

# Infections tuberculeuses latentes

Détection,  
prise en charge  
et surveillance

Collection  
*Avis et Rapports*

**Mai 2019**

# Infections tuberculeuses latentes

## Détection, prise en charge et surveillance

L'infection tuberculeuse latente (ITL) affecte environ 1,7 milliards de personnes dans le monde. Elle constitue le réservoir de nombreux cas de tuberculose maladie dans les pays à faible incidence comme la France. La prise en charge de l'ITL constitue l'une des mesures prioritaires de la stratégie d'élimination de la tuberculose. L'OMS et l'ECDC ont émis récemment des recommandations pour le dépistage et le traitement de l'ITL.

Après une description des données épidémiologiques disponibles, le HCSP présente les tests de dépistage des ITL et leurs limites. Il détaille la stratégie de dépistage selon les groupes de populations considérés à haut risque (enfants contacts d'un cas, personnes migrantes, voyageurs et expatriés, professionnels de santé, personnes atteintes de certaines pathologies chroniques ou en attente de transplantation d'organes, personnes vulnérables, ..). Il maintient ses préconisations antérieures et recommande d'étendre le dépistage aux adolescents de 15 à 18 ans et aux migrants âgés de 18 à 40 ans dans certaines conditions. Il précise les options thérapeutiques et les modalités de suivi des patients traités. Il propose une approche médico-économique relative à la cascade de prise en charge des ITL susceptible de faciliter la comparaison des pratiques par rapport aux recommandations et ainsi d'identifier les améliorations nécessaires.

Ces recommandations s'inscrivent dans la feuille de route Tuberculose présentée le 29 mars 2019 lors de la journée nationale.

# **Infections tuberculeuses latentes**

## **Détection, prise en charge et surveillance**

Collection

Avis et Rapport

Mai 2019

Ce rapport a été approuvé par la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » du Haut Conseil de la santé publique lors de sa réunion plénière du 10 mai 2019 : 14 personnalités qualifiées présentes sur 18 personnalités qualifiées; aucun conflit d'intérêt identifié ; le texte a été approuvé à l'unanimité des personnalités présentes.

## Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance.

### Sommaire

1.	Introduction.....	4
1.1	Contexte .....	4
1.2	Recommandations internationales .....	4
2.	Définitions et histoire naturelle de la maladie.....	7
2.1.	Définitions .....	7
2.2	Histoire de la maladie.....	7
2.3	Intérêt des tests de dépistage de l'ITL .....	8
3.	Epidémiologie et surveillance de la tuberculose.....	9
3.1	Maladie tuberculeuse.....	9
3.1.1	Dans le monde.....	9
3.1.2	En France .....	9
3.2	Infection tuberculeuse latente .....	10
3.2.1	Dans le monde.....	10
3.2.2	En France .....	12
4.	Dépister une infection tuberculeuse latente .....	16
4.1	Tests de dépistage de l'ITL .....	16
4.1.1	La nature des tests de dépistage.....	16
4.1.3	Performances des immunodiagnostic .....	17
4.1.3	Valeur pronostique des immunodiagnostic.....	17
4.2	Groupes cibles et algorithme de dépistage .....	20
4.2.1	Les enfants et adolescents .....	20
4.2.2	Les migrants .....	24
4.2.3	Les voyageurs et les expatriés.....	31
4.2.4	Les professionnels de santé .....	33
4.2.5	Les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) .....	38
4.2.6	Les personnes avant le début d'un traitement immunosuppresseur.....	40
4.2.7	Les personnes avant transplantation d'organe solide .....	41
4.2.8	Les personnes avec une insuffisance rénale avancée et les dialysés.....	42
4.2.9	Les personnes vulnérables : détenus, personnes sans domicile fixe, usagers de drogues..	42
4.2.10	Autres populations .....	44
5.	Quand et comment traiter les ITL ? .....	45
5.1.	Intérêts et limites du traitement de l'ITL .....	45
5.1.1	Quelle est la réduction d'incidence ou de risque de développer une TM sous traitement d'une ITL ? .....	45
5.1.2	L'observance des traitements d'ITL n'est pas optimale.....	45
5.1.3	Les effets indésirables des traitements.....	46
5.2	Modalités de Traitements.....	46
6.	Approche médico-économique.....	49
7.	Synthèse des recommandations et conclusion.....	51
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>57</b>
	<b>Annexes.....</b>	<b>68</b>

## 1. Introduction

### 1.1 Contexte

L'infection tuberculeuse latente (ITL) affecte 23 % de la population mondiale (2014), soit environ 1,7 milliards de personnes. Elle constitue le réservoir de nombreux cas émergents de tuberculose maladie (TM) dans les pays à faible incidence. Le Sud-Est Asiatique (31%), la région du Pacifique (28%) et l'Afrique (22%) sont les régions les plus affectées cumulant environ 80% des cas d'ITL. Dans la région Europe de l'OMS, cette prévalence est estimée à 14%. Globalement, environ 6% des ITL affectent les enfants de moins de 15 ans, mais cette proportion varie selon les régions, allant de 2% dans la région Européenne à 13% en Afrique.

Les modélisations ont permis d'estimer que le seul réservoir actuel d'infections tuberculeuses, sans d'autres nouvelles infections à partir de 2015, générerait une incidence de 16,5 cas/10<sup>5</sup>/an en 2035, soit au-dessus de l'objectif de 10 cas/10<sup>5</sup>/an fixé par la stratégie « END TB » de l'OMS. Selon ces mêmes estimations, le réservoir actuel des ITL générerait en 2050 un taux d'incidence de 8,3 cas/10<sup>5</sup>/an, bien supérieur à l'objectif d'élimination de 1 cas/million/an défini par l'OMS pour 2050.

De fait, la prise en charge de l'ITL dans les groupes à haut risque constitue désormais l'une des mesures prioritaires de la stratégie d'élimination de la tuberculose. Elle vise principalement les pays à revenu élevé ou à revenu intermédiaire (tranche supérieure) où le taux d'incidence estimatif de la tuberculose est inférieur à 100 pour 10<sup>5</sup> habitants.

### 1.2 Recommandations internationales

Des recommandations récentes concernant le dépistage et la prise en charge des ITL ont été émises par l'OMS en 2015 et 2018 [1]. Elles préconisent fortement le dépistage et le traitement de l'ITL qui est considérée comme une mesure stratégique susceptible de faire baisser l'incidence de la TM et ce en l'absence de nouvelles découvertes thérapeutiques ou vaccinales.

Parallèlement, l'ECDC en 2018 [2] préconise également la mise en place d'une stratégie systématique et globale afin de réduire le fardeau de l'ITL et parvenir à l'élimination de la tuberculose. Ces recommandations ont pour objet de servir de base rationnelle à l'élaboration de directives nationales qui comportent quatre axes majeurs (Tableau I) : cibler les groupes à risque, diagnostiquer les ITL, traiter les ITL et organiser la prise en charge dans un cadre programmatique.

Cette stratégie de diagnostic, prise en charge et surveillance des ITL doit s'inscrire dans un plan national de lutte contre la tuberculose et être adaptée à l'épidémiologie locale, à la disponibilité de nouveaux outils de dépistage ainsi qu'aux ressources disponibles.

En pratique, chaque pays doit prioritairement définir les groupes à haut-risque justifiant un dépistage, ainsi que le type de test à utiliser (intradermo-réaction à la tuberculine = IDR et/ou test de détection de l'interféron gamma = TDIG ou IGRA), afin de traiter préventivement l'apparition d'une tuberculose maladie (TM) (Figure 1).

**Ce document n'a pas vocation à modifier ou remplacer les différentes stratégies d'enquête autour d'un cas de tuberculose, telle que traitées dans les recommandations pratiques publiées en octobre 2013 par le HCSP [3].**

**Tableau I** – Résumé du guide de l'ECDC sur la gestion des programmes concernant l'infection tuberculeuse latente (ITL) dans l'Union européenne et l'aire économique européenne. Source : [4]

Eléments clés	Mesures de santé publique
<p><b>Groupes cibles</b>                      Identification des groupes à risque d'avoir une ITL et/ou un risque augmenté de progression vers une tuberculose maladie</p>	<p>Priorisation des groupes cibles pour le dépistage d'ITL :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Personnes vivant avec le VIH (PVVIH)</li> <li>- Personnes immunodéprimées (patients avec un traitement anti-TNF, patients en attente de greffe, patients avec une insuffisance rénale terminale et/ou se préparant à être dialysés)</li> <li>- Patients avec une silicose</li> <li>- Personnes avec des lésions de fibrose pulmonaire</li> <li>- Sujets contacts de personnes avec une tuberculose contagieuse</li> </ul>
<p><b>Diagnostic d'ITL</b>                      Définition de l'approche diagnostique pour la détection des ITL, incluant à la fois le choix des tests diagnostiques et l'algorithme le plus pertinent pour le diagnostic dans chaque groupe cible</p>	<p>Mise en œuvre d'une stratégie globale incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'utilisation des tests tuberculiques et des tests IGRA (seuls ou combinés) pour le diagnostic d'ITL</li> <li>- La disponibilité et l'accessibilité des tests diagnostiques</li> <li>- L'intention de fournir un traitement (si cela est approprié)</li> <li>- La mise en place d'interventions pour promouvoir l'adoption et l'achèvement des procédures de dépistage des ITL</li> </ul>
<p><b>Traitement des ITL</b>                      Fourniture de traitements d'ITL efficaces et promotion de l'adhésion et de la complétude du traitement par les différents groupes cibles</p>	<p>Sélection d'un traitement de l'ITL à partir des traitements suivants en fonction de l'évaluation du risque de chaque patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Isoniazide seul (pendant 6 à 9 mois)</li> <li>- Rifampicine seule (pendant 3 à 4 mois)</li> <li>- Isoniazide et rifapentine (pendant 3 mois)</li> <li>- Isoniazide et rifampicine (pendant 3 à 4 mois)</li> </ul>
<p><b>Questions relatives aux programmes</b>                      Mise en œuvre de stratégies centrées sur le patient pour la fourniture de services</p> <p>Education à la santé et communication efficaces avec les groupes cibles et les professionnels de santé</p> <p>Suivi et évaluation du programme</p>	<p>Mise en œuvre d'une stratégie multidisciplinaire incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incitations matérielles et éléments facilitants</li> <li>- Conseils et formation</li> <li>- Soutien fondé sur les pairs</li> <li>- Approches tenant compte de la culture</li> </ul> <p>Mise en place d'un programme complet de formation ayant pour objectif de sensibiliser à l'importance du dépistage et du traitement des ITL</p> <p>Mise en œuvre d'un suivi et d'une évaluation du programme incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La mise en place d'un registre des contacts tuberculeux identifiés, pendant les enquêtes menées autour des cas</li> <li>- Révision / développement des procédures de collectes des données</li> <li>- Définition d'indicateurs performants</li> <li>- Mise en place d'un suivi régulier du programme, en accord avec le cadre mondial ou régional de suivi et d'évaluation</li> </ul>

Figure 1 – Schéma présentant l’approche de la gestion des programmes concernant l’infection tuberculeuse latente (ITL). Source : ECDC [2]

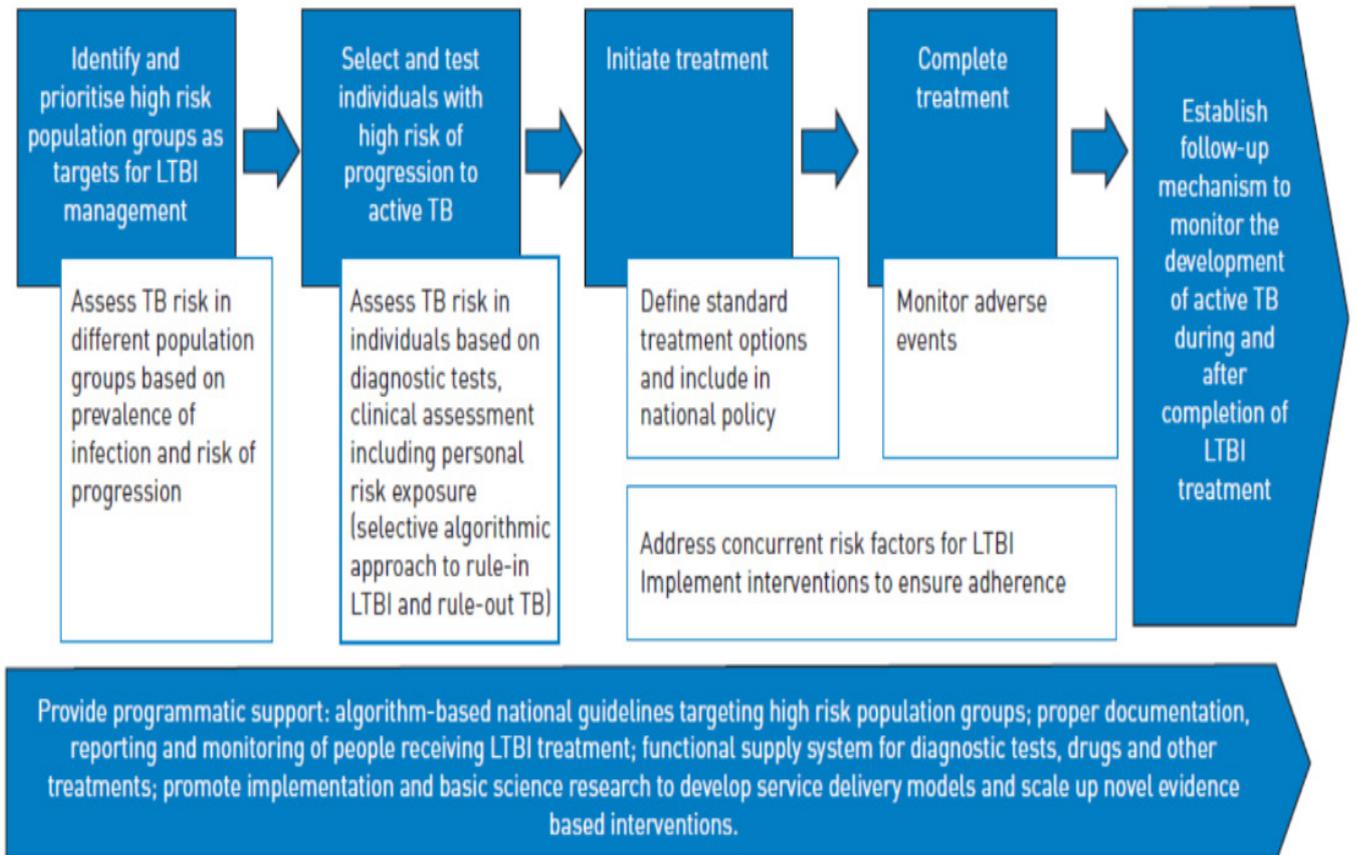


FIGURE 1 Schematic approach for programmatic management of latent tuberculosis infection (LTBI). TB: tuberculosis.

## 2. Définitions et histoire naturelle de la maladie

### 2.1. Définitions

Une infection tuberculeuse est un état qui résulte de la présence dans l'organisme de bacilles de la tuberculose (complexe *Mycobacterium tuberculosis*) succédant à un contact infectant [3].

L'infection tuberculeuse regroupe l'infection tuberculeuse latente (ITL) et la tuberculose maladie (TM).

#### **L'infection tuberculeuse latente.**

C'est une infection par des bacilles tuberculeux sans les symptômes, signes et imagerie de la tuberculose. La quantité des bacilles présents est si faible que ceux-ci ne sont qu'exceptionnellement détectés par un prélèvement bactériologique ; les sujets à l'état d'ITL ne sont pas contagieux. Il n'y a donc pas de test « étalon » permettant d'affirmer ou d'écarter le diagnostic d'ITL. En pratique, le moyen diagnostique est un immunodiagnostic (IDR ou test IGRA). Les immunodiagnostic sont des tests quantitatifs et variables dans le temps chez un sujet donné, leur seuil de positivité a été calculé pour optimiser leur valeur pronostique.

Le terme d'infection tuberculeuse latente (ITL) recouvre deux concepts : physiopathologique ou de santé publique.

**Le concept physiopathologique** : l'ITL est un état instable, dynamique, au cours duquel les bacilles tuberculeux et le système immunitaire se modulent réciproquement, et qui peut à tout moment évoluer vers une TM. Un immunodiagnostic positif peut témoigner d'une réaction adaptative plus ou moins spécifique aux antigènes des bacilles tuberculeux. L'immunité de la tuberculose est complexe, elle évolue en permanence chez un sujet donné ; des facteurs de risque de progression vers la TM sont connus et caractérisent certaines populations à plus forte incidence.

**Le concept de santé publique** : c'est l'état d'un sujet dans un contexte donné (« sujet à risque » d'avoir été infecté ou de progresser vers la TM), dont le risque d'évolution vers la TM est plus élevé que celui de sujets hors de ce contexte en population tout-venant ; il est caractérisé en pratique par un immunodiagnostic positif. La prévalence des immunodiagnostic positifs en population « tout-venant » (hors contexte à risque) est mal connue. La distinction clinique entre ITL et TM est parfois difficile. Certaines manifestations cliniques accompagnant une infection tuberculeuse ne sont pas directement liées aux bacilles.

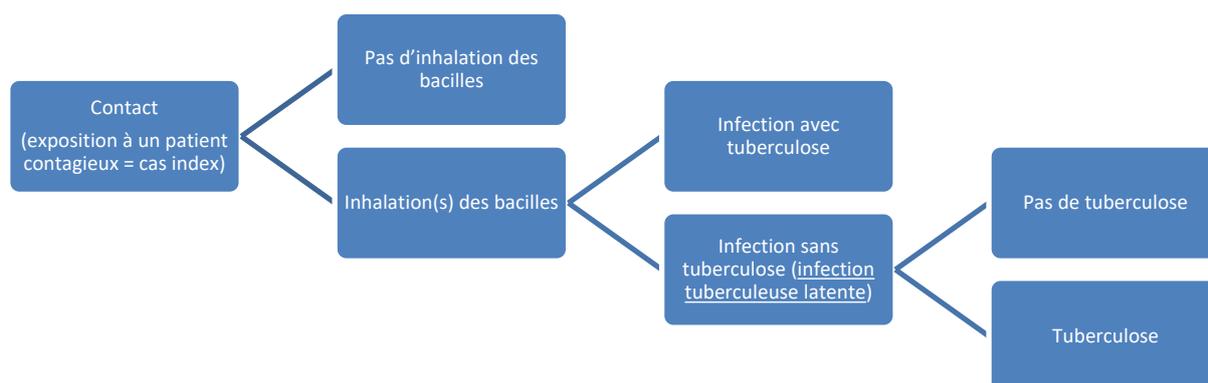
### 2.2 Histoire de la maladie.

Les populations au sein desquelles une forte incidence est observée ont toutes été infectées par les bacilles tuberculeux et reflètent ainsi les populations atteintes d'ITL ; mais toutes les ITL n'évoluent pas vers la TM. La détection et le traitement des ITL s'inscrit dans l'histoire naturelle de la maladie.

Le terme de « tuberculose asymptomatique » utilisé par l'ECDC dans son modèle d'histoire naturelle [5] se réfère à une TM (imagerie anormale avant les symptômes).

La majorité des ITL fait suite à l'inhalation de bacilles tuberculeux (les autres voies d'infection, notamment digestive, sont rares en Europe). Les cas de TM secondaires surviennent majoritairement dans les deux années suivant l'infection : l'étude de Borgdorff portant sur 1 095 cas secondaires de TM (grappes génotypiques) démontre que parmi les cas secondaires, 45% se déclarent dans l'année suivant le contact, 62% dans les deux ans et 83% dans les 5 ans [6]. La proportion de sujets présumés atteints d'ITL (immunodiagnostic positif) évoluant vers la tuberculose dépend de la valeur pronostique de l'immunodiagnostic dans une population donnée ; les données plus anciennes sont remises en question par les études récentes (*cf. infra*).

L'histoire naturelle de la TM suit le schéma suivant :



Chez l'enfant, le HCSP avait repris en 2013 les différentes données sur l'histoire naturelle de l'infection tuberculeuse après exposition. Tout enfant exposé à une personne ayant une tuberculose pulmonaire, ne développe pas d'infection. Différents facteurs modifient le risque d'infection, au premier rang desquels la contagiosité du cas index, sa proximité avec l'enfant, et les conditions environnementales de l'exposition. De même, le risque qu'a un enfant infecté de développer rapidement (en 6-12 mois) une tuberculose maladie varie en fonction de l'âge de l'enfant et de son éventuelle immunodépression. Il est plus important chez les moins de 12 mois (30-40%), les 1-5 ans (24%) et les plus de 10 ans (10-20%). Le risque de tuberculose méningée ou disséminée est élevé chez les moins de 12 mois (10-20%), et les 12-24 mois (2-5%), et moindre après 2 ans (inférieur ou égal à 0,5%) [7-9].

**Tableau 2 -** Risque de développer une tuberculose maladie après infection par le bacille de Koch chez des enfants immunocompétents. Source : HCSP 2013 [3].

Age de la primo-infection	Risque de maladie pulmonaire ou de maladie lymphatique médiastinale %	Risque de tuberculose méningée ou disséminée %
Moins de 12 mois	30-40	10-20
De 12 à 24 mois	10-20	2-5
De 2 à 4 ans	5	0,5
De 5 à 10 ans	2	Inférieur à 0,5
Plus de 10 ans	10-20	Inférieur à 0,5

### 2.3 Intérêt des tests de dépistage de l'ITL

L'intérêt des tests de dépistage (immunodiagnostic) est double :

1 - En cas de test positif :

- pour traiter préventivement les ITL afin d'éviter des TM,
- ou au moins suivre les sujets positifs afin de dépister des TM.

2 - En cas de test négatif, avec un recul suffisant après le dernier contact :

- pour cesser le suivi des sujets contact négatifs,
- ou pour commencer un traitement immunosuppresseur (notamment par anti-TNF  $\alpha$ ) sans risque de favoriser une TM,
- ou pour vacciner par le BCG.

### 3. Epidémiologie et surveillance de la tuberculose

#### 3.1 Maladie tuberculeuse

##### 3.1.1 Dans le monde

La tuberculose reste une maladie fréquente dans le monde avec, selon l'OMS, un nombre de nouveaux cas estimé à environ 10 millions chaque année [10]. La distribution de la maladie est hétérogène, avec deux tiers des cas affectant 8 pays : Inde (27%), Chine (9%), Indonésie (8%), Philippines (6%), Pakistan (5%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%) et Afrique du Sud (3%). Ces pays, avec 22 autres, appartiennent au groupe des pays supportant le plus gros fardeau de la tuberculose (*"high burden countries"*), regroupant 87% des cas mondiaux.

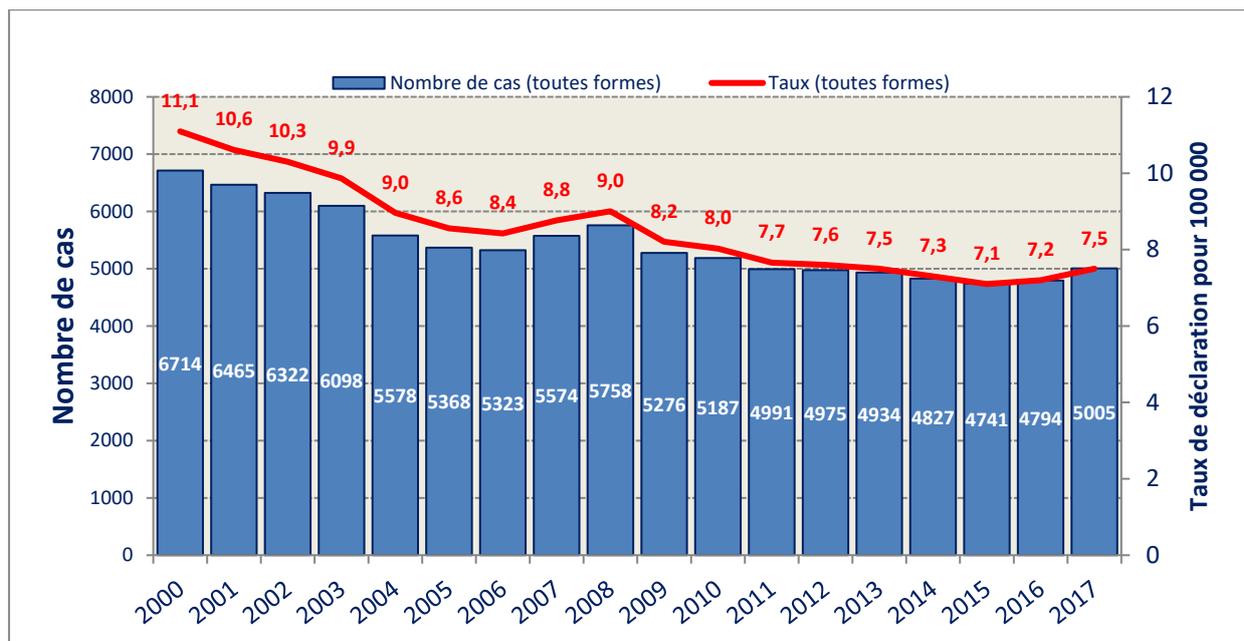
Seulement 3% des cas de tuberculose résidaient dans l'un des 53 pays de la région Europe de l'OMS. Dans l'Union européenne, 55 000 cas étaient déclarés en 2017, soit une incidence moyenne estimée à environ 11 cas/10<sup>5</sup> habitants/an [11]. La tuberculose est responsable d'une mortalité importante : 1,5 millions de décès étaient estimés dans le monde en 2017, dont 300 000 chez les personnes co-infectées par le VIH.

En 2015, 10% des nouveaux cas de tuberculose dans le monde survenaient chez des enfants, soit un million. La majorité des cas étaient rapportés en Afrique sub-saharienne et en Asie du sud-est. Le nombre de décès d'enfants par tuberculose était de 210 000, dont 24% étaient co-infectés par le VIH. Les enfants de moins de 5 ans, qui comptent pour environ 50% des cas de tuberculose pédiatrique, sont les personnes les plus à risque de développer une forme méningée ou disséminée et donc le plus à risque de décès [10].

##### 3.1.2 En France

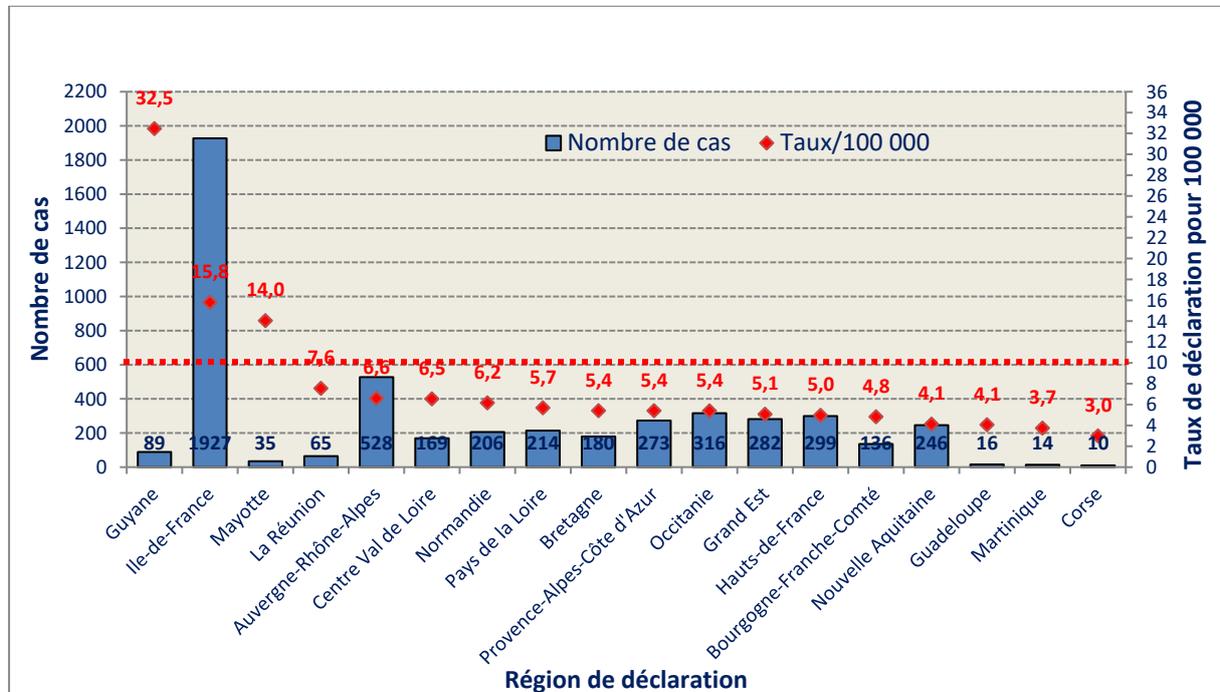
En France comme dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest, la morbidité et la mortalité due à la tuberculose ont considérablement baissé avec une incidence inférieure à 10 cas pour 10<sup>5</sup> habitants et par an depuis plus de 10 ans. Ce taux est aujourd'hui considéré comme faible, malgré des disparités territoriales et populationnelles importantes [12]. En 2017, le nombre de cas de tuberculose maladie déclarés était de 5 005 cas, soit un taux de déclaration de 7,5 cas pour 10<sup>5</sup> habitants, en légère augmentation par rapport à 2015 (7,1/10<sup>5</sup>) et 2016 (7,2/10<sup>5</sup>).

**Figure 2 :** Nombre de cas et taux de déclaration de tuberculose maladie, France entière, 2000-2017. Source : Santé publique France (déclaration obligatoire)



La tuberculose chez l'enfant de moins de 15 ans, découverte le plus souvent lors d'une enquête autour d'un cas index, représente 5% des cas déclarés en France. La fréquence de la tuberculose est plus élevée dans certains territoires (Mayotte, Guyane, Île-de-France) et dans certains groupes de population tels que les personnes nées hors de France (35/10<sup>5</sup>).

**Figure 3** - Nombre de cas et taux de déclaration de tuberculose maladie par région de déclaration, France entière, 2017. Sources : Santé publique France, déclaration obligatoire de tuberculose, INSEE, Estimations localisées de population.



Le nombre de tuberculoses multi-résistantes (MDR) était de 71 cas en 2016 et de 82 en 2017, diagnostiquées principalement chez des malades originaires d'Europe de l'Est ou d'Afrique [13].

### 3.2 Infection tuberculeuse latente (ITL)

#### 3.2.1 Dans le monde

##### 3.2.1.1 Épidémiologie des ITL

Classiquement, et basé sur des estimations qui ont aujourd'hui presque 20 ans [14], on considèrerait qu'environ un tiers de la population mondiale était infectée par *Mycobacterium tuberculosis*. Ce chiffre, largement cité dans de nombreuses publications, a été récemment actualisé par des modélisations mathématiques qui ont ré-estimé le fardeau représenté par l'ITL en termes de prévalence [15]. Cette ré-estimation était nécessaire compte tenu des changements dans la taille et la distribution de la population mondiale ainsi que de la prévalence de la tuberculose au niveau mondial. Elles ont montré que 23% de la population mondiale était probablement infectée par le bacille tuberculeux en 2014, soit environ 1,7 milliards de personnes. Le Sud-Est Asiatique (31%), la région du Pacifique (28%) et l'Afrique (22%) étaient les régions les plus affectées, cumulant environ 80% des cas d'ITL. Dans la région Europe de l'OMS, cette prévalence était de 14%, la plus faible au niveau mondial avec celle des Amériques (11%). Globalement, environ 6% des ITL affectaient les enfants de moins de 15 ans, mais cette proportion variait selon les régions, allant de 2% dans la région Européenne à 13% en Afrique. La proportion des personnes infectées par *M. tuberculosis* augmentait avec l'âge dépassant souvent 50% après 60 ans, sauf en Europe et dans le Sud-Est Asiatique où cette proportion ne dépassait jamais 40% même dans les populations les plus âgées.

Selon les mêmes analyses [15], la prévalence des infections récentes, c'est-à-dire acquises au cours des 2 dernières années, était d'environ 1% de la population globale, soit 56 millions de personnes qui doivent être considérées comme à plus haut risque de développer une tuberculose maladie. Parmi celles-ci, 11% étaient considérées comme résistantes à l'isoniazide, équivalent à 6 millions d'individus à haut risque de développer une tuberculose dont le traitement préventif par isoniazide serait inefficace. Les modélisations ont permis d'estimer que le seul réservoir actuel d'infections tuberculeuses, sans d'autres nouvelles infections à partir de 2015, générerait une incidence de 16,5 cas/10<sup>5</sup>/an en 2035, soit au-dessus de l'objectif de 10 cas/10<sup>5</sup>/an fixé par la stratégie « END TB » de l'OMS [16]. Selon ces mêmes estimations, le réservoir actuel des ITL générerait en 2050 un taux d'incidence de 8,3 cas/10<sup>5</sup>/an, bien supérieur à l'objectif d'élimination de 1 cas/million/an défini par l'OMS pour 2050.

### 3.2.1.2 Surveillance des ITL

Le dépistage des ITL est effectué dans de nombreux pays de l'Union européenne. Sa mise en œuvre et la catégorie de la population ciblée (principalement migrants et contacts des cas de tuberculose) dépend des stratégies nationales et des systèmes de santé propres à chaque pays. Alors que ce dépistage concerne surtout les migrants, il n'existe pas de stratégie ni de méthode communes de dépistage en Europe [17].

