottis est positif, étant donné la probabilité accrue d'infection répétée, que chez celles infectées par un patient dont le frottis est négatif.

Tableau 2.* Risque d'infection des contacts familiaux (étroits) selon le statut bactériologique du cas index (tuberculose pulmonaire seulement)

N° réf.	Année de l'étude	Endroit	Contacts		Nombre (n) et pourcentage (%) de contacts infectés selon le statut bactériologique du cas index						Pourcentage de la population générale positive au TCT [†]
					F+C+		F-C+		F-C--		
			Âge	Total no.	n	%+	n	%+	n	%+	
56	1949-56	Angleterre	0-14	545	262	63%	126	21%	157	18%	13 %
57	1950-53	Angleterre	0-14	823	374	65%	228	27%	221	18%	22 %
58	1963-64	Pays-Bas	tous âges confondus	858 [‡]	391	20%	467	1%	–	–	< 1 %
20	1966-71	Canada (race blanche)	0-19	2406	1210	38%	655	12%	541	10%	2 %
		Canada (Autochtones)	0-19	1168	592	45%	377	31%	199	27%	s.o.
59	1967-69	Rotterdam	0-14	134	40	50%	43	5%	51	8%	1 %
60	1969	États-Unis	tous âges confondus	130	88	44%	14	21%	28	14%	s.o.
61	1971-74	États-Unis	tous âges confondus	761	504	46%	257	28%	–	–	s.o.
62	1975-77	États-Unis	tous âges confondus	541	368	40%	173	27%	–	–	s.o.

*Adapté de la référence numéro 55.

[†] Tiré de la même référence, c'est-à-dire que la population de référence est comparable.

[‡] Dans cette étude, les contacts étaient considérés comme infectés seulement si un virage tuberculique et/ou une primo-infection tuberculeuse avaient été confirmés.

F = frottis; C = culture; TCT = test cutané à la tuberculine.

2. Forme de tuberculose observée à la radiographie pulmonaire standard

Les cas de TB pulmonaire dont la radiographie pulmonaire révèle la formation de cavités sont plus contagieux que les cas de TB pulmonaire sans cavités, une fois les observations bactériologiques prises en compte⁶⁸⁻⁷⁰. Les cas de TB pulmonaire aux signes radiologiques pulmonaires « typiques » (c.-à-d. lésion de la partie supérieure des poumons, avec ou sans formation de cavités, en l'absence de signes d'adénopathie intrathoracique) sont plus contagieux que les cas de TB pulmonaire aux signes radiologiques pulmonaires « atypiques » (c.-à-d. toute autre observation)⁷¹.

3. Tuberculose laryngée

Les personnes atteintes d'une tuberculose laryngée sont plus contagieuses que celles atteintes d'une TB pulmonaire⁷². La plupart des cas de TB laryngée (c.-à-d. enrouement associé à l'inflammation et à l'ulcération des cordes vocales) présentent une maladie pulmonaire avancée siégeant en amont du larynx⁷³.

4. Symptomatologie

De façon générale, la respiration normale produit un faible nombre de particules infectieuses, tandis qu'une quinte de toux ou le fait de parler normalement pendant cinq minutes en produit un nombre beaucoup plus élevé, et un éternuement est ce qui en produit le plus^{74,75}. La probabilité que les contacts familiaux soient infectés augmente en fonction de la fréquence de la toux chez le cas source⁶⁰. Lorsqu'on a évalué l'infectiosité des gouttelettes produites par les patients à frottis positif en pulvérisant artificiellement des expectorations et en exposant des cobayes à une dose standard, on a observé qu'il y avait de grandes différences dans l'infectiosité des expectorations aérosolisées, ce qui pourrait peut-être expliquer l'extraordinaire hétérogénéité de la contagiosité chez les patients atteints d'une TB pulmonaire à frottis positif⁷⁶⁻⁷⁸. Ainsi, même si des patients semblent avoir un nombre équivalent de bacilles dans leurs expectorations, les propriétés physiques et chimiques des expectorations d'un patient, de même que l'efficacité avec laquelle celui-ci projette des aérosols, peuvent déterminer le nombre de microgouttelettes produites. Le rôle du tabagisme, des allergies et des infections virales concomitantes des voies aériennes supérieures dans la formation d'aérosols est inconnu⁷⁹.

5. Retard dans le diagnostic

Le nombre de contacts et la durée de l'exposition de chaque contact peuvent augmenter à mesure que le délai avant le diagnostic s'allonge. Plus les symptômes durent longtemps chez le cas source, plus le risque de transmission est élevé⁶⁵.