Dans certains pays comme la Norvège, où environ 90% des cas de tuberculose surviennent chez des immigrants des pays de forte incidence, un programme de dépistage systématique obligatoire est effectué chez les migrants au niveau municipal. Dans ce pays, tous les demandeurs d'asile et réfugiés quel que soit leur pays d'origine sont dépistés dans les 15 jours après leur arrivée, alors que pour les autres catégories de migrants le dépistage est effectué le plus tôt possible et uniquement chez les personnes qui proviennent d'un pays de haute incidence de tuberculose [18]. En Angleterre, où le dépistage des migrants n'est pas systématique, des expériences locales récentes ont parfois été menées en vue d'un déploiement plus large dans l'ensemble du pays [19]. Dans d'autres catégories de la population ciblées par le dépistage (patients VIH, soignants, etc.), les articles sont peu nombreux et rapportent le plus souvent un dépistage ponctuel [20, 21]. Les données sur un dépistage systématique dans un groupe spécifique à l'échelle d'un pays sont exceptionnelles. C'est le cas du Portugal chez les professionnels de santé [22] ou celui des Pays Bas où le dépistage est organisé nationalement et effectué localement par télé-déclaration dans tous les groupes de population ayant une indication de traitement préventif [23, 24].

En 2015, l'OMS a publié des recommandations pour la prise en charge des ITL à l'intention principalement des pays à revenu élevé ou intermédiaire [25]. Ce document a été actualisé en 2018 [1]. L'OMS émettait une recommandation forte de dépister et traiter systématiquement l'ITL chez les personnes vivant avec le VIH, les contacts des cas de tuberculose pulmonaire, les patients débutant un traitement par anti-TNF alpha, les patients en dialyse, en pré-greffe d'organe ou hématologique, et les patients souffrant d'une silicose. Une recommandation conditionnelle s'appliquant aux pays de faible incidence de la tuberculose indiquait qu'un dépistage systématique et un traitement pouvait aussi être proposé chez les détenus, les soignants, les migrants en provenance de pays de forte endémie, les personnes sans-abri et les consommateurs de drogues illicites.

En 2016, l'ECDC a décidé dans un premier temps de centrer la surveillance européenne sur les contacts de moins de 5 ans d'un cas de tuberculose confirmé, et recommandait aux pays membres de l'UE la transmission des indicateurs suivants : nombre de cas à dépister, cas effectivement dépistés, cas ayant une indication de traitement et parmi ceux-ci ceux qui ont été traités et ceux ayant terminé leur traitement. En 2017, aucun pays européen n'avait renseigné l'ensemble de ces indicateurs et l'évidence scientifique sur la mise en place de la surveillance des ITL était très faible [2, 26]. En effet, bien que certains pays disposent d'un registre de cas d'ITL dans leur système de surveillance, la collecte de données n'est généralement pas obligatoire, conduisant à une sous-estimation des cas et ne permettant pas une estimation de la couverture en raison de l'absence de données sur le nombre d'enfants éligibles au dépistage [2].

## 3.2.2 En France

### 3.2.2.1 Sources de données

#### 3.2.2.1.1 Déclaration obligatoire

En France, l'outil de recueil des infections tuberculeuses latentes est la déclaration obligatoire (DO), mise en place en 2003 chez les enfants âgés de moins de 15 ans. L'introduction de cette surveillance dans le dispositif français faisait suite à plusieurs constats, identifiés notamment par une étude réalisée en 1997 chez les enfants d'Ile-de-France [27]. L'analyse mettait en évidence une incidence de la tuberculose en Ile-de-France deux fois inférieure à celle qui était retrouvée dans la DO, ainsi que de nombreux cas déclarés comme des tuberculoses maladies mais qui étaient en fait des infections tuberculeuses latentes. Le même constat avait été fait dans une étude antérieure réalisée en 1992-1993 dans 16 départements français [28]. L'une des raisons avancées pour expliquer cette surestimation des cas de tuberculose maladie par la DO était que la chimioprophylaxie des infections tuberculeuses latentes n'étant pas prise en charge par la sécurité sociale, certains cas auraient pu être déclarés comme des tuberculoses maladies pour pouvoir bénéficier d'une prise en charge.

Les auteurs de cette étude [27] concluaient que la DO n'était plus adaptée à la surveillance et à la bonne description de l'épidémiologie de la tuberculose chez l'enfant et préconisaient la mise en place d'une DO spécifique à l'infection tuberculeuse latente de l'enfant. Outre le fait d'améliorer la surveillance de la tuberculose maladie, les deux autres arguments avancés pour recommander cette surveillance spécifique étaient, d'une part, qu'on disposerait d'un indicateur de transmission de la maladie et de la manière dont celle-ci est contrôlée dans la population ; d'autre part, que la connaissance des cas d'infection par les services en charge de la lutte antituberculeuse permettrait de mettre en œuvre précocement les actions nécessaires à la recherche du contamineur et d'autres cas secondaires. Ces arguments ont été à la base des objectifs de la DO des infections tuberculeuses latentes chez les enfants de moins de 15 ans mise en place en 2003 [29] : initier les enquêtes autour des cas d'ITL afin d'identifier et prendre en charge le contamineur ; améliorer la qualité des données de la tuberculose maladie ; améliorer les connaissances sur la dynamique de transmission de la maladie.

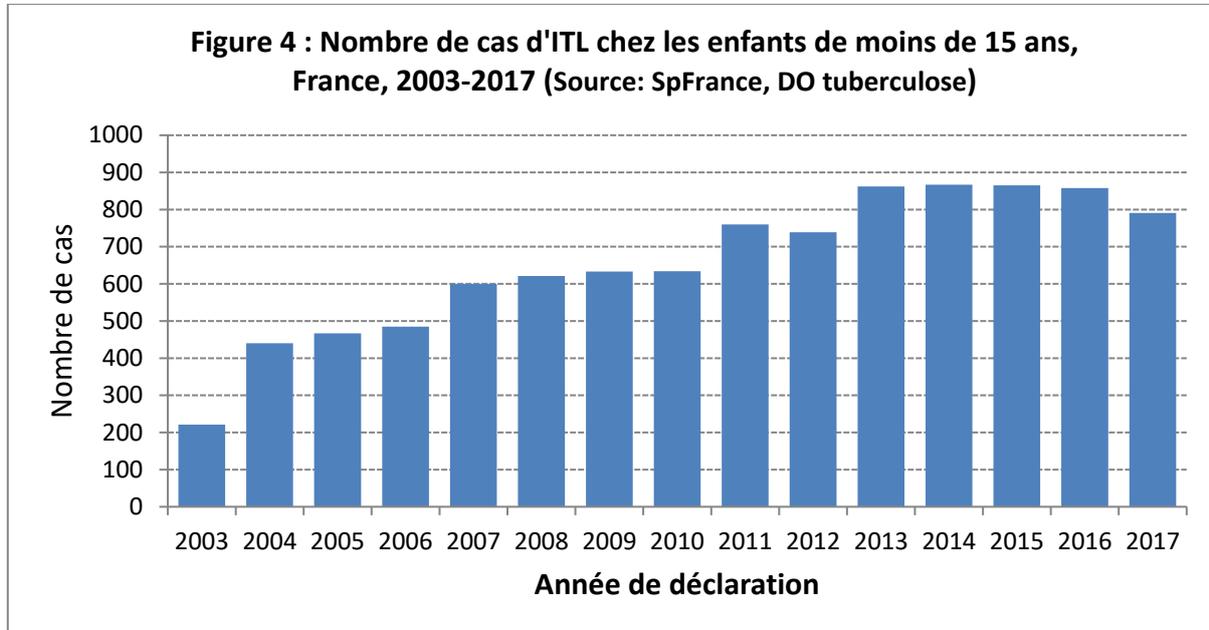
Les informations sur les cas d'ITL sont notées sur le même formulaire de recueil que pour la tuberculose maladie, en indiquant sur cette fiche qu'il s'agit d'une infection tuberculeuse latente. Sont recueillies des informations sociodémographiques de l'enfant et sa famille ainsi que le contexte du diagnostic. Pour les ITL de l'enfant, ce dernier est dans la très grande majorité des cas l'enquête autour d'un cas effectuée par le personnel de santé du Centre de lutte antituberculeuse (CLAT), ce qui explique que le déclarant soit le plus souvent un médecin du CLAT. Cette fiche est transmise à l'ARS départementale ou régionale, saisie en ARS dans un logiciel spécifiquement conçu pour la surveillance de la tuberculose et enfin transmise une fois par an sous forme d'un fichier électronique anonymisé à Santé publique France en charge de l'exploitation des données au niveau national. En 2019, le dispositif de surveillance de la DO (tuberculose maladie et ITL des moins de 15 ans) est en cours de modernisation ; il va être dématérialisé et remplacé par un dispositif de télé-déclaration en ligne.

#### 3.2.2.1.2 Rapports d'activité et de performance des CLAT

Un deuxième dispositif, non spécifique, qui permet le recueil des données sur les ITL en France est constitué par les rapports d'activité et de performance (RAP) des CLAT [30]. La Direction générale de la santé (DGS) organise chaque année une enquête *via* une plateforme dématérialisée afin de recueillir tous les RAP dans lesquels les CLAT rendent compte de leur activité. Parmi les informations contenues dans ces rapports figurent le nombre de signalements d'ITL chez les enfants de moins de 15 ans et parmi ceux-ci le nombre d'enquêtes effectuées à la recherche d'un contamineur. Les rapports contiennent également le nombre d'ITL dépistées tous âges confondus (et pas spécifiquement chez les enfants de moins de 15 ans). Depuis 2010, la DGS effectue une synthèse de ces activités et en extrait un document de rétro-information comprenant les principaux indicateurs.

### 3.2.2.2 Résultats

Le nombre d'ITL chez les enfants de moins de 15 ans rapportés par la DO était de 791 en 2017 et 858 en 2016 (Données de SpFrance non publiées). Ces chiffres sont très proches de ceux rapportés depuis 2011, en moyenne 820 cas par an pour la période 2011-2017 (Figure 4). La circonstance de diagnostic la plus fréquente (70% des cas) était l'enquête d'entourage réalisée par le CLAT. Le dépistage ciblé dans un foyer, un établissement scolaire ou autre collectivité représentaient environ 20% des cas.



La distribution géographique des cas d'ITL chez les enfants de moins de 15 ans se superpose à celle de la tuberculose maladie, une proportion importante de cas étant déclarée en Ile-de-France (40%) et dans une moindre mesure dans d'autres régions comme PACA, Auvergne-Rhône Alpes ou Grand Est (environ 8% de cas dans chaque région). Le sex-ratio est de 1, et 30 à 40% des cas sont déclarés chez les enfants de moins de 5 ans. Chez les enfants, 65% des cas sont nés en France alors que chez les parents de ces enfants, 65% sont nés hors de France. Chez les enfants de moins de 5 ans, 66% étaient vaccinés par le BCG alors que ceci était le cas chez 90% des enfants de 5-14 ans (données 2003-2015, 18 % d'enfants au statut vaccinal BCG inconnu).

Les données des RAP indiquent qu'en 2015, 895 cas d'ITL chez les enfants de moins de 15 ans ont été signalés aux CLAT. Au cours des enquêtes d'entourage réalisées autour d'un cas de tuberculose, 5 343 cas d'ITL ont été diagnostiqués tous âges confondus.

### 3.2.2.3 Interprétation des résultats

La DO des ITL chez les enfants de moins de 15 ans soulève plusieurs interrogations.

Elle ne contient pas d'informations sur le traitement des ITL et sur l'issue de ce traitement (par exemple si le traitement a été initié et s'il a été mené jusqu'à son terme). Ces informations pourraient être utiles pour évaluer les mesures de contrôle mises en place vis-à-vis des ITL et leur efficacité.

Elle ne permet pas d'identifier, parmi les enfants déclarés comme ayant une ITL, les enfants de moins de 2 ans déclarés comme ITL alors qu'ils sont en fait des enfants non infectés mais bénéficiant de la chimioprophylaxie recommandée et qui en toute rigueur ne doivent pas être déclarés. La déclaration de ces cas entraîne une surestimation des ITL déclarées dans la DO.

Enfin, ce système de surveillance ne permet pas d'estimer la proportion d'infections rapportées par ce dispositif parmi l'ensemble des ITL dans la population d'enfants. La méconnaissance de l'exhaustivité de la DO des ITL chez les enfants de moins de 15 ans ne permet donc pas

d'estimer, par ce dispositif, la prévalence réelle de ces ITL dans cette population. Il ne permet donc pas d'interpréter les variations observées et de savoir, par exemple, si elles reflètent un vrai changement de la prévalence ou correspondent plutôt à une modification du système de surveillance lui-même, par exemple un meilleur recueil des données. Pour ces différentes raisons, les données de la DO des ITL actuellement disponibles chez les enfants de moins de 15 ans doivent être interprétées avec prudence.

En 2019, un travail était en cours afin d'évaluer la qualité et l'utilité de ce dispositif. Une autre question posée est en effet de savoir quelles sont les conséquences en termes de gestion du patient lorsque l'ARS reçoit les données individuelles sur un cas d'ITL chez un enfant de moins de 15 ans. Cela est-il utile pour initier une investigation ? Y a-t-il un retour vers le CLAT avec des conséquences dans la prise en charge de ce patient, ou au contraire le CLAT est-il déjà toujours au courant de l'existence de ce cas et a déjà pris les mesures nécessaires à sa gestion, auquel cas la fiche de DO envoyée à l'ARS et constituée de données individuelles aurait moins d'intérêt ?

Concernant les RAP, une de leurs limites est que dans leur état actuel ils ne permettent pas de comptabiliser le nombre total d'ITL chez les enfants de moins de 15 ans identifiés par les CLAT, notamment au cours des enquêtes d'entourage. En effet, ils rapportent, d'une part, le nombre total (tous âges confondus) de cas d'ITL diagnostiqués dans les CLAT, et, d'autre part, le nombre de cas d'ITL chez les enfants de moins de 15 ans qui ont été signalés au CLAT par un autre organisme (établissement hospitalier, centre de PMI, centre de dépistage de migrants, etc.). Il n'est donc pas possible à travers les RAP d'identifier tous les cas d'ITL chez les enfants de moins de 15 ans, alors que ces données sont le plus souvent bien recueillies par les CLAT et enregistrées dans des bases des données locales. Une nouvelle version des RAP pourrait intégrer ces données.

## **RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA SURVEILLANCE DES ITL**

Considérant que chez les enfants de moins de 15 ans l'infection tuberculeuse évolue plus fréquemment vers la tuberculose maladie et que celle-ci est potentiellement plus grave, et que pour ces raisons l'infection tuberculeuse latente doit donc faire l'objet d'un traitement préventif ;

Considérant, comme démontré par Comstock [31] que le risque de passage à la tuberculose maladie chez une personne infectée n'est pas plus faible chez une personne de 15-18 ans que chez une personne de 10-14 ans ;

Considérant que les personnes jusqu'à 18 ans sont un groupe accessible et facile à suivre puisque vivant le plus souvent dans un milieu familial et/ou scolaire ;

Considérant l'absence de recueil systématique de données d'ITL dans les autres catégories de la population devant faire l'objet d'un traitement préventif (personnes vivant avec le VIH, patients débutant un traitement par anti-TNF alpha, patients en dialyse ou en pré-greffe d'organe ou hématologique, patients souffrant d'une silicose), et qu'il est nécessaire de promouvoir la surveillance et générer des données d'ITL dans ces catégories de la population ;

Considérant les limites des outils de surveillance actuels sur les données d'ITL en France qui ne permettent pas de recueillir des données complètes et de qualité ;

Considérant que ces données sont utiles pour décrire l'épidémiologie des ITL en France ;

Considérant le besoin de transmettre ces données aux autorités de santé nationales afin qu'elles puissent disposer d'un indicateur de transmission de la maladie et de la manière dont celle-ci est contrôlée dans la population ;

Considérant que la diminution de la prévalence des ITL est une action clé pour diminuer l'incidence de la tuberculose et atteindre l'objectif d'élimination de la tuberculose en Europe ;

Considérant la nécessité de ne pas multiplier les outils de recueil afin de ne pas surcharger le travail des professionnels de santé ayant la charge de recueillir, transmettre et analyser les données collectées ;

Considérant les exigences européennes demandant aux pays membres de l'UE de transmettre les indicateurs permettant d'évaluer la dynamique et l'impact de la lutte antituberculeuse au niveau de l'Europe et que cette demande concerne uniquement les données chez les enfants de moins de cinq ans.

**Le HCSP recommande :**

- De concentrer les efforts de surveillance des ITL sur deux groupes prioritaires : les enfants/adolescents (groupe désormais élargi jusqu'à l'âge de 18 ans) contacts de cas de tuberculose maladie, et les migrants âgés de moins de 18 ans ;
- D'élargir cette surveillance, chez les mineurs migrants, aux adolescents de 15-18 ans, c'est à dire au-delà de l'âge de 14 ans comme jusqu'à présent ;
- De recueillir, chez les personnes contact de 0 à 18 ans, les données suivantes (en nombre) : personnes à dépister, personnes effectivement dépistées, cas de tuberculose maladie et d'ITL diagnostiqués et parmi ces derniers : cas ayant une indication de traitement, cas ayant débuté le traitement, cas ayant terminé leur traitement ;
- D'adapter, sans tarder, la fiche de recueil des RAP des CLAT afin qu'elle permette de recueillir les données indiquées en point 3 ci-dessus chez les sujets contacts des cas de tuberculose maladie, déclinées en trois groupes (moins de 5 ans, 5-14 ans, 15-18 ans), ainsi que les données chez les migrants telles que détaillées au chapitre 4.2.2 ;
- De poursuivre le travail d'évaluation de l'actuel dispositif de surveillance des ITL par la DO institué par Santé publique France, notamment à travers une enquête pour croiser les données de la DO et les données des RAP. Ce travail devrait permettre d'effectuer un choix quant au dispositif de surveillance des ITL le mieux adapté ;
- De modifier, dans le cas où la surveillance des ITL par la DO serait maintenue, la fiche de recueil de la DO afin qu'elle soit conforme aux nouvelles recommandations ;
- De documenter et d'évaluer, auprès des sociétés savantes ou autres institutions compétentes, les pratiques des professionnels concernant les ITL dans les autres catégories de la population devant faire l'objet d'un traitement préventif (VIH, anti-TNF, etc.), ce qui devrait contribuer à renforcer les pratiques de dépistage de l'ITL, à promouvoir la surveillance et à produire des données ;
- De surveiller l'évolution de l'incidence des TM à bacilles multi-résistants qui pourraient amoindrir l'intérêt des traitements d'ITL actuels.

## 4. Dépister une infection tuberculeuse latente

### 4.1 Tests de dépistage de l'ITL

#### 4.1.1 La nature des tests de dépistage

##### Considérations générales

Le diagnostic de l'ITL est indirect, il peut se faire par IDR à la tuberculine ou test IGRA. L'IDR à la tuberculine a longtemps servi de référence pour le diagnostic d'infection tuberculeuse, avant que ne se développent les tests *in vitro*, basés sur la mesure de libération de l'interféron gamma par les lymphocytes après stimulation par des antigènes spécifiques (IGRA). Ces tests sont différents : dans l'IDR administration de tous les antigènes mycobactériens, y compris ceux du BCG alors que dans les IGRA on choisit deux antigènes absents du BCG (mais présents dans certaines mycobactéries atypiques comme *M. kansasii*, *marinum*, *szulgai* ou *leprae*) ; dans l'IDR évaluation de la réponse immunitaire globale *in vivo*, dans les IGRA dosage d'une seule cytokine *ex-vivo*. Dans aucun cas, on n'étudie l'immunité ou la prolifération bactérienne au site de l'infection. Les résultats de l'IDR sont influencés par une vaccination par le BCG, alors que les résultats des tests IGRA ne le sont pas. Une future IDR avec les mêmes antigènes que les IGRA est en cours de développement [32].

D'autres tests comme ceux de la signature transcriptionnelle pourraient être intégrés dans un score composite de pronostic [33].

##### L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) (Tubertest®)

L'IDR est réglementée par l'arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques [34]. Un avis récent de la HAS [35] en confirme l'utilité et le service médical rendu important. Elle consiste en l'injection intradermique de tuberculine sur la face antérieure de l'avant-bras, la lecture de la réaction se faisant 48 à 72 heures plus tard selon le plus grand diamètre de l'induration mesurée en mm et la présence ou non d'une phlyctène. L'ensemble du système immunitaire est ici testé, les biopsies d'IDR positives trouvant de l'interféron gamma ; de l'IP10 ; des interleukines 1, 2, 6, 8, 12 ; du TNF $\alpha$  et des molécules d'adhésion (ICAM1). Cette hypersensibilité retardée est sous la dépendance des lymphocytes CD4+ essentiellement mémoire (CD45 RO), elle est négativement contrôlée par des lymphocytes régulateurs.

##### Les tests de détection d'interféron gamma (tests IGRA ou TDIG)

Les tests IGRA sont décrits dans l'argumentaire de la HAS de juin 2015 [36] :

*« (...) Les tests IGRA sont des tests réalisés sur prélèvements sanguins qui permettent d'identifier in vitro la présence d'une réponse immune adaptative dirigée contre des antigènes peptidiques spécifiques de M. tuberculosis : ESAT-6 (early secreted antigenic target 6), CFP-10 (culture filtrate protein 10) et TB7.7. Ces tests mesurent la libération d'interféron gamma par les lymphocytes T après stimulation par ces antigènes. (...)*

*Deux types de tests, correspondant à des techniques différentes, sont disponibles pour mesurer la production d'interféron gamma dans le cadre du dépistage de l'ITL.*

*Le premier type de test repose sur une technique immuno-enzymatique de type ELISA (enzymelinked immunospot assay), réalisée sur sang total, et où la quantité d'IFN gamma produite par les lymphocytes T mis en contact avec les substrats antigéniques est mesurée, après incubation, dans les surnageants. (...).*

*Le second type de test utilise une technique immuno-enzymatique de type ELISPOT (enzymelinked immunospot) réalisée sur les cellules mononucléées du sang périphérique, comprenant majoritairement des lymphocytes, séparées et comptées afin de standardiser le nombre de cellules mises en présence des stimuli. (...).*

Il est possible que la réponse au CFP-10 soit indicatrice d'une réplication bacillaire active, alors que la réponse à l'ESAT-6 témoignerait d'une infection plus éloignée.

Le Quantiferon-TB Gold Plus fait partie du premier type de test tandis que le test T-SPOT.TB fait partie du second type.

Les résultats sont rendus en positifs, négatifs ou indéterminés (2 à 20% des tests, surtout chez les jeunes enfants, en cas d'immunodépression l'infection à VIH avec taux de lymphocytes CD4 bas) [37]. En cas de test indéterminé, un autre IGRA (autre type) doit être effectué [38].

### **Interprétation des résultats des tests IGRA (ou TDIG)**

#### *Test Quantiferon-TB Gold Plus*

Ce test n'utilise plus l'antigène TB 7.7. Un tube supplémentaire Antigène 2 contient, outre le complexe polypeptidique du tube 1, des peptides CFP-10 plus courts censés stimuler les lymphocytes CD8. On tient compte dans l'interprétation de la différence de taux d'interféron Tube antigène 2 – Tube antigène 1. Du fait de la complexité de l'interprétation, un logiciel *ad hoc* est fourni avec la trousse commerciale.

#### *T-Spot TB.*

Le résultat est positif si la différence des nombres de spots entre les puits ESAT-6 ou CFP-10 et le puits nul est au moins égale à 6 spots.

### **4.1.3 Performances des immunodiagnostic**

Comme il n'existe pas de test étalon du diagnostic d'ITL, la sensibilité et la spécificité des immunodiagnostic ne sont pas directement évaluables dans l'ITL, mais sont extrapolées de celles mesurées dans la tuberculose-maladie microbiologiquement confirmée [37, 39]. On recourt de ce fait à des approximations : taux de positifs en fonction des degrés d'exposition à des patients contagieux ou chez des sujets non exposés ou extrapolation à partir des patients atteints de TM [34, 36]. Les valeurs prédictives positives ou négatives sont déduites de la spécificité ou sensibilité présumées et de la prévalence attendues dans la population testée. Il est logique que la spécificité des IGRA soit plus élevée que celle de l'IDR dans des populations (récemment) vaccinées par le BCG [34, 36].

La littérature sur les performances intrinsèques des tests est abondante [37]. En matière d'ITL, ces performances sont toutefois moins contributives que la valeur pronostique des tests.

La reproductibilité longitudinale des tests IGRA intra-sujet est imparfaite (en particulier autour de la valeur seuil de positivité) ; elle reflète les variations inhérentes à ces tests, ainsi que l'évolution naturelle de la réaction immunitaire. De ce fait une « positivation » ou une « négativation » doivent être interprétées dans leur contexte clinique et épidémiologique [37, 40–43].

L'IDR ou les tests IGRA ne permettent pas de distinguer le caractère récent ou non d'une infection tuberculeuse [37].

Chez les femmes enceintes à risque, le suivi de la grossesse constitue une opportunité pour dépister une ITL. Les performances intrinsèques des deux tests de dépistage disponibles (IDR ou IGRA) ne sont pas influencées par la grossesse [44].

### **4.1.3 Valeur pronostique des immunodiagnostic**

Cette valeur pronostique dans diverses populations conditionne le rendement des dépistages en termes de prévention de cas de TM.

Les valeurs pronostiques positives ou négatives d'un immunodiagnostic sont des déterminants des choix de santé publique. En effet, tous les sujets positifs n'évolueront pas vers la tuberculose maladie et tous les négatifs n'en seront pas exempts. Actuellement il n'est pas possible de prédire cette évolution pour un sujet donné ; reste donc à rechercher la meilleure valeur pronostique selon le test et la population testée. Idéalement le pronostic est étudié dans des

populations ne recevant pas de traitement d'ITL, mais de telles études posent actuellement des problèmes éthiques.

La qualité des études pronostiques après un immunodiagnostic positif ou négatif est inégale et insuffisante [45, 46]. Les résultats varient selon le test utilisé, la population testée (facteurs protecteurs ou favorisants), le délai depuis un contact éventuel, la prévalence de la tuberculose dans la population générale (quand une comparaison génotypique des souches des cas secondaires de TM n'est pas effectuée), les critères d'ITL ou de tuberculose, la durée du suivi [39].

Chez les sujets contact adultes non immunodéprimés avec une IDR positive, en pays de faible incidence, l'étude de Moran-Mendoza et al [47, 48] donne un taux de progression vers la TM à 12 ans d'environ 4% lorsque l'IDR est entre 10 et 14 mm ; chez les enfants contact de 0-4 ans ce taux est d'environ 30%. Inversement un taux de progression de 0,001% sera retenu devant une IDR négative. L'étude d'Altet [49] montre un taux de progression de 1% à 4 ans lorsque l'IDR initiale a une induration d'au moins 15 mm, et de 0,4% si l'induration est d'au moins 5 mm.

Avec un test IGRA positif, les études de Altet [49], Zellweger [50] et Abubakar [51] donnent un taux de progression à 3 ou 4 ans au mieux de 3,5% chez les adultes et de 3 à 28% chez les enfants ; avec un test-IGRA négatif, le taux est de 0,06%.

Chez des enfants (migrants ou sujets contact), respectivement pour l'IDR positive le taux varie de 0 à 37% et pour une IDR négative de 0,2 à 0,84% ; avec les tests IGRA positifs de 1,5% à 28% et négatifs de 0,64 à 0,76%. La valeur pronostique positive des IGRA chez les enfants reste limitée ; leur valeur pronostique négative est élevée. Chez des sujets migrants respectivement pour l'IDR 5% et 0,25% ; pour les tests IGRA 5% et 1%.

Chez les patients infectés par le VIH, les taux sont respectivement pour l'IDR 10% et 3% ; pour les tests IGRA 10% et 0,9%.

Les taux pour les autres états d'immunodépression sont moins bien caractérisés.

**Tableau 3 :** Taux de progression vers la TM en cas de test positif ou négatif selon les populations.

[Les références ayant servi de source pour l'élaboration de ce tableau sont listées en annexe 4].

Immunodiagnostic	Populations	Pourcentages de progressions si test positif	Pourcentages de progressions si test négatif
IDR à la tuberculine (seuil à 10 ou 15 mm)	Sujets contact	1,25% à 4,8%	0,17% à 0,84%
	Contacts même toit	4% à 13%	0,001%
	Contacts enfants	37% à 67%	0,002%
	Migrants	1,9% à 15,8%	0% à 1,23%
	Immunodéprimés	3,9 à 14,3%	0,59% à 8,57%
	Atteints du VIH	7,61 à 14,3%	0,59 à 0,9%
Tests IGRA	Sujets contact	1,96% à 12,9%	0,56%
	Contacts enfants	2,7% à 12%	0,1% à 0,3%
	Migrants	0,9% à 5,2%	0,17% à 3,3%
	Immunodéprimés	0% à 14,5%	0% à 3,3%
	Atteints du VIH	8,3% à 14,5%	0 à 0,9%

**Tableau 4** – Modalités de dépistage d’une ITL dans les pays à revenus élevés et à faible incidence de la tuberculose, à partir des données de la littérature (Source : ECDC /OMS).

Groupe cible	Tests	Commentaires
Personnes vaccinées par le BCG	IGRA	L>IDR est affectée par une vaccination antérieure par le BCG alors que les IGRA ne le sont pas
Enfants âgés de moins de 5 ans	IGRA ou IDR	Performances élevées des IGRA chez les enfants âgés de moins de 5 ans
Personnes vivants avec le VIH	IGRA	
Personnes vulnérables*	IGRA	Une seule visite, commodité
Personnes migrantes	IGRA ou IDR	Les IGRA ne nécessitent qu’une seule visite et ne sont pas affectés par une vaccination antérieure par le BCG

\*Personnes vulnérables : Sans-abris, détenus, usagers de drogues

## RECOMMANDATIONS

Considérant les performances des immunodiagnostic en termes de prédiction de la tuberculose, le HCSP recommande :

- que les tests de dépistage de l’ITL ne soient pas utilisés comme des outils diagnostiques de la TM de l’adulte ;
- que la prescription d’un test de dépistage de l’ITL s’inscrive dans une démarche raisonnée tenant compte de l’évaluation du risque de tuberculose et d’une éventualité thérapeutique ;
- de tenir compte de la valeur pronostique négative élevée des immunodiagnostic (IDR - en considérant un seuil de 5 mm pour la négativité ou test IGRA) hors immunodépression pour limiter le suivi des sujets contacts négatifs ou autoriser la mise en route d’un traitement immunosuppresseur ;
- qu’en cas de résultat indéterminé d’un test IGRA, un 2<sup>ème</sup> test immunologique soit réalisé avec une autre technique ;
- de tenir compte, en cas d’immunodiagnostic positif, du contexte épidémiologique et clinique pour évaluer le risque évolutif vers une tuberculose, faible en-dehors des enfants et des patients infectés par le VIH ;
- d’harmoniser les coûts des tests IGRA dans le cadre des enquêtes d’entourage et de la médecine du travail au prix de remboursement de la sécurité sociale ;
- de développer des tests de dépistage de l’ITL plus performants dotés d’une valeur pronostique positive plus élevée de l’évolution vers une TM.

## 4.2 Groupes cibles et algorithme de dépistage

### 4.2.1 Les enfants et adolescents

#### **Considérations générales**

Les enfants et adolescents exposés à un cas de TM contagieuse représentent un groupe particulièrement intéressant pour justifier le dépistage et le traitement des ITL : il s'agit le plus souvent d'une primo-infection récente, et le traitement permet d'éviter l'évolution rapide vers une TM maladie.

L'impact d'une telle stratégie a été récemment modélisé [52]. Dans un contexte international où la TM pédiatrique (chez les moins de 15 ans) représente environ 1 million de nouveaux cas chaque année, et plus de 230 000 décès [9], le dépistage systématique des enfants jusqu'à 15 ans, exposés à leur domicile à un cas de TM, préviendrait 159 500 cas de TM et éviterait environ la moitié des décès pédiatriques par TM (- 108 400). Si la grande majorité des décès sont prévenus dans la tranche d'âge 0-5 ans, la majorité des cas de TM sont prévenus dans la tranche d'âge 5-14 ans [52].

#### **Recommandations existantes**

La plupart des organisations internationales ont pris conscience de la nécessité de s'intéresser au réservoir de porteurs asymptomatiques d'une infection latente, dont certains vont évoluer vers la TB. En particulier, l'OMS s'est placée dans un scénario d'élimination de la TB, en intégrant la recherche et le traitement l'ITL comme une priorité. L'OMS estime toutefois que seulement 23% des enfants de moins de 5 ans éligibles à une prophylaxie reçoivent effectivement ce traitement [10].

#### ***OMS***

Jusqu'en 2012, les priorités de l'OMS pour l'enfant exposé étaient la recherche de cas secondaires et la prophylaxie des enfants de moins de 5 ans. En 2015, sont apparues les premières recommandations spécifiques pour la détection et le traitement de l'ITL. Depuis 2018, l'OMS a étendu jusqu'à 15 ans ses indications de dépistage et de traitement de l'infection latente après contact à domicile avec une TM pulmonaire, y compris dans les pays à haute incidence de TM [1].

L'OMS a récemment recommandé aussi bien l'IDR qu'un IGRA pour le diagnostic d'infection latente, en fonction des possibilités locales [1]. Bien qu'aucune limite d'âge ne soit donnée, l'OMS précise qu'un test immunitaire n'est pas indispensable avant la mise en route d'un traitement préventif chez les enfants de moins de 5 ans ou vivant avec le VIH et exposés à leur domicile.

#### ***CDC***

IDR et IGRAs sont proposés pour le diagnostic d'infection latente. L'IDR est privilégiée chez l'enfant de moins de 5 ans<sup>1</sup>.