6. Traitement

Un traitement efficace (voir le chapitre 5, Le traitement de la tuberculose active) adapté aux résultats à l'épreuve de sensibilité aux médicaments réduit rapidement la fréquence de la toux et le nombre de bacilles dans les expectorations^{60,80}. De plus, le nombre de bacilles dans les cultures d'aérosols projetés par la toux diminue encore plus rapidement que le nombre de bacilles dans les expectorations⁸¹. Le traitement devrait faire en sorte que les bacilles qui continuent d'être aérosolisés soient métaboliquement moins actifs et/ou inhibés par les médicaments, deux effets qui sont censés abaisser le risque que l'infection s'installe chez l'hôte^{76,82}. En théorie, cependant, tout bacille viable qui reste dans les sécrétions respiratoires peut être transmis, bien que le risque diminue rapidement si un traitement efficace est administré⁸³. Compte tenu de l'ampleur de la pharmacorésistance, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement à réduire la contagiosité devrait être fondée sur des observations cliniques, radiographiques et/ou microbiologiques objectives de l'amélioration de l'état du patient, et non seulement sur le temps écoulé depuis la mise en route du traitement.

FACTEURS LIÉS AU PATHOGÈNE

Selon des données émergentes, une ou plusieurs propriétés de virulence de *M. tuberculosis* pourraient influencer sur sa capacité de se transmettre⁸⁴. Par exemple, une souche peut être plus apte qu'une autre à surmonter la résistance innée de l'hôte. Bien qu'il se soit avéré que les souches pharmacorésistantes avaient une virulence réduite dans des modèles animaux⁸⁵, les preuves cliniques de leur transmissibilité sont claires⁸⁶⁻⁸⁹; elles devraient à toutes fins pratiques être considérées comme aussi transmissibles que les souches sensibles aux médicaments. Les souches de la famille Beijing/W ont été décrites comme hypervirulentes, mais les indices de transmission ne sont pas plus élevés chez les personnes infectées par ces souches que chez celles qui ne le sont pas⁹⁰.

FACTEURS LIÉS À L'ENVIRONNEMENT

Il est très peu probable que les expositions dans l'air extérieur entraînent la transmission à moins que la personne réceptive soit à une distance où il peut parler. La dispersion bacillaire est immédiate et les rayons du soleil détruisent les bacilles viables rapidement^{91,92}. Pour des raisons pratiques, ces expositions ne sont pas prises en considération dans la recherche des contacts.

1. Circulation et ventilation de l'air

Pour un nombre défini de bacilles tuberculeux expulsés dans l'air, le volume d'air dans lequel les bacilles sont expulsés détermine la probabilité qu'une personne réceptive respirant cet air contracte l'infection. Parmi les facteurs qui contribuent à augmenter la concentration de bacilles viables dans l'air inhalé par le sujet contact figurent le fait d'être exposé à l'intérieur, une mauvaise ventilation ou la recirculation de l'air et une faible exposition à la lumière naturelle (rayons ultraviolets). La ventilation dilue de façon considérable la concentration de microgouttelettes infectieuses (voir le chapitre 15, La prévention et le contrôle de la transmission de la tuberculose dans les milieux de soins et d'autres milieux, pour obtenir plus de détails sur les temps d'épuration).

2. Proximité du cas source

La proximité du cas source est aussi un déterminant de la transmission. Le surpeuplement est un facteur connexe : si la présence d'un grand nombre de personnes dans une pièce force une personne à être en contact étroit avec un cas de TB contagieuse, son risque d'infection s'en trouvera vraisemblablement accru.

3. Durée de l'exposition

En raison de la dilution de l'air infecté et de la faible concentration des microgouttelettes infectieuses, la durée de l'exposition qui est nécessaire pour assurer la transmission est généralement longue (jours, mois et même années), et pourtant des rapports ont confirmé qu'une exposition d'à peine quelques minutes peut être suffisante pour infecter un contact étroit. Cette possibilité serait corroborée par la forte proportion de cas actifs qui nient tout antécédent d'exposition.

MESURES VISANT À PRÉVENIR LA TRANSMISSION

La priorité devrait être accordée au diagnostic précoce et au traitement pharmacologique immédiat et efficace du cas source ainsi qu'à l'isolement approprié du patient, au besoin. Parce que, dans la plupart des cas de TB, les symptômes font leur apparition de façon insidieuse, il faut en général plusieurs semaines ou mois avant que le patient ne consulte un professionnel de la santé et subisse des tests diagnostiques. À ce moment où le patient est souvent au stade le plus contagieux, tout retard supplémentaire attribuable au médecin, à l'infirmière ou au système favorise la transmission induite de l'infection à d'autres. C'est pourquoi il importe de sensibiliser les dispensateurs de soins à la TB afin de réduire la transmission et de favoriser la prévention et le traitement précoces. Des mesures administratives et des moyens techniques qui visent à réduire l'exposition en milieux de soins et dans d'autres lieux de rassemblement complètent, sans pour autant remplacer, un diagnostic rapide et un traitement adapté. Des mesures autrefois jugées importantes pour prévenir la transmission de la TB (enlever les effets personnels comme les vêtements et la literie, stériliser les vecteurs passifs, porter un couvre-chef, une blouse et un masque de gaze ou de papier, faire bouillir la vaisselle, laver les murs) sont superflues, car elles n'ont aucune incidence sur la transmission par voie aérienne.

■ ■ ■

RÉFÉRENCES

1. Wells WF. *Airborne Contagion and Air Hygiene*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1995.
2. Murray JF. Bill Dock and the location of pulmonary tuberculosis: how bed rest might have helped consumption. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1029-33.
3. Woolwine SC, Bishai WR. Overview of the pathogenesis of tuberculosis from a cellular and molecular perspective. In: Raviglione MC, ed. *Reichman and Hershfield's Tuberculosis, A Comprehensive International Approach, 3rd Edition*. New York: Informa Healthcare, 2006;101-16.
4. Ghon A. *The Primary Lung Focus of Tuberculosis in Children*. London, UK: Churchill, 1916.
5. Allen EA. Tuberculosis and other mycobacterial infections of the lung. In: Thurlbeck WM, Churg AM, eds. *Pathology of the Lung* (2nd edition). New York: Thieme Medical Publishers Inc., 1995;229-302.
6. Perez-Valez CM, Marais BJ. Current concepts: tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012;367(4):348-61.
7. Daley CD, Small PM, Schechter GS, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992;326:231-35.
8. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:392-402.
9. Post FA, Wood R, Pillay GP. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4⁺ T lymphocyte count. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:518-21.
10. Burman WJ, Jones BE. Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis. *Semin Respir Infect* 2003;18:263-71.
11. Stead WW, Kerby GR, Schleuter DP, Jordahl CW. The clinical spectrum of primary tuberculosis in adults. Confusion with reinfection in the pathogenesis of chronic tuberculosis. *Ann Intern Med* 1968;68:731-44.
12. Langlois-klassen D, Wooldrage KM, Manfreda J, et al. Piecing the puzzle together: foreign-born tuberculosis in an immigrant receiving country. *Eur Respir J* 2011;38:895-902.
13. Wilson RJ, Pillay DG, Sturm AW. *Mycobacterium tuberculosis* is not an obligate aerobe. *J Infection* 1999;38:197-8.
14. Wayne LG, Diaz GA. Autolysis and secondary growth of *Mycobacterium tuberculosis* in submerged culture. *J Bacteriol* 1967;93:1374-81.
15. Wayne LG, Lin KY. Glyoxylate metabolism and adaptation of *Mycobacterium tuberculosis* to survival under anaerobic conditions. *Infect Immun* 1982;37:1042-49.
16. Achkar JM, Jenny-Avital ER. Incipient and subclinical tuberculosis: defining early disease in the context of immune response. *J Infect Dis* 2011;204:S1179-86.
17. Lawn SD, Wood R, Wilkinson RJ. Changing concepts of "latent tuberculosis infection" in patients living with HIV infection. *Clin Devop Immunol* 2011;doi:10.1155/2011/980594.
18. Robertson BD, Altmann D, Barry C, et al. Detection and treatment of subclinical tuberculosis. *Tuberculosis* 2012;92:447-52.