#### ***ECDC***

En 2018, de nouvelles recommandations ont également été publiées par l'ECDC. IDR et IGRAs, seuls ou en combinaison, sont proposés comme des outils utilisables pour l'identification de l'ITL [4]. Des orientations non contraignantes sont proposées pour le choix du test en fonction de la population testée. L'IDR est proposée comme le test à privilégier chez les enfants de moins de 5 ans, du fait de la difficulté liée au prélèvement sanguin chez les jeunes enfants, aux particularités immunitaires de cette tranche d'âge, et à des données jugées encore insuffisantes. Les IGRAs sont proposés comme les tests à privilégier dans les populations vaccinées par le BCG, du fait de leur meilleure spécificité dans cette population [4].

---

<sup>1</sup> Site du CDC, lien : <https://www.cdc.gov/tb/topic/populations/tbinchildren/default.htm>.

### ***Royaume Uni***

Les recommandations britanniques ont également introduit l'utilisation des IGRAs chez le nourrisson, mais uniquement en deuxième intention, pour confirmer la négativité de l'IDR [53]. Et l'IDR reste également le test de première intention entre 2 et 17 ans [53].

### ***France***

En France, les recommandations du HCSP de 2011 et 2013 autorisaient le remplacement de l'IDR par un test IGRA pour le dépistage des enfants de plus de 5 ans. En 2017, après avis de la HAS, l'utilisation des IGRAs pour le dépistage des enfants migrants a été étendue aux enfants de moins de 5 ans [54].

## **Modalités de dépistage : données de la littérature**

### ***Performances intrinsèques des tests***

Les sensibilités/spécificités des deux méthodes (IDR et tests IGRA) sont désormais bien connues chez l'enfant.

Chez un enfant vacciné par le BCG avant l'âge d'un an, la spécificité du seuil de 10 mm n'est que de 91,5%, alors que celle du seuil de 15 mm atteint 97,4% [55].

La spécificité des IGRAs est mesurée à 97% dans une méta-analyse des essais pédiatriques évaluant simultanément l'IDR et les deux IGRAs commercialement disponibles [56]. La sensibilité de l'IDR et des deux IGRAs est comparable dans la TM pédiatrique microbiologiquement confirmée : 86% pour l'IDR, 86% pour le Quantiferon-TB (QFT), et 79% pour le T-Spot TB [56].

Deux études récentes évaluent la sensibilité des tests IGRA chez les enfants de moins de 5 ans. En Espagne, la sensibilité du QFT est de 94% dans les cas de tuberculose-maladie microbiologiquement confirmés, et de 77% dans tous les cas de tuberculose maladie, confirmée ou probable. Comparativement les sensibilités de l'IDR, avec un seuil de 5 mm, étaient respectivement de 100% et 87% [57]. Dans une étude rétrospective de 778 cas de tuberculose-maladie chez des patients de moins de 18 ans, dont 360 cas microbiologiquement confirmés, la sensibilité du QFT est âge-dépendante. Dans le sous-groupe d'enfants avec tuberculose confirmée, et ayant eu à la fois un QFT et une IDR, la sensibilité du QFT est de 80% avant 2 ans, 91% entre 2 et 4 ans et 96% à partir de 5 ans, comparativement à des sensibilités respectives de 87%, 91% et 83% pour le seuil de 5 mm de l'IDR [58].

Il existe des discordances entre résultats de l'IDR et des IGRAs chez l'enfant, comme chez l'adulte. Dans une large étude européenne incluant 1 128 enfants jusqu'à 16 ans, dont près des deux-tiers étaient vaccinés par le BCG, la moitié des enfants avec IDR à 15 mm ou plus avaient un QFT négatif, et 15% des IDR de moins de 10 mm avaient un QFT positif [59]. Dans une étude rétrospective de 1831 enfants dépistés après contact avec un cas de tuberculose pulmonaire confirmée par culture, 53% avaient une IDR positive (définie par une induration d'au moins 6 mm en l'absence de BCG ou en cas d'immunosuppression, ou d'au moins 10 mm dans les autres situations), alors que seulement 30% avaient un IGRA positif. Les 55 cas de tuberculose maladie identifiés au cours du dépistage avaient tous un test positif. L'IGRA était un meilleur prédicteur de tuberculose, puisque 13% des enfants avec IGRA positif avaient une tuberculose maladie, comparativement à seulement 6% des enfants avec IDR positive. Aucun cas de tuberculose maladie n'était identifié chez les 123 enfants avec IDR positive et IGRA négatif [60].

La performance des tests IGRA chez les jeunes enfants a été longtemps discutée en raison d'une plus grande fréquence de tests indéterminés, et d'une possible moindre sensibilité chez l'enfant de moins de 2 ans [61]. Les études multicentriques récentes, avec un nombre plus conséquent de nourrissons, démontrent en fait des performances chez le jeune enfant très proches de celles observées chez l'enfant plus grand. C'est en particulier le cas des résultats du réseau européen [59]. Dans cette étude, 1 093 enfants ont eu un QFT-GIT (QFT-Gold in Tube) et 382 un T-Spot TB. L'âge améliore la probabilité d'avoir un test immun positif, qu'il s'agisse de l'IDR ou des IGRAs, sans différence nette entre les tests. Une performance des IGRAs aussi bonne que l'IDR chez le nourrisson, est également suggérée par des données récentes dans la TM maladie du nourrisson. Ainsi, dans une récente série italienne multicentrique rétrospective, incluant 102 nourrissons

avec une TM, la sensibilité du QFT-GIT était de 90% et celle de l'IDR (seuil de 5 ou 10 mm selon l'état vaccinal) de 85%. Il y avait 11 enfants QFT-GIT(+)/IDR(-) et 5 enfants QFT-GIT(-)/IDR(+) [62].

Enfin, si les larges études récentes confirment la fréquence plus élevée du nombre de tests indéterminés chez le jeune enfant, ce taux de tests indéterminés reste faible : 0% dans la série de Zellweger (99 enfants de moins de 5 ans) [50], 4,2% dans la série de Garazzino (823 enfants de moins de 2 ans) [62]. Une étude prospective récente chez 383 enfants de moins de 5 ans a montré un taux de Quantiferon indéterminés chez les enfants de moins de 2 ans, comparé à 0,8% chez les enfants 2-5 ans [57].

### ***Valeur pronostique des tests***

L'évaluation des valeurs pronostiques respectives de l'IDR et des IGRAs pour le développement d'une TM maladie (cf. Tableau 3) chez l'enfant et l'adolescent comme chez l'adulte est donc essentielle pour savoir si les IGRAs ou l'IDR permettent de sélectionner avec un rendement suffisant les sujets positifs à traiter et les sujets négatifs à ne pas traiter.

Les études spécifiquement pédiatriques sont rares. Chez l'adolescent (16 ans ou plus) et l'adulte ayant des facteurs de risque divers (sujets contact ou migrants, dont 74% vaccinés par le BCG), dans une étude portant sur plus de 9 000 sujets, la valeur prédictive positive (VPP) des IGRAs est comparable à celle du seuil de 15 mm de l'IDR, et supérieure à celles des seuils de 5 ou 10 mm [51] : évolution vers la TM chez 3,3% des sujets à QF positif et 0,6% des sujets à QF négatif, chez 4,2% des sujets à T-Spot TB positif et chez 0,5% des sujets à T-Spot TB négatif, chez 2,7% des sujets à IDR égale ou supérieure à 10 mm (3,5% si IDR supérieure à 15 mm) et 0,4% des sujets à IDR inférieure à 10 mm.

Dans une étude espagnole de près de 1 000 sujets contacts suivis pendant 4 ans, et incluant un tiers d'enfant de moins de 15 ans, la VPP du QFT est supérieure (17%) à l'IDR (10% à 15 mm), quel que soit le seuil considéré [49]. Les taux d'incidence annuelle pour 100 personnes testées sont de 4,3 pour le QFT, 2,6 pour l'IDR à 15 mm, 1,4 pour l'IDR à 10 mm, et 1,0 pour l'IDR à 5 mm [49]. Dans cette étude, aucun sujet avec un QFT négatif ou une IDR inférieure à 5 mm n'a développé de TM.

Dans une étude sud-africaine incluant des nourrissons suivis pendant 6 à 24 mois après la réalisation d'un test Quantiferon [63], le QFT a une forte VPP, avec un risque de TM multiplié par 3,7 (non significatif) en cas de résultat modérément positif (0,35-4 UI/mL) et multiplié par 42,5 (28/100 PA) en cas de résultat fortement positif (supérieur à 4 UI/mL) [64]. Dans ce pays à très forte incidence de TM, 0,7% des nourrissons avec QFT négatif ont développé une TM dans les deux ans qui suivent. Dans cette même population de jeunes nourrissons sud-africains (4-6 mois), un QFT positif a la même valeur pronostique que la notion d'exposition à un cas de TM à domicile.

Dans une étude norvégienne récente [65], mêlant différentes indications du QFT, le taux global de progression vers la TM après un test QF positif est de 2,2% ; les sous-analyses par groupes d'âge montrent un taux d'incidence annuelle pour 100 personnes testées de 4,1 chez l'enfant de moins de 5 ans, de 2,3 entre 5 et 14 ans, et de 1,3 entre 15 et 34 ans. Cette dernière étude montre que le QFT reflète bien la spécificité du risque de TM maladie liée au jeune âge ou le fait que les ITL sont d'autant plus récentes que le sujet testé est plus jeune.

Enfin, deux études pédiatriques évaluent le devenir des enfants avec discordance IDR+/IGRA-. Une première étude a suivi pendant 3 ans 313 enfants (8-9 ans) exposés à leur instituteur ayant un examen direct des crachats positif ; la quasi-totalité était vaccinée par le BCG ; le groupe en contact occasionnel majoritaire (272 enfants) était très peu exposé, comme en témoigne la très faible prévalence de leurs immunodiagnostic positifs (1,8% de QFT positifs contre 9,8% des 41 enfants en contact étroit) [66]. Au total, 9 enfant avaient un Quantiferon positif, alors que 90 avaient une IDR avec une induration d'au moins 10 mm (dont 21 enfants avec une induration d'au moins 15 mm). Seuls les 9 enfants QFT positifs et un enfant avec QFT négatif mais IDR positive ont été traités. Aucun enfant n'a développé de TM durant le suivi. Dans une deuxième étude rétrospective, 146 enfants aux USA ayant des risques divers (78% de migrants),

IDR+/IGRA- de moins de 15 ans ont été suivis sans traitement pendant un délai moyen de 5,7 ans [61]. Aucun cas TM ne fut détecté.

### ***Comparaison médico-économique des stratégies de dépistage chez l'enfant***

Une revue systématique de l'évaluation médico-économique des différentes stratégies de dépistage de l'enfant a été publiée en 2016 [46]. Les différentes stratégies analysées étaient IGRA seule, IDR seule (avec des seuils à 5mm ou 10mm), ou combinaisons IGRA/IDR. Selon les valeurs accordées à la prévalence de l'infection latente dans la population considérée, à la sensibilité du QFT, à la spécificité du seuil de 5 mm de l'IDR, à l'efficacité préventive du traitement de l'infection latente sur les cas de TB maladie, les deux meilleures stratégies de dépistage de l'enfant immunocompétent étaient soit le QFT seul, soit l'association IDR (seuil de 5mm) puis QFT. Dans les conditions françaises, avec une prévalence de l'infection latente chez l'enfant inférieure à 3%, et en considérant une sensibilité du QFT proche de 80%, une stratégie basée sur le QFT seul a le meilleur rapport coût-bénéfice. L'IDR seule, avec un seuil à 10 mm, n'est jamais identifiée comme la meilleure stratégie.

### **Analyse de rendement et médico-économique**

Les enfants sujets contact en France représentent le groupe à rendement le plus élevé : le nombre nécessaire de sujets testés positifs en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose est de 9,35 ; le bilan financier pour éviter 1 cas de TM par rapport à la dépense engagée pour diagnostiquer et traiter les TM évitées donne une fourchette allant d'une économie de 4 412 € à un débours de 8 763 € (cf. Chapitre 6 - Approche médico-économique).

## **RECOMMANDATIONS**

- **En concordance avec son rapport de 2013, le HCSP renouvelle ses recommandations :**
  - Tout enfant et adolescent partageant le domicile et/ou ayant des contacts rapprochés et répétés avec un cas de tuberculose pulmonaire, justifie un dépistage, quels que soient son âge et les autres facteurs de risque de transmission ;
  - Tout enfant de moins de 5 ans, ayant un contact avéré, même de courte durée, avec un cas de tuberculose pulmonaire, justifie un dépistage ;
  - Tout enfant ou adolescent immunodéprimé, quel que soit son âge, justifie un dépistage, même en cas de contact occasionnel avec un cas de tuberculose pulmonaire ;
  - En cas d'exposition au sein d'une collectivité, les décisions de dépistage et de traitement sont adaptées en fonction des facteurs de risques des enfants de la collectivité et du degré de contagiosité du cas index. C'est le CLAT qui coordonne les démarches d'évaluation et d'information aux différents partenaires concernés ;
  - Un dépistage n'est pas justifié chez un enfant contact âgé de plus de 5 ans immunocompétent, qui répond à tous les critères suivants :
    - contact de moins de 40 heures avec une personne ayant un EM (examen microscopique) des crachats négatif ;
    - contact avec une personne sans caverne radiologique ;
    - contact ne partageant pas le même domicile que le cas index ;
    - durée de contact cumulée de moins de 8 heures avec le cas index (examen microscopique des crachats positif) dans sa période de contagiosité théorique (c'est-à-dire dans les 3 mois précédant sa mise sous traitement).
- **Prenant en compte l'ensemble des données actualisées, (cf. considérants page 14) :**
  - le risque de passage à la tuberculose maladie chez une personne infectée n'est pas plus faible chez une personne de 15-18 ans que chez une personne de 10-14 ans [31]

- les personnes jusqu'à l'âge de 18 ans sont un groupe accessible et facile à suivre puisque vivant le plus souvent dans un milieu familial et/ou scolaire ;

**le HCSP recommande en complément :**

- l'élargissement du dépistage de l'ITL à la classe d'âge de 15 à 18 ans ;
- L'utilisation possible d'un test IGRA à la place de l'IDR pour le diagnostic d'ITL chez les enfants de 0 à 5 ans, exposés à un cas de TM d'origine respiratoire.

## 4.2.2 Les migrants

### Considérations générales

Les migrants sont considérés comme une population cible prioritaire. En effet, ils ont un rôle important et croissant dans le poids de la tuberculose dans les pays à revenu élevé et faible incidence de la tuberculose.

Au sein de cette population hétérogène, le risque de tuberculose maladie est plus élevé que celui de la population générale du pays hôte. La majorité des tuberculoses (TM) notifiées sont dues à une réactivation d'une ITL acquise dans le pays d'origine. Au sein de cette population migrante, le risque de tuberculose maladie apparaît maximal chez les sujets jeunes, provenant de pays de haute endémicité de la tuberculose et arrivés récemment sur le territoire d'accueil. En Europe, l'analyse récente des programmes de dépistage montre une forte prévalence de la prévalence de l'ITL (20 à 30 %) et un taux d'observance de la chimiothérapie antituberculeuse faible (inférieur à 15 %) chez les migrants.

### Recommandations existantes

#### ***OMS***

Concernant les migrants, l'OMS 2018 [1] ne considère pas le niveau de preuves scientifiques suffisant pour justifier fortement un dépistage de l'ITL dans cette population, et de ce fait l'OMS ne recommande que faiblement cette action.

Le rapport bénéfice - risque pourrait être en faveur du dépistage et du traitement de l'ITL dans les pays à faible incidence. La décision de dépister systématiquement ou pas devrait se prendre en fonction de l'épidémiologie locale, du système de santé, des priorités sanitaires et des ressources nationales attribuées à cet objectif. La priorité devra être accordée aux individus récemment infectés, aux migrants provenant de pays à forte incidence, sans pour autant que ce dépistage puisse interférer dans la démarche administrative destinée à obtenir un titre de séjour.

#### ***ECDC***

Très récemment, une publication de l'ECDC [2] conclut à un sur-risque d'ITL dans la population migrante, à un risque relatif plus important de passage à la TM dans la population migrante et donc à une indication de dépistage et de traitement de l'ITL à moduler selon les pays, la date d'arrivée et l'incidence de la TM dans les pays d'origine.

En pratique, les recommandations internationales sont très disparates et leur application effective n'est pas établie : 19 de 36 pays européens ayant répondu à un questionnaire distribué par un groupe OMS / Europe [67] déclarent dépister systématiquement l'ITL et 8 occasionnellement dont 23 avec une combinaison IDR et test IGRA.

Les stratégies des principaux pays européens et Nord-américains extraite des dernières recommandations ECDC sont résumées dans le tableau 5.

**Tableau 5** – Stratégie de dépistage des ITL chez les personnes migrantes dans les pays de faible incidence. Source : [1, 2].

Pays	Quand, comment et qui dépister
<b>Australie</b>	<p>≤ 35 ans : dépistage ITL avec IDR (10mm) ou IGRA</p> <p>&lt; 5 ans : plutôt IDR</p> <p>&gt; 35 ans : dépistage selon facteurs de risque</p>
<b>Canada</b>	<p>Pas de dépistage systématique de l'ITL à l'arrivée mais des recommandations de dépistage dans les groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 20 ans</li> <li>- modification de séquelles fibreuses à la radio pulmonaire (RP)</li> <li>- réfugiés entre 20 et 50 ans</li> <li>- comorbidités pouvant favoriser la réactivation</li> </ul>
<b>Irlande</b>	<p>≥ 16 ans : dépistage avec RP si incidence &gt; 40/10<sup>5</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si RP normale faire IDR si pays avec incidence &gt; 500/10<sup>5</sup></li> <li>- Si RP anormale éliminer une TM</li> </ul> <p>&lt; 16 ans ou femmes enceintes : IDR si incidence du pays &gt; 40/10<sup>5</sup></p>
<b>Italie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IDR ou IGRA si BCG antérieur pour tous migrants de pays de forte incidence &gt; 100/10<sup>5</sup></li> <li>- IDR si enfant de moins de 5ans</li> <li>- Si personnes avec IDR positive (≥ 10 mm, ≥5 mm en cas d'infection VIH ou de malnutrition sévère) ou test IGRA positif, faire RP et autres tests diagnostiques</li> <li>- Si TB éliminée, proposer un traitement préventif</li> </ul>
<b>Royaume-Uni</b>	Dépistage si migrants entre 16 et 35 ans, arrivés depuis moins de 5 ans, venant de pays avec incidence > 150/10 <sup>5</sup> et traitement si dépistage positif
<b>Etats-Unis</b>	<p>IDR ou IGRA et traitement si test positif pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous les réfugiés nouvellement arrivés</li> <li>- Migrants : si âge entre 2 et 14 ans venant de pays avec une incidence &gt; 20/10<sup>5</sup></li> <li>- Tous migrants à risque d'être infectés et à risque moyen ou élevé de progression de la maladie</li> </ul>

**Algorithme de dépistage dans cette population****A l'international**

Le choix des outils de dépistage (IGRA / IDR) n'est pas clairement défini en faveur d'un des tests de dépistage disponibles.

***OMS***

Selon l'OMS, les 2 tests peuvent être utilisés en tenant compte des avantages et des inconvénients de chacun ; moindre coût et faisabilité plus simple pour l'IDR surtout pour les pays à faible ressources et plus grande spécificité des tests IGRA qui ne sont pas influencés par un BCG antérieur.

***ECDC***

Pour l'ECDC, les 2 tests sont similaires quant à leur prédictivité de survenue d'une tuberculose maladie avec une VPP entre 1 et 7 % (moyenne 2,07) et entre 1,26 et 4,6 % (moyenne 2,4 %) respectivement pour l'IDR et pour les tests IGRA.

### ***Etats-Unis***

Les recommandations américaines préconisent un dépistage de l'ITL dans le pays d'origine indistinctement par IDR ou IGRA au moment de la demande du titre de séjour. Un traitement préventif est prescrit en cas de positivité de l'un des 2 tests.

### **En France**

Depuis 2005, il est recommandé de dépister l'ITL chez les migrants de moins de 15 ans, l'ITL et la TM pour ceux entre 10 et 15 ans et seulement la TM pour ceux qui ont plus de 15 ans [68] ; cette mesure a fait l'objet d'un arrêté le 11 janvier 2006 [69].

Cependant, son application est aléatoire surtout en ce qui concerne le dépistage de l'ITL. Si le dépistage de la TM a fait l'objet de quelques rapports internes par l'OFII (Office français de l'immigration et de l'intégration) jusqu'en 2008, le dépistage de l'ITL n'a pas bénéficié d'une évaluation nationale que ce soit pour son application ou pour les résultats obtenus.

En 2018, le ministère des solidarités et de la santé estime nécessaire de mieux structurer et de renforcer le parcours de santé des migrants primo-arrivants et, dans son instruction du 8 juin 2018 [70], incite à la construction d'un parcours de santé des migrants à l'entrée en France adapté aux territoires et à leur offre locale de soins. Ainsi, l'OFII ne serait plus en première ligne et le ministère encourage une collaboration entre Agences régionales de la santé (ARS) et certains acteurs locaux, qualifiés de structures médicales pivot.

Selon cette instruction, la prise en charge des migrants primo-arrivants suppose d'initier le parcours de santé par un rendez-vous de santé ayant pour objectifs : l'information, la prévention, le dépistage, l'orientation et l'insertion dans le système de soins de droit commun. Ce bilan devrait intervenir dans un délai optimal de 4 mois après l'arrivée et devra comporter un dépistage de la tuberculose pour toutes les personnes ayant séjourné dans un pays de haute endémicité.

La mise en place suppose l'intervention de structures à même de réaliser ce rendez-vous de santé que l'on pourrait qualifier de structures médicales pivot. Celles-ci pourraient réaliser des partenariats avec des CLAT pour le dépistage de la tuberculose.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a autorisé en juillet 2011 l'utilisation des tests IGRA à la place de l'IDR pour le dépistage de l'ITL chez les jeunes migrants âgés de moins de 15 ans [38] ; la HAS s'est prononcée en juin 2015 en faveur de la prise en charge par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) des tests IGRA pour le dépistage des migrants de moins de 15 ans [36] ; ces tests sont inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale et pris en charge par l'assurance maladie depuis 2017 [54].

Dans cette population, les données disponibles ne permettent pas de recommander préférentiellement une modalité de dépistage (IGRA ou IDR). Les IGRA ne nécessitent qu'une seule visite et ne sont pas affectés par une vaccination antérieure par le BCG (cf. tableau 4, page 19), mais leur coût est plus élevé.

### **Valeur pronostique des tests de dépistage dans cette population cible**

#### **Données internationales**

**Dans la littérature internationale**, il existe quelques études prospectives permettant d'appréhender, pour une cohorte de migrants, le risque de progression vers une TM, et ce en fonction de différents paramètres : date d'arrivée dans le pays d'accueil, incidence de la TM dans le pays d'origine, âge, positivité des tests et traitement de l'ITL. Comme indiqué dans le tableau de synthèse ci-dessous (Tableau 6), le risque se situe autour de 50 cas de TM pour 10 000 migrants 2 ans après l'arrivée en France [71] et autour de 300 cas de TM à 5 ans [72]. Il est très faible pour des migrants avec un test Quantiferon (QFT) négatif ou positif mais traités [71, 72]. Une étude récente d'octobre 2018 [51] retrouve un risque de progression vers une TM 5 à 8 fois plus important en cas de test (IDR, QFT, T-SPOT TB) positif dans une cohorte de 9 610 personnes dont 50% sont des migrants. Le « sur risque » d'ITL apparaît dans le « groupe migrants » comme important puisque le pourcentage d'ITL est estimé entre 20 et 30% dans la population migrante alors que le taux basal d'ITL dans une population de souche des pays développés est estimé

autour de 8 à 10% pour une tranche d'âge similaire [71, 73-75]. Menzies [76] confirme ces données avec une comparaison des résultats d'ITL chez les personnes nées en dehors des Etats-Unis qui ont une IDR positive 13,7 fois élevé et des IGRAS positifs 5,7 fois plus élevés que les personnes nées aux Etats-Unis .

Tableau 6 : Risque de progression vers la TM pour 10 000 migrants. Source : [71, 73, 77, 78].

	T0	T 2ans*	T 5ans**	T 10 ans
10 000 migrants	38 TM 50 TM 125 TM	12 TM	75 TM	100 TM 1 000 TM
10 000 avec QFT +, non traités		40-50 TM	320 TM	
10 000 avec QFT +, traités			33 TM	
10 000 avec QFT -		2-3 TM	12 TM	

\*T 2 ans : nombre cumulé de TM à 2 ans (T0 exclu) ;

\*\* T 5 ans : nombre cumulé de TM entre T 1 an et T 5 ans.

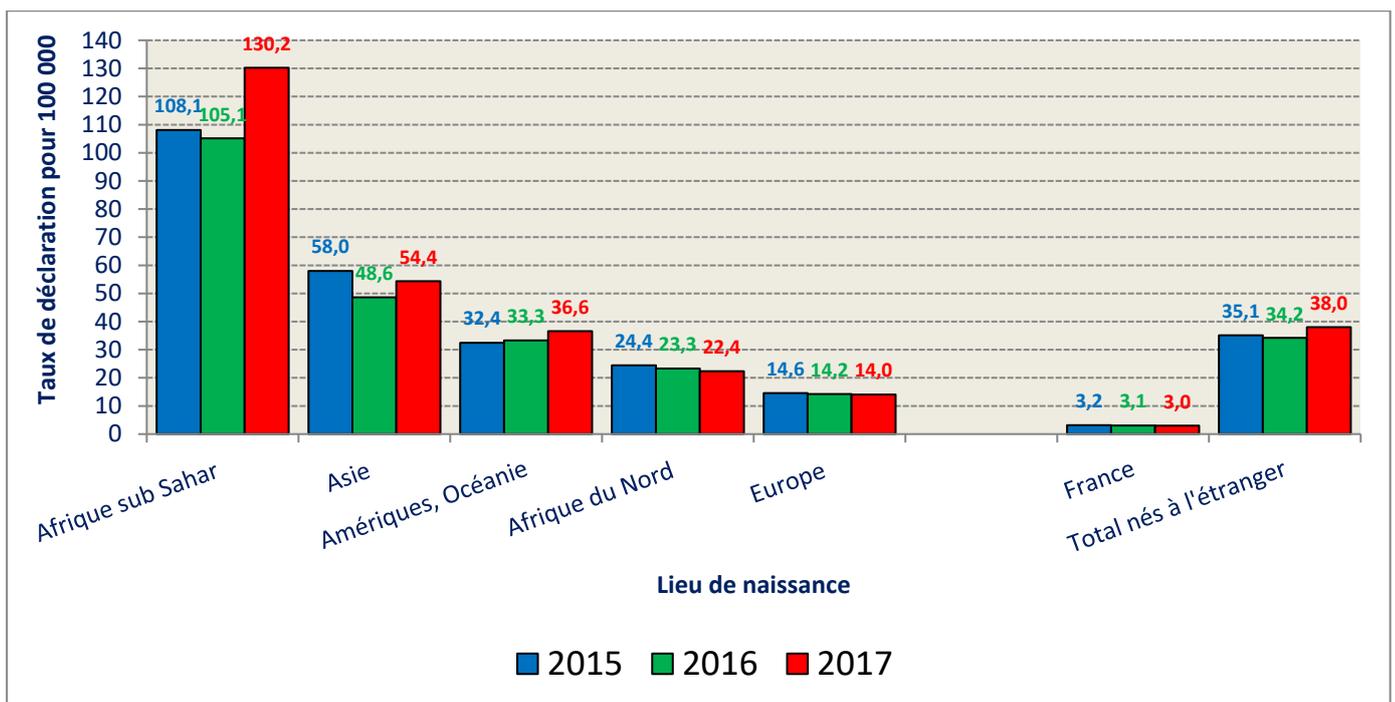
### Données Françaises

**En France**, en raison de l'absence de telles études, l'évaluation de l'efficacité d'un dépistage de l'ITL (et de son coût) sera donc indirecte et devra reposer sur une analyse rétrospective de l'incidence de la TM en fonction des mêmes paramètres.

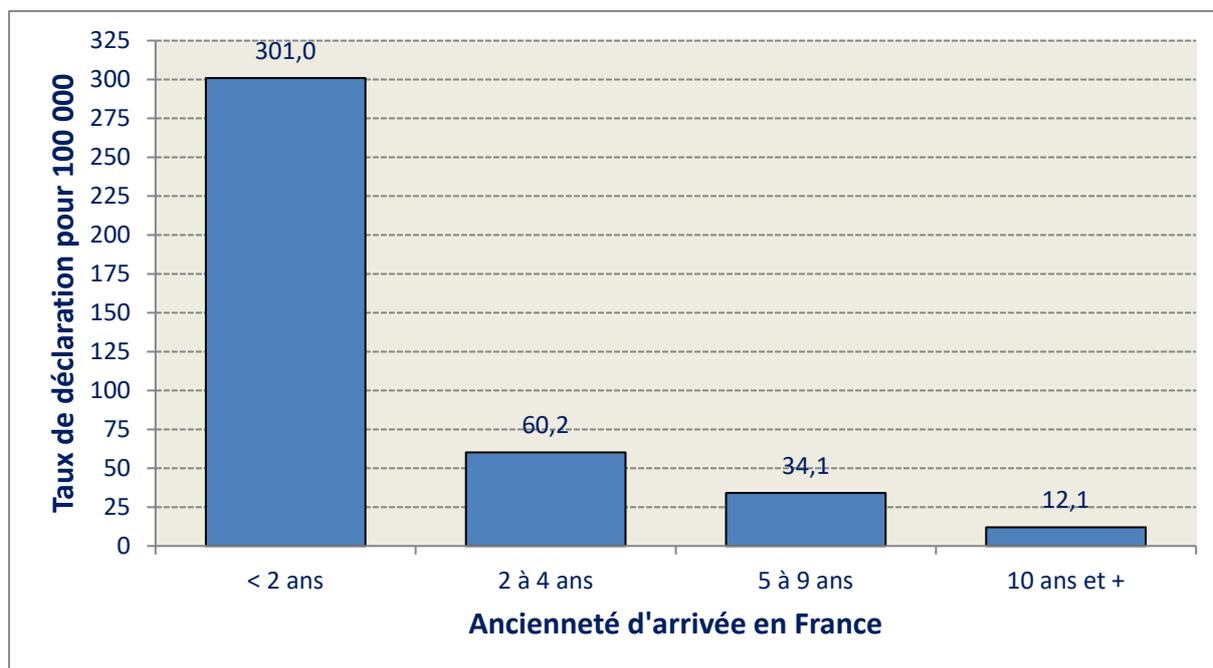
### Données 2015-2017 de la déclaration obligatoire (source : SpFrance)

En 2017, le taux de tuberculose maladie pour les personnes nées hors de France est de 38,0/10<sup>5</sup> ; celui pour les personnes nées en Afrique et arrivées depuis moins de 2 ans en France est de 301/10<sup>5</sup> (Figures 5 et 6).

Figure 5 - Taux de déclaration de tuberculose maladie par lieu de naissance, France, 2015-2017, pour 100 000. [Source : Santé publique France, déclaration obligatoire de tuberculose, INSEE, ELP 2017 et recensement 2015 pour lieu de naissance].



**Figure 6** - Taux de déclaration de TB chez les personnes nées hors de France selon l'ancienneté d'arrivée, 2017. [Source : Santé publique France, déclaration obligatoire de tuberculose, INSEE, recensement 2015 pour lieu de naissance].



Les données de la DO de 2015 ont été analysées par SpFrance [données non publiées] en fonction de l'âge et selon le lieu de naissance ou la date d'arrivée en France ; elles montrent des incidences de tuberculose plus élevées chez les personnes nées à l'étranger, en particulier chez celles arrivées récemment en France (Tableaux 7 et 8).

**Tableau 7** : Taux d'incidence de la tuberculose maladie en fonction du lieu de naissance (France/étranger) et de l'âge au diagnostic.

[Source : Santé publique France, DO tuberculose ; population : recensement Insee 2012].

Âge	Naissance en France			Naissance à l'étranger*			Total			NI**
	Cas (N)	Population (N)	Incidence (N/10 <sup>5</sup> )	Cas (N)	Population (N)	Incidence (N/10 <sup>5</sup> )	Cas (N)	Population (N)	Incidence (N/10 <sup>5</sup> )	
<5	91	3912391	2,3	25	83147	30,1	116	3995538	2,9	5
5-14	69	7769527	0,9	56	328815	17,0	125	8098342	1,5	0
15-19	65	3730370	1,7	165	235523	<b>70,1</b>	230	3965893	5,8	12
20-24	104	3585639	2,9	251	364755	<b>68,8</b>	355	3950394	9,0	16
25-29	126	3476246	3,6	334	480553	<b>69,5</b>	460	3956799	11,6	28
30-34	140	3456251	4,1	335	589849	<b>56,8</b>	475	4046100	11,7	18
35-39	102	3653124	2,8	314	631316	49,7	416	4284440	9,7	20

\*en gras : taux d'incidences  $\geq 50/10^5$ ; \*\*pas d'information sur le lieu de naissance :

**Tableau 8 :** Taux d'incidence de la tuberculose maladie chez les cas nés en Afrique subsaharienne en fonction de l'âge et de l'ancienneté d'arrivée en France [source : Santé publique France, DO tuberculose ; population : recensement Insee 2012]

Âge	En France depuis < 2 ans*			En France depuis 2 ans ou plus*			Total**		
	Cas (N)	Population (N)	Incidence (N/10 <sup>5</sup> )	Cas (N)	Population (N)	Incidence (N/10 <sup>5</sup> )	Cas (N)	Population (N)	Incidence (N/10 <sup>5</sup> )
<5	1	1839	54,4	0	3657	0,0	1	5496	18,2
5-14	18	4090	<b>440,1</b>	12	36442	32,9	30	40532	74,0
15-19	57	4449	<b>1281,2</b>	27	32949	81,9	84	37398	<b>224,6</b>
20-24	39	4389	<b>888,6</b>	54	47624	<b>113,4</b>	93	52013	<b>178,8</b>
25-29	50	3789	<b>1319,6</b>	72	64938	<b>110,9</b>	109	82522	<b>132,1</b>
30-34	41	2850	<b>1438,6</b>	68	81083	83,9	104	87858	<b>118,4</b>
35-39	30	1936	<b>1549,6</b>	74	86308	85,7	109	82522	<b>132,1</b>

\*les taux d'incidence  $\geq 100/10^5$  sont indiqués en gras ; \*\* les quelques cas pour lesquels il n'y avait pas d'information sur la date d'arrivée en France ont été éliminés de l'analyse;

Ainsi, si l'on considère la totalité de la population des personnes nées à l'étranger<sup>2</sup> âgées de moins de 39 ans, ils représentent plus de 2,7 millions de personnes avec une incidence de TM moyenne autour de 55 pour 10<sup>5</sup> (fourchette 17-70) (Tableau 1). Concernant les migrants en provenance d'Afrique subsaharienne, ceux arrivés en France depuis plus de 2 ans représentent 353 000 personnes avec une incidence de TM moyenne de 80 à 90 (33-110) et ceux présents depuis moins de 2 ans sont autour de 23 000 avec une incidence moyenne de 1 000 pour 10<sup>5</sup> (440- 1550).

Les taux d'incidence doivent être interprétés avec une certaine prudence en raison notamment d'incertitudes sur le dénominateur (existence de migrants illégaux, non prise en compte des « retours au pays », etc.). De plus, les données de la DO montrent que chez environ 30% des personnes avec une TM nées à l'étranger, l'année d'arrivée en France n'est pas indiquée, ce qui ne permet pas de calculer l'ancienneté de l'arrivée (SpFrance, données non publiées).

Cependant, ces données sont similaires à celles de la littérature [12, 51, 71, 77-79]. . Elles confirment l'association entre la survenue de TM chez les personnes nées à l'étranger et différentes variables : date d'arrivée en France, incidence de la TM dans le pays d'origine, âge... Il apparaît clairement, une fois de plus, que la tranche de population la plus à risque de TM, est celle qui correspond à des sujets jeunes, récemment arrivés en France et venant de pays hautement endémiques.

### Analyse de rendement et médico-économique

Les enfants migrants primo-arrivants en France représentent un groupe à « rendement élevé » : le nombre nécessaire de sujets testés positifs en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose est de 9,66 ; le bilan financier pour éviter 1 cas de TM par rapport à la dépense pour diagnostiquer et traiter les TM évitées serait un débours de 104 à 8 763 €.

En revanche le rendement serait moins favorable chez les adultes migrants : le nombre nécessaire de sujets testés positifs en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose est de 57,45 ; le bilan financier pour éviter 1 cas de TM/dépense pour diagnostiquer et traiter les TM évitées serait un débours de 25 031 à 35 634 € (cf. Chapitre 6 – Approche médico-économique).

<sup>2</sup> Site de l'INSEE, selon la définition adoptée par le Haut Conseil à l'Intégration, un immigré est une personne née étrangère à l'étranger et résidant en France. Les personnes nées françaises à l'étranger et vivant en France ne sont donc pas comptabilisées. (..)La qualité d'immigré est permanente : un individu continue à appartenir à la population immigrée même s'il devient français par acquisition. C'est le pays de naissance, et non la nationalité à la naissance, qui définit l'origine géographique d'un immigré.

## RECOMMANDATIONS

Considérant les recommandations européennes récentes de dépistage chez les migrants provenant de pays de haute endémicité tuberculeuse ;

Considérant la nécessité d'harmoniser la prise en charge des ITL des enfants et adolescents avec la pratique pédiatrique et avec les modifications proposées pour la surveillance des ITL (cf. considérants page 14) ;

Considérant le haut risque de progression de l'ITL des enfants et adolescents vers la TM ;

Considérant le fait qu'une ITL de l'enfant et adolescent est « logiquement » récente ou semi-récente ;

Considérant que le risque de survenue d'une TM est majeur les deux premières années suivant la date d'arrivée en France et reste élevé dans les 5 années suivant cette date ;

Considérant l'impact en santé publique, en cas de survenue d'une TM chez un adulte vivant avec des enfants ou au contact d'enfants ;

Considérant la nécessité de tenir compte de l'acceptabilité des tests de dépistage et des principes d'équité du dépistage chez les migrants ;

Considérant que les données disponibles ne permettent pas de recommander préférentiellement une modalité de dépistage (IGRA ou IDR) ;

### Le HCSP recommande de :

- Maintenir le dépistage et le traitement de l'ITL chez les enfants et adolescents migrants :
  - en étendant l'âge à 18 ans au lieu de 15 ans,
  - ce dépistage ne doit concerner que les enfants et adolescents migrants en provenance de pays avec une incidence supérieure à 40/10<sup>5</sup> ; il doit être réalisé le plus tôt possible après leur arrivée en France ; il n'est plus utile 5 ans après l'arrivée en France,
  - l'évaluation de cette mesure et la publication des résultats obtenus sont essentielles
- Dépister et traiter l'ITL chez les jeunes migrants âgés de plus de 18 ans et de moins de 40 ans, en provenance de pays avec une incidence supérieure à 100/10<sup>5</sup> arrivés en France depuis moins de 5 ans, et ce uniquement dans les conditions suivantes :
  - Immunodépression sous-jacente,
  - vivant avec des enfants de moins de 18 ans,
  - travaillant dans des collectivités d'enfants,
  - travaillant en milieu de soins ;
- Choisir le test de dépistage (entre IDR et IGRA) en tenant compte de leur faisabilité (organisation du parcours de soins, possibilités budgétaires), de leur commodité et des antécédents de vaccination par le BCG) ;
- Mettre en place une stratégie d'information et de formation des personnels de santé impliqués dans la filière de soins des migrants, en s'appuyant sur l'expertise des CLAT selon la recommandation précédente de 2005 ;
- Œuvrer pour formaliser le parcours de soins des migrants incluant le dépistage de la tuberculose, en particulier (ITL et TM) grâce à une bonne coordination entre les structures pivots désignées par l'ARS et les CLAT départementaux ;
- Mettre en place des mesures d'éducation thérapeutique et d'accompagnement des migrants ;
- Evaluer annuellement la réalisation de ces mesures, leur coût et leur impact dans la prévention de la tuberculose.

### 4.2.3 Les voyageurs et les expatriés

#### **Considérations générales**

Les voyageurs se rendant dans des pays de haute endémicité de la tuberculose sont considérés comme une population à risque accru de survenue d'une ITL ou d'une tuberculose maladie (faible niveau de preuve). Au sein de cette population hétérogène, le risque de contamination est double : exceptionnelle contagion lors d'un contact inopiné avec un tuberculeux contagieux durant le transport (transport aérien) et contamination lors d'un séjour dans pays de haute endémicité de la tuberculose. Les migrants qui visitent périodiquement leurs familles dans leurs pays d'origine appartiennent également à ce groupe à risque.

L'estimation du risque individuel de tuberculose repose sur le niveau d'endémicité de la tuberculose dans le pays de destination, la durée du séjour (plus de 3 mois), le niveau d'exposition (personnels soignants, contact avec le milieu carcéral ou réalisation d'activités humanitaires) et la susceptibilité du voyageur (enfants de moins de 5 ans, personnes vivant avec le VIH, immunodépression etc.). Le niveau de prévalence de la tuberculose multi-résistante dans le pays de destination est également à prendre en compte car si le risque de contamination par une souche de tuberculose résistante est similaire à celui d'une souche sensible, les conséquences sont différentes.

Ainsi, le risque est considéré comme faible chez les touristes effectuant des séjours courts. Il est plus élevé chez les militaires, les humanitaires et les expatriés (séjour de plus de 6 mois) résidants dans des pays de forte incidence de la tuberculose comme l'Afrique subsaharienne.

Chez les voyageurs et les expatriés, la prévention de la tuberculose repose sur l'éviction des contacts avec des tuberculeux, l'application des mesures barrières pour les soignants ou humanitaires et la vaccination des enfants de moins de 15 ans et des professionnels de santé se rendant dans des pays de haute endémicité de la tuberculose.

#### **Recommandations existantes**

##### ***OMS***

A ce jour, il n'existe pas de recommandations de l'OMS pour les voyageurs stricto sensu. L'OMS propose un dépistage de l'ITL chez les soignants, missionnaires et humanitaires des pays de faible incidence de la tuberculose susceptibles d'être exposés à la tuberculose dans des pays de haute endémicité.

##### ***CDC***

Selon le CDC (2014), les voyageurs qui envisagent la possibilité d'une exposition prolongée avec des tuberculeux (contacts fréquents en milieux de soins, prisons, camps de réfugiés) doivent faire un test de dépistage de l'ITL de référence par IDR ou IGRA. Si le test est négatif, ils doivent répéter ce test 8 à 10 semaines après le retour aux Etats-Unis.

Plus récemment, en 2017, le CDC [80] suggère l'utilisation d'un test de dépistage de l'ITL unique, par la technique IGRA, 8 semaines après le retour d'un voyage dans un pays de haute endémicité, chez les personnes nés et résidants dans des pays de faible prévalence de la tuberculose.

##### ***France***

En 2003, le Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France [81] suggérait la réalisation d'un test IDR de référence et d'une IDR post exposition après le retour d'un séjour de plus d'un mois dans un pays de haute endémicité de la tuberculose (taux d'incidence supérieur à 100 /10<sup>5</sup>), en cas de haut-risque d'exposition ou de présence de facteurs de susceptibilité individuels.

#### **Données disponibles**

Peu d'études ont été consacrées à l'épidémiologie de l'ITL ou de la tuberculose chez les voyageurs. Les résultats des études sont disparates, témoignant de l'hétérogénéité des populations testées et des limites des tests de dépistage (IDR /IGRA) dont la valeur prédictive positive est faible dans des populations à faible prévalence de la tuberculose.

Chez des voyageurs hollandais (séjours de 3 à 12 mois), non vaccinés contre le BCG, le taux d'incidence du virage du test à la tuberculine était de 3,5 pour 1 000 personnes-mois et 2,8 pour 1 000 personnes-mois en excluant les professionnels de santé. Le taux d'incidence de tuberculose maladie était de 0,6 pour 1 000 personnes-mois. Chez les non professionnels de santé l'incidence annuelle était estimée à 3,3 %. Le seul facteur de risque significativement associé à une infection tuberculeuse était le statut de personnel de santé (RR=5,34 ; p =0,015) [82].

Dans une étude prospective hollandaise réalisée chez des voyageurs immunocompétents se rendant dans des pays endémiques pour la tuberculose, l'incidence de l'ITL à l'aide d'un test IGRA était de 0,85 pour 1 000 personnes – mois [83].

Chez des missionnaires du Peace Corps américain, le risque annuel de virage tuberculinique et de tuberculose maladie était estimé respectivement à 1.6 % et 0,1 % [84].

Dans une étude réalisée chez des militaire américains déployés en Irak, l'incidence annuelle de de l'ITL était de 0,6 % superposable à l'incidence retrouvée chez un groupe contrôle résidant aux Etats Unis [85].

Dans un travail regroupant de nombreuses études, Freeman et al, [86] retrouvait une incidence cumulée d'ITL de 2 % parmi les voyageurs civils au long cours et les militaires ayant séjourné dans des pays de haute endémicité tuberculeuse.

Dans une étude réalisée avec des tests IGRA chez des pèlerins séjournant à la Mecque pendant une durée médiane de 34 jours, le taux de conversion était de 10 % [87].

#### **Algorithme de dépistage et études de coût - efficacité**

Chez les voyageurs, les tests IGRA offrent des avantages de faisabilité par rapport à l>IDR et ils peuvent être désormais pratiqués chez les enfants de moins de 5 ans. Cependant, si l'on estime que le risque d'infection tuberculeuse latente est aux environs de 2 %, la valeur prédictive positive n'est que de 25 % et la valeur prédictive négative de 99 % [88]. De fait, le test n'est utile que dans des groupes ciblés à haut-risque susceptibles d'initier et d'achever une prophylaxie post exposition.

En termes de rendement économique, dans une étude américaine, chez les sujets originaires d'un pays de faible prévalence de la tuberculose, la réalisation d'un test IDR unique au retour d'un voyage dans un pays de haute endémicité tuberculeuse était la stratégie la moins coûteuse [83]. La réalisation d'un IGRA au moins 8 semaines après le retour de voyage est proposé par le CDC.

#### **RECOMMANDATIONS**

Considérant le manque de robustesse des données dans cette population hétérogène et les difficultés de leur suivi médical ;

Considérant les limites actuelles des immunodiagnostic (en particulier l'existence de phénomènes de réversion pour les tests IGRA) ;

Considérant un rapport coût-efficacité défavorable de la stratégie de dépistage de l'ITL dans cette population, à l'exception de personnes à haut risque ;

Considérant, chez les adultes et enfants migrants résidant en France et se rendant régulièrement dans des pays de forte endémicité tuberculeuse, les difficultés de réalisation d'un test de dépistage à chaque retour de séjour et que ces enfants devraient être vaccinés par le BCG ;

#### **Le HCSP formule les recommandations suivantes :**

- Il n'y a pas d'indication de dépistage de l'ITL au sein de la population générale des voyageurs, en particulier chez les touristes effectuant des séjours de courte durée (moins de 3 mois) dans des pays de forte endémicité tuberculeuse (Taux d'incidence supérieur à 100 /10<sup>5</sup>) ;

- chez les adultes expatriés (séjour de plus de 6 mois) et leurs enfants, séjournant de façon prolongée dans des pays de forte endémicité tuberculeuse (Taux d'incidence supérieur à 100 /10<sup>5</sup>) et /ou présentant des facteurs de susceptibilité individuels (âge inférieur à 5 ans, immunodépression), le dépistage de l'ITL au retour de voyage est envisageable au cas par cas ;
- L'algorithme de dépistage de l'ITL chez les voyageurs à risque repose sur la réalisation d'un immunodiagnostic au retour de voyage. L'utilisation des tests IGRA est à privilégier. Ceux-ci doivent être effectués au moins 8 semaines après le retour ;
- Dans des groupes à haut risque (personnels de santé, humanitaires) caractérisés par l'importance de l'exposition ou la présence de facteurs de susceptibilité individuels, la réalisation d'un immunodiagnostic de référence avant le départ peut être envisagée au cas par cas ;
- La mise en place d'un suivi longitudinal de l'ITL chez les expatriés et /ou les voyageurs à haut risque tout au long de leurs parcours n'est pas recommandée ;
- De ne pas pratiquer de dépistage systématique de l'ITL chez les adultes et enfants de migrants se rendant périodiquement dans des pays de forte endémicité tuberculeuse, sauf facteurs de risques associés. Dans cette population, l'information sur le risque de tuberculose, ses modalités de prévention et la réalisation d'enquête autour d'un cas sont à privilégier.

#### 4.2.4 Les professionnels de santé

##### Considérations générales

Sont concernés tous les professionnels travaillant en milieu de soin ou en libéral et pouvant être au contact de patients infectés par le bacille de la tuberculose. Le risque de tuberculose maladie chez les soignants est avéré, mais les progrès de la prévention dans les pays développés ont fait baisser ce risque à des niveaux proches de la population générale.

Selon l'OMS [89], le risque de TM chez les personnels soignants est supérieur à la population générale (Risque Relatif =2).

Dans les pays de faible incidence de la tuberculose, la transmission soignant-soigné de la tuberculose est un évènement rare (2 cas sur les 10 tuberculoses nosocomiales recensées entre 2009 et 2013 au Royaume Uni [90]).

La survenue d'une tuberculose contagieuse chez un professionnel de santé, qu'elle soit d'origine professionnelle ou non, peut avoir des conséquences lourdes en termes de risque pour les patients démontrant l'importance des enquêtes à mettre en place autour des cas [3] et la nécessaire réflexion autour du dépistage des soignants [91].

En France, l'incidence de la tuberculose baisse dans la population générale, et donc les expositions des soignants également, mais l'incidence reste élevée chez les sujets originaires de pays de haute endémicité.

L'émergence des tuberculoses résistantes doit toutefois faire maintenir la vigilance sur les mesures de prévention de la transmission en milieu de soins [3, 92].

Enfin, l'obligation de la vaccination par le BCG des soignants et étudiants des filières médicales et médico-sociales est levée au 1<sup>er</sup> avril 2019 [93] et les enfants nés après 2007, non vaccinés, entreront dans quelques années dans ces filières. L'impact de ces deux éléments sur l'épidémiologie de la tuberculose chez les soignants reste à étudier.

### **Recommandations existantes**

**L'OMS** [1] considère les professionnels de santé dans les pays à faible incidence de tuberculose comme un groupe pouvant faire l'objet d'un dépistage de l'infection tuberculeuse latente, avec un très faible niveau de preuve.

**L'ECDC** [2] considère que les soignants n'ont pas d'excès de risque d'infection tuberculeuse latente par rapport à la population générale (niveau de preuve faible) mais que quand ils sont infectés, ils ont 3 fois plus de risque de développer une tuberculose maladie que la population générale (niveau de preuve faible). Il ne recommande le dépistage de l'infection tuberculeuse latente chez les soignants que pour ceux qui ont été dans des situations fortement exposantes (exposition à des patients contagieux ou à du matériel biologique contaminé, par exemple en laboratoire, ou ayant voyagé dans des zones d'épidémie).

**Aux Etats-Unis**, le CDC recommandait en 2005 [94] que les soignants bénéficient d'un test de dépistage de l'infection à l'embauche (IDR ou IGR), et que ce test soit renouvelé tous les ans pour les soignants travaillant en secteur à risque (défini comme plus de 6 cas en un an dans un hôpital de plus de 200 lits). Une actualisation de ces recommandations en 2010 a attiré l'attention sur le risque de faux positifs avec les IGR dans le cadre du suivi périodique, en raison de conversions inexplicables, sans toutefois statuer sur le choix d'une IDR ou d'un IGR dans ce suivi périodique [95]. En mai 2019, le CDC recommande une approche d'évaluation individuelle du risque en particulier à l'embauche. Il maintient la nécessité de disposer d'un test de référence, à confirmer en cas de positivité par un second test. Il ne priorise pas le recours à un type précis de test de dépistage (IGR ou IDR). En post-exposition, les recommandations sont inchangées. Il rappelle l'importance de la formation régulière de l'ensemble des soignants sur le risque et sur les mesures de prévention. Concernant le suivi des professionnels, une approche par groupes ciblés de soignants (pneumologie, infectiologie, kinésithérapeutes, urgentistes ...) est proposée selon le nombre de cas, l'existence de retards à l'isolement ou des cas avérés de transmission. Une évaluation systématique de la balance bénéfices-risques à la mise en route d'un traitement pour les soignants présentant une ITL documentée est recommandée dans le but de diminuer le risque d'évolution vers la TM et donc à distance, de transmission nosocomiale soignants-soignés [96].

**Au Royaume - Uni**, les recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [53] sont de disposer à l'embauche pour les soignants d'une IDR (en l'absence d'une vaccination par le BCG) ou d'un IGR de moins de 5 ans. Le suivi périodique n'est pas abordé dans cette recommandation.

**En France**, le Haut Conseil de la Santé Publique [38] avait recommandé pour les professionnels de santé à l'embauche la réalisation d'une IDR, complétée par un test IGR en cas de positivité à plus de 5 mm, et en surveillance des soignants dans les services à risque (service accueillant plus de 5 patient tuberculeux bacillifères par an), par IDR, en soulignant son caractère très imparfait.

Le Groupe d'Etude sur les Risques d'Expositions des Soignants (GERES) a publié des recommandations en 2017 [97], et a proposé l'utilisation des tests IGR à l'embauche, et une surveillance clinique des soignants des services à risque.

Le Groupe de recherche et d'enseignement en pneumo-infectiologie de la Société de pneumologie de langue française a publié en 2018 des recommandations sur l'usage des IGR [98]. Il propose la réalisation d'un IGR chez les soignants à l'embauche mais le suivi longitudinal par un test IGR n'est pas recommandé (avis d'expert).

**Au total**, le dépistage d'une éventuelle infection tuberculeuse latente chez des soignants et l'intérêt d'un test de référence, dans une population antérieurement vaccinée par le BCG, fait privilégier les tests IGR à l'embauche, mais leurs limites les font déconseiller dans le cadre d'un suivi périodique.

## **Données de la littérature**

### ***Tuberculose maladie et professionnels de santé***

Le risque professionnel de tuberculose maladie chez les soignants a fait l'objet de multiples études, de qualité variable. Si ce risque est avéré, son niveau est complexe à évaluer car il varie substantiellement d'une région ou d'un pays à l'autre. Néanmoins, le fait que les soignants présentent un risque de tuberculose supérieur à celui de la population résidant dans la même zone géographique a été démontré par une méta-analyse regroupant 43 études [99]. Cette étude avait estimé le risque annuel d'infection tuberculeuse latente chez les soignants des pays à faible incidence de tuberculose à 2,9% (IC 95% 1,8%-8,2%) et l'incidence annuelle des tuberculoses maladies à 67 cas pour 10<sup>5</sup> soignants (IC 95% 40-142).

Deux revues de la littérature de Seidler *et al* en 2005 [100] et de Menzies *et al* en 2007 [101] portant sur des études menées entre 1991 et 2005, objectivent également l'existence d'un sur-risque d'infection tuberculeuse latente et de tuberculose maladie chez les professionnels de santé dans des pays à faible incidence. Le facteur de risque principal objectivé était la fréquence élevée des contacts avec des patients tuberculeux. Ces études concordaient pour estimer que le risque de tuberculose était environ deux à trois fois supérieur au risque de la population générale de même âge. Enfin, dans les hôpitaux accueillant des patients tuberculeux, plusieurs études ont montré que le personnel de laboratoire présentait un risque d'infection significativement plus élevé que le personnel administratif [102, 103].

L'importance du risque varie selon de nombreux facteurs, tels que le niveau socio-économique du pays, l'incidence de la maladie dans la communauté, le type de secteur hospitalier, le groupe professionnel des soignants, la mise en place des mesures d'hygiène [99, 101,].

Ainsi, le risque varie avec l'incidence de la tuberculose dans la population prise en charge. Rappelons que la France est un pays de faible incidence (7,5 cas /10<sup>5</sup> habitants en 2017) mais avec des variations importantes selon les régions et les pays d'origine des patients (cf. chapitre 3).

Il varie également selon le type de gestes réalisés : certains actes ont été identifiés comme à risque de transmission car générateurs d'aérosols à partir des sécrétions bronchiques et de la proximité avec les patients qu'ils entraînent. Parmi eux, on peut citer les endoscopies bronchiques, l'intubation, les aspirations, les autopsies, la mise en place d'aérosols irritants pour le patient tuberculeux [94, 104, 105].

Les études recensées sont anciennes et on peut s'interroger sur la persistance d'un tel sur-risque actuellement. En effet, les études basées sur l'incidence des infections tuberculeuses évaluée par les « positivations » de l'IDR ou ses variations au cours d'un suivi ont démontré le rôle important des mesures de prévention pour contrebalancer le sur-risque lié au nombre de patients tuberculeux dans les services où exercent les professionnels.

Plusieurs études américaines ont montré qu'après la mise en œuvre des mesures d'isolement respiratoire, le taux de conversion des tests tuberculiques chez le personnel soignant diminuait très nettement [94]. L'étude de Blumberg *et al.* [106] portant sur près de 4 000 personnels de soins dans un hôpital aux Etats-Unis montrait qu'après mise en œuvre des mesures d'isolement respiratoire, le taux de conversion des tests tuberculiques chez le personnel soignant passait de 3,3 % à 0,4 % en deux ans. L'étude de Manangen *et al.* [107] faisait état d'une réduction du taux de conversion de 1,20 % à 0,43 % de 1992 à 1996 parmi le personnel de 38 hôpitaux américains accueillant des patients atteints de SIDA. Dans l'étude de Bangsberg *et al.* [108] portant sur près de 140 personnes, une réduction du taux de conversion de 10 % à 0 % était constatée chez le personnel soignant sur deux ans après mise en place des mesures d'isolement des patients et leur traitement précoce. Enfin, l'analyse des cas de tuberculose aux Etats Unis entre 1995 et 2007 retrouvait une incidence chez les soignants de 4,2/10<sup>5</sup>, identique à celle de la population générale [109].

Dans les pays à faible incidence de tuberculose, la majorité des cas de tuberculose chez les soignants surviennent chez des soignants provenant de pays de moyenne ou forte endémie et

résultent de la réactivation d'une ITL plus ancienne. Ainsi, dans une étude rétrospective portant sur 2 320 cas de tuberculose chez des soignants enregistrés au Royaume Uni entre 2009 et 2013 retrouvait 85% des cas chez des soignants nés à l'étranger du pays [90]. Dans une autre étude portant sur des soignants écossais entre 2000 et 2015, l'incidence de tuberculose était de  $5/10^5$  chez les natifs d'Angleterre mais de  $164,8/10^5$  chez les soignants provenant d'autres pays, la majorité des cas dans cette population se déclarant dans les 5 ans après l'arrivée [110]. L'analyse des cas de tuberculose recensés aux Etats Unis chez les soignants entre 1995 et 2007 montrait une incidence de tuberculose 10 fois plus importante chez les soignants nés en dehors des Etats Unis par rapport aux soignants nés dans ce pays [109].

En France, en 2016, 99 cas de TM ont été déclarées chez des personnes travaillant en établissements de santé. Quarante-deux d'entre elles étaient nées à l'étranger dont 29 en Afrique sub-saharienne et 7 en Afrique du Nord. En 2017, 94 personnes ont fait l'objet d'une telle déclaration ; 27 étaient nées à l'étranger dont 16 en Afrique subsaharienne et 7 en Afrique du Nord [Données transmises par Santé publique France, non publiées]. Comparé au nombre d'individus travaillant en établissement de soins, l'incidence était ainsi comprise entre  $8,05$  et  $9,15/10^5$ , soit près de deux fois celle de la population générale dans son ensemble, mais proche de celle de la population générale (personnes nées à l'étranger incluses) d'âge équivalent (voir Figure 5, page 26).

Ces chiffres sont proches de ceux des déclarations de maladies professionnelles des personnels de l'AP-HP. Pour les infirmières, l'incidence était estimée à  $18,3/10^5$  sur la période 2004 – 2008 et de  $11,7/10^5$  pour la période 2008 – 2012, soit près de deux fois l'incidence dans la population générale [111].

Une enquête a été récemment menée en France auprès des services de médecine du travail du personnel hospitalier. 41 établissements ou groupes d'établissements, dont les effectifs varient de 500 à 55 000 personnels non médicaux, ont répondu (les données concernant les personnels médicaux étaient très parcellaires et n'ont pas pu être prises en compte). Au total, 27 cas de tuberculose maladie avaient été découverts en 2010, 2011 ou 2012, pour 218 835 personnels non médicaux, soit une incidence annuelle que l'on pouvait évaluer à  $4,12/10^5$ . Si l'on enlevait de ce calcul l'APHP, qui concentrait 14 des 27 cas, l'incidence annuelle chutait à  $2,72/10^5$  [112]. Cette étude peut toutefois sous-estimer le risque car elle incluait l'ensemble des personnels paramédicaux des établissements, incluant ceux peu ou pas exposés.

### ***Infection tuberculeuse latente et professionnels de santé***

L'incidence ou la prévalence des infections tuberculeuses latentes chez les soignants est plus complexe à étudier, notamment en raison de l'absence de gold standard. De plus, les études plus récentes dans les pays à faible incidence utilisent plutôt les IGRA, mais la comparaison des résultats entre IGRA et IDR est rendue compliquée par les nombreuses discordances entre les deux tests [113–115].

Dans les pays de forte endémie, la prévalence des ITL chez les soignants a été estimée à 47% [116], mais cette prévalence est beaucoup plus faible dans les pays à faible prévalence.

Dans une étude allemande portant sur 3 823 soignants entre 2006 et 2013, la positivité des tests IGRA était de 8,3% (mais 5% des sujets avec un test IGRA positif avaient un antécédent personnel de tuberculose) [117]. Ces chiffres sont inférieurs à ceux trouvés dans d'autres pays développés, incluant la France, où des taux de positivité des IGRA chez les soignants entre 10% et 19% ont été rapportés [118–121].

Enfin, dans une étude récente menée au sein du National Health Service anglais, sur 469 soignants provenant de pays à forte endémie (incidence supérieure à  $40/10^5$ ), 27% avaient un test IGRA positif [122].

Une étude menée sur 594 soignants de service à risque dans 14 hôpitaux universitaires Français avait montré un taux de conversion de l'IDR sur un an de 2,5%, et de 7,6% pour les IGRA, avec toutefois une mauvaise concordance entre les deux tests, et des taux de conversion et de réversion élevés pour les IGRA [123].

Toutefois, l'ECDC [2] considère que les soignants n'ont pas d'excès de risque d'infection tuberculeuse latente par rapport à la population générale (niveau de preuve faible) mais que quand ils sont infectés, ils ont 3 fois plus de risque de développer une tuberculose maladie que la population générale (niveau de preuve faible).

## RECOMMANDATIONS

Considérant le risque en termes de santé publique que représente la découverte d'un soignant porteur de tuberculose maladie et prenant régulièrement en charge des patients par définition fragiles, en particulier s'ils sont à risque (enfants de moins de 5 ans, patients immunodéprimés, femmes enceintes, transplantés...);

Considérant que ce risque doit être considéré comme similaire tant pour les soignants que pour les étudiants en santé (étudiants en médecine, étudiante en soins infirmiers, étudiants aides-soignants, kinésithérapeutes ...) au contact de patients ;

### Le HCSP formule les recommandations suivantes :

- Lors de l'embauche ou de l'affectation au sein d'un établissement :
  - tous les soignants et étudiants des filières de formation en santé doivent bénéficier d'un test de dépistage de l'ITL de référence (IDR ou IGRA à préférer chez les sujets vaccinés antérieurement par le BCG) ;
  - Le dépistage de l'infection tuberculeuse latente et de la tuberculose maladie chez les personnels de santé provenant de pays à forte endémie tuberculeuse (seuil de 100 /10<sup>5</sup>) doit être réalisé le plus tôt possible et dans les 5 ans suivants leur arrivée en France ;
  - Il est rappelé que les migrants primo-arrivants de plus de 18 ans et de moins de 40 ans,
    - en provenance de pays avec une incidence supérieure à 100 /10<sup>5</sup> arrivés en France depuis moins de 5 ans,
    - vivant avec des enfants de moins de 18 ans,
    - travaillant dans le domaine de la petite enfance,doivent faire l'objet d'un dépistage d'ITL et être traités si besoin, moins en raison de la fréquence attendue de la maladie (ITL ou tuberculose maladie) que des conséquences d'une tuberculose contagieuse dans cette population.
- Enfin, en cours d'activité, comme le HCSP l'a déjà préconisé en 2011,
  - il n'est pas recommandé de mettre en place un suivi périodique de l'ITL par un test IGRA chez les personnels de santé, tout au long de leur parcours professionnel ou lors des changements d'affectations, mais de prioriser les soignants travaillant dans des services à risque selon l'avis du médecin du travail.
  - Ce suivi repose sur une surveillance clinique et l'interrogatoire. Il doit comporter une évaluation des contagions ayant pu survenir et la recherche de symptômes évocateurs de TM. Il doit être l'occasion d'un rappel des mesures de prévention. Celles-ci doivent faire l'objet d'une stratégie de prévention et de gestion du risque partagée entre la médecine du travail, l'équipe opérationnelle d'hygiène, le Clin ou la CME de l'établissement et sa direction.

## 4.2.5 Les personnes vivant avec le VIH (PVIH)

### Considérations générales

Le dépistage et le traitement de l'ITL font partie intégrante de la prise en charge des sujets infectés par le VIH car ils ont un risque accru d'évolution vers la tuberculose maladie. Dans les pays à faible incidence de la tuberculose, l'incidence de la tuberculose maladie diminue chez les PVIH en rapport avec l'utilisation des antirétroviraux efficaces. Cependant, le rapport bénéfice - risque de la stratégie de prévention de la tuberculose chez les PVIH reste favorable [1, 2].

### Recommandations existantes

#### **OMS**

Dans les directives 2018 pour la prise en charge de l'ITL [1], dans les pays à revenu élevé et dans lesquels l'incidence annuelle de la tuberculose est inférieure à 100 /10<sup>5</sup>, les recommandations de l'OMS sont de:

- dépister et traiter systématiquement l'ITL chez les sujets qui vivent avec le VIH
- utiliser pour ce dépistage soit des tests IGRA soit une intradermoréaction à la tuberculine.

#### **ECDC**

En accord avec l'OMS, l'ECDC préconise le dépistage et le traitement de l'ITL chez les PVIH (indépendamment du taux de lymphocytes CD4, de la charge virale VIH et du traitement ARV)

#### **Royaume - Uni**

Les recommandations anglaises proposent le dépistage (IDR ou IGRA) et le traitement de l'ITL chez les PVIH en raison du risque accru de progression vers la TM.