19. Ferguson RG. *Studies in Tuberculosis*. Toronto: University of Toronto Press, Canada, 1955.
20. Gryzbowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Report #3 of TSRU. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50:90-106.
21. Houk V, Kent D, Baker J, et al. The Byrd Study. *Arch Environ Health* 1968;16:4-6.
22. Houk V, Baker J, Swensen K, Kent D. The epidemiology of tuberculosis in a closed environment. *Arch Environ Health* 1968;16:26-35.
23. Andres JR, Farzad N, Wolensky RP, Cerda R, Losina E, Horsburgh CR. Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 2012;54:784-91.
24. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect* 1997;119:183-201.
25. Cohen T, Murray M. Incident tuberculosis among recent US immigrants and exogenous reinfection. *Emerg Infect Dis* 2005;11:725-8.
26. Krivinka R, Drapela J, Kubik A, et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Second report (1965-1972). *Bull World Health Organ* 1974;51:59-69.
27. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ* 1982;60:555-64.
28. Dannenburg AM, Sugimoto M. Liquefaction of caseous foci in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:257-9.
29. Long R, Maycher B, Dhar A, Manfreda J, Hershfield E, Anthonisen N. Pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy: serial changes in lung structure and function. *Chest* 1998;113:933-43.
30. Lönnroth K, Castro K, Chakaya JM, et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet* 2010;375(9728):1814-29. DOI: 10.106/S0140-6736(10)60483-7.
31. Martineau AR, Nhamoyebonde S, Oni T, et al. Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa. *Proc Natl Acad Sci U S* 2011;108:19013-17.
32. Fares A. Seasonality of tuberculosis. *J Glob Infect Dis* 2011;3:46-55.
33. Willis MD, Winston CA, Heilig CM, Cain KP, Nicholas DW, Mac Kenzie WR. Seasonality of tuberculosis in the United States 1993-2008. *Clin Infect Dis* 2012;54:1553-60.
34. Stead WW, Lofgren JP, Senner JW, Reddick WT. Racial differences in susceptibility to infection with *M. tuberculosis*. *N Engl J Med* 1990;322:422-27.
35. Grigg ERN. Arcana of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1958;78:151-72.
36. Greenwood C, Fujiwara T, Boothroid L, et al. Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including *NRAMP 1*, in a large Aboriginal family. *Am J Hum Genet* 2000;67:405-16.
37. Bellamy R. Susceptibility to mycobacterial infections: the importance of host genetics. *Genes Immun* 2003;4:4-11.
38. Pan H, Yan B-S, Rojas M, et al. *IPR1* gene mediates innate immunity to tuberculosis. *Nature* 2005;434:767-72.
39. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med* 2009;68(12):2240-06. DOI:10.1016/j.socscimed.2009.03.041

40. Mycobacteria. In: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD, eds. *Diagnosis of Diseases of the Chest* (4th edition). Toronto: W.B. Saunders Company, 1999;798-873.
41. Adler JJ, Rose DN. Transmission and pathogenesis of tuberculosis. In: Rom WN, Garey S, eds. *Tuberculosis*. Toronto: Little, Brown and Company, 1996:129-40.
42. Bates JH. Transmission, pathogenesis, pathology and clinical manifestations of tuberculosis. In: Kubica GP, Wayne LG, eds. *The Mycobacteria: A Sourcebook. Part B (Microbiology Series, Vol. 15)*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1984;991-1005.
43. How is tuberculosis transmitted? In: Iseman MD, ed. *A Clinician's Guide to Tuberculosis*. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2000;51-62.
44. Barnes P, Cave D. Molecular epidemiology of tuberculosis. *N Engl J Med* 2003;349:1149-56.
45. Rieder H. Infection par le bacille de la tuberculose. Dans : Rieder H. *Bases épidémiologiques de la lutte antituberculeuse*. Paris : Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, 1999;17-62.
46. Barnes PF, Yang Z, Preston-Martin S, et al. Patterns of tuberculosis transmission in central Los Angeles. *JAMA* 1997;278:1159-63.
47. von Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999;341:1174-79.
48. Ottenhoff THM. The knowns and unknowns of the immunopathogenesis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1424-32.
49. Soysal A, Millington KA, Bakir M, et al. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 2005;366:1443-51.
50. Eisenhut M, Paranjothy S, Abubakar I, et al. BCG vaccination reduces risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* as detected by gamma interferon release assay. *Vaccine* 2009;27:6116-20.
51. Eriksen J, Chow JH, Mellis V, et al. Protective effect of BCG vaccination in a nursery outbreak in 2009: time to reconsider the vaccination threshold? *Thorax* 2010;65:1067-71.
52. Roy RB, Sotgiu G, Altet-Gómez N, et al. Identifying predictors of interferon- γ release assay results in pediatric latent tuberculosis: a protective role of bacillus Calmette-Guérin? A pTB-NET collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:378-84.
53. Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S, et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med* 1999;341(20):1491-95.
54. Starke JR. Transmission of tuberculosis to and from children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2001;12:115-23.
55. Menzies D. Issues in the management of contacts of patients with active pulmonary tuberculosis. *Can J Public Health* 1997;88:197-201.
56. Van Zwanenberg D. The influence of the number of bacilli on the development of tuberculosis disease in children. *Am Rev Respir Dis* 1960;82:31-44.
57. Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev Tuberc* 1954;69:724-32.
58. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976;57:275-99.
59. Van Geuns HA, Meijer J, Styblo K. Results of contact examination of Rotterdam, 1967-1969. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50:107-21.
60. Loudon RG, Romans WE. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:109-11.