#### **France**

Dans un avis de juillet 2011 [38], le HCSP recommandait chez les patients infectés par le VIH :

- de dépister systématiquement l'ITL en vue de la traiter le cas échéant,
- d'effectuer ce dépistage dans le cadre du bilan initial,
- d'utiliser préférentiellement pour ce dépistage un test IGRA.

A la suite d'un avis de la HAS de 2015 [124], les tests IGRAs sont pris en charge par l'Assurance Maladie dans cette indication du diagnostic d'ITL chez la personne infectée par le VIH [125].

En juillet 2018, le groupe français d'experts en charge des recommandations pour la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH a émis les recommandations suivantes :

**En cas de test IGRA positif**, la recherche d'une tuberculose maladie doit être réalisée par l'interrogatoire, l'examen clinique et une imagerie thoracique systématique (radiographie, voire tomodensitométrie), quel que soit le niveau de lymphocytes CD4, en particulier chez les migrants de zone à forte prévalence. En l'absence d'arguments pour une tuberculose maladie, le traitement de l'infection latente doit être envisagé quel que soit le nombre de lymphocytes CD4 (sauf chez les patients ayant un antécédent de tuberculose maladie correctement traitée).

**En cas de test IGRA négatif** chez un sujet avec des lymphocytes CD4 inférieur à 150/mm<sup>3</sup>, il est conseillé de réaliser un deuxième test (T-Spot TB si QFT-GIT négatif et inversement).

**En cas de test indéterminé**, il est conseillé de faire le test IGRA qui n'a pas été réalisé en première intention (T-Spot TB si QFT-GIT et inversement).

### Données disponibles

Les personnes infectées par le VIH ayant une ITL ont un risque accru de développer une TM, en particulier lorsque leur nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 50/mm<sup>3</sup> [126, 127].

La fiabilité des tests de dépistage d'une ITL, que ce soit l'IDR ou les tests IGRA, est diminuée chez les sujets infectés par le VIH, surtout lorsque le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>. Cependant dans cette situation les tests IGRA sont plus sensibles que l'IDR [128, 129].

Compte tenu de la performance des tests IGRA chez les PVVIH (bonne VPP, VPN d'autant moins bonne que l'immunodépression est profonde), l'interprétation et la conduite à tenir en fonction du résultat du test peut être résumée de la façon suivante :

- Si le test est positif : il existe une infection tuberculeuse, il faut effectuer les investigations permettant de distinguer entre ITL et TM et mettre en route le traitement approprié à la situation identifiée, en sachant qu'il peut être difficile d'écarter une TM, en particulier en cas de lymphopénie CD4 importante ;
- Si le test est indéterminé et le nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup> : il convient de refaire un test IGRA (en changeant de test) ;
- l'interprétation d'un test négatif dépend du nombre de lymphocytes CD4 :
  - supérieur à 200/mm<sup>3</sup> : bonne VPN du test, diagnostic d'ITL écarté, abstention thérapeutique,
  - inférieur à 200/mm<sup>3</sup> : VPN insuffisante, un test négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'ITL,
  - inférieur à 50/mm<sup>3</sup> : VPN mauvaise, il ne faut pas réaliser de test et il est préférable de tenir compte de l'origine géographique du patient et des facteurs d'exposition.

### Analyse médico-économique

Dans cette population de PVVIH, chez les adultes « contact » tout-venant en France, le nombre nécessaire de sujets positifs en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose est de 47,02 et le bilan financier pour éviter 1 cas de TM par rapport à la dépense pour diagnostiquer et traiter les tuberculoses évitées serait un débours de 41 451 à 53 968 €.

### **RECOMMANDATIONS**

**Le HCSP recommande :**

- de dépister une ITL chez tous les patients chez qui on vient de découvrir une infection par le VIH et qui vont débiter un traitement antirétroviral, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4 et le pays d'origine ;
- dans ce contexte, d'utiliser préférentiellement les tests IGRA. Le tableau 9 résume les indications et l'interprétation de ces tests en fonction du nombre de lymphocytes CD4.
- de s'assurer, en cas de test de dépistage d'ITL positif, de l'absence de TM avant de traiter systématiquement toute ITL.

Tableau 9 : indications et interprétation des tests IGRA à la prise en charge initiale d'un PVVIH

Nombre de CD4/mm <sup>3</sup>	Test IGRA	Interprétation et CAT
> 150/mm <sup>3</sup>	- test positif - test négatif	- infection tuberculeuse affirmée. Eliminer une TM. Traiter une ITL - infection tuberculeuse écartée. Pas de traitement
50-150/mm <sup>3</sup>	- test positif - test négatif ou indéterminé	- infection tuberculeuse affirmée. Eliminer une TM. Traiter une ITL - faire un autre IGRA en changeant de test. Si 2 tests IGRA négatifs ou indéterminés, pas de traitement d'ITL et surveillance clinique après mise en route du traitement ARV
< 50/mm <sup>3</sup>	Ne pas faire de test IGRA	Analyse de la situation au cas par cas, en fonction de l'origine géographique, des facteurs d'exposition et des manifestations cliniques

## 4.2.6 Les personnes avant le début d'un traitement immunosuppresseur

### Considérations générales

Les personnes traitées par immunosuppresseurs, en particulier les anti-TNF $\alpha$  ont un risque accru d'ITL et un risque d'évolution vers la TM plus élevé que la population générale. Le risque de TM varie selon le type de produit administré. Dans ce groupe à risque, le dépistage et le traitement des ITL est une stratégie efficace qui réduit le risque de passage à la TM [130].

### Recommandations existantes

#### ***OMS***

Selon l'OMS, Il faut rechercher et traiter systématiquement une ITL chez les patients qui commencent un traitement anti- TNF $\alpha$ . Le dépistage de l'ITL doit se faire soit au moyen de tests de production d'interféron gamma (IGRA) soit au moyen d'une IDR à la tuberculine. (*Recommandation forte, éléments de preuve de qualité faible à très faible*).

#### ***ECDC***

L'ECDC recommande le dépistage systématique (IDR ou IGRA) et le traitement de l'ITL chez les immunodéprimés, en particulier avant mise sous traitement anti-TNF $\alpha$ .

#### ***Royaume - Uni***

Les recommandations anglaises préconisent le dépistage systématique et le traitement de l'ITL dans ce groupe à risque. Le dépistage doit comprendre un test IGRA ou l'IDR en alternative.

#### ***France***

Depuis 2005, le dépistage de l'ITL est recommandé avant l'introduction d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  et en cas d'ITL, il est recommandé de débiter le traitement de l'ITL au minimum trois semaines avant la première prise d'anti-TNF $\alpha$ .

Les recommandations du HCSP de juillet 2011 [38] sont de :

- dépister une ITL systématiquement chez tous les patients avant la mise sous traitement par anti-TNF $\alpha$  ;
- réaliser ce dépistage préférentiellement avec un test IGRA.

La HAS en 2015 [36] recommande également le dépistage systématique et le traitement des ITL avant la prescription d'un anti-TNF $\alpha$ .

### Données disponibles

Le risque de survenue d'une TM varie en fonction du traitement immunosuppresseur utilisé. Ce risque a été identifié avec l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  mais il existe également pour les corticoïdes, notamment en cas d'utilisation prolongée, même à faible dose, la plupart des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, chlorambucil, mycophénolate mofétil) et des autres agents de biothérapie.

Parmi les agents des biothérapies, le rituximab, le natalizumab et l'anakinra ne sont pas associés à un sur-risque de TM. Parmi les anti-TNF $\alpha$ , l'éthanercept et l'abatarcept sont associés à un sur-risque de TM plus faible que les autres anti-TNF $\alpha$  (figure 7) [131]. Le methotrexate pris individuellement n'est pas associé à un sur-risque de TM.

Le méthotrexate pris individuellement n'est pas associé à un sur-risque de TM.

**Figure 7** - Méta-analyse des taux d'incidence de tuberculose maladie lors de différents traitements dans des études de long-terme. Source : [131].

Incidence de la tuberculose pour 100 000 patients /année		
Certolizumab	474,2	(IC95% : 350 - 640)
Infliximab	347,7	(IC95% : 193,5 - 539,2)
Golimumab	172,13	(IC95% : 57,6 - 341,8)
Etanercept	65,01	(IC95% : 18,2 - 136,8)
Adalimumab	184	(IC95% : 87 - 318,8)
Tofacitinid	169	(IC95% : 90 - 300)
Tocilizumab	75,6	(IC95% : 36,1 - 129,5)
Abatacept	60	(IC95% : 18,5 - 125,9)
Rituximab	20	(IC95% : 0,1 - 60)

La valeur prédictive négative des tests IGRA étant bonne chez les immunocompétents, il n'apparaît pas nécessaire de traiter une ITL en cas de négativité de ces tests avant l'introduction d'un immunosuppresseur. Que les résultats soient positifs ou négatifs, l'interprétation du résultat des tests doit toujours se faire en fonction du contexte clinique du patient (antécédents personnels et antécédents d'exposition au BK).

## RECOMMANDATIONS

**Le HCSP recommande le maintien des recommandations de 2011 :**

- de dépister une ITL systématiquement chez tous les patients avant la mise sous traitement par anti-TNF $\alpha$  ;
- de réaliser ce dépistage préférentiellement avec un test IGRA ;
- qu'un avis spécialisé soit requis pour la décision de traitement de l'ITL et le choix du schéma thérapeutique.

### 4.2.7 Les personnes avant transplantation d'organe solide

#### Recommandations existantes

Dans les directives 2018 pour la prise en charge de l'ITL dans les pays à revenu élevé et dans lesquels l'incidence annuelle de la tuberculose est inférieure à 100/10<sup>5</sup>, les recommandations de l'OMS [1] sont de:

- dépister et traiter systématiquement l'ITL chez les sujets candidats à une greffe d'organe,
- utiliser pour ce dépistage soit des tests IGRA soit une intradermoréaction à la tuberculine.

#### Données disponibles

Le risque relatif de survenue d'une TM chez les transplantés d'organe est de 20 à 74 [132]. Le risque dépend de l'organe transplanté, avec un risque majoré pour les transplantés pulmonaires et les transplantés hépatiques.

L'utilisation de l'isoniazide et de la rifampicine chez des sujets en attente de transplantation d'organe est rendue difficile par la toxicité, en particulier hépatique, de ces médicaments et par la gestion des interactions médicamenteuses chez des sujets souvent poly-médicamentés.

## RECOMMANDATIONS

### Le HCSP recommande :

- un dépistage systématique d'ITL chez les personnes candidates à une greffe d'organe, par IGRA ou IDR ;
- qu'un avis spécialisé soit requis pour la décision de traitement de l'ITL et le choix du schéma thérapeutique.

### 4.2.8 Les personnes avec une insuffisance rénale avancée et les dialysés

#### Recommandations existantes

Des recommandations de 2002 sont en faveur du dépistage de l'ITL chez les dialysés, en particulier s'ils sont en attente de transplantation [133].

Dans les directives 2018 pour la prise en charge de l'ITL dans les pays à revenu élevé et dans lesquels l'incidence annuelle de la tuberculose est inférieure à 100/10<sup>5</sup>, les recommandations de l'OMS sont de:

- dépister et traiter systématiquement l'ITL chez les sujets dialysés ;
- utiliser pour ce dépistage soit des tests IGRA soit une intradermoréaction à la tuberculine.

#### Données disponibles

Le risque relatif de TM chez les dialysés est de 6 à 20 [134]. Il existe également un sur-risque de survenue de TM chez les sujets en insuffisance rénale terminale. La sensibilité des tests IGRA est un peu meilleure que celle de l>IDR dans cette population de patients [135, 136]. La spécificité des IGRA n'apparaît pas supérieure à celle de l>IDR.

Chez les hémodialysés, malgré le faible niveau de preuve, au vu de la faible valeur diagnostique de l>IDR, il existe plusieurs publications concordantes pour recommander l'utilisation préférentielle des tests IGRA pour le diagnostic d'ITL.

## RECOMMANDATIONS

### Le HCSP recommande :

- un dépistage systématique d'ITL, préférentiellement par un test IGRA ;
- qu'un avis spécialisé soit requis pour la décision de traitement de l'ITL et le choix du schéma thérapeutique.

### 4.2.9 Les personnes vulnérables : détenus, personnes sans domicile fixe, usagers de drogues

#### Considérations générales

L'infection tuberculeuse latente est considérée comme plus fréquente chez les personnes vulnérables (détenus, personnes sans domicile fixe ou SDF, usagers de drogues) qui sont caractérisées par les difficultés de leur suivi médical. Ceci est particulièrement vrai pour les détenus et usagers de drogues chez lesquels la prévalence de l'infection par le VIH est plus élevée que dans la population générale. De plus, la détention est un facteur de risque de diffusion de la tuberculose résistante. De fait, il y a un consensus international pour favoriser le dépistage et le traitement de l'ITL au sein de cette population. Toutefois les difficultés opérationnelles rendent le traitement complet des ITL et la surveillance de ses effets indésirables aléatoires.

En Europe [4], le dépistage et traitement des ITL est présumé « coût-efficace » chez les détenus et les usagers de drogues mais le rendement de cette stratégie dépend de la capacité de la filière à assurer une prise en charge optimale. A titre d'illustration, le taux de traitements complété varie de 24% à 97% chez les usagers de drogues et de 11% à 61% chez les détenus selon les études.

## **Recommandations**

### ***OMS***

Selon l'OMS, il faut envisager de rechercher et de traiter systématiquement une ITL chez les détenus, les sans-abri et les consommateurs de drogues illicites. Le dépistage devra se faire au moyen d'un test IFN-gamma ou d'une IDR. (*Recommandation conditionnelle, éléments de preuve de qualité faible à très faible*).

### ***ECDC***

Selon l'ECDC, la mise en place d'un programme de dépistage systématique peut être envisagé chez les détenus, les sans-abri et les usagers de drogues en prenant en compte l'épidémiologie locale de la tuberculose dans le pays et les groupes spécifiques et la faisabilité (*éléments de preuve de qualité faible*).

### ***Royaume - Uni***

Les recommandations anglaises proposent de dépister l'ITL par un test IGRA unique chez les détenus, les sans-abri, et les usagers de drogues âgés de moins de 65 ans. La mise en route d'un traitement préventif observé et l'accompagnement du patient sont préconisés. En cas d'immunodiagnostic positif, le diagnostic de TM doit être éliminé.

### ***France***

A ce jour, il n'existe pas de recommandations françaises à destination des personnes vulnérables.

## **Données disponibles**

### ***A l'international***

#### **Détenus**

Le risque de tuberculose maladie et d'ITL est considéré comme plus élevé chez les détenus par comparaison à la population générale. Le risque relatif de progression vers la TM est estimé à 15,3 chez les sujets présentant une ITL.

#### **Sans-abris**

Le risque de tuberculose maladie et d'ITL est considéré comme plus élevé chez les sans-abris par comparaison à la population générale. Le risque relatif de progression vers la TM est estimé à 7,3 chez les sujets présentant une ITL.

#### **Usagers de drogues**

Le risque de tuberculose maladie est considéré comme plus élevé chez les usagers de drogues par voie intraveineuse par comparaison à la population générale (niveau de preuve faible). Peu de données sont disponibles sur un éventuel sur-risque d'ITL.

### ***En France***

#### **Détenus**

La prison est un milieu à risque pour la tuberculose. Elle concerne essentiellement des hommes (94 %), plutôt jeunes (âge médian de 31 ans). La tuberculose en prison concerne particulièrement deux régions : l'Île-de-France (37 %) et la région Provence-Alpes Côte-d'Azur (8 %) (Données 2011-2013). En 2017, selon les données de la DO, le taux de déclaration de TM était de 97 pour 10<sup>5</sup>. Selon une enquête réalisée dans les centres de détention d'Ile de France, le suivi de la prise en charge à la sortie de prison est insuffisant.

#### **SDF**

En 2017, selon les données de la DO, les personnes SDF représentaient 7,3% (n= 313) des cas de TM dont l'information était renseignée. Le taux de déclaration était de 219/10<sup>5</sup> chez les personnes SDF contre 5,9/10<sup>5</sup> chez les personnes non SDF.

#### **Usagers de drogue**

Il n'y a pas de données récentes sur la tuberculose dans cette population.

## RECOMMANDATIONS

Considérant les recommandations européennes récentes de dépistage au sein des populations vulnérables ;

Considérant les difficultés inhérentes à la prise en charge de ces populations vulnérables dans le système de soins ;

Considérant un rapport coût-bénéfice défavorable d'une stratégie de dépistage systématique de l'ITL à l'échelon collectif ;

### Le HCSP formule les recommandations suivantes :

- Le dépistage systématique d'une ITL chez les détenus, les SDF et les consommateurs de drogues illicites n'est pas recommandé ;
- Un dépistage peut être envisagé au cas par cas en présence de facteurs de risques individuels associés (provenance d'une région de haute endémicité de la tuberculose et /ou immunodépression) si la filière de prise en charge peut garantir un taux d'observance et de surveillance au moins équivalent à celui des filières des autres groupes à risque ;
- Dans cette population de personnes vulnérables, le dépistage peut se faire par IDR ou par IGRA, en fonction de l'organisation, de l'expérience et des moyens dont dispose la filière de prise en charge.

### 4.2.10 Autres populations

Concernant les personnes diabétiques, les personnes en insuffisance pondérale, les alcooliques, l'OMS, l'ECDC [1, 2], et les experts de nombreuses sociétés savantes internationales ne considèrent pas le niveau de preuve suffisant pour justifier un dépistage systématique de l'ITL au sein de ces populations.

## 5. Quand et comment traiter les ITL ?

### 5.1. Intérêts et limites du traitement de l'ITL

Selon leurs modalités, les traitements des sujets ayant un immunodiagnostic positif réduisent l'incidence de la tuberculose de 50 à 75% par comparaison au placebo ou à l'absence de traitement [137, 138].

#### 5.1.1 Quelle est la réduction d'incidence ou de risque de développer une TM sous traitement d'une ITL ?

Le bénéfice individuel du traitement d'ITL est variable selon les paramètres retenus, plus élevé chez les sujets contact ayant une infection récente, les personnes jeunes sans risque de toxicité ou atteintes de facteurs favorisant la progression vers la tuberculose. A l'échelle d'une population, certaines modélisations suggèrent que le traitement des ITL serait une mesure plus efficace que le traitement des tuberculoses ou le BCG pour réduire l'incidence de la tuberculose pulmonaire dans un pays de faible incidence. Chez les sujets contact, l'impact attendu se produit en fait sur les grappes de cas liés (même souche en épidémiologie moléculaire) ; le traitement des ITL rend ainsi compte, au moins en partie, de la réduction de la proportion des cas liés dans le territoire de centres qui l'appliquent.

Chez des sujets contact sous isoniazide (pendant 12 mois), la réduction d'incidence calculée est de 60% à 86% (rapport d'incidence 0,24 – IC 0,11-0,46). Sous isoniazide (pendant 6 mois) elle est réduite de 59% (rapport d'incidence 0,41 – IC 0,19-0,80). L'association rifampicine-isoniazide sur 3 mois est créditée d'un rapport d'incidence de 0,49 (0,19-0,99), et l'association rifapentine-isoniazide d'un rapport d'incidences de 0,35 (IC 0,10-0,88) [137, 138].

#### 5.1.2 L'observance des traitements d'ITL n'est pas optimale.

L'observance du traitement préventif antituberculeux est un élément clé de la réussite. Chez des sujets asymptomatiques, la durée prolongée de traitement et la fréquence des effets indésirables sont des obstacles majeurs à l'achèvement du traitement.

La proportion de personnes ayant commencé un traitement qui le terminent est de (les références pour l'ensemble de ces données sont regroupées dans l'annexe 5) :

- parmi les sujets contact, 35% à 94% ;
- chez les enfants, 61% à 94% ;
- parmi les migrants, 52 à 96% ;
- chez les adultes atteints du VIH, 72% à 86% ;
- chez les usagers de drogues, 27% à 97% ;
- chez les prisonniers, 11% à 61%.

Selon les pays et les études, les taux d'achèvement varient fortement d'un groupe à risque à l'autre. D'une façon générale, les taux d'achèvement du traitement sont plus faibles chez les détenus et les immigrants que chez les personnes vivant avec le VIH et les sujets contacts, et ils sont inversement proportionnels à la durée du traitement.

Selon l'OMS, dix facteurs défavorables à l'achèvement du traitement ont été identifiés : i) des effets indésirables des médicaments ; ii) un traitement de longue durée ; iii) le fait d'être immigrant ; iv) l'éloignement du centre de traitement ; v) des antécédents d'incarcération ; vi) la non-perception du risque ; vii) la stigmatisation ; viii) la consommation d'alcool et de drogues ; ix) le chômage ; et x) le délai entre le diagnostic et le traitement.

L'utilisation des schémas de plus courte durée tels que l'association rifampicine et isoniazide (3 mois) ou bien l'association rifapentine et isoniazide (3 mois) sont préconisés par l'OMS et le CDC dans le but d'améliorer la complétude du traitement.

Il est probable que la conviction du prescripteur et l'éducation thérapeutiques améliorent l'observance.

Les programmes nationaux doivent mettre au point des interventions flexibles adaptées au contexte local et aux besoins de la population pour qu'il y ait une proportion acceptable de personnes qui commencent, observent correctement et achèvent leur traitement

### 5.1.3 Les effets indésirables des traitements

A côté des coûts financiers et sociaux, la toxicité des médicaments antituberculeux est une préoccupation majeure dans un contexte de traitement préventif administré à des sujets sains.

Cette toxicité majoritairement hépatique, justifie une analyse bénéfice - risque individuelle lors de l'initiation du traitement et un suivi clinique adapté aux facteurs de risque du patient.

Sont retenues comme incidences des toxicités limitantes avec l'isoniazide 0,5% à 2,6% d'hépatites cliniques, 0,5% d'hospitalisations (0 à 0,014% de décès) et 13,8% d'interruptions ; une élévation des transaminases excessive (supérieure à 3 fois la norme ou supérieure à 5 fois la norme) dans 0,3 à 9,18% des cas (facteurs de risque) ; chez des patients atteints du VIH, un arrêt de l'isoniazide est attendu dans 1,9% des cas et une toxicité de grade 3 ou 4 dans 5,5% des cas.

Avec l'association isoniazide et rifampicine, chez les enfants on relève 1,23% à 2,92% d'arrêts pour effets indésirables et 1,23% pour toxicité hépatique ; chez l'adulte entre 1,6% et 9% d'arrêts pour toxicité (surtout hépatiques notamment chez les patients prédisposés).

La survenue d'un effet indésirable est responsable de 62% des arrêts de traitements (variable selon l'observance). Pour provoquer involontairement un effet indésirable faisant changer ou terminer les traitements, on doit donc traiter par isoniazide-rifampicine entre 3,43 (toxicités bénignes) et 67 enfants (toxicité hépatique) et entre 6,25 et 11 adultes ; avec l'isoniazide entre 11 et 33 sujets.

## 5.2 Modalités de Traitements

Le choix du traitement dépend de la sensibilité de la souche chez le contamineur, des antécédents du patient (immunodépression dont VIH, maladie hépatique) et du risque d'interactions médicamenteuses, de l'adhérence prévisible au traitement.

### Recommandations internationales

#### *OMS*

Dans ses recommandations actualisées de 2018 [1], l'OMS propose plusieurs options de traitement de l'ITL dans les pays à faible incidence de la tuberculose : 6 ou 9 mois d'isoniazide seul, 3 à 4 mois de rifampicine seule, 3 à 4 mois d'isoniazide et rifampicine, 3 mois d'isoniazide et rifapentine. Toutes ces stratégies sont efficaces pour la prévention des tuberculoses actives, versus placebo ou l'absence de traitement [139].

#### *Etats-Unis*

##### *Adultes :*

Le CDC recommande un schéma court par l'association Isoniazide et rifapentine pendant 3 mois chez tous les sujets contacts adultes et les PVVIH. Les alternatives sont une monothérapie d'isoniazide pendant 6 à 9 mois. Dans les souches résistantes à l'INH, une monothérapie par rifampicine pendant 4 mois est préconisée.

##### *Enfants*

L'option préférentielle du traitement de l'ITL de l'enfant à partir de 2 ans est désormais l'association isoniazide-rifapentine pendant 12 semaines [140]. Cette association présente l'avantage de n'être administrée qu'une fois par semaine, ce qui permet d'avoir une bonne adhérence au traitement lorsqu'il est donné par DOT [141]. Les traitements alternatifs proposés chez l'enfant par le CDC sont la rifampicine 4 mois ou l'isoniazide 9 mois, tout en spécifiant que les traitements courts doivent être privilégiés [140, 142].

### ***Royaume - Uni***

Les recommandations britanniques proposent en première intention soit la bithérapie isoniazide-rifampicine pendant 3 mois, soit la monothérapie par isoniazide pendant 6 mois [53] chez les adultes sujets contacts âgés de moins de 65 ans et les PVVIH.

### **Recommandations françaises**

Les recommandations françaises proposent depuis 2004 un choix de première intention reposant sur 3 mois d'isoniazide et rifampicine [3, 143].

### **Données récentes disponibles chez l'enfant**

Très récemment, l'efficacité d'une monothérapie par rifampicine (10-20 mg/kg/j) pendant 4 mois a été confirmée équivalente chez l'enfant à une monothérapie par isoniazide (10-15 mg/kg/j) pendant 9 mois [144]. Les effets adverses étaient identiques entre ces deux stratégies, mais l'adhérence au traitement par rifampicine était meilleure [144].

Aux USA, un essai a spécifiquement inclus des enfants de 2 à 17 ans [145] randomisés pour recevoir quotidiennement de l'isoniazide (10 mg/kg/j de 2 à 12 ans, puis 5 mg/kg/j après 12 ans) pendant 9 mois, ou une fois par semaine (DOT) de l'isoniazide (25 mg/kg de 2 à 12 ans, puis 15 mg/kg après 12 ans) et de la rifapentine (doses fixes par tranches de poids, soit 15-30 mg/kg/prise) pendant 3 mois (12 prises). L'efficacité et la tolérance étaient identiques dans les deux groupes, mais l'adhérence au traitement meilleure avec l'association hebdomadaire isoniazide et rifapentine.

### **Risque de pharmaco-résistance à la suite d'un traitement pour une ITL**

Une analyse systématique a été effectuée par l'OMS [25] afin de déterminer si le traitement d'une ITL peut entraîner l'apparition d'une pharmaco-résistance. Cette analyse a porté sur les thérapies suivantes :

- *Isoniazide pendant une durée de 6 à 12 mois* : 13 études consistant à comparer un traitement de 6 à 12 mois par l'isoniazide à un placebo ou à l'absence de traitement (7 d'entre elles portaient sur des populations non infectées par le VIH) ont été prises en considération. Aucune différence n'a été relevée quant au risque de résistance parmi les patients présentant une tuberculose incidente (rapport de risque : 1,45 ; IC à 95 % : 0,85-2,47). Il n'y avait guère de signes d'hétérogénéité ( $p = 0,923$ ) et le rapport des risques était comparable chez les populations infectées et non infectées par le VIH. Les éléments de preuve étaient de qualité moyenne.
- *Isoniazide pendant une durée de 36 mois chez des sujets infectés par le VIH* : trois études consistant à comparer des traitements de 6 et de 36 mois par l'isoniazide ont été analysées mais une seule donnait les taux de pharmaco-résistance observés ; il n'en ressortait d'ailleurs aucune différence (rapport des risques : 5,96 ; IC à 95 % : 0,24-146). Dans les deux autres études, il était précisé que la proportion de cas de résistance observés était similaire à la proportion attendue dans la population de référence mais sans comparaison directe des taux de résistance entre les patients traités pendant 36 mois et les patients traités pendant 6 mois. Il en a donc été conclu qu'il n'y avait aucun élément d'appréciation sur le point de savoir si l'administration continue d'isoniazide accroît ou non le risque de résistance à cet antituberculeux.
- *Traitements à base de rifamycine* : cinq études ont été analysées en vue de la comparaison des taux de résistance à la rifamycine entre des patients traités par cet antituberculeux et d'autres dont le traitement ne comportait pas ce composé. Les cas de résistance à la rifamycine étaient très peu nombreux : au total, seulement 6 cas (0,1 %) sur 5790 patients traités pour une ITL avec de la rifamycine et 5 cas (0,09 %) sur les 5537 patients constituant le groupe témoin avec un risque relatif égal à 1,12 (IC à 95 % : 0,41-3,08).

**Au total**, en dépit d'un niveau de preuve faible, aucun lien significatif entre la résistance aux antituberculeux et l'utilisation d'isoniazide ou de rifamycine pour traiter une ITL n'a été mise en évidence. À la lumière de ces constatations, les experts insistent sur l'importance d'exclure une tuberculose maladie avant tout traitement en recourant à toutes les investigations disponibles dans le cadre des directives nationales en la matière.

## RECOMMANDATIONS

**Le HCSP formule les recommandations suivantes :**

- Le traitement de première intention des ITL, lorsque la souche de tuberculose est présumée sensible, repose chez l'adulte et chez l'enfant sur l'association des antituberculeux isoniazide et rifampicine pendant 3 mois.  
Les alternatives possibles sont isoniazide 6 mois ou rifampicine 4 mois. L'association isoniazide et rifapentine permet une réduction de la durée du traitement, mais la rifapentine n'est pas disponible en France actuellement.
- En cas de contact avec une tuberculose à bacilles résistant à l'INH, le schéma de première intention est une monothérapie par rifampicine pendant 4 mois.
- L'administration d'un traitement antituberculeux préventif chez un sujet contact d'une tuberculose multi-résistante relève d'un avis d'experts comme cela est préconisé par le rapport du HCSP de 2014 sur la tuberculose à bacilles résistant [92]. L'aide du Groupe thérapeutique multidisciplinaire animé par le CNR-MyRMA qui proposera une attitude personnalisée en fonction (a) des résultats de l'enquête autour du cas et (b) des résultats cliniques, biologiques et radiologiques du cas index et du cas contact peut être sollicitée. En tout état de cause, tous les cas d'ITL au contact d'une tuberculose MDR ou XDR doivent faire l'objet d'une attention particulière et d'un suivi clinique au-delà de deux ans.
- La réalisation d'un bilan biologique pré-thérapeutique n'est pas obligatoire chez les enfants. Il est impératif en cas de présence des facteurs de risque suivants : hépatopathie chronique, consommation d'alcool excessive, infection VIH, immunosuppression, grossesse, post-partum immédiat (3 mois), traitement interférant avec la rifampicine, âge supérieur à 35 ans.
- Un suivi clinique avec une visite mensuelle chez un praticien pendant toute la durée du traitement est recommandé pour tous les sujets traités. Chez les sujets présentant des anomalies biologiques initiales, un suivi biologique périodique doit être mis en œuvre.
- Une information soigneuse sur les signes témoignant d'une éventuelle toxicité du traitement antituberculeux préventif (douleurs abdominales, vomissements, urines foncées, ictère cutanéomuqueux) et la conduite à tenir en cas de survenue de ces signes doit être délivré aux adultes et aux parents d'enfants traités.

Le HCSP souligne la nécessité de former les professionnels de santé à la gestion ainsi qu'à la déclaration des effets indésirables (EI) des traitements antituberculeux préventifs.

## 6. Approche médico-économique

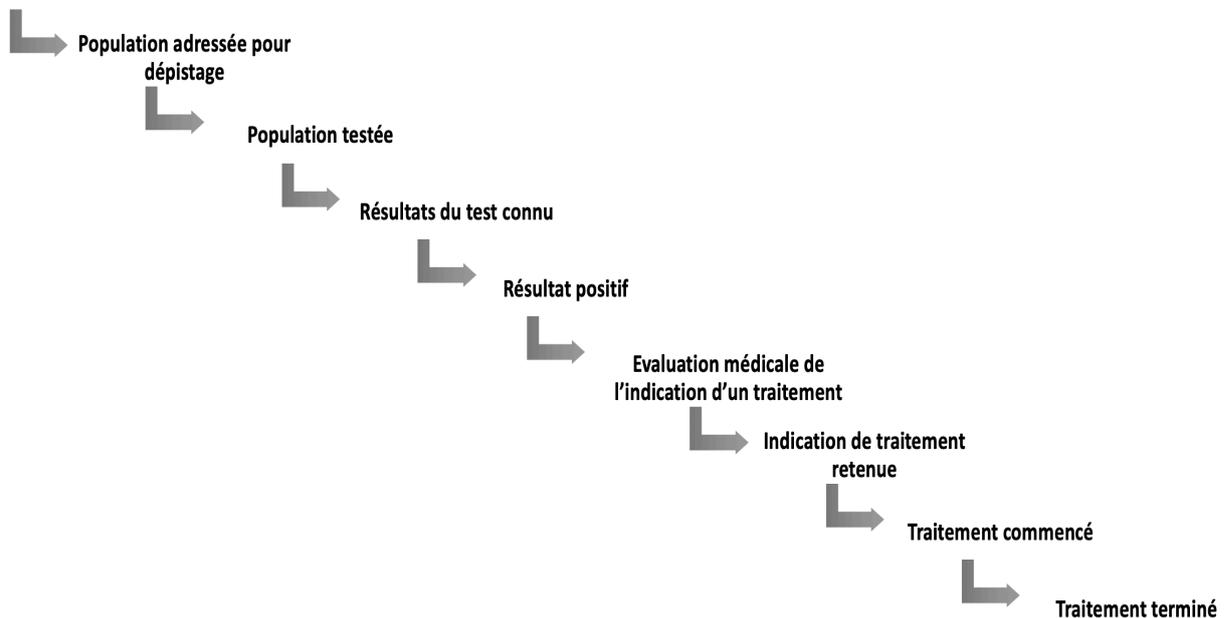
Dans le cadre du groupe de travail, des études de rendement (efficience) du dépistage des infections tuberculeuses latentes ont été menées en fonction des données de la littérature (cf. annexe 5).

Elles permettent de présumer le nombre de sujets nécessaire à dépister et à traiter (NNT) pour éviter 1 cas de tuberculose et de comparer diverses situations. Celui-ci dépend de la performance de la filière de soins, de la valeur pronostique des tests utilisés et de l'efficacité du traitement des ITL.

En théorie et si l'on prend en compte la valeur pronostique d'un test positif et l'efficacité du traitement complet de tous les positifs, le NNT pour éviter un cas de TM est de 36.

En réalité, la cascade de la filière de soins est la suivante, une déperdition est constatée à chaque étape :

Population cible



Dans cette cascade, si l'on considère le nombre de sujets positifs en intention de traiter nécessaire pour éviter 1 cas de TM / 1 000 sujets testés : il faut des proportions d'au moins 80% de traitements recommandés – acceptés – terminés pour que le NNT soit inférieur à 100.

On trouve par ordre croissant de NNT :

- 1 - les enfants-contact sous le même toit en Europe occidentale (9,35) et les enfants migrants (9,66) à égalité ;
- 2 - les patients atteints du VIH en France (47) ;
- 3 - les adultes en contact étroit en Europe (94,7).

Si l'on considère le nombre de TM évitées par la stratégie : les deux variables les plus influentes sont d'abord la valeur pronostique du test puis la prévalence des tests positifs.

Par ordre décroissant de TM évitées, on trouve [50, 146, 147] :

- 1- les enfants-contact sous le même toit en Europe occidentale (46) ;
- 2- les enfants migrants (11,38) ;
- 3- les sujets contact adultes apparentés sous le même toit (4,75) ;
- 4- les patients atteints du VIH en France (2,13) ;
- 5- une population fictive à faible prévalence (5%) de positifs (0,7).

Cette analyse conforte les recommandations en vigueur et suggère des voies d'optimisation qui figurent en Annexe 3.

### COÛT-EFFICACITÉ EN FONCTION DES DONNEES DE LA LITTERATURE (POUR 1 000 SUJETS)

Le tableau ci-dessous présente les résultats cout-efficacité en termes de dépense (fourchette selon les modalités du dépistage des ITL et les coûts d'hospitalisation des TM).

**Tableau 10 :** Dépenses pour éviter un cas de tuberculose maladie selon les situations et l'âge des patients.

Situation	Dépense pour éviter 1 cas de TM (€)	Bénéfice sur les TM évitées (€)	Bilan pour éviter 1 cas de TM / recours spontané (€)*
Enfants jeunes sujets contact en Europe [50]	3 212 - 4 661	63 974 - 35 1320	- 4 412 - 8 763
Enfants migrants	7 520 - 10151	15 804 - 86 787	104 - 8 763
Adultes contact étroit en Europe [148]	30 958 - 42 344	6597 - 36 227	23 334 - 40 956
Atteints du VIH en France [147]	41 451 - 53 968	2 953 - 16 215	33 827 - 52 580
Méta-analyse de 58 études** [146]	44 851 - 59 903	3 965 - 21 773	37 227 - 58 515

\* Dépense en positif, bénéfice en négatif

\*\* Dépenses extrapolées aux tarifs en France (cotation à l'acte) – renseigne sur le consentement à payer dans les pays explorés.

Les coûts sont provisoires. Ils ont été calculés du point de vue du payeur, à savoir les actes et médicaments consommés et leur valorisation en France.

L'horizon temporel s'est limité à deux ans (dépistage et traitement des ITL ; diagnostic et traitement plutôt hospitalier des tuberculoses selon le parcours de soins de la HAS ; durée du suivi des sujets contact ou des primo-arrivants).

Les coûts cités sont indicatifs, en vue d'une éventuelle priorisation des populations à dépister, leur caractère incitatif dépendant du niveau de « consentement à payer » des couvertures sociales en France, qui n'est pas connu. Les coûts sociétaux et les ICER (ratio d'incrémentation coût/efficacité) n'ont pas été calculés (voir discussion en Annexe 3).

### EN FONCTION DE CES DONNEES, LE HCSP RECOMMANDE :

- de maintenir en France les recommandations de dépistage et de traitement des ITL telles qu'elles existent dans les groupes suivants : sujets en contact étroit avec des patients contagieux ; sujets vulnérables au contact de patients contagieux ; enfants ayant un immunodiagnostic positif suggestif d'ITL ; enfants migrants ; patients infectés par le VIH ; avant mise en route d'un traitement anti-TNF ; soignant exposé à des cas de TM contagieux ;
- d'envisager au cas par cas le dépistage de l'ITL dans les groupes suivants, sous réserve qu'ils aient au moins deux facteurs de risque d'ITL ou une vulnérabilité et d'une filière de prise en charge organisée : les détenus ; les usagers de drogues, les sans – abris ;
- de déterminer en France l'impact de l'ITL dans les groupes suivants : les candidats à une transplantation de moelle ou d'organe solide ; les insuffisants rénaux ou dialysés ; les patients diabétiques ;
- de réaliser en France des études explorant la cascade de prise en charge des ITL afin de comparer les pratiques aux recommandations et de repérer les points d'amélioration nécessaires.

## 7. Synthèse des recommandations et conclusion

Les recommandations nouvelles par rapport à celles proposées par le HCSP en 2011 et 2013 apparaissent en italique et de couleur bleue.

### Le HCSP recommande

#### Pour la surveillance des ITL :

- De concentrer les efforts de surveillance des ITL *sur deux groupes prioritaires* : les enfants/adolescents (*groupe désormais élargi jusqu'à l'âge de 18 ans*) contacts de cas de tuberculose maladie, et les migrants *âgés de moins de 18 ans* ;
- *Chez les migrants mineurs, d'étendre la surveillance des ITL jusqu'à 18 ans (au lieu de 14 actuellement) ;*
- De recueillir, chez les personnes contact de 0-18 ans, les données suivantes : *le nombre de personnes à dépister, le nombre de personnes effectivement dépistées, le nombre de cas de TM et d'ITL diagnostiqués et parmi ces derniers, les nombres de cas ayant une indication de traitement, de cas ayant débuté le traitement et de cas ayant terminé leur traitement ;*
- *D'adapter, sans tarder, la fiche de recueil des RAP des CLAT afin qu'elle permette de recueillir les données indiquées au point ci-dessus chez les sujets contacts des cas de tuberculose maladie, déclinées en trois groupes (moins de 5 ans, 5-14 ans, 15-18 ans), ainsi que les données chez les migrants telles que détaillées au chapitre 4.2.2 ;*
- De poursuivre le travail d'évaluation de l'actuel dispositif de surveillance des ITL par la DO institué par Santé publique France, notamment à travers une enquête pour croiser les données de la DO et les données des RAP. Ce travail devrait permettre de choisir le dispositif de surveillance des ITL le mieux adapté ;
- De modifier, dans le cas où la surveillance des ITL par la DO serait maintenue, la fiche de recueil de la DO afin qu'elle soit conforme aux nouvelles recommandations ;
- *De documenter et d'évaluer, auprès des sociétés savantes ou autres institutions compétentes, les pratiques des professionnels concernant les ITL dans les autres catégories de la population devant faire l'objet d'un traitement préventif (VIH, anti-TNF, etc.), ce qui devrait contribuer à renforcer les pratiques de dépistage de l'ITL, à promouvoir la surveillance et à produire des données ;*
- De surveiller l'évolution de l'incidence des TM à bacilles multirésistants qui pourraient amoindrir l'intérêt des traitements d'ITL actuels.

#### Pour le diagnostic des ITL :

- Que les tests de dépistage de l'ITL ne soient pas utilisés comme des outils diagnostiques de la TM de l'adulte ;
- Que la prescription d'un test de dépistage de l'ITL s'inscrive dans une démarche raisonnée tenant compte de l'évaluation du risque de tuberculose et d'un éventuel traitement ;
- De tenir compte de la valeur pronostique négative élevée des immunodiagnostic (IDR - en considérant un seuil de 5 mm pour la négativité ou test IGRA) hors immunodépression pour limiter le suivi des sujets contacts négatifs ou autoriser la mise en route d'un traitement immunosuppresseur ;
- Qu'en cas de résultat indéterminé d'un test IGRA un 2<sup>ème</sup> test IGRA soit réalisé avec une autre technique ;

- De tenir compte, en cas d'immunodiagnostic positif, du contexte épidémiologique et clinique pour évaluer le risque évolutif vers une tuberculose, faible en-dehors des enfants et des patients infectés par le VIH ;
- *D'harmoniser les coûts des tests IGRA dans le cadre des enquêtes d'entourage et de la médecine du travail au prix de remboursement de la sécurité sociale ;*
- De développer des tests de dépistage de l'ITL plus performants dotés d'une valeur pronostique positive plus élevée de l'évolution vers une TM.

### **Concernant les Populations cibles,**

#### **Chez les enfants et adolescents :**

Comme déjà préconisé en 2013 :

- Que tout enfant ou adolescent partageant le domicile et/ou ayant des contacts rapprochés et répétés avec un cas de tuberculose pulmonaire, justifie un dépistage, quels que soient son âge et les autres facteurs de risque de transmission ;
- Que tout enfant de moins de 5 ans, ayant un contact même occasionnel avec un cas de tuberculose pulmonaire, justifie un dépistage ;
- Que tout enfant ou adolescent immunodéprimé, quel que soit leur âge, justifie un dépistage, en cas de contact même occasionnel avec un cas de tuberculose pulmonaire ;
- Qu'en cas d'exposition au sein d'une collectivité, les décisions de dépistage et de traitement soient variables selon les facteurs de risques des enfants de la collectivité et le degré de contagiosité du cas index. C'est le CLAT qui coordonne les démarches d'évaluation et d'information aux différents partenaires concernés ;
- Qu'un dépistage n'est pas justifié chez un enfant contact âgé de plus de 5 ans immunocompétent, qui répond **à tous** les critères suivants :
  - contact de moins de 40 heures avec une personne ayant un EM (examen microscopique) des crachats négatif ;
  - contact avec une personne sans caverne radiologique ;
  - contact ne partageant pas le même domicile que le cas index ;
  - durée de contact cumulée de moins de 8 heures avec le cas index (examen microscopique des crachats positif) dans sa période de contagiosité théorique (c'est-à-dire dans les 3 mois précédant sa mise sous traitement).

De plus, en 2019 :

- *Que la tranche d'âge du dépistage soit élargie de 15 à 18 ans ;*
- *La possibilité de remplacer l'IDR par un IGRA pour le diagnostic d'ITL chez les enfants de 0 à 5 ans, exposés à un cas de TM pulmonaire.*

#### **Chez les personnes migrantes :**

- *De maintenir le dépistage de l'ITL chez les jeunes migrants (18 ans au maximum) :*
  - *en étendant l'âge à 18 ans au lieu de 15 ans ;*
  - Ce dépistage ne doit concerner que les enfants en provenance de pays avec une incidence supérieure à 40 /10<sup>5</sup> et il doit être réalisé le plus tôt possible après leur arrivée en France ; ce dépistage n'est plus utile 5 ans après l'arrivée en France ;
  - L'évaluation de cette mesure et la publication des résultats obtenus sont essentielles.

- De dépister et traiter l'ITL chez les jeunes migrants de plus de 18 ans et de moins de 40 ans, en provenance de pays avec une incidence supérieure à 100 /10<sup>5</sup> arrivés en France depuis moins de 5 ans, et ce uniquement dans les conditions suivantes :
  - Immunodépression sous-jacente,
  - vivant avec des enfants de moins de 18 ans,
  - travaillant dans des collectivités d'enfants,
  - travaillant en milieu de soins.
- De choisir le test de dépistage (IDR ou IGR) en tenant compte de leur faisabilité (organisation du parcours de soins, possibilités budgétaires), de leur commodité et des antécédents connus de la personne (vaccination antérieure par le BCG) ;
- De mettre en place une stratégie d'information et de formation des personnels de santé impliqués dans la filière de soins des migrants, en s'appuyant sur l'expertise des CLAT selon la recommandation précédente de 2005.
- D'œuvrer pour formaliser le parcours de soins des migrants incluant le dépistage de la tuberculose, en particulier (ITL et TM) grâce à une bonne coordination entre les structures pivots désignées par l'ARS et les CLAT départementaux.
- De mettre en place des mesures d'éducation thérapeutiques et d'accompagnement des migrants.
- D'évaluer annuellement la réalisation de ces mesures, leur coût et leur impact dans la prévention de la tuberculose.

#### **Chez les voyageurs et les expatriés :**

- *De ne pas dépister l'ITL au sein de la population générale des voyageurs, en particulier chez les touristes effectuant des séjours de courte durée (moins de 3 mois) dans des pays de forte endémicité tuberculeuse (Taux d'incidence supérieur à 100 /10<sup>5</sup>) ;*
- *Que, chez les adultes expatriés (séjour de plus de 6 mois) et leurs enfants, séjournant de façon prolongée dans des pays de forte endémicité tuberculeuse (Taux d'incidence supérieur à 100 /10<sup>5</sup>) et /ou présentant des facteurs de susceptibilité individuels (âge inférieur à 5 ans, immunodépression), le dépistage de l'ITL au retour de voyage soit envisagé au cas par cas ;*
- *Que l'algorithme de dépistage de l'ITL chez les voyageurs à risque repose sur la réalisation d'un immunodiagnostic au retour de voyage. L'utilisation des tests IGR est à privilégier. Ceux-ci doivent être effectués au moins 8 semaines après le retour ;*
- *Que dans des groupes à haut risque (professionnels de santé, humanitaires) caractérisés par l'importance de l'exposition ou la présence de facteurs de susceptibilité individuels, la réalisation d'un immunodiagnostic de référence avant le départ puisse être envisagé au cas par cas ;*
- *De ne pas mettre en place un suivi longitudinal de l'ITL chez les expatriés et /ou les voyageurs à haut risque tout au long de leurs parcours ;*
- *De ne pas pratiquer de dépistage systématique de l'ITL chez les adultes et enfants de migrants se rendant périodiquement dans des pays de forte endémicité tuberculeuse, sauf facteurs de risques associés. Dans cette population, l'information sur le risque de tuberculose, ses modalités de prévention et la réalisation d'enquête autour d'un cas sont à privilégier.*

#### **Chez les professionnels de santé :**

- Lors de l'embauche ou de l'affectation d'un professionnel de santé au sein d'un établissement :

- Que tous les soignants et étudiants des filières de formation en santé bénéficient d'un test de dépistage de l'ITL de référence (en préférant IGRA chez les sujets vaccinés par le BCG) ;
- *Que le dépistage de l'infection tuberculeuse latente et de la tuberculose maladie chez les soignants provenant de pays à forte endémie tuberculeuse (seuil de 100 /10<sup>5</sup>) soit effectué le plus tôt possible (au mieux avant leur prise de fonction) et dans les 5 ans suivants leur arrivée en France ;*
- De rappeler que les migrants de plus de 18 ans et de moins de 40 ans,
  - en provenance de pays avec une incidence supérieure à 100 /10<sup>5</sup> arrivés en France depuis moins de 5 ans,
  - vivant avec des enfants de moins de 18 ans,
  - travaillant dans le domaine de la petite enfance,
 doivent faire l'objet d'un dépistage d'ITL et être traités si besoin, moins en raison de la fréquence attendue de la maladie (ITL ou tuberculose maladie) que des conséquences d'une tuberculose contagieuse dans cette population.

➤ En cours d'activité, comme le HCSP l'a déjà préconisé en 2011,

- De ne pas mettre en place, un suivi périodique de l'ITL par un test IGRA chez les personnels de santé, tout au long de leur parcours professionnel ou lors des changements d'affectations, mais de prioriser les soignants travaillant dans des services à risque selon l'avis du médecin du travail ;
- Que ce suivi repose sur une surveillance clinique et l'interrogatoire. Il doit comporter une évaluation des contagions ayant pu survenir et la recherche de symptômes évocateurs de TM. Il doit être l'occasion d'un rappel des mesures de prévention. Celles-ci doivent faire l'objet d'une stratégie de prévention et de gestion du risque partagée entre la médecine du travail, l'équipe opérationnelle d'hygiène, le Clin ou la CME de l'établissement et sa direction.

#### Chez les personnes vivant avec le VIH (PVIH) :

- Que le dépistage d'une ITL soit réalisé pour tous les patients chez qui une infection par le VIH vient d'être découverte et qui vont débiter un traitement antirétroviral, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4 et le pays d'origine ;
- *Que, dans ce contexte, soient préférentiellement utilisés les tests IGRA.* Le tableau ci-dessous résume les indications et l'interprétation de ces tests en fonction du nombre de lymphocytes CD4 ;

Tableau : Indications et interprétation des tests IGRA à la prise en charge initiale d'un PVIH

Nombre de CD4/mm <sup>3</sup>	Test IGRA	Interprétation et CAT
> 150/mm <sup>3</sup>	- test positif - test négatif	- infection tuberculeuse affirmée. Eliminer une TM. Traiter une ITL - infection tuberculeuse écartée. Pas de traitement
50-150/mm <sup>3</sup>	- test positif - test négatif ou indéterminé	- infection tuberculeuse affirmée. Eliminer une TM. Traiter une ITL - faire un autre IGRA en changeant de test. Si 2 tests IGRA négatifs ou indéterminés, pas de traitement d'ITL et surveillance clinique après mise en route du traitement ARV
< 50/mm <sup>3</sup>	Ne pas faire de test IGRA	Analyse de la situation au cas par cas, en fonction de l'origine géographique, des facteurs d'exposition et des manifestations cliniques

- De s'assurer, en cas de test de dépistage d'ITL positif, de l'absence de TM avant de traiter systématiquement toute ITL.

### Chez les personnes avec une autre pathologie spécifique :

- avant le début d'un traitement immunosuppresseur : le maintien des recommandations de 2011 :
  - de dépister une ITL systématiquement chez tous les patients avant la mise sous traitement par anti-TNF alpha ;
  - de réaliser ce dépistage préférentiellement avec un test IGRA ;
  - *qu'un avis spécialisé soit requis pour la décision de traitement de l'ITL et le choix du schéma thérapeutique.*
- avant transplantation d'organe solide
  - qu'un dépistage systématique d'ITL soit réalisé chez les personnes candidates à une greffe d'organe, par IGRA ou IDR ;
  - *qu'un avis spécialisé soit requis pour la décision de traitement de l'ITL et le choix du schéma thérapeutique.*
- avec une insuffisance rénale avancée et chez les dialysés
  - de réaliser un dépistage systématique d'ITL, préférentiellement par un test IGRA ;
  - *qu'un avis spécialisé soit requis pour la décision de traitement de l'ITL et le choix du schéma thérapeutique.*

### Chez les personnes vulnérables (incarcérées, SDF, usagers de drogues) :

- *de ne pas dépister systématiquement une ITL chez les détenus, les SDF et les consommateurs de drogues illicites ;*
- *qu'un dépistage soit envisagé au cas par cas en présence de facteurs de risques individuels associés (provenance d'une région de haute endémicité de la tuberculose et /ou immunodépression) si la filière de prise en charge peut garantir un taux d'observance et de surveillance au moins équivalent à celui des filières des autres groupes à risque ;*
- *Dans cette population de personnes vulnérables, le dépistage peut se faire par IDR ou par IGRA, en fonction de l'organisation, de l'expérience et des moyens dont dispose la filière de prise en charge.*

### Pour le traitement des ITL

- que le traitement de première intention des ITL, lorsque la souche de est présumée sensible, repose chez l'adulte et chez l'enfant sur l'association des antituberculeux isoniazide et rifampicine pendant 3 mois.  
Les alternatives possibles sont isoniazide 6 mois ou rifampicine 4 mois. L'association isoniazide et rifapentine permet de réduire la durée du traitement, mais la rifapentine n'est pas disponible en France actuellement.
- Qu'en cas de contact avec une tuberculose à bacilles résistant à l'INH, le schéma de première intention soit une monothérapie par rifampicine pendant 4 mois.
- Que l'administration d'un traitement antituberculeux préventif chez un sujet contact d'un cas de tuberculose multi-résistante relève d'un avis d'experts, comme cela est préconisé par le rapport du HCSP de 2014 sur la tuberculose à bacilles résistants. L'aide du Groupe thérapeutique multidisciplinaire animé par le CNR MyRMA qui proposera une attitude personnalisée en fonction (a) des résultats de l'enquête autour du cas et (b) des résultats cliniques, biologiques et radiologiques du cas index et du cas contact peut être sollicitée. Tous les cas d'ITL au contact d'une tuberculose MDR ou XDR doivent faire l'objet d'une attention particulière et d'un suivi au-delà de deux ans.

- Qu'un bilan biologique pré-thérapeutique ne soit pas réalisé systématiquement chez les enfants. Il est impératif en cas de présence des facteurs de risque suivants : hépatopathie chronique, consommation d'alcool excessive, infection VIH, immunosuppression, grossesse, post-partum immédiat (3 mois), traitement interférant avec la rifampicine, âge supérieur à 35 ans.
- Qu'un suivi clinique avec une visite mensuelle chez un praticien pendant toute la durée du traitement soit mis en place pour tous les sujets traités et que chez les sujets présentant des anomalies biologiques initiales, un suivi biologique périodique soit mis en œuvre.
- Qu'une information soigneuse sur les signes témoignant d'une éventuelle toxicité du traitement antituberculeux préventif (douleurs abdominales, vomissements, urines foncées, ictère cutanéomuqueux) et la conduite à tenir en cas de survenue de ces signes soit délivrée aux adultes et aux parents d'enfants traités.

Le HCSP souligne la nécessité de former les professionnels de santé à la gestion ainsi qu'à la déclaration des effets indésirables (EI) des traitements antituberculeux préventifs.

#### En fonction des données médico-économiques :

- de maintenir en France les recommandations de dépistage et de traitement des ITL telles qu'elles existent dans les groupes suivants : sujets en contact étroit avec des patients contagieux ; sujets vulnérables au contact de patients contagieux ; enfants ayant un immunodiagnostic positif suggestif d'ITL ; enfants migrants ; patients infectés par le VIH ; avant mise en route d'un traitement anti-TNF ; soignant exposé à des cas de TM contagieux,
- d'envisager au cas par cas le dépistage de l'ITL dans les groupes suivants, sous réserve qu'ils aient au moins deux facteurs de risque d'ITL ou une vulnérabilité et de l'existence d'une filière de prise en charge organisée : les détenus ; les usagers de drogues, les sans-abris.
- *de déterminer en France l'impact de l'ITL dans les groupes suivants : les candidats à une transplantation de moelle ou d'organe solide ; les insuffisants rénaux ou dialysés ; les patients diabétiques.*
- *de réaliser en France des études explorant la cascade de prise en charge des ITL afin de comparer les pratiques aux recommandations et d'identifier les points d'amélioration nécessaires,*

#### CONCLUSION

Les moyens actuels de dépistage et de traitement d'une infection tuberculeuse latente sont peu satisfaisants. L'avenir est à la découverte de tests de dépistage beaucoup plus prédictifs d'évolution vers la TM, ainsi que de traitements médicaux plus courts et mieux tolérés.

Dans l'attente de la découverte d'un vaccin plus efficace, la stratégie de dépistage et de traitement des ITL constitue un pilier de la prévention de la tuberculose dans les pays à faible incidence de la tuberculose.

Ces recommandations du HCSP détaillent les principes de dépistage, les options thérapeutiques et les modalités de suivi des ITL, adaptés à l'épidémiologie actuelle de la tuberculose en France. Elles visent à diminuer le réservoir de la tuberculose en France et s'inscrivent pleinement dans les mesures prioritaires de lutte contre la tuberculose à décliner dans les cinq prochaines années de la feuille de route tuberculose (2019 – 2023) rendue publique le 27 mars 2019.

## Références bibliographiques

1. WHO. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management World Health Organization, Geneva; 2018. Disponible sur: <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
2. ECDC. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/programmatic-management-latent-tuberculosis-infection-european-union>
3. Haut Conseil de la santé publique. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. Paris; 2013 p. 95. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=391>
4. Rosales-Klitz S, Bruchfeld J, Haas W, et al. Guidance for programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union/European Economic Area. *Eur Respir J*. 2019; 53(1).
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Technical report. Mathematical modelling of programmatic screening strategies for latent tuberculosis infection in countries with low tuberculosis incidence. ECDC, Stockholm.; 2018. Disponible sur: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Technical-Report\\_LTBI\\_math\\_modelling.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Technical-Report_LTBI_math_modelling.pdf)
6. Borgdorff MW, Sebek M, Geskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol*. 2011; 40(4):964-70.
7. Carvalho I, Goletti D, Manga S, Silva DR, Manissero D, Migliori G. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. *Pulmonology*. 2018; 24(2):106-14.
8. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010; 36(4):925-49.
9. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2004; 8(3):278-85.
10. WHO. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health organization; 2018. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>
11. WHO Regional Office for, European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019.-2017 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019 p. 164. Disponible sur: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2019-20\\_Mar\\_2019.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2019-20_Mar_2019.pdf)
12. Guthmann JP., Aït Belghiti F., Lévy-Bruhl D. Épidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension de l'obligation vaccinale BCG sur la tuberculose de l'enfant, 2007-2015. *Bull Epidémiol Hebd*. 2017; (7):116-26.
13. CNR-MyRMA. Résistance aux antituberculeux en France en 2014-2015. *Bull Epidémiol Hebd*. 2017; (7):127-8.

14. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*. 1999; 282(7):677-86.
15. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. Metcalfe JZ, éditeur. *PLOS Med*. 2016; 13(10):e1002152.
16. WHO. Implementing the end TB strategy: the essentials. Geneva: World Health organization; 2015. Disponible sur: [http://www.who.int/tb/publications/2015/end\\_tb\\_essential.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1)
17. Kunst H, Burman M, Arnesen TM, Fiebig L, Hergens M-P, Kalkouni O, et al. Tuberculosis and latent tuberculous infection screening of migrants in Europe: comparative analysis of policies, surveillance systems and results. *J Int Union Tuberc Lung Dis*. 01 2017; 21(8):840-51.
18. Norwegian Institute of Public Health (NIPH). Routine screening for tuberculosis (TB) Norwegian Institute of Public Health. Disponible sur: <http://www.fhi.no/en/id/infectious-diseases/TB/routine-screening-tb/>
19. Loutet MG, Burman M, Jayasekera N, Trathen D, Dart S, Kunst H, et al. National roll-out of latent tuberculosis testing and treatment for new migrants in England: a retrospective evaluation in a high-incidence area. *Eur Respir J*. 2018; 51(1).
20. White HA, Miller RF, Pozniak AL, Lipman MCI, Stephenson I, Wiselka MJ, et al. Latent tuberculosis infection screening and treatment in HIV: insights from evaluation of UK practice. *Thorax*. 2017; 72(2):180-2.
21. Bernal JA, Andrés M, Jovaní V, García Sevilla R, Begazo A, Vela P. Primary tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor-alpha antagonists and a negative initial screening. *Reumatol Clin*. 2016; 12(2):81-4.
22. Torres Costa J, Silva R, Sá R, Cardoso MJ, Nienhaus A. Results of five-year systematic screening for latent tuberculosis infection in healthcare workers in Portugal. *J Occup Med Toxicol Lond Engl*. 26 juill 2010;5:22.
23. Erkens CGM, Slump E, Verhagen M, Schimmel H, de Vries G, Cobelens F, et al. Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands. *Eur Respir J*. 2016; 47(5):1492-501.
24. de Vries G, van Hest R, Bakker M, Erkens C, van den Hof S, Meijer W, et al. Policy and practice of programmatic management of latent tuberculosis infection in The Netherlands. *J Clin Tuberc Mycobact Dis*. 2017; 7:40-8.
25. OMS. Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Organisation mondiale de la santé; 2015. Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137335/9789242548907\\_fre.pdf;jsessionid=48F27741C7DCF5FAE597692CEAD41E0?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137335/9789242548907_fre.pdf;jsessionid=48F27741C7DCF5FAE597692CEAD41E0?sequence=1)
26. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018 - 2016 data. 2017. Disponible sur: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-situation-eueea-2018-2016-data>

27. Decludt B. Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Ile-de-France en 1997. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2000. Disponible sur: [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvi=notice\\_display&id=6058](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvi=notice_display&id=6058)
28. Decludt B., Vaillant V., Hubert B., et al. Evaluation de la qualité de la déclaration obligatoire de la tuberculose dans 16 départements français. *Bull Epidémiol Hebd.* 1995; (12):51-3.
29. Ministère de la santé, des familles et des personnes handicapées. Arrêté du 10 février 2003 relatif à la notification obligatoire des maladies infectieuses visées à l'article D.11-1 du code de la santé publique. Nor: SANP0320594A févr 25, 2003. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000000783853](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000000783853)
30. Lailler G., Comolet T., Riva E., Comboroure JC. Les activités de maîtrise de la tuberculose menées par les Centres de lutte antituberculeuse. Bilan en 2016 et perspectives. *Bull Epidémiol Hebd.* 2018; (6-7):121-4.
31. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol.* 1974; 99(2):131-8.
32. Ruhwald M, Aggerbeck H, Gallardo RV, et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection, compared with an interferon  $\gamma$  release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(4):259-68.
33. Suliman S, Thompson E, Sutherland J, GC6-74 and ACS cohort study groups, et al. Four-gene Pan-African Blood Signature Predicts Progression to Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197 (9)
34. Ministère de la santé et de la protection sociale. Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques. Legifrance. NOR: SANP0422512A 2004. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005814548>
35. HAS. Commission de transparence. Avis relatif au TUBERTEST, solution injectable, dérivé protéinique purifié de tuberculine. 2015. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2569107/fr/tubertest](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2569107/fr/tubertest)
36. Haute Autorité de santé. Tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma. Argumentaire. HAS; 2015. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire\\_igra\\_vd\\_2015-06-29\\_11-57-54\\_758.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire_igra_vd_2015-06-29_11-57-54_758.pdf)
37. Le Palud P, Herrmann J-L, Bergot E. Les tests de détection de l'interféron gamma (IGRA). *Rev Mal Respir.* 2018; 35(8):862-5.
38. Haut Conseil de la santé publique. Tuberculose et test de détection de l'interféron gamma. Rapport et avis. Paris: Haut Conseil de la santé publique; 2011 p. 49. (Avis et Rapports). Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=220>
39. Fraisse P. Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, sujets immunodéprimés ou amenés à l'être). *Rev Mal Respir.* 2012; 29(2):277-318.
40. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, et al., Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(1):77-87.