61. Rose CE, Zerbe GO, Lantz SO, Bailey WC. Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. *Am Rev Tuberc* 1979;119:603-09.
62. Snider DE, Kelly GD, Cauthen GM, Thompson NJ, Kilburn JO. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug susceptible bacilli. *Am Rev Resp Dis* 1985;132:125-32.
63. Yeager H Jr, Lacy J, Smith LR, et al. Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:998-1004.
64. Gryzbowski S, Allen E. The challenge of tuberculosis in decline. *Am Rev Respir Dis* 1964;90:707-20.
65. Lohmann EM, Koster BFPJ, le Cassie S, et al. Grading of positive sputum smear and the risk of *Mycobacterium tuberculosis* transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16(11):1477-84.
66. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;353:444-49.
67. Hernandez-Garduno E, Cook V, Kunimoto D, et al. Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax* 2004;59:286-90.
68. Catanzaro A. Nosocomial tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:559-62.
69. Bailey WC, Gerald LB, Kimerling ME, et al. Predictive model to identify positive tuberculosis skin test results during contact investigations. *JAMA* 2002;287:996-1002.
70. Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, et al. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 200;162:2033-8.
71. Lau A, Barrie J, Winter C, et al. The public health consequences of smear-positive pulmonary tuberculosis in patients with typical versus atypical chest radiographs. International Union against Tuberculosis and Lung Disease North American Regional Meeting. February 24-26, 2011, Vancouver, BC.
72. Muecke C, Isler M, Menzies D, et al. The use of environmental factors as adjuncts to traditional tuberculosis contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:530-35.
73. Rieder HL. The infectiousness of laryngeal tuberculosis: appropriate public health action based on false premises. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:4-5.
74. Loudon RG, Roberts RM. Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:435-42.
75. Loudon RG, Roberts RM. Singing and the dissemination of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1968;98:297-300.
76. Riley RL, Mills CC, Nyka W, et al. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis: a two year study of contagion in a tuberculosis ward. *Am J Hyg* 1959;70:185-96.
77. Sultan L, Nyka W, Mills C, et al. Tuberculosis disseminators: a study of the variability of aerial infectivity of tuberculosis patients. *Am Rev Respir Dis* 1960;82:358-69.
78. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, et al. Infectiousness of air from a tuberculosis ward—ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:511-25.
79. Stein RA. Super-spreaders in infectious diseases. *Int J Infect Dis* 2011;15:e510-e513.
80. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, et al. The early bacteriocidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:939-49.
81. Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KA, et al. Cough generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:604-09.

82. Long R, Bochar K, Chomyc S, et al. Relative versus absolute noncontagiousness of respiratory tuberculosis on treatment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:831-38.
83. Hopewell PC. Factors influencing the transmission and infectivity of *Mycobacterium tuberculosis*: implications for clinical and public health management. In: Sande MA, Hudson LD, Root RK, eds. *Respiratory Infections*. New York: Churchill Livingstone, 1986;191-216.
84. Albanna AS, Reed MB, Kotar KV, et al. Reduced transmissibility of East African Indian Strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One* 2011; 6:e25075.doi:10.1371/journal.pone.0025075.
85. Middlebrook G, Cohn ML. Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercle bacilli. *Science* 1953;118 (3063):297-99.
86. Schaaf HS, Marais BJ, Hesselning AC, et al. Childhood drug-resistant tuberculosis in the Western Cape Province of South Africa. *Acta Paediatr* 2006;95:523-8.
87. Moss AR, Alland D, Telzak E, et al. A city wide outbreak of a multiple-drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in New York. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:115-21.
88. Drobniewski F, Balabanova Y, Nikolayevsky V, et al. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia. *JAMA* 2005;293:2726-31.
89. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, 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;368:1575-80.
90. Langlois-Klassen D, Senthilselvan A, Chui L, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains in a major immigrant-receiving province of Canada, 1991-2007. *Emerg Infect Dis* (submitted).
91. Edwards LB, Tolderlund K. BCG vaccine studies. 3. Preliminary report on the effect of sunlight on BCG vaccine. *Bull World Health Organ* 1952;5:245-48.
92. Edwards LB, Dragsted I. BCG vaccine studies. 4. Further observations on the effect of light on BCG vaccine. *Bull World Health Organ* 1952;333-36.