41. Slater ML, Welland G, Pai M, Parsonnet J, Banaei N. Challenges with Quantiferon-TB Gold assay for large-scale, routine screening of U.S. healthcare workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(8):1005-10.
42. Schablon A, Nienhaus A, Ringshausen FC, Preisser AM, Peters C, PLOS ONE Staff. Correction: Occupational Screening for Tuberculosis and the Use of a Borderline Zone for Interpretation of the IGRA in German Healthcare Workers. *PLoS One*. 2015; 10(11):e0142541.
43. Moses MW, Zwerling A, Cattamanchi A, et al. Serial testing for latent tuberculosis using Quantiferon-TB Gold In-Tube: A Markov model. *Sci Rep*. 2016; 6:30781.
44. Malhamé I, Cormier M, Sugarman J, Schwartzman K. Latent Tuberculosis in Pregnancy: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016; 11(5):e0154825.
45. Lange C, Mandalakas AM, Kalsdorf B, Denkinger CM, Sester M. Clinical Application of Interferon- $\gamma$  Release Assays for the Prevention of Tuberculosis in Countries with Low Incidence. *Pathog Immun*. 2016; 1(2):308-29.
46. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1):200.
47. Morán-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick DM, FitzGerald JM. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2007; 11(9):1014-20.
48. Morán-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick D, FitzGerald JM. Risk factors for developing tuberculosis: a 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases. *J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2010; 14(9):1112-9.
49. Altet N, Dominguez J, Souza-Galvão M-L de, et al. Predicting the Development of Tuberculosis with the Tuberculin Skin Test and Quantiferon Testing. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(5):680-8.
50. Zellweger J-P, Sotgiu G, Block M, et al., TBNET. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN- $\gamma$  Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(10):1176-84.
51. Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al. Prognostic value of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(10):1077-87.
52. Dodd PJ, Yuen CM, Becerra MC, Revill P, Jenkins HE, Seddon JA. Potential effect of household contact management on childhood tuberculosis: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2018; 6(12):e1329-38.
53. National Institut for health and care excellence. Tuberculosis. NICE Guideline (NG33). 2016. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>
54. UNCAAM. Décision du 24 mai 2017 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. NOR : SSAU1715474S juin 22, 2017. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?jsessionid=998FAC5AF1EEFA2599C8C3EA6F882273.tplgfr29s\\_3?cidTexte=JORFTEXT000034983052&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000034982860](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?jsessionid=998FAC5AF1EEFA2599C8C3EA6F882273.tplgfr29s_3?cidTexte=JORFTEXT000034983052&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000034982860)

55. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2006; 10(11):1192-204.
56. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a 2013 update. *BMC Infect Dis*. 2014; 14(Suppl 1):S6.
57. Velasco-Arnaiz E, Soriano-Arandes A, Latorre I, Altet N, Domínguez J, Fortuny C, et al. Performance of Tuberculin Skin Tests and Interferon- $\gamma$  Release Assays in Children Younger Than 5 Years. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37(12):1235-41.
58. Kay AW, Islam SM, Wendorf K, et al. Interferon- $\gamma$  Release Assay Performance for Tuberculosis in Childhood. *Pediatrics*. 2018; 141(6):e20173918.
59. Basu Roy R, Sotgiu G, Altet-Gómez N, et al. Identifying predictors of interferon- $\gamma$  release assay results in pediatric latent tuberculosis: a protective role of bacillus Calmette-Guerin?: a pTB-NET collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(4):378-84.
60. Bennet R, Nejat S, Eriksson M. Effective Tuberculosis Contact Investigation Using Interferon-Gamma Release Assays. *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38(4):e76-8.
61. Grinsdale JA, Islam S, Tran OC, Ho CS, Kawamura LM, Higashi JM. Interferon-Gamma Release Assays and Pediatric Public Health Tuberculosis Screening: The San Francisco Program Experience 2005 to 2008. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2016; 5(2):122-30.
62. Garazzino S, Galli L, Chiappini E, Pinon M, Bergamini BM, Cazzato S, et al. Performance of interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of active or latent tuberculosis in children in the first 2 years of age: a multicenter study of the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(9):e226-231.
63. Luabeya KKA, Tameris MD, Geldenhuys HD, Mulenga H, Van Schalkwyk A, Hughes EJ, et al. Risk of Disease After Isoniazid Preventive Therapy for *Mycobacterium tuberculosis* Exposure in Young HIV-uninfected Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(11):1218-22.
64. Andrews JR, Nemes E, Tameris M, Landry BS, Mahomed H, McClain JB, et al. Serial Quantiferon testing and tuberculosis disease risk among young children: an observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(4):282-90.
65. Winje BA, White R, Syre H, Skutlaberg DH, Oftung F, Mengshoel AT, et al. Stratification by interferon- $\gamma$  release assay level predicts risk of incident TB. *Thorax*. 2018; Disponible sur: <https://thorax.bmj.com/content/73/7/652>
66. Higuchi K, Kondo S, Wada M, Hayashi S, Ootsuka G, Sakamoto N, et al. Contact investigation in a primary school using a whole blood interferon-gamma assay. *J Infect*. 2009; 58(5):352-7.
67. Dara M, Solovic I, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Tran R, et al. Tuberculosis care among refugees arriving in Europe: a ERS/WHO Europe Region survey of current practices. *Eur Respir J*. 2016; 48(3):808-17.
68. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Recommandations relatives à la lutte antituberculeuse chez les migrants en France. Rapport du groupe de travail « Tuberculose et Migrants ». CSHPF; 2005. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapports3?clef=13>

69. Ministère de la santé et des solidarités. Arrêté du 11 janvier 2006 relatif à la visite médicale des étrangers autorisés à séjourner en France. Legifrance. 2006. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;?cidTexte=LEGITEXT000006053178>
70. Ministère des solidarités et de la santé. INSTRUCTION N° DGS/SP1/DGOS/SDR4/DSS/SD2/DGCS/2018/143 du 8 juin 2018 relative à la mise en place du parcours de santé des migrants primo-arrivants. Disponible sur: <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&retourAccueil=1&r=43755>
71. Mulder C, van Deutekom H, Huisman EM, Toumanian S, Koster BFPJ, Meijer-Veldman W, et al. Role of the Quantiferon®-TB Gold In-Tube assay in screening new immigrants for tuberculosis infection. *Eur Respir J.* 2012; 40(6):1443-9.
72. Gill AL, Ormerod LP, Collyns T, Watson JP. Positive predictive value of an interferon-gamma release assay for progression from latent to active tuberculosis in new-entrant screening. *Eur Respir J.* 2014; 44(Suppl 58):1697.
73. Saracino A, Scotto G, Fornabaio C, Martinelli D, Faleo G, Cibelli D, et al. Quantiferon-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) for the screening of latent tuberculosis in recent immigrants to Italy. *New Microbiol.* 2009; 32(4):369-76.
74. Chuke SO, Yen NTN, Laserson KF, Phuoc NH, Trinh NA, Nhung DTC, et al. Tuberculin Skin Tests versus Interferon-Gamma Release Assays in Tuberculosis Screening among Immigrant Visa Applicants. *Tuberc Res Treat.* 2014; 2014:217969.
75. Hinks TSC, Varsani N, Godsiff DT, Bull TC, Nash KL, McLuckie L, et al. High background rates of positive tuberculosis-specific interferon- $\gamma$  release assays in a low prevalence region of UK: a surveillance study. *BMC Infect Dis.* 2012; 12:339.
76. Menzies NA, Hill AN, Cohen T, Salomon JA. The impact of migration on tuberculosis in the United States. *J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2018; 22(12):1392-403.
77. Pareek M, Bond M, Shorey J, Seneviratne S, Guy M, White P, et al. Community-based evaluation of immigrant tuberculosis screening using interferon  $\gamma$  release assays and tuberculin skin testing: observational study and economic analysis. *Thorax.* 2013; 68(3):230-9.
78. Orlando G, Merli S, Cordier L, Mazza F, Casazza G, Villa AM, et al. Interferon-gamma releasing assay versus tuberculin skin testing for latent tuberculosis infection in targeted screening programs for high risk immigrants. *Infection.* 2010; 38(3):195-204.
79. Ruff L., Hardman N., Gascoyne-Binzi DM, et al. Comparison of Quantiferon®-TB Gold positivity rates in an English city's targeted tuberculosis screening programme of new entrants with the WHO figures for tuberculosis incidence in their countries of origin. In: ESCMID eLibrary. Berlin, Germany; 2013. Disponible sur: [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/?q=Ruff%2C+Hardman&id=2173&L=0&x=17&y=19](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/?q=Ruff%2C+Hardman&id=2173&L=0&x=17&y=19)
80. Center for Disease Control and Prevention. Tuberculosis - Chapter 3 - 2018 Yellow Book. Travelers' Health. CDC. 2018. Disponible sur: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/tuberculosis>
81. Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF). Tuberculose et voyages. *Rev Mal Respir.* 2003; 20(6):7S82-86.

82. Cobelens FG, van Deutekom H, Draayer-Jansen IW, et al. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet Lond Engl.* 2000; 356(9228):461-5.
83. Elfrink F, van den Hoek A, Mensen ME, Sonder GJB. Screening travellers to high-endemic countries for infection with Mycobacterium tuberculosis using interferon gamma release assay; a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:515.
84. Jung P, Banks RH. Tuberculosis risk in US Peace Corps Volunteers, 1996 to 2005. *J Travel Med.* 2008; 15(2):87-94.
85. Mancuso JD, Geurts M. Challenges in Obtaining Estimates of the Risk of Tuberculosis Infection During Overseas Deployment. *Am J Trop Med Hyg.* 2015; 93(6):1172-8.
86. Freeman RJ, Mancuso JD, Riddle MS, Keep LW. Systematic review and meta-analysis of TST conversion risk in deployed military and long-term civilian travelers. *J Travel Med.* 2010; 17(4):233-42.
87. Wilder-Smith A, Foo W, Earnest A, Paton NI. High risk of Mycobacterium tuberculosis infection during the Hajj pilgrimage. *Trop Med Int Health TM IH.* 2005; 10(4):336-9.
88. Ingram PR, Fisher DA, Wilder-Smith A. Latent tuberculosis infection in travelers: is there a role for screening using interferon-gamma release assays? *J Travel Med.* 2009; 16(5):352-6.
89. WHO. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. World Health organisation Press, Genève; 2009. Disponible sur: [https://www.who.int/tb/publications/2009/who\\_htm\\_tb\\_2009\\_419annexes.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_419annexes.pdf?ua=1)
90. Davidson JA, Lalor LK, Anderson LF. TB in healthcare workers in the UK: a cohort analysis 2009-2013. *Thorax.* 2017; 72(7):654-9.
91. Miguères B, Carbonne A, Abiteboul D, et al. Tuberculose pulmonaire chez les personnels de santé de l'inter-région Nord (2002-2007): description des cas signalés et des campagnes de dépistage des sujets contacts. *Med Mal Infect.* 2010; 40(9):524-9.
92. Haut Conseil de la santé publique. Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge. Lignes directrices. Paris: HCSP; 2014 p. 60 p. (Avis et rapports). Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=483>
93. Ministère des solidarités et de la santé. Décret n° 2019-149 du 27 février 2019 modifiant le décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG. Legifrance. NOR: SSAP1903550D mars 1, 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038184922&categorieLien=id>
94. Center for Diseases Control and prevention. evention and control. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005; 54(RR17):1-141.
95. Center for Disease Control and Prevention, IGRA Expert Committee. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection – United States. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59 (N° RR-5):1-28.
96. Sosa LE, Njie GJ, Lobato M, et al. Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of U.S. Health Care Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(19):439-43.

97. GERES. Surveillance des personnels de santé vis à vis du risque de TUBERCULOSE. Place des tests IGRA et des autres examens complémentaires. Actualisation 2017. GERES, Paris.; 2017. Disponible sur: [http://www.geres.org/wp-content/uploads/2017/12/Tuberculose\\_PdS\\_actu2017.pdf](http://www.geres.org/wp-content/uploads/2017/12/Tuberculose_PdS_actu2017.pdf)
98. Bergot E, Abiteboul D, Andréjak C, et al. Practice recommendations for the use and interpretation of interferon gamma release assays in the diagnosis of latent and active tuberculosis. *Rev Mal Respir.* 2018; 35(8):852-8.
99. Baussano I, Bugiani M, Carosso A, et al. Risk of tuberculin conversion among healthcare workers and the adoption of preventive measures. *Occup Environ Med.* 2007; 64(3):161-6.
100. Seidler A, Nienhaus A, Diel R. Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2005; 72(4):431-46.
101. Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2007; 11(6):593-605.
102. Menzies D, Fanning A, Yuan L, FitzGerald JM, Canadian Collaborative Group in Nosocomial Transmission of Tuberculosis. Factors associated with tuberculin conversion in Canadian microbiology and pathology workers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(4):599-602.
103. Touche S., Leprince A., Abiteboul D. Maîtrise des risques infectieux en laboratoires de microbiologie. *HygièneS.* 2002; X(2):118-31.
104. SF2H. Recommandations nationales. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : Air ou Gouttelettes Recommandations pour la pratique clinique. *HygièneS.* 2013; 21(1):1-60.
105. SF2H. Actualisation des Précautions standard. Établissements de santé. Établissements médicosociaux. *Soins de ville.* 2017; 25(N) Hors-série :1-62.
106. Blumberg HM, Watkins DL, Berschling JD, Antle A, Moore P, White N, et al. Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis. *Ann Intern Med.* 1995; 122(9):658-63.
107. Manangan LP, Bennett CL, Tablan N, Simonds DN, Pugliese G, Collazo E, et al. Nosocomial tuberculosis prevention measures among two groups of US hospitals, 1992 to 1996. *Chest.* 2000; 117(2):380-4.
108. Bangsberg DR, Crowley K, Moss A, Dobkin JF, McGregor C, Neu HC. Reduction in tuberculin skin-test conversions among medical house staff associated with improved tuberculosis infection control practices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997; 18(8):566-70.
109. Lambert LA, Pratt RH, Armstrong LR, Haddad MB. Tuberculosis among Healthcare Workers, United States, 1995–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(11):1126-32.
110. Pollock KG, McDonald E, Smith-Palmer A, Johnston F, Ahmed S. Tuberculosis in healthcare workers, Scotland. *Scott Med J.* 2017; 62(3):101-3.
111. Lucet J, Abiteboul D. Tests IGRA chez les professionnels de santé. *Rev Mal Respir.* 2018; 35(8):879-82.

112. Gehanno J-F, Abiteboul D, Rollin L. Incidence of tuberculosis among nurses and healthcare assistants in France. *Occup Med Oxf Engl*. 2017; 67(1):58-60.
113. Torres Costa J, Sá R, Cardoso MJ, Silva R, Ferreira J, Ribeiro C, et al. Tuberculosis screening in Portuguese healthcare workers using the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. *Eur Respir J*. 2009; 34(6):1423-8.
114. Nienhaus A, Schablon A, Tripodi D, Torres JC. The prevalence of latent tuberculosis infections among health-care workers—a three-country comparison. *Pneumol Stuttg Ger*. 2011; 65(12):726-9.
115. Gran G, Aßmus J, Dyrhol-Riise AM. Screening for latent tuberculosis in Norwegian health care workers: high frequency of discordant tuberculin skin test positive and interferon-gamma release assay negative results. *BMC Public Health*. 2013; 13(1):353.
116. Nasreen S, Shokoohi M, Malvankar-Mehta MS. Prevalence of Latent Tuberculosis among Health Care Workers in High Burden Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016; 11(10):e0164034.
117. Schablon A, Nienhaus A, Ringshausen FC, Preisser AM, Peters C. Occupational Screening for Tuberculosis and the Use of a Borderline Zone for Interpretation of the IGRA in German Healthcare Workers. *PLoS ONE*. 2014; 9(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277296/>
118. Pai M, Joshi R, Dogra S, et al. Serial Testing of Health Care Workers for Tuberculosis Using Interferon- $\gamma$  Assay. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(3):349-55.
119. Pollock NR, Campos-Neto A, Kashino S, et al. Discordant Quantiferon-TB Gold Test Results Among US Healthcare Workers With Increased Risk of Latent Tuberculosis Infection: A Problem or Solution? *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 2008; 29(9):878-86.
120. Nienhaus A, Lodenkemper R, Hauer B, Wolf N, Diel R. Latent tuberculosis infection in healthcare workers—evaluation of an Interferon-gamma release assay. *Pneumol Stuttg Ger*. 2007; 61(4):219-23.
121. Tripodi D, Brunet-Courtois B, Nael V, et al. Evaluation of the tuberculin skin test and the interferon- $\gamma$  release assay for TB screening in French healthcare workers. *J Occup Med Toxicol Lond Engl*. 2009; 4:30.
122. Henderson M, Howard SJ. Screening for latent tuberculosis in UK health care workers. *Occup Med Oxf Engl*. 2017; 67(8):641-3.
123. Lucet J-C, Abiteboul D, Estellat C, et al., QUANTIPS Study Group. Interferon- $\gamma$  release assay vs. tuberculin skin test for tuberculosis screening in exposed healthcare workers: a longitudinal multicenter comparative study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 36(5):569-74.
124. Haute Autorité de santé. Collège. Avis n°2015.0047/AC/SEAP du 3 juin 2015 relatif à la modification de la LAP mentionnée à l'article L. 162-1-7 du CSS, proposée par la CNAMTS le 18 novembre 2014, et portant sur les tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de la production d'interféron gamma. HAS; 2015. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/a\\_2015\\_0047\\_igra.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/a_2015_0047_igra.pdf)
125. UNCAM. Décision du 24 mai 2017 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie.

- Legifrance. juin 22, 2017. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decision/2017/5/24/SSAU1715474S/jo/texte>
126. Horsburgh CR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med.* 2004; 350(20):2060-7.
127. Horsburgh CR, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med.* 2011; 364(15):1441-8.
128. Cheallaigh CN, Fitzgerald I, Grace J, et al. Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent TB Infection in HIV-Infected Individuals in a Low TB Burden Country. *Plos One* 8(1): e53330. 2013. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0053330>
129. Ramos JM, Robledano C, Masiá M, Belda S, Padilla S, Rodríguez JC, et al. Contribution of Interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients: A comparison of Quantiferon-TB Gold In Tube, T-SPOT.TB and tuberculin skin test. *BMC Infect Dis.* 2012; 12(1):169.
130. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M, Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(5):756-61.
131. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014; 53(10):1872-85.
132. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005; 40(4):581-7.
133. EBP Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2002; 17 Suppl 4:39-43.
134. Segall L, Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2010; 5(6):1114-22.
135. Ferguson TW, Tangri N, Macdonald K, Hiebert B, Rigatto C, Sood MM, et al. The diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2015; 99(5):1084-91.
136. Rogerson TE, Chen S, Kok J, Hayen A, Craig JC, Sud K, et al. Tests for latent tuberculosis in people with ESRD: a systematic review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2013; 61(1):33-43.
137. Fraisse P. Traitement des infections tuberculeuses latentes. *Rev Mal Respir.* 2012; 29(4):579-600.
138. Pease C, Hutton B, Yazdi F, et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC Infect Dis.* 2017;17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387294/>

139. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015; 46(6):1563-76.
140. Borisov AS. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67(25):723-6.
141. Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, Moro RN, Vernon AA, Borisov AS. Isoniazid-Rifapentine for Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2018; 55(2):244-52.
142. Center for Disease Control and prevention. Treatment Regimens for Latent TB Infection (LTBI). CDC. 2016. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/ltbi.htm>
143. Deschildre A., Poirier C., Cadranel J. Dans quelles circonstances et comment traiter une infection tuberculeuse latente ? *Rev Mal Resp*. 2004; 21(3):25-34.
144. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med*. 2018; 379(5):454-63.
145. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, et al., Tuberculosis Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(3):247-55.
146. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(11):1269-78.
147. Bourgarit A, Baron G, Breton G, et al., IGRAVIH Study Group. Latent Tuberculosis Infection Screening and 2-Year Outcome in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients in a Low-Prevalence Country. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(8):1138-45.
148. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly*. 2007; 137(43-44):620-2.

## **Annexes**

Annexe 1 – Saisine de la DGS

Annexe 2 – Composition du groupe de travail et auditions

Annexe 3 – Études d'efficacité et de coût-efficacité du dépistage et de la prise en charge des ITL.  
Modalités des calculs et simulations

Annexe 4 – Liste des références ayant servi de source pour l'élaboration du tableau 3 - Taux de progression vers la TM en cas de test positif ou négatif selon les populations

Annexe 5 – Liste des références ayant servi à déterminer les taux d'observance des traitements et la cascade de prise en charge thérapeutique des ITL

Annexe 6 - Liste des abréviations et des sigles

## ANNEXE 1 – Saisine de la Direction générale de la santé (DGS)

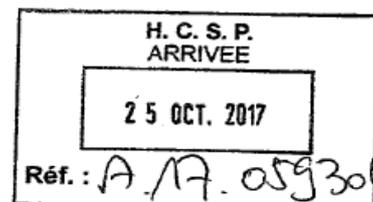


### MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Sous-direction de la santé des populations  
et de la prévention des maladies chroniques  
Bureau SP2 des infections VIH, IST, hépatites et tuberculose  
Tél. 01 40 56 69 29  
[thierry.comolet@sante.gouv.fr](mailto:thierry.comolet@sante.gouv.fr)

PEGASE : D-17-022756



Paris, le... 17 OCT. 2017

Note pour

Monsieur le président du  
Haut Conseil de la Santé Publique

#### **Objet : Saisine relative à l'élaboration d'une stratégie de détection, de prise en charge et de surveillance des Infections Tuberculeuses Latentes (ITL)**

Le nombre de nouveaux cas et l'incidence de la tuberculose diminuent, confortant la place de la France parmi les pays de faible incidence, d'autant que, si l'on considère séparément les personnes nées en France, l'incidence est devenue réellement faible ( $3,4 \cdot 10^{-5}$ ).

Dans ce contexte, il existe un certain consensus au niveau européen et à l'OMS<sup>12</sup> pour recommander de porter désormais une attention accrue à la prise en charge des infections tuberculeuses latentes (ITL) tout en poursuivant fermement l'identification précoce et le traitement adéquat des cas de tuberculose maladie, adaptés à des patients de plus en plus souvent pénalisés par des facteurs d'éloignement des soins ou de vulnérabilité.

Les recommandations existantes en France relatives à l'ITL sont un peu dispersées dans plusieurs types de sources (HCSP, Rapport Morlat 2017) et ne sont pas toujours très clairement connues ni mises en pratique par l'ensemble des praticiens. En outre, nous ne disposons pas encore d'outils simples et fiables de recueil d'information pour suivre la mise en œuvre de ces recommandations. La survenue d'une ITL chez un enfant de moins de quinze ans est à notification obligatoire, mais il est difficile de savoir si ces notifications sont exhaustives et si elles sont suivies d'interventions utiles.

Actuellement, un certain accord s'est fait au niveau international en ce qui concerne le traitement de ces ITL, mais il existe beaucoup plus de divergences quant aux populations

<sup>1</sup> <http://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/fr/>

<sup>2</sup> <http://erj.ersjournals.com/content/erj/19/4/590.full.pdf>

devant bénéficier de cette détection et prise en charge, même dans les pays de faible incidence tuberculeuse, où seule une très faible proportion de la population est infectée<sup>3</sup>.

Ainsi, selon les recommandations en vigueur dans notre pays, il convient de dépister et de traiter -en l'absence de tuberculose maladie- une ITL dans plusieurs situations :

- dans l'entourage d'un patient tuberculeux<sup>4</sup>: en cas de découverte d'une ITL on recommande alors une chimio-prophylaxie pour tous les enfants et pour les adultes pour lesquels cette ITL est considérée comme récente (lorsque le bénéfice escompté l'emporte sur les risques attendus, ce qui exclut les personnes âgées notamment)<sup>5</sup>;
- chez les personnes vivant avec le VIH<sup>6</sup>;
- chez les patients devant être mis sous traitement immunodépresseur ou immunomodulateur, notamment avant de subir une greffe, ainsi que chez les personnes ayant une insuffisance rénale avancée.

Il est reconnu comme principe qu'une ITL ne doit être recherchée que si le praticien a l'intention et la possibilité d'en proposer le traitement (à l'exception de la surveillance de certains professionnels exposés, ou bien lorsqu'une ITL est recherchée comme test d'appoint dans certaines situations de tuberculose maladie de diagnostic difficile).

En revanche, à la différence de certains pays de niveau de développement comparable, nous n'avons pas de recommandations concernant d'autres populations cibles comme les personnes incarcérées, les usagers de drogue ou les migrants provenant de zones de fort incidence de tuberculose, voire les diabétiques, toutes communautés dont on sait qu'elles ont une probabilité particulièrement élevée de développer une tuberculose-maladie, notamment par réactivation d'une ITL ancienne, ou par contamination récente.

C'est pourquoi je souhaiterais, en vous rapprochant de l'ANSP pour tous les aspects de recueil de données que vous pourriez envisager de proposer, et en vous coordonnant avec les travaux inscrits au programme de travail 2017 de l'HAS concernant le dépistage de la tuberculose maladie, que vous puissiez me proposer une stratégie concernant le dépistage et la prise en charge de l'ITL, globale, avec une définition claire des populations concernées et comportant les éléments de recueil d'information à la fois nécessaires à son pilotage et conformes à ce qui est attendu de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Je souhaiterais voir aboutir de travail d'ici la fin du deuxième trimestre 2018.

Le Directeur Général de la Santé,



Professeur Benoît VALLET

<sup>3</sup> <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002152>

<sup>4</sup> <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=391>

<sup>5</sup> <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=221>

<sup>6</sup> <https://cns.sante.fr/taq/rapport-morlat/>

## **ANNEXE 2 – Composition du groupe de travail et auditions**

### **Composition du groupe de travail**

Dr ANTOUN Fadi, pneumologue, DASES, CLAT de Paris

Dr BLANCHARD Hervé, médecin hygiéniste, médecin coordonnateur, CPIAS Ile-de-France

Pr DELACOURT Christophe, pédiatre, CHU Necker, Paris

Dr FRAISSE Philippe, pneumologue, CHU Strasbourg

Pr GEHANNO Jean-François, HCSP, CS MIME

Dr GUTHMANN Jean-Paul, épidémiologiste, Santé publique France

Pr HOEN Bruno, infectiologue, HCSP CS MIME, co-pilote

Pr JARLIER Vincent, microbiologiste, CNR des Mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux

Dr MINODIER Philippe, pédiatre, HCSP CS MIME

Pr RAPP Christophe, infectiologue, HCSP CS MIME, pilote

### **Secrétariat général du HCSP**

Dr COLONNIER Annette, coordinatrice

### **Personnes auditionnées**

BUSSIERE Caroline, DGS, bureau SP1, adjointe au chef de bureau

Dr COMOLET Thierry, DGS, bureau SP2, chargé de dossier

### ANNEXE 3 – Études d'efficacité et de coût-efficacité du dépistage et de la prise en charge des ITL. Modalités des calculs et simulations.

Chez les enfants sujets contact sous le même toit en Europe, nous avons retenu un taux de tests positifs 43,1% ; recommandations chez les positifs 90% ; début des traitements si recommandé 90% ; fin de traitement si commencé 80% ; taux de progression vers la TB attendu chez les positifs sans traitement 30% ; taux de progression chez les négatifs 0,003 ; rapport d'incidences chez les traités 0,45 (0,49 pour la bithérapie et 0,41 pour l'isoniazide seul 6 mois).

Chez les enfants migrants en France, nous avons retenu un taux de tests positifs 11% ; recommandations chez les positifs 80% ; début des traitements si recommandé 80% ; fin de traitement si commencé 98% ; taux de progression vers la TB attendu chez les positifs sans traitement 0,3 ; taux de progression chez les négatifs 0,002 ; rapport d'incidences chez les traités 0,45 (0,49 pour la bithérapie et 0,41 pour l'isoniazide seul).

Chez les adultes en contact étroit apparentés au premier degré sous le même toit en Europe, nous avons retenu un taux de tests positifs 45% ; recommandations chez les positifs 80% ; début des traitements si recommandé 80% ; fin de traitement si commencé 60% ; taux de progression vers la TB attendu chez les positifs sans traitement 0,05 ; taux de progression chez les négatifs 0,006 ; rapport d'incidences chez les traités 0,45 (0,49 pour la bithérapie et 0,41 pour l'isoniazide seul 6 mois).

Chez les patients atteints du VIH en France, nous avons retenu un taux de tests positifs 10% ; recommandations chez les positifs 70% (20-90% dans la littérature) ; début des traitements si recommandé 70% ; fin de traitement si commencé 70% ; taux de progression vers la TB attendu chez les positifs sans traitement 0,10 ; taux de progression chez les négatifs 0,009 ; rapport d'incidences chez les traités 0,38.

Dans la méta-analyse de 58 études observationnelles internationales, nous avons retenu un taux de tests positifs 25% ; recommandations chez les positifs 80% ; début des traitements si recommandé 87,7% ; fin de traitement si commencé 59,2% ; taux de progression vers la TB attendu chez les positifs sans traitement 0,05 ; taux de progression chez les négatifs 0,006 ; rapport d'incidences chez les traités 0,45 (0,49 pour la bithérapie et 0,41 pour l'isoniazide seul 6 mois).

#### DISCUSSION.

L'optimisation de la stratégie de dépistage des ITL vise à mieux cibler les groupes à dépister et à rentabiliser la filière de prise en charge (voir Figure).

**Bien connaître la population cible.** C'est une action de proximité en particulier vers des populations difficiles à atteindre pour les informer et les tester. Certaines personnes sont difficiles à dépister et traiter bien que leur prévalence d'ITL soit élevée, comme les détenus et les personnes SDF. La proportion de sujets testés pourrait être améliorée par une recommandation formelle, un réseau formalisé de leur prise en charge et une tentative de suivi prospectif des sujets non testés.

**Connaître les résultats des tests.** Peut être améliorée par l'utilisation des IGRA, une bonne information, un incitatif au retour, la disponibilité des structures de dépistage décentralisées, un outil de collecte et de transmission des résultats et au minimum le suivi prospectif des sujets à résultat inconnu.

**Augmenter la prévalence des tests positifs.** Cela diminue donc le nombre à tester pour trouver un positif et pour éviter 1 cas de TM. On traite davantage de sujets, ce qui peut impliquer davantage de consultations médicales et de toxicités. Le nombre de sujets à traiter complètement pour éviter 1 cas de TB n'est pas amélioré par cette stratégie. Elle ne s'applique isolément qu'aux sujets n'ayant pas un risque majoré de progresser vers la tuberculose (hors groupes vulnérables), donc aux sujets en contact rapproché et prolongé avec un patient contagieux ou bien lors d'une exposition massive. En parallèle on doit tenir compte des sujets à risque de progression et de TM plus grave s'ils sont infectés, tels les immunodéprimés et les enfants ; dans leur situation,

l'intention de dépister se fonde sur le rapport bénéfice-risque individuel du traitement (toxicité, interactions) davantage que sur le rendement du dépistage.

**Choisir une population vulnérable.** Ce qui augmente la valeur pronostique d'un test positif ; le nombre à traiter complètement ou à tester pour éviter 1 cas de tuberculose est réduit, les formes graves de tuberculoses sont évitées. Elle s'applique aux enfants et aux patients immunodéprimés. Les faux négatifs des immunodiagnostic chez les immunodéprimés inciteront à traiter présomptivement certains sujets à test négatif. Le tabagisme est un facteur majorant la valeur pronostique d'un test positif. Certains sujets cumulent une prévalence de test positifs élevée et une vulnérabilité.

**Améliorer la valeur pronostique intrinsèque du test.** On notera que la variable qui permet la plus large marge d'amélioration du rendement est la valeur pronostique du test. C'est le seul moyen de réduire le nombre de sujets positifs à traiter complètement pour éviter 1 cas de TB. Actuellement cette variable est indépendante de la filière de soins. C'est une incitation aux fabricants à proposer des tests plus performants ; il est possible que les immunodiagnostic ne soient pas la meilleure option, mais que d'autres tests ou un score composite multi-tests permettent cette amélioration significative de l'évaluation du pronostic.

**Améliorer la chronologie des tests.** La recommandation d'enquêtes autour d'un cas de TB en 2013 en France préconise de réaliser un immunodiagnostic (chez les sujets > 5 ans non vulnérables) seulement à 8-12 semaines du contact le plus récent(6). Ne pas rechercher une ITL précocement a été critiqué car : la majorité des sujets contact étaient exposés en amont du diagnostic et peuvent être positifs dès la première étape du suivi ; les méconnaître expose à les laisser progresser vers la tuberculose avant la 2ème étape du suivi ; réaliser deux tests (l'un précoce, l'autre à 2 mois du contact le plus récent) permet de constater des positivations du test en faveur d'infections certainement récentes. Une étude de 6 225 sujets contact de patients à EM positif aux USA révèle en effet que parmi les 1 725 sujets à IDR positives, 1 512 d'entre eux (88%) étaient positifs dès la première étape du suivi (ici l'enquête d'entourage était réalisée en moyenne 6 jours après le diagnostic du cas index) ; les ITL n'étaient probablement pas toutes récentes puisque les sujets migrants avaient plus chance d'avoir une IDR positive.

**Augmenter la proportion de recommandations de traitement.** La proportion des recommandations de traitement dépend de la conviction du prescripteur (variable optimisable), des toxicités et interactions potentielles attendues chez un sujet donné, de l'observance anticipée (pathologies psychiatriques) et de l'accès aux soins (grande précarité). Elle peut être améliorée par une formation des prescripteurs et une facilitation de l'accès aux soins.

**Augmenter l'acceptation des traitements.** La proposition des traitements acceptés (donc commencés) dépend de l'information du bénéficiaire ou de ses tuteurs (variable optimisable) et des conditions de vie du bénéficiaire (variable moins accessible à la filière de soins). Un délai plus long entre le test et la visite d'évaluation était associé à un refus du traitement plus fréquent.

Les facteurs promouvant l'adhésion au traitement ont été analysés (durée courte, moins d'antibiotiques que dans la TB, être sujet contact) alors que les facteurs inhibiteurs sont majoritaires dans l'ITL (gravité perçue, risque perçu, incertitude du diagnostic, pas de supervision habituelle du traitement, pas de contagion, risque de toxicité, impact seulement indirect sur la collectivité ; statut de soignant).

**Augmenter la proportion des traitements terminés.** La complétion des traitements dépend de l'information, d'incitatifs, de l'accompagnement à l'observance voire d'une éducation thérapeutique (variable optimisable), du statut social (variable moins accessible à la filière de soins) et des effets indésirables du traitement. L'organisation de la filière est un enjeu prioritaire pour l'ECDC. Certaines situations de risque d'inobservance ont été décrites, justifiant une attention particulière à ces populations : immigrants récents (depuis moins de 5 ans), usage de drogues ou abus d'alcool, sans domicile, hébergé dans une structure, sans travail, statut de soignant, âge  $\geq$  15 ans, avoir été vacciné par le BCG, hospitalisation récente, faible perception du risque, crainte des effets indésirables, des prises de sang, interactions médicamenteuses,

effets indésirables, distance vers le centre de soins ou nombre de bus à utiliser pour s'y rendre. Une amélioration de l'observance pourrait être obtenue par une prescription immédiate à la lecture du test ; des incitatifs monétaires chez des usagers de drogues ; par des groupes de discussions entre pairs ou un accompagnement à l'observance ; un accompagnement infirmier des sans domicile ; une approche compatible avec la culture des immigrants ; une éducation à la santé des prisonniers ; des moyens innovants (télé-observance) ; des traitements mieux supportés et plus courts.

**Améliorer l'impact d'un traitement complet sur l'incidence de la TM chez les positifs traités.** Le régime thérapeutique le plus efficace est aussi le moins applicable (isoniazide sur 12 mois). Un traitement plus efficace améliorerait le nombre de sujets à traiter complètement pour éviter 1 cas de TM.

**Réduire les toxicités des traitements de l'ITL.** Une amélioration des toxicités involontaires des traitements passerait par une non-prescription en cas de risque de toxicité majoré ou d'interactions préjudiciables ; une information complète, accessible et répétée sur la détection et la conduite à tenir en cas d'effet indésirable ; une application exacte du régime thérapeutique ; une surveillance biologique de la tolérance hépatique.

**Réduire les coûts des dépistages.** Outre les mesures d'optimisation ci-dessus, on peut évoquer une diminution du prix des immunodiagnostic (harmoniser le tarif des IGRA facturés aux CLAT et à la médecine du travail au taux de remboursement dans les autres indications ; veiller au tarif des nouvelles IDR utilisant dans l'avenir les antigènes des IGRA actuels).

**Actions transversales.** Poursuivre la formation des acteurs de la filière de dépistage. Accroître les collaborations transversales intervenant à plusieurs titres sur les mêmes groupes dépistés (prisonniers et usagers de drogues ; réfugiés et habitat).

### **Analyses de l'ECDC.**

Bien que l'on en connaisse pas l'impact précis des traitements des ITL sur l'incidence de la TM, l'ECDC présume qu'une décroissance d'incidence de 4% par an telle qu'observée aux Pays-Bas serait liée à cette stratégie(8). En Europe, en-dehors du groupe à risque des sujets contact, la décroissance la plus rapide d'incidence serait obtenue par le traitement des ITL dans les groupes des sans domicile et les usagers de drogues, ensuite dans les groupes des prisonniers et des migrants de pays de forte incidence ; en combinant l'effet sur ces populations, l'incidence de la TM pourrait être minorée de 15% à 45% et le taux d'élimination <1/1 000 000 atteint de 50 ans(8). Aux Pays-Bas, selon les proportions actuelles des groupes à risque, le dépistage et traitement des ITL chez les migrants réduirait l'incidence globale de la TM à l'horizon de 20 ans d'environ 18%, chez les prisonniers de 12% et chez les usagers de drogues de 13%(8).

L'ECDC a de plus calculé les « ICER » (ratio d'incrémenter coût/efficacité) et les coûts « sociétaux » sont extrapolés des rapports de l'ECDC(9). Pour l'Europe, il est assumé à 2 x le produit intérieur brut par tête(8) soit en France environ 80 000 US\$ d'après la banque mondiale en 2017 (<https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>). Dans un pays aux coûts proches de ceux de la France, les ICER conférés en termes de coûts directs par la stratégie de dépistage ont été < 50 000 € chez les migrants et les prisonniers et certains usagers de drogues, et < 100 000 € en incluant les coûts sociétaux(9). Chez des soignants, l'ICER est trop élevé dans toutes les hypothèses, au-dessus du consentement à payer de 2 PIB/habitant(9). Chez les sujets contact, l'ICER est toujours favorable, au-dessous du consentement à payer(9). Les sujets immunodéprimés ne constituent pas un groupe homogène en termes de prévalence d'ITL ; l'ICER dépend de la prévalence de l'ITL dans le sous-groupe, seuls les sujets à plus grand risque ont un ICER favorable(9).

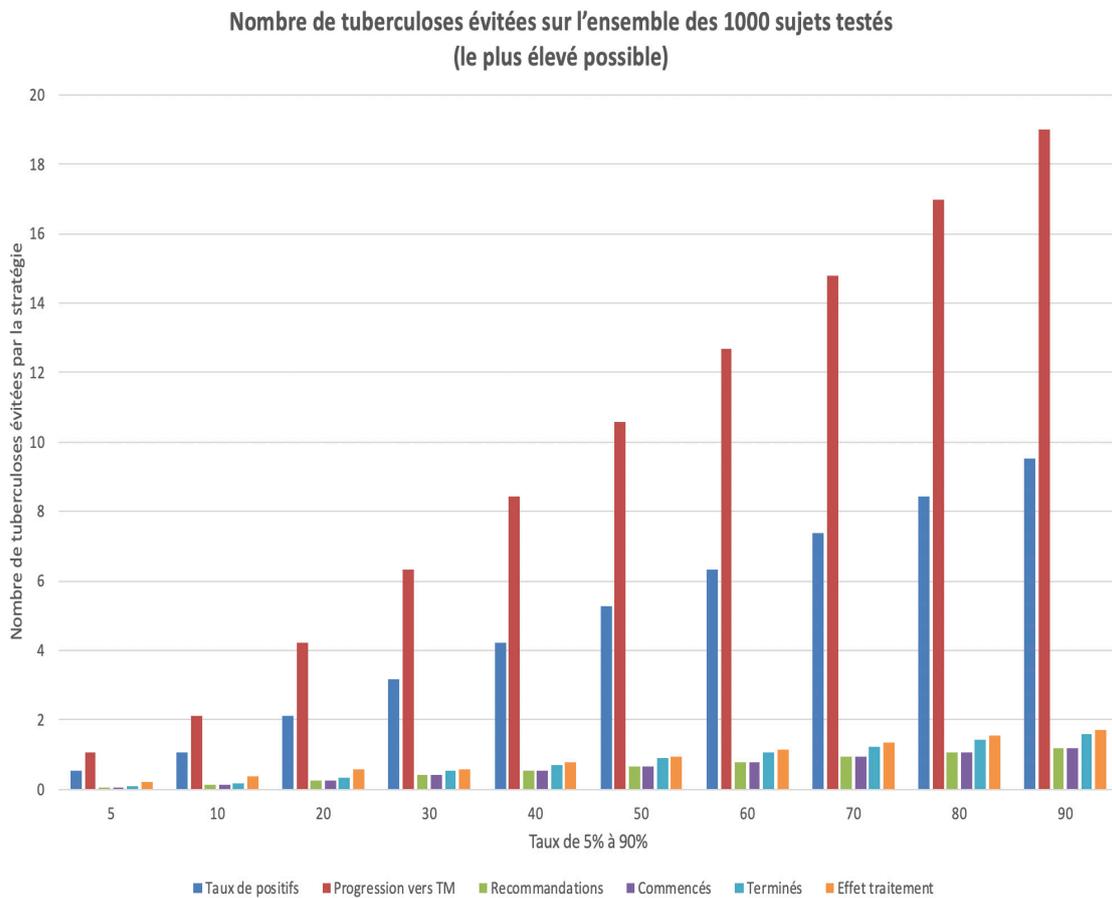
En Europe, le dépistage et traitement des ITL est présumé « coût-efficace » chez les sujets en contact étroit, chez les immunodéprimés seulement migrants, les migrants de pays de haute endémie, les prisonniers et les usagers de drogues(10).

Pour l'OMS, relèvent d'un dépistage des ITL les patients atteints du VIH, les sujets contact enfants et adultes, les patients relevant d'un traitement anti-TNF, les dialysés rénaux\*, les sujets

avant greffe de moelle osseuse\* ou atteints de silicose\* ; peuvent être pris en considération les soignants, prisonniers\*, immigrants, sans domicile\* ou usagers de drogues\*. Ne seraient pas dépistés les sujets diabétiques\*, alcooliques\* ou tabagiques\* ou dénutris\* qui n'entreraient pas dans la recommandation précédente(11). Les données sont insuffisantes en France pour calculer des rendements et des coûts chez les sujets\*.

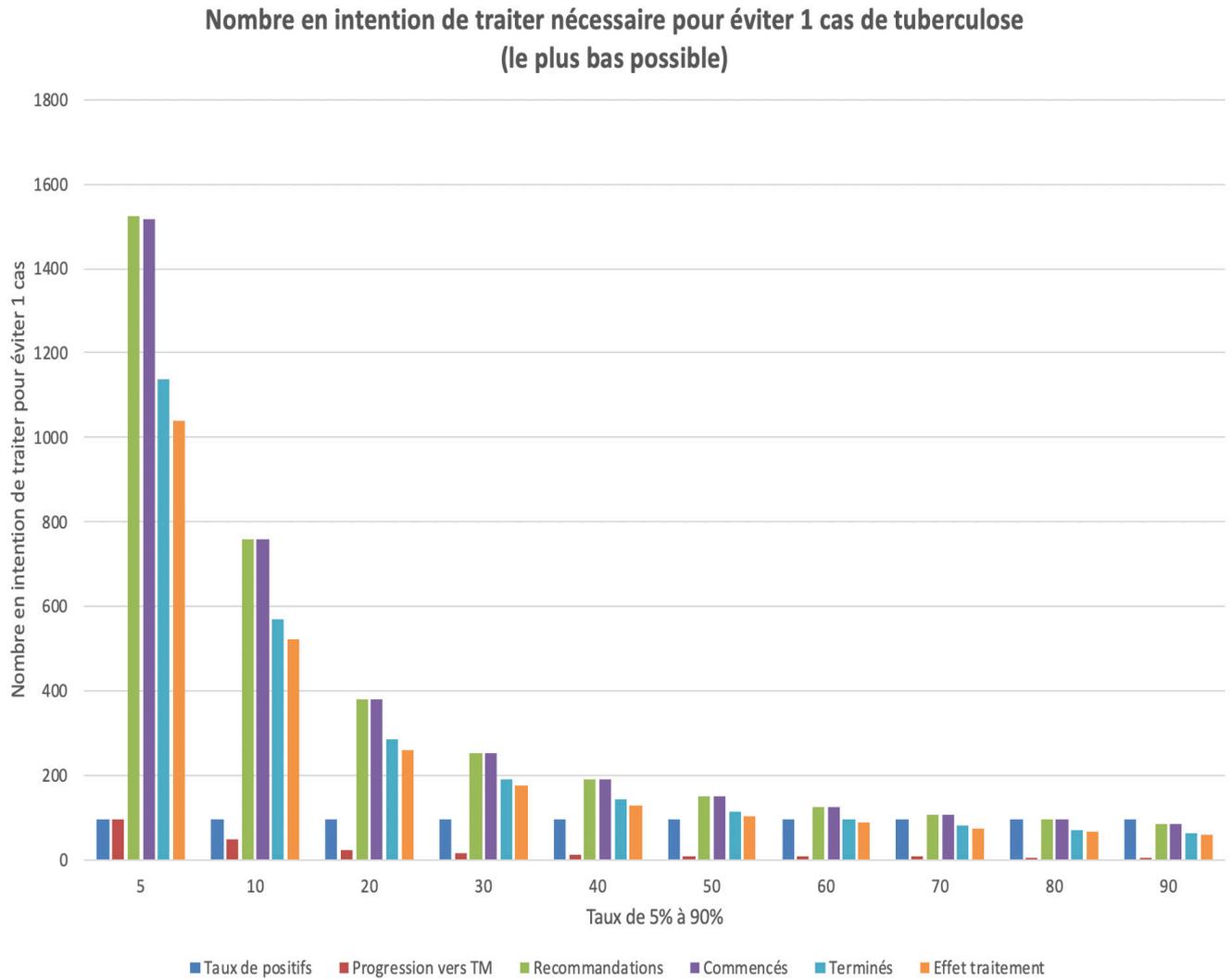
La Figure suivante teste l'apport indépendant respectif des diverses variables dans l'efficience de la stratégie. Elle illustre les variations du nombre de TM évitées par la stratégie, en fonction de la prévalence des tests positifs dans le groupe cible, de la valeur pronostique du test, du taux de recommandations de traitement chez les positifs, du taux de traitements commencés ou terminés et de l'efficacité du traitement s'étendant de 5% à 90%.

**Les deux variables les plus influentes sont d'abord la valeur pronostique du test puis la prévalence des tests positifs.**



La Figure suivante teste l'apport indépendant respectif des étapes de la filière de prise en charge des ITL. Elle illustre les variations du nombre en intention de traiter nécessaire pour éviter 1 cas de TM, en fonction de la prévalence des tests positifs dans le groupe cible, de la valeur pronostique du test, du taux de recommandations de traitement chez les positifs, du taux de traitements commencés ou terminés et de l'efficacité du traitement s'étendant de 5% à 90%.

**Ce n'est qu'en atteignant des proportions d'au moins 80% de traitements recommandés – acceptés – terminés que la filière diminue à moins de 100 le nombre nécessaire en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose.**



**ANNEXE 4 : Liste des références ayant servi de source pour l'élaboration du tableau 3 (page 18) - Taux de progression vers la TM en cas de test positif ou négatif selon les populations**

1. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis.* 1962;85:490-510
2. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc.* 1970;26:28-106
3. Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick DM, FitzGerald JM. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: A large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:1014-1020
4. Bakir M, Millington KA, Soysal A, Deeks JJ, Efee S, Aslan Y, et al. Prognostic value of a t-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med.* 2008;149:777-787
5. Hill PC, Jackson-Sillah DJ, Fox A, Brookes RH, de Jong BC, Lugos MD, et al. Incidence of tuberculosis and the predictive value of elispot and Mantoux tests in gambian case contacts. *PLoS One.* 2008;3:e1379
6. Cailleaux-Cezar M, de AMD, Xavier GM, de Salles CL, de Mello FC, Ruffino-Netto A, et al. Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:190-195
7. Lew WJ, Jung YJ, Song JW, Jang YM, Kim HJ, Oh YM, et al. Combined use of Quantiferon-tb gold assay and chest computed tomography in a tuberculosis outbreak. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:633-639
8. Higuchi K, Kondo S, Wada M, Hayashi S, Ootsuka G, Sakamoto N, et al. Contact investigation in a primary school using a whole blood interferon-gamma assay. *J Infect.* 2009;58:352-357
9. Lienhardt C, Fielding K, Hane AA, Niang A, Ndao CT, Karam F, et al. Evaluation of the prognostic value of ifn-gamma release assay and tuberculin skin test in household contacts of infectious tuberculosis cases in Senegal. *PLoS One.* 2010;5:e10508
10. Altet N, Dominguez J, Souza-Galvao ML, Jimenez-Fuentes MA, Mila C, Solsona J, et al. Predicting the development of tuberculosis with the tuberculin skin test and Quantiferon testing. *Annals of the American Thoracic Society.* 2015;12:680-688
11. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- $\gamma$  release assay for developing active tuberculosis: An update. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:88-95
12. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol.* 1974;99:131-138
13. Leung CC, Yew WW, Chang KC, Tam CM, Chan CK, Law WS, et al. Risk of active tuberculosis among schoolchildren in Hong Kong. *Archiv Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:247-251
14. Mahomed H, Hawkrigde T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, et al. The tuberculin skin test versus Quantiferon TB gold in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One.* 2011;6:e17984 (17981-17987)
15. Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al. Prognostic value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting the development

of active tuberculosis (UK predict TB): A prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1077-1087

16. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: A meta-analysis. *Chest.* 2012;142:63-75

17. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT. Identification of tuberculous infected. Dual tests and density of reaction. *Am Rev Respir Dis.* 1973;108:1334-1339

18. Kik SV, Franken WP, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, Arend SM, et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur Respir J.* 2010;35:1346-1353

19. Zenner D, Loutet MG, Harris R, Wilson S, Ormerod LP. Evaluating 17 years of latent tuberculosis infection screening in north-west england: A retrospective cohort study of reactivation. *Eur Respir J.* 2017;50

20. Harstad I, Winje BA, Heldal E, Oftung F, Jacobsen GW. Predictive values of Quantiferon-tb gold testing in screening for tuberculosis disease in asylum seekers. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:1209-1211

21. Leung CC, Yam WC, Yew WW, Ho PL, Tam CM, Law WS, et al. T-spot.Tb outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:834-840

22. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989;320:545-550

23. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in hiv-infected persons. A prospective cohort study. The gruppo italiano di studio tubercolosi e aids (gista). *Jama.* 1995;274:143-148

24. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-case western reserve university research collaboration. *N Engl J Med.* 1997;337:801-808

25. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum.* 2008;59:800-806

26. Agoglia L, Balbi E, Halpern M, Roma J, Carius L, Martinho JM, et al. Tuberculosis in liver transplant recipients: Prophylaxis in an endemic area. *Transplant Proc.* 2011;43:199-202

27. Jafri SM, Singal AG, Kaul D, Fontana RJ. Detection and management of latent tuberculosis in liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2011;17:306-314

28. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A tbnet study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1168-1176

29. Lee EH, Kang YA, Leem AY, Park MS, Kim YS, Kim SK, et al. Active tuberculosis incidence and characteristics in patients treated with tumor necrosis factor antagonists according to latent tuberculosis infection. *Scientific reports.* 2017;7:6473

30. Doherty TM, Demissie A, Olobo J, Wolday D, Britton S, Egualé T, et al. 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
31. Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, Sekiya Y, Uchimura K. Use of the Quantiferon-TB Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:819-827
32. Hauestrete E, Malbruny B, Salaün M, Zalcmán G, Berge tE. Intérêt prédictif du Quantiferon gold in tube (qft) dans les enquêtes autour d'un cas de tuberculose pulmonaire dans une région à faible incidence de tuberculose. *Rev Mal Resp.* 2011;28
33. Luabeya KK, Tameris MD, Geldenhuys HD, Mulenga H, Van Schalkwyk A, Hughes EJ, et al. Risk of disease after isoniazid preventive therapy for *Mycobacterium tuberculosis* exposure in young hiv-uninfected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:1218-1222
34. Zellweger JP, Sotgiu G, Block M, Dore S, Altet N, Blunschi R, et al. Risk assessment of tuberculosis in contacts by IFN-gamma release assays. A tuberculosis network european trials group study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:1176-1184
35. Ringshausen FC, Nienhaus A, Schablon A, Schlosser S, Schultze-Werninghaus G, Rohde G. Predictors of persistently positive *Mycobacterium-tuberculosis*-specific interferon-gamma responses in the serial testing of health care workers. *BMC Infect Dis.* 2010;10:220
36. Andrews JR, Nemes E, Tameris M, Landry BS, Mahomed H, McClain JB, et al. Serial Quantiferon testing and tuberculosis disease risk among young children: An observational cohort study. *The Lancet. Respiratory medicine.* 2017;5:282-290
37. Blount RJ, Tran MC, Everett CK, Cattamanchi A, Metcalfe JZ, Connor D, et al. Tuberculosis progression rates in u.S. Immigrants following screening with interferon-gamma release assays. *BMC Public Health.* 2016;16:875
38. Mulder C, van Deutekom H, Huisman EM, Toumanian S, Koster BF, Meijer-Veldman W, et al. Role of Quantiferon-tb gold in-tube in screening new immigrants for tuberculosis infection. *Eur Respir J.* 2012
39. Aichelburg MC, Rieger A, Breitenecker F, Pfistershammer K, Tittes J, Eltz S, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in hiv-1-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2009;48:954-962
40. Martin J, Walsh C, Gibbs A, McDonnell T, Fearon U, Keane J, et al. Comparison of interferon {gamma} release assays and conventional screening tests before tumour necrosis factor {alpha} blockade in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:181-185
41. Qumseya BJ, Ananthakrishnan AN, Skaros S, Bonner M, Issa M, Zadornova Y, et al. Quantiferon tb gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:77-83
42. Pullar ND, Steinum H, Bruun JN, Dyrhol-Riise AM. Hiv patients with latent tuberculosis living in a low-endemic country do not develop active disease during a 2 year follow-up; a norwegian prospective multicenter study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:667
43. Bourgarit A, Baron G, Breton G, Tattevin P, Katlama C, Allavena C, et al. Latent tuberculosis infection screening and 2-year outcome in antiretroviral-naïve hiv-infected patients in a low-prevalence country. *Annals of the American Thoracic Society.* 2015;12:1138-1145

44. Kim SH, Lee SO, Park IA, Kim SM, Park SJ, Yun SC, et al. Isoniazid treatment to prevent tb in kidney and pancreas transplant recipients based on an interferon-gamma-releasing assay: An exploratory randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1567-1572
45. Kang J, Jeong DH, Han M, Yang SK, Byeon JS, Ye BD, et al. Incidence of active tuberculosis within one year after tumor necrosis factor inhibitor treatment according to latent tuberculosis infection status in patients with inflammatory bowel disease. *J Korean Med Sci.* 2018;33:e292
46. Jung SM, Ju JH, Park MS, Kwok SK, Park KS, Kim HY, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with anti-tumor necrosis factor therapy: A nationwide study in South Korea, a country with an intermediate tuberculosis burden. *International journal of rheumatic diseases.* 2015;18:323-330
47. Shu CC, Hsu CL, Wei YF, Lee CY, Liou HH, Wu VC, et al. Risk of tuberculosis among patients on dialysis: The predictive value of serial interferon-gamma release assay. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3813
48. Christopoulos AI, Diamantopoulos AA, Dimopoulos PA, Goumenos DS, Barbalias GA. Risk factors for tuberculosis in dialysis patients: A prospective multi-center clinical trial. *BMC Nephrol.* 2009;10:36
49. Nemes E, Rozot V, Geldenhuys H, Bilek N, Mabwe S, Abrahams D, et al. Optimization and interpretation of serial Quantiferon testing to measure acquisition of mycobacterium tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:638-648
50. Winje BA, White R, Syre H, Skutlaberg DH, Oftung F, Mengshoel AT, et al. Stratification by interferon-gamma release assay level predicts risk of incident TB. *Thorax.* 2018
51. Grinsdale JA, Islam S, Tran OC, Ho CS, Kawamura LM, Higashi JM. Interferon-gamma release assays and pediatric public health tuberculosis screening: The San Francisco program experience 2005 to 2008. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5:122-130

**ANNEXE 5 – Liste des références ayant servi à déterminer les taux d’observance des traitements et la cascade de prise en charge thérapeutique des ITL.**

1. Fiske CT, Yan FX, Hirsch-Moverman Y, Sterling TR, Reichler MR, Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium Task Order T. Risk factors for treatment default in close contacts with latent tuberculous infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 421-427.
2. Zellweger JP, Sotgiu G, Block M, Dore S, Altet N, Blunski R, Bogyi M, Bothamley G, Bothe C, Codecasa L, Costa PA, Dominguez J, Duarte R, Floe A, Fresard I, Garcia-Garcia JM, Goletti M, Halm P, Hellwig D, Henninger E, Heykes-Uden H, Horn L, Kruczak K, Latorre I, Pache V, Rath H, Ringshausen FC, Seminario Ruiz A, Solovic I, de Souza-Galvão ML, Widmer U, Witte P, Lange B, TBNET. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN-gamma Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1176-1184.
3. 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: 2033-2038.
4. Anibarro L, Casas S, Paz-Esquete J, Gonzalez L, Pena A, Guerra MR, Sande D, Calvino L, Santin M. Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 701-707.
5. Tortajada C, Martinez-Lacasa J, Sanchez F, Jimenez-Fuentes A, De Souza ML, Garcia JF, Martinez JA, Cayla JA, Tuberculosis Prevention Working G. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus? *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 276-281.
6. Machado A, Jr., Finkmoore B, Emodi K, Takenami I, Barbosa T, Tavares M, Reis MG, Arruda S, Riley LW. Risk factors for failure to complete a course of latent tuberculosis infection treatment in Salvador, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 719-725.
7. Codecasa LR, Besozzi G. Acceptance of isoniazid preventive treatment by close contacts of tuberculosis cases: a 692-subject Italian study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 208-212.
8. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Barnes GL, Faulhaber JC, Coberly JS, Moore RD, Chaisson RE. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 922-926.
9. del Castillo Otero D, Penafiel Colas M, Alvarez Gutierrez F, Soto Campos JG, Calderon Osuna E, Toral Marin J, Sanchez Gomez J. Investigation of tuberculosis contacts in a nonhospital pneumology practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 790-795.
10. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1235-1254.
11. Jablonka A, Dopfer C, Happel C, Sogkas G, Ernst D, Atschekzei F, Hirsch S, Schall A, Jirno A, Solbach P, Schmidt RE, Behrens GMN, Wetzke M. Tuberculosis Specific Interferon-Gamma Production in a Current Refugee Cohort in Western Europe. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15.
12. Blount RJ, Tran MC, Everett CK, Cattamanchi A, Metcalfe JZ, Connor D, Miller CR, Grinsdale J, Higashi J, Nahid P. Tuberculosis progression rates in U.S. Immigrants following screening with interferon-gamma release assays. *BMC Public Health* 2016; 16: 875.
13. Zenner D, Loutet MG, Harris R, Wilson S, Ormerod LP. Evaluating 17 years of latent tuberculosis infection screening in north-west England: a retrospective cohort study of reactivation. *Eur Respir J* 2017; 50.

14. Pavlopoulou ID, Tanaka M, Dikalioti S, Samoli E, Nisianakis P, Boleti OD, Tsoumakas K. Clinical and laboratory evaluation of new immigrant and refugee children arriving in Greece. *BMC Pediatr* 2017; 17: 132.
15. Bennet R, Eriksson M. Tuberculosis infection and disease in the 2015 cohort of unaccompanied minors seeking asylum in Northern Stockholm, Sweden. *Infectious diseases* 2017; 49: 501-506.
16. Mulder C, van Deutekom H, Huisman EM, Toumanian S, Koster BF, Meijer-Veldman W, van Loenhout-Rooyackers JH, Appel M, Arend SM, Borgdorff MW, van Leth F. Role of Quantiferon-TB Gold In-Tube in screening new immigrants for tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2012.
17. Levesque JF, Dongier P, Brassard P, Allard R. Acceptance of screening and completion of treatment for latent tuberculosis infection among refugee claimants in Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 711-717.
18. Jimenez-Fuentes MA, de Souza-Galvao ML, Mila Auge C, Solsona Peiro J, Altet-Gomez MN. Rifampicin plus isoniazid for the prevention of tuberculosis in an immigrant population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 326-332.
19. Lardizabal A, Passannante M, Kojakali F, Hayden C, Reichman LB. Enhancement of treatment completion for latent tuberculosis infection with 4 months of rifampin. *Chest* 2006; 130: 1712-1717.
20. Adams LV, Mahlalela N, Talbot EA, Pasipamire M, Ginindza S, Calnan M, Haumba S. High completion rates of isoniazid preventive therapy among persons living with HIV in Swaziland. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017; 21: 1127-1132.
21. Maharaj B, Gengiah TN, Yende-Zuma N, Gengiah S, Naidoo A, Naidoo K. Implementing isoniazid preventive therapy in a tuberculosis treatment-experienced cohort on ART. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017; 21: 537-543.
22. Antonucci G, Girardi E, Raviglione M, Vanacore P, Angarano G, Chirianni A, Pagano G, Suter F, Lauria FN, Ippolito G. Guidelines of tuberculosis preventive therapy for HIV-infected persons: a prospective, multicentre study. GISTA (Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS). *Eur Respir J* 2001; 18: 369-375.
23. Chaisson RE, Barnes GL, Hackman J, Watkinson L, Kimbrough L, Metha S, Cavalcante S, Moore RD. A randomized, controlled trial of interventions to improve adherence to isoniazid therapy to prevent tuberculosis in injection drug users. *Am J Med* 2001; 110: 610-615.
24. Golub JE, Astemborski J, Ahmed M, Cronin W, Mehta SH, Kirk GD, Vlahov D, Chaisson RE. Long-term effectiveness of diagnosing and treating latent tuberculosis infection in a cohort of HIV-infected and at-risk injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49: 532-537.
25. Lorvick J, Thompson S, Edlin BR, Kral AH, Lifson AR, Watters JK. Incentives and accessibility: a pilot study to promote adherence to TB prophylaxis in a high-risk community. *J Urban Health* 1999; 76: 461-467.
26. Martinez Alfaro E, Solera J, Serna E, Cuenca D, Castillejos ML, Espinosa A, Saez L. [Compliance, tolerance and effectiveness of a short chemoprophylaxis regimen for the treatment of tuberculosis]. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 401-404.
27. Geijo MP, Herranz CR, Vano D, Garcia AJ, Garcia M, Dimas JF. [Short-course isoniazid and rifampin compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a randomized clinical trial]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 300-304.
28. White MC, Tulskey JP, Goldenson J, Portillo CJ, Kawamura M, Menendez E. Randomized controlled trial of interventions to improve follow-up for latent tuberculosis infection after release from jail. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1044-1050.
29. Alcabes P, Vossen P, Cohen R, Braslow C, Michaels D, Zoloth S. Compliance with isoniazid prophylaxis in jail. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1194-1197.

30. Cruz CA, Caughey AB, Jasmer R. Postpartum follow-up of a positive purified protein derivative (PPD) among an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1455-1457.
31. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, Nachman S, Oliveira R, Moro RN, Shang N, Goldberg SV, Sterling TR, for the International Maternal P, Adolescents ACTG, the Tuberculosis Trials C. Treatment for Preventing Tuberculosis in Children and Adolescents: A Randomized Clinical Trial of a 3-Month, 12-Dose Regimen of a Combination of Rifapentine and Isoniazid. *JAMA pediatrics* 2015.
32. Minodier P, Lamarre V, Carle ME, Blais D, Ovetchkine P, Tapiero B. Evaluation of a school-based program for diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in immigrant children. *J Infect Public Health* 2010; 3: 67-75.
33. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, Gourgiotis D, Tsolia MN. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 715-722.
34. Coly A, Morisky D. Predicting completion of treatment among foreign-born adolescents treated for latent tuberculosis infection in Los Angeles. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 703-710.
35. Taylor EM, Painter J, Posey DL, Zhou W, Shetty S. Latent Tuberculosis Infection Among Immigrant and Refugee Children Arriving in the United States: 2010. *J Immigr Minor Health* 2016; 18: 966-970.
36. Young J, Edick T, Klee D, O'Connor ME. Successful treatment of pediatric latent tuberculosis infection in a community health center clinic. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: e147-151.
37. Amlabu V, Mulligan C, Jele N, Evans A, Gray D, Zar HJ, McIlleron H, Smith P. Isoniazid/acetylisoniazid urine concentrations: markers of adherence to isoniazid preventive therapy in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 528-530.
38. Luabeya KK, Tameris MD, Geldenhuys HD, Mulenga H, Van Schalkwyk A, Hughes EJ, Toefey A, Scriba TJ, Hussey G, Mahomed H, McShane H, Landry B, Hanekom WA, Hatherill M. Risk of Disease After Isoniazid Preventive Therapy for Mycobacterium tuberculosis Exposure in Young HIV-uninfected Children. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1218-1222.
39. Huerga H, Sanchez-Padilla E, Melikyan N, Atshemyan H, Hayrapetyan A, Ulumyan A, Bastard M, Khachatryan N, Hewison C, Varaine F, Bonnet M. High prevalence of infection and low incidence of disease in child contacts of patients with drug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *Arch Dis Child* 2018.
40. Schein YL, Madebo T, Andersen HE, Arnesen TM, Dyrhol-Riise AM, Tveiten H, White RA, Winje BA. Treatment completion for latent tuberculosis infection in Norway: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2018; 18: 587.
41. Macaraig MM, Jalees M, Lam C, Burzynski J. Improved treatment completion with shorter treatment regimens for latent tuberculous infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22: 1344-1349.
42. 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.
43. Diaz A, Diez M, Bleda MJ, Aldamiz M, Camafort M, Camino X, Cepeda C, Costa A, Ferrero O, Geijo P, Iribarren JA, Moreno S, Moreno ME, Labarga P, Pinilla J, Portu J, Pulido F, Rosa C, Santamaria JM, Telenti M, Trapiella L, Trastoy M, Viciano P. Eligibility for and outcome of treatment of latent tuberculosis infection in a cohort of HIV-infected people in Spain. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 267.
44. Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 445-449.

45. Cain KP, Garman KN, Laserson KF, Ferrousier-Davis OP, Miranda AG, Wells CD, Haley CA. Moving Toward TB Elimination: Implementation of Statewide Targeted Tuberculin Testing in Tennessee. *Am J Respir Crit Care Med* 2012.
46. Shieh FK, Snyder G, Horsburgh CR, Bernardo J, Murphy C, Saukkonen JJ. Predicting non-completion of treatment for latent tuberculous infection: a prospective survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 717-721.
47. Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, Menzies D. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 551-559.
48. Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, Cronin WA, Doherty MC, Federline L, Bur S, Walsh T, Karney W, Milman J, Baruch N, Adalakun A, Dorman SE. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1863-1870.
49. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Cayla JA, Martinson NA, Wright A, Chen MP, Moro RN, Scott NA, Arevalo B, Miro JM, Villarino ME, Weiner M, Borisov AS, Team TBTCiS. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2017.
50. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1269-1278.
51. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR, Jr., Chaisson RE. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 2155-2166.
52. Horsburgh CR, Jr., Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch-Moverman Y, Hughes S, Shrestha-Kuwahara R, Sterling TR, Wall K, Weinfurter P, Tuberculosis Epidemiologic Studies C. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest* 2010; 137: 401-409.

## ANNEXE 6 – Liste des abréviations et des sigles

ARS : Agence régionale de santé

BK : Bacille de Koch

BCG : Bacille Calmette et Guérin

CDC : Center for disease control et prevention (USA)

CLAT: Centre de lutte antituberculeuse

Clin : Comité de lutte contre les infections nosocomiales

CME : Commission médicale d'établissement

CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie pour les travailleurs salariés

CNR-MyrMA : Centre national de référence des Mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux

DGS : Direction générale de la santé

DO : Déclaration obligatoire (maladie à)

DOT : Directly observed treatment (observation directe pendant le traitement)

ECDL : European Centre for Disease Prevention and Control (UE)

GERES : Groupe d'étude sur les risques d'exposition des soignants

HAS : Haute autorité de santé

HCSP : Haut Conseil de la santé publique

ICER : (incremental cost-effectiveness ratio) rapport d'incrémentation ou rapport coût / efficacité différentiel

IDR : Intradermo réaction à la tuberculine

IGRA : Interferon gamma release essay (cf. test de détection d'interféron gamma)

IC : Intervalle de confiance

ITL : Infection tuberculeuse latente

MDR : tuberculose multirésistante (multi drug resistance)

NICE : National institute for health and care excellence

NNT : Nombre de sujets nécessaires à dépister et à traiter

OFII : Office Français de l'Immigration et de l'Intégration

OMS : Organisation mondiale de la santé

PACA : Région Provence-Alpes- Côte d'azur

PMI : Protection maternelle et infantile

PVIH : personnes vivant avec le VIH

QFT : Quantiferon -TB

QFT-GIT : Quantiferon-TB Gold in Tube

RAP : Rapport d'activité et de performance

SC : sujet contact

SpFrance : Santé publique France

TDIG : test de détection d'interféron gamma

TM : Tuberculose maladie

UE : Union européenne

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive