Haut Conseil de la Santé Publique

# Actualisation de l'avis « détection, prise en charge et surveillance des Infections tuberculeuses latentes (ITL) »

**Argumentaire**

*Documents*

Mai 2026

Haut Conseil de la Santé Publique

# Actualisation de l'avis « détection, prise en charge et surveillance des Infections tuberculeuses latentes (ITL) »

Haut Conseil de la Santé Publique

## Préface

Les recommandations relatives à l'actualisation de l'avis « détection, la prise en charge et la surveillance des Infections tuberculeuses latentes (ITL) du Haut Conseil de la santé publique s'appuient sur les dernières données épidémiologiques internationales, celles de la littérature internationale disponibles ainsi que sur un consensus d'experts.

Elles ont été rédigées par un groupe d'experts pluridisciplinaire issus de(s) du Haut Conseil de la santé publique et de personnalités extérieures.

Ces recommandations ont été établies par le HCSP à la date du 28 mai 2026 et peuvent ne pas avoir pris en compte les évolutions récentes de risques sanitaires et environnementaux et l'émergence de nouvelles maladies infectieuses à la date de leur publication.

Haut Conseil de la Santé Publique

## Table des matières


1. Définitions ..... 9
1.1 Définitions de l'infection tuberculeuse ..... 9
1.2 Définition de la tuberculose maladie ..... 9
1.3 Définitions de l'ITL ..... 9
1.4 Comment éliminer une tuberculose pour confirmer que l'infection est latente. ..... 9
2. L'intérêt de l'ITL dans la stratégie d'amont de la LAT et en fonction du programme End TB. ..... 10
3. L'histoire de la maladie, de l'inhalation à la tuberculose et à ses suites. ..... 11
3.1 Histoire naturelle de l'infection tuberculeuse, données classiques. ..... 11
3.2 Les nouveautés depuis 2019 dans la compréhension de l'ITL et de son pronostic. ..... 13
3.2.1 L'immunité innée ..... 13
3.2.2 L'épigénétique de l'infection tuberculeuse est mieux connue. ..... 14
3.2.3 Les « réfractaires » à la positivation des ID. ..... 14
4. Epidémiologie et surveillance des infections tuberculeuses latentes (ITL) ..... 14
4.1 Le contexte : rappels sur l'épidémiologie de la maladie tuberculeuse (TM) ..... 14
4.1.1 En Europe et dans le monde ..... 14
4.1.2 En France ..... 15
4.2 Infection tuberculeuse latente (ITL) : données de prévalence ..... 15
4.2.1 Résumé ..... 15
4.2.2 Prévalence de l'ITL dans le monde et en Europe ..... 16
4.2.3 En France ..... 17
4.3 Recommandations existantes ..... 20
4.3.1 En Europe ..... 20
4.3.2 En France ..... 20
4.4 Systèmes de surveillance ..... 21
4.4.1 Systèmes de surveillance en Europe ..... 22
4.4.2 Surveillance en France ..... 23
5. Les tests de dépistage de l'ITL ..... 31
5.1 Intérêt des tests de dépistage de l'ITL ..... 31
5.2 Nature des immunodiagnostics de l'ITL ..... 32
5.2.1 L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test de Mantoux : ..... 32
5.2.2 Les tests IGRA (Interferon Gamma Release Assays) ..... 33
5.3 Tests de dépistage de l'ITL. L'intérêt potentiel de « nouveaux tests » ..... 37
5.4 Performances intrinsèques des immunodiagnostics (ID), y compris les réfractaires à la positivation des immunodiagnostics ..... 38
5.4.1 Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN). ..... 38
5.4.2 Dans le cadre de la tuberculose maladie de l'enfant. Études publiées depuis 1999 ..... 39
5.4.3 Reproductibilité longitudinale des tests IGRA ..... 40
5.4.4 Les fluctuations des IDR à la tuberculine ..... 40
5.4.5 Infection récente ou ancienne ? ..... 41
5.4.6 Chez les femmes enceintes ..... 41
5.4.7 La notion de sujets réfractaires à la positivation des immunodiagnostics ..... 41
5.5 Valeur pronostique des immunodiagnostics (IDR à la tuberculine et tests de détection de l'interféron gamma). 42
5.5.1 Valeur pronostique positive (le taux de progression vers la tuberculose maladie chez un sujet à immunodiagnostic positif). ..... 42
5.5.2 La valeur pronostique négative d'un immunodiagnostic ..... 47
6. Groupes cibles et algorithmes de dépistage ..... 48
6.1 Considérations générales sociales, économiques et éthiques : les personnes en situation de vulnérabilité. 48
6.1.1 Les diverses populations à risque ..... 48
6.1.2 La vulnérabilité ..... 48

6.1.3 Les populations plus affectées par la tuberculose ou l'ITL. 49
6.1.4 Considérations économiques. 50
6.1.5 Objectifs globaux de l'OMS sur la tuberculose[44]. 50
6.1.6 Organisation du dépistage ciblé. 50
6.2 Les sujets contact, cas général. 53
6.2.1 Les sujets contact, le groupe à risque. 53
6.2.2 Analyse de rendements. 53
6.2.3 Algorithme de dépistage. 54
6.3 Les enfants et adolescents 55
6.3.1 Généralités. 55
6.3.2 Recommandations existantes 55
6.3.3 Comparaison médico-économique des stratégies de dépistage chez l'enfant 56
6.3.4 Analyse de rendement. 56
6.3.5 Algorithme de dépistage. 57
6.4 Les personnes migrantes. 58
6.4.1 Dépistage ciblé. 58
6.4.2 Dépistage opportuniste. 62
6.5 Les voyageurs et expatriés 63
6.5.1 Contexte et ampleur du sujet 63
6.5.2 Analyse épidémiologique 64
6.5.3 Recommandations des autres pays de faible incidence 67
6.6 Les professionnels du secteur médico-social et du social. 68
6.6.1 Argumentaire. 68
6.6.2 Recommandations existantes 69
6.6.3 Situations pratiques et algorithme de dépistage. 71
6.7 Les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). 73
6.7.1 Prévalence de l'infection latente 73
6.7.2 La tuberculose chez les PVVIH est plus fréquemment grave et de traitement difficile. 73
6.7.3 Le traitement préventif chez les PVVIH fonctionne. 73
6.7.4 Les tests de détection de l'ITL discriminent les personnes à risque de tuberculose. 73
6.7.5 Les limites des tests de détection de l'infection latente chez les PVVIH 73
6.7.6 Analyse de rendement et médico-économique. 74
6.7.7 Recommandations existantes 75
6.8 Les personnes avant le début d'un traitement immunosuppresseur 76
6.8.1 Anti-TNF α 76
6.8.2 Anti-JAK 77
6.8.3 Autres immunosuppresseurs 77
6.9 Les personnes avant/après transplantation d'organe solide 77
6.9.1 Origine des TM chez ces personnes. 77
6.9.2 La tuberculose chez la personne transplantée est plus fréquente qu'en population générale. 77
6.9.3 La tuberculose chez la personne transplantée est plus grave et difficile à traiter 78
6.9.4 Les ID avant la transplantation ont une discrimination incertaine du risque de TM. 78
6.9.5 Le traitement préventif est efficace 78
6.9.6 La stratégie de dépistage de l'infection tuberculeuse latente est coût efficace si la filière est organisée, mais le nombre à dépister pour éviter 1 TM est très élevé 78
6.9.7 Le dépistage de l'ITL avant la transplantation est insuffisamment réalisé. 79
6.10 Les personnes atteintes d'une insuffisance rénale chronique 80
6.10.1 La tuberculose chez la personne insuffisante rénale chronique est plus fréquente qu'en population générale 80
6.10.2 La fréquence accrue de la tuberculose est le fait d'une réactivation de l'ITL 80
6.10.3 La tuberculose chez la personne insuffisante rénale chronique est plus grave et plus difficile à traiter 81
6.10.4 La prévalence de l'ITL est variable selon des facteurs de risque 81
6.10.5 Les tests de détection discriminent bien le risque de survenue de tuberculose 81
6.10.6 Le dépistage de l'ITL semble coût-efficace 81
6.10.7 Les recommandations des autres pays à faible incidence 82
6.11 Les personnes vulnérables : détenues, personnes sans domicile fixe, usagers de drogues 82
6.11.1 Cadre du sujet. 82

6.11.2 Les détenus ....82
6.11.3 Les personnes sans domicile fixe et usagères de drogues ....83
7. Quand et comment traiter les ITL ? ....83
7.1 Modalités des traitements ....84
7.1.1 Les régimes thérapeutiques. ....84
7.1.2 La surveillance biologique de la tolérance. ....85
7.1.3 En cas de souche multirésistante ....85
7.2 Intérêts et limites du traitement de l'ITL ....86
7.2.1 Quelle est la réduction d'incidence ou de risque de développer une TM sous traitement d'une ITL ? .86
7.2.2 L'observance et la complétude des traitements d'ITL n'est pas optimale ....86
7.2.3 Apprécier le risque d'inobservance ....86
7.2.4 Apprécier le risque de non-complétude ....87
7.2.5 Comment améliorer l'acceptation, l'observance et la complétude ....87
7.3 Les effets indésirables des traitements ....88
7.3.1 Hépatotoxicité ....88
7.3.2 Autres effets secondaires ....90
7.3.3 Le rapport bénéfice/risque des traitements de l'ITL ....90
7.4 Faut-il et comment traiter les populations difficiles à atteindre ? ....92
7.4.1 Qu'est-ce qu'une population difficile à atteindre ? ....92
7.4.2 Quels défis posent ces populations ? ....92
7.4.3 Quelles solutions aux défis posés par ces populations ? ....92
8. Le rendement des filières et l'approche médico-économique ....93
8.1 Comment évaluer le rendement et la performance des filières de dépistage de l'ITL ? Production de soins et production de santé. ....93
8.1.1 Quels sont les facteurs qui conditionnent l'impact des filières de dépistage de l'ITL ? ....93
8.1.2 Méthode d'évaluation du rendement intrinsèque de la filière : la cascade de dépistage. ....93
L'impact de la filière de dépistage de l'ITL s'exerce sur une fraction de la population cible : les sujets testés positifs et traités complètement. Plus élevée est cette proportion, meilleur est le rendement de la filière (figure 18). ....93
8.1.3 Les étapes de la cascade de dépistage des ITL. ....93
8.1.4 L'optimisation de la cascade de la filière ....94
8.1.5 La performance des tests (valeur pronostique) et du traitement (réduction du risque de progression vers la tuberculose). ....95
8.1.6 Application des études de rendement et performance aux filières de dépistage de l'ITL. ....95
8.1.7 Limites des filières de dépistage et leur intégration au programme national de LAT. ....95
8.1.8 La cascade du dépistage de l'ITL dans les populations d'intérêt. Actualisation des études de rendements depuis la recommandation de 2019. ....96
8.1.9 Les limites et freins au dépistage de l'ITL. ....96
8.1.10 Principales études publiées depuis la recommandation de 2019. ....97
8.1.11 Exemples des résultats attendus des cascades de dépistage (filières connues, filière optimale, test de dépistage optimal). ....99
8.2 La filière de dépistage et ses ressources nécessaires. ....100
8.2.1 Le recrutement des sujets à dépister. ....100
8.2.2 La filière de dépistage. ....100
8.3 Étude médico-économique de la filière de dépistage de l'ITL et sa comparaison avec la filière de recours spontané aux soins. ....102
8.3.1 Évaluation du coût des filières dans d'autres pays de faible incidence ....102
8.3.2 Évaluation des coûts de la filière de dépistage de l'ITL en France. ....103
Références bibliographiques ....105
Annexe 1 : composition du groupe de travail ....144
Annexe 2 : chapitre épidémiologie (chapitre 4) ....145
Annexe 3. Estimation des rendements des filières de dépistage ciblé par les CLAT en France (chapitre 8), ....157
Annexe 4. Principales études de la cascade de dépistage, publiées depuis la recommandation de 2019 (chapitre 8) ....159
Annexe 5. Approche médico-économique du dépistage des infections tuberculeuses latentes (chapitre 8) ....173
Annexe 6. La cascade du dépistage de l'ITL dans les populations d'intérêt (chapitres 6 et 8). ....176

## Abréviations

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé

ARS : agence régionale de santé

ASE : aide sociale à l'enfance

BCG : Bacille Calmette et Guérin, dans le texte, le terme BCG a été assimilé au vaccin par le BCG

CADA : centre d'accueil de demandeurs d'asile

CAES : comité d'action et d'entraide sociale

CHRS : centre d'hébergement et de réinsertion sociale

CLAT : centre de lutte antituberculeuse

CNR-MyRMA : Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance aux Antituberculeux

CRAT : centre de référence des agents tératogènes.

DGS : direction régionale de la santé

DO : déclaration obligatoire

DRASS : direction régionale de l'action sanitaire et sociale

ECDC : *European Centre for Disease Prevention and Control*

HAS : Haute Autorité de santé

HCSP : Haut Conseil de la santé publique

HUDA : hébergement d'urgence pour les demandeurs d'asile

IDR : intradermo-réaction

IGRA : tests de libération de l'interféron gamma

ITL : infection tuberculeuse latente

LAT : lutte antituberculeuse

MNA : sujet migrant mineur non accompagné

MTBC : complexe *Mycobacterium tuberculosis*

OFII : Office français de l'immigration et de l'intégration

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONG : organisation non gouvernementale

PASS : permanences d'accès aux soins de santé

PMI : protection maternelle et infantile

PVVIH : personnes vivant avec le VIH

SpF : Santé publique France

RAP : rapport d'activité et de performance annuel des CLAT

RR : risque relatif

SIAO : Service intégré d'accueil et l'orientation (« service 115 »)

SPADA : structure de premier accueil des demandeurs d'asile

SpF : agence Santé publique France

TM : tuberculose maladie

TNFα : facteur de nécrose tumorale α

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

# 1. Définitions

## 1.1 Définitions de l'infection tuberculeuse

L'infection tuberculeuse désigne la présence de bacilles tuberculeux (*Mycobacterium tuberculosis complex*, MTBC) dans l'organisme avec ou sans symptôme, avec ou sans anomalie d'imagerie ou paraclinique, avec un immunodiagnostic (IGR ou IGRA) positif ou faussement négatif (un test négatif malgré la présence de bacilles tuberculeux dans l'organisme humain). L'infection tuberculeuse regroupe l'**infection tuberculeuse latente (ITL)** et la **tuberculose maladie (TM)**.

## 1.2 Définition de la tuberculose maladie

La tuberculose maladie (TM) est définie par la présence de symptômes, signes ou anomalies paracliniques secondaires à la présence des bacilles tuberculeux (MTBC) dans l'organisme et aux réactions inflammatoires induites.

## 1.3 Définitions de l'ITL

**La définition de santé publique adoptée dans cet avis est la suivante : un immunodiagnostic[1] (ID) positif (critère de la DO de l'ITL annexe 2.3), sans TM antérieure ou actuelle. C'est la définition qui est généralement admise dans les publications d'ordre épidémiologique.**

- Cette définition rejoint celle de l'OMS, selon laquelle l'ITL est « un état de réponse immunitaire persistante aux antigènes de MTBC acquis antérieurement sans signe de tuberculose active cliniquement manifeste ».
- L'ITL est la conséquence d'un contact préalable avec un bacille tuberculeux. L'immunité adaptative (testée par test IDR ou IGRA) n'implique pas toujours la persistance des bacilles au moment du test, ni la progression ultérieure du stade d'ITL vers la TM.
- L'ITL est un concept et non un diagnostic : la présence de bacilles tuberculeux (à l'état latent) dans l'organisme sans diagnostic de TM. Plusieurs approches en sont possibles (clinique, bactériologique, immunologique, physiopathologique, épidémiologique).

## 1.4 Comment éliminer une tuberculose pour confirmer que l'infection est latente

Afin d'établir le diagnostic d'infection tuberculeuse latente, il faut pouvoir exclure le diagnostic de tuberculose maladie. Cela repose sur l'absence de symptômes et signes évocateurs d'une tuberculose, une imagerie normale (ou non évocatrice de tuberculose), voire de l'absence d'une MTBC dans les prélèvements.

Il convient initialement de rechercher les symptômes généraux d'une tuberculose active asthénie, perte de poids involontaire, anorexie) et les symptômes propres à chaque organe [1]. Cependant la radiographie thoracique est plus sensible que la clinique, ce qui fait d'elle un examen incontournable pour éliminer une tuberculose pulmonaire. Elle est anormale avant les symptômes : dans 30 à 70 % des TM dépistés par la radiographie thoracique, il n'existe aucun symptôme clinique [2–4].

La radiographie thoracique (habituellement de face sans profil) est ainsi l'examen de première intention, à la recherche d'une tuberculose pulmonaire [5]. Sa normalité, en l'absence de symptôme évocateur de tuberculose, suffit généralement à éliminer une tuberculose. La sensibilité de la radiographie thoracique pour détecter une TM pulmonaire n'est néanmoins pas parfaite, de l'ordre de 90 %, ni sa spécificité, autour de 60 %. En cas d'anomalie ou de doute à la radiographie du thorax et/ou en cas de radiographie normale et de symptômes cliniques évocateurs, un scanner

[1] Immunodiagnostic : intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test de libération d'interféron gamma (IGRA)

thoracique peut s'avérer nécessaire [5]. Cet examen est plus sensible pour détecter les lésions associées à la tuberculose maladie (elle détecte davantage d'anomalies que la radio du thorax) et plus spécifique également [4]. Néanmoins, de récentes études tendent à montrer que même un scanner du thorax considéré comme normal ou subnormal, en cas d'ITL (c'est-à-dire chez un sujet n'ayant pas de symptôme, une radiographie du thorax normale et un immunodiagnostic positif), n'élimine pas complètement une TM débutante, qui serait détectable par d'autres examens comme uni PET scanner [6–8], principalement en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinohilaire alors qu'il n'existe aucun symptôme ni aucune atteinte parenchymateuse pulmonaire. Le PET-scanner prédirait potentiellement une rechute de tuberculose présumée anciennement spontanément guérie [9]. L'ampleur de ce phénomène reste toutefois à préciser, les effectifs de ces études étant peu importants. En l'état il n'est pas recommandé de réaliser une TEP-TDM.

Chez les femmes enceintes, la radiographie thoracique de face n'expose pas l'utérus, elle n'est pas contre-indiquée, quel que soit le terme, par le Centre de référence des agents tératogènes (CRAT). Il en est de même pour la tomodensitométrie thoracique si elle était nécessaire. Un tablier abdominal protecteur est recommandé de principe [https://www.lecrat.fr/9775/]. Un retard diagnostique de TM a été constaté faute de réaliser ces examens.

La réalisation de prélèvements microbiologiques peut être évoquée en cas d'anomalies à l'imagerie thoracique. Lorsque celles-ci ne sont pas évocatrices de tuberculose, l'absence de *MTBC* permet, dans cette situation-là et lorsque les anomalies peuvent être expliquées par une autre cause, d'éliminer la tuberculose. Réciproquement l'absence de *MTBC,* en cas d'anomalie évocatrice de TM, n'élimine pas formellement celle-ci. En l'absence de symptôme évocateur, il n'est pas recommandé de réaliser une imagerie extra-thoracique pour éliminer une tuberculose extra-thoracique.

En résumé, chez un sujet ayant un immunodiagnostic positif, une radiographie thoracique de face normale en l'absence de symptôme élimine la TM pulmonaire. La TDM thoracique n'est réservée qu'aux situations douteuses où l'interprétation de la radiographie du thorax est difficile.

## 2. L'intérêt de l'ITL dans la stratégie d'amont de la LAT et en fonction du programme *End TB*

Avant le plan *End-TB* de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la lutte antituberculeuse (LAT) se déroulait pour l'OMS dans une démarche d'aval : détecter précocement les tuberculoses contagieuses, les traiter de manière conforme et éviter la transmission des bacilles en milieu confiné notamment hospitalier.

Le programme End-TB a fixé depuis 2015 des objectifs ambitieux pour l'année 2030 : réduire l'incidence mondiale de la tuberculose de 80 %, la mortalité de 90 % et éviter tous frais économiquement insupportables aux familles [10,11]. La stratégie actuelle de LAT, s'appuyant sur une prise en charge la plus optimale des cas de TM actives, leur détection précoce par le dépistage et la prévention de la transmission, a permis à la France et à de nombreux autres pays européens d'être dans la situation de faible incidence (c'est-à-dire une incidence inférieure à 10 cas pour 100 000 habitants par an). Cependant, cette stratégie ne semble plus suffisamment efficace pour atteindre les objectifs du programme End-TB.

La circulation de la tuberculose est probablement faible en France. Des données françaises sur ce sujet ne sont pas disponibles mais quelques pays européens, ou à haut niveau de vie de manière plus large, aux caractéristiques épidémiologiques similaires font état d'une très grande majorité de souches importées parmi les cas de tuberculose [12]. Cela suggère l'intérêt d'un dépistage des ITL en amont de la tuberculose chez les personnes migrantes.

Le dépistage de la TM représente une circonstance minoritaire diagnostique. Bien que, là encore, du fait de l'absence de données sur ce sujet, il est probable que la plupart des cas de tuberculose avaient une radio initiale de dépistage normale.

Le mécanisme principal des cas de tuberculose est donc la réactivation d'une infection tuberculeuse, latente à l'arrivée dans le pays hôte. Les infections latentes d'aujourd'hui sont les tuberculoses de demain. Empêcher leur progression permettrait de réduire significativement le nombre de cas de tuberculoses diagnostiqués.

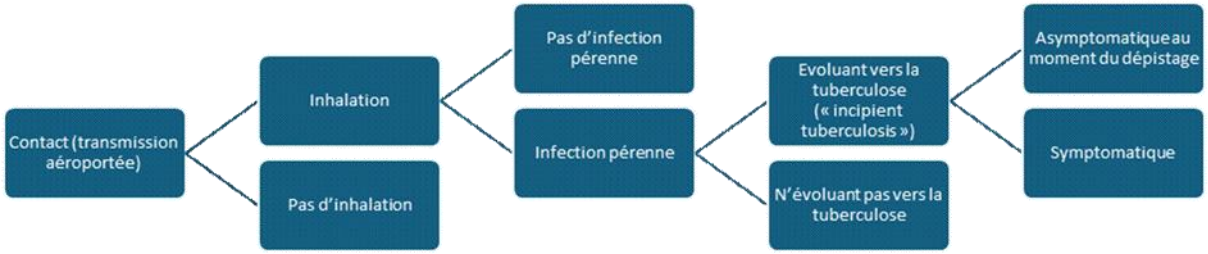
C'est ce que montre la modélisation mathématique de l'évolution de l'incidence de la tuberculose réalisée pour le rapport de la région Europe de l'OMS publiée en 2023 [11]. Le traitement préventif des ITL l'est une des stratégies les plus efficaces pour réduire davantage l'incidence de la tuberculose active (aux côtés de la prévention de la réactivation par la vaccination).

## 3. L'histoire de la maladie, de l'inhalation à la tuberculose et à ses suites

### 3.1 Histoire naturelle de l'infection tuberculeuse, données classiques

L'histoire naturelle de l'infection tuberculeuse correspond à l'ensemble des étapes consécutives à la pénétration de MTBC à l'intérieur de l'organisme, sans intervention humaine efficace (voir Figure 1).

Figure 1. Les étapes de l'infection tuberculeuse.




L'exposition à MTBC résulte quasiment toujours de l'inhalation de particules de petite taille (inférieure à 5 µm), en suspension dans l'air [13], contenant les agents infectieux (les autres voies d'infection, notamment digestive, sont rares en Europe). Les particules infectantes, provenant essentiellement des bronchioles [14,15], sont émises par les personnes contagieuses en cas d'activité des voies aériennes (parole, toux, chant y compris la simple respiration), en plus ou moins grande quantité, en corrélation avec la prévalence des ITL parmi les sujets contact [16,17]. Toutes les particules émises ne sont probablement pas infectantes [18]. Le taux de particules infectantes dans un aérosol varie selon la charge bacillaire de la maladie, déterminé entre autres par la présence d'une cavité ou un examen bactériologique direct positif [19–21]. Leur petite taille permet de pénétrer jusqu'aux bronchioles terminales et alvéoles pulmonaires du sujet réceptif, où les conditions sont idéales pour proliférer. Le nombre minimum de bacilles susceptible d'être à l'origine une tuberculose n'est pas connu chez l'être humain mais les études animales font état d'une faible quantité [22]. Les bacilles sont reconnus étrangers à l'organisme initialement par l'immunité innée.

Dans la majorité des cas, l'exposition à MTBC n'aboutit à aucune infection pérenne (Figure 1) puisque seuls 10 à 30 % en moyenne des adultes sans co-morbidité exposés vont développer une infection latente, et 1 à 2 % une tuberculose maladie précoce, appelée coprévalente [23,24].

Néanmoins, si l'immunité innée échoue à éliminer complètement MTBC, le développement d'une immunité adaptative prend plusieurs semaines et va être à l'origine de la formation de granulomes, structures immunologiques complexes permettant de contenir l'infection, voire de l'éradiquer. Les réponses inflammatoires, notamment l'activation des voies de l'interféron et la suppression des réponses Th17, précèdent la progression clinique [25]. Dans les années suivant l'exposition, les granulomes peuvent se désagréger, permettant une libération des bacilles et une reprise de la réplication, à l'origine d'une réactivation [26]. La majorité des cas de progression surviennent dans les deux premières années suivant l'infection, surtout chez les enfants de moins de 5 ans et les personnes immunodéprimées [27].

Les populations au sein desquelles une forte incidence de tuberculose 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. Une incidence particulièrement élevée de TM est ainsi constatée chez les sujets infectés et immunodéprimés. La détection et le traitement des ITL s'inscrit dans l'histoire naturelle de la maladie.

La proportion d'ITL parmi des personnes exposées va dépendre de nombreux critères (cf. Chapitre 5.4. du précédent avis du HCSP mai 2019) [28], comme la contagiosité du cas index, la durée d'exposition, la proximité de contact avec la personne contagieuse, le confinement du lieu de contact. Parmi ceux ayant un ID (IDR ou IGRA) positif, l'évolution ultérieure vers une TM est dépendante de la compétence immunitaire, de l'âge et de certaines comorbidités. Cette évolution est minoritaire (Cf chapitre 5.5 Valeur pronostique des immunodiagnostics). Ces TM se déclarent pour 45 % d'entre elles dans l'année qui suit, 62 % dans les deux ans et 83 % dans les 5 ans [27]. Ces chiffres agrégés englobent néanmoins différentes réalités. La population pédiatrique et les immunodéprimés, notamment les personnes infectées par le VIH, sont très vulnérables avec des taux plus élevés d'évolution vers la TM.

La recommandation du HCSP en mai 2019 avait recensé les données épidémiologiques chez l'enfant (Tableau 1). 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 %) [29–31].

Tableau 1 : progression vers la TM chez l'enfant immunocompétent, à partir d'un ID positif (actualisé dans le chapitre 5.5. du présent rapport) Source : HCSP 2013 [3] tirée de [30].

| Age de la primo-infection | Risque de maladie pulmonaire ou de maladie lymphatique médiastinale<br>% | Risque de tuberculose méningée ou disséminée<br>% |
|---|---|---|
| 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 |

Ces données sont actualisées dans le chapitre 5.5. du présent rapport. La forme de la tuberculose sera également influencée par l'âge puisque les formes graves

(atteinte disséminée, tuberculose neuroméningée) sont plus fréquentes chez l'enfant de moins de 2 ans (voir Tableau 1).

Ces dernières années, plusieurs études se sont intéressées aux personnes, appelés *resisters*, exposées manifestement et durablement à une personne contagieuse sans développer de TM ni d'ITL telle que définie par un immunodiagnostic positif. Le phénomène, représentant environ 10 % selon les études, n'est pas complètement compris, et plusieurs explications sont avancées comme une immunité innée très efficace ou une immunité non mesurée par nos outils actuels (cf. chapitre 3.2.3).

Il convient de dire également que la proportion de sujets présumés ayant ID positif évoluant vers la TM dépend de la valeur pronostique de celui-ci dans une population donnée ; les données plus anciennes sont actualisées par les études récentes *(cf. infra* et chapitre 5.5 du présent avis).

## 3.2 Les nouveautés depuis 2019 dans la compréhension de l'ITL et de son pronostic.

### 3.2.1 L'immunité innée

L'immunité innée contribue à la protection contre l'infection en cas d'inhalation des bacilles tuberculeux, et à l'explication du statut de réfractaire à la positivation des immunodiagnostics.

Première ligne de défense de notre corps contre les infections, elle est présente dès la naissance. Elle est à l'origine d'une réaction immédiate et non spécifique (variants alléliques, altérations épigénétiques), contrairement à l'immunité adaptative qui se développe au fil du temps et grâce à l'exposition aux agents pathogènes (recombinaisons de gènes). Elle est potentiellement éphémère (plusieurs mois, la « mémoire » innée). Elle est composée des barrières physiques (peau, épithélium bronchique), de cellules (phagocytes, cellules dendritiques…), de protéines (complément).

Elle est stimulée selon 3 voies principales :

- la signalisation des *Toll-like receptors* (TLR) à partir des motifs moléculaires associés aux pathogènes (*Pathogen Associated Molecular Patterns : PAMP*), aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires *via* NFκB et à l'expression des gènes produisant l'interféron (α et ß).
- l'inflammasome associé à la voie précédente, aboutissant à la filière NFκB.
- la détection des acides nucléiques bactériens (*Nucleic acid sensing*) activant le facteur 3 de régulation de l'interféron (α et ß) [32].

Dans le domaine de l'infection tuberculeuse, l'immunité innée est un sujet récent d'étude, aboutissant à des perspectives de diagnostic et de pronostic. Elle a été étudiée de plusieurs manières :

- Les variants alléliques des gènes intervenants (TLR) [33].
- Le transcriptome (spontané / après exposition à des antigènes de *M. tuberculosis*) : l'ensemble des ARN issus de la transcription du génome. ARN codants (ARNm) ou non codants.

On peut ainsi

- identifier les gènes actifs
- déterminer les mécanismes de régulation d'expression des gènes
- définir les réseaux d'expression des gènes, « Signatures » = associations de profils présumés intervenir dans le succès/échec de l'immunité [34] par séquençage d'ARN à haut débit dit RNA-Seq.

### 3.2.2 L'épigénétique de l'infection tuberculeuse est mieux connue

Les altérations épigénétiques sont à double sens hôte <> bactérie. Elle se caractérise par

- un marquage de l'ADN (méthylation) induisant un défaut d'expression des gènes qui pourrait représenter un marqueur pronostique de l'ITL[35] ;
- des modifications des histones (phosphorylation, acétylation) produisant une hétérochromatine (défaut d'expression des gènes) ;
- une réorganisation tridimensionnelle du génome (activateurs/répresseurs) ;
- la production d'ARN non codants (non messagers) : modification des ARN non codants assurant la régulation post-transcriptionnelle et caractérisant des biosignatures étudiées dans l'infection tuberculeuse [36]. Les ARN non codants comprennent essentiellement les Micro-ARN (miR) pour régulation de l'expression de certains gènes par modulation de la traduction des ARNm dont ils sont complémentaires [37,38] ; les Large ARN non codants intergéniques (*LincRNA*) sont des ARN de longue taille capables de réguler l'expression des gènes ; les ARN circulaires (*circR*) ou ARN messagers circulaires, sous-produits de l'épissage de certains gènes assurent l'excision des introns ; les fragments d'ARN de transfert (*tRAN fragments*) : stoppent la transcription [39,40].

### 3.2.3 Les « réfractaires » à la positivation des ID

Il s'agit de la présence de bacilles tuberculeux dans l'organisme humain malgré un immunodiagnostic (IDR ou IGRA) négatif (cf. aussi chapitre 3.2.3).

On a détecté dans le sang (libre ou dans les monocytes) de l'ADN de MBTB chez des sujets contact à immunodiagnostic négatif. Ces prélèvements ne sont pas cultivables mais provoquent une tuberculose, si injectés à la souris. Parallèlement, le traitement de ces réfractaires réduit la quantité de l'ADN circulant et la proportion des ADN positifs [41,42]. Cette observation questionne la sécurité du don de sang chez les sujets en contact récent.

Une sérologie positive malgré un ID (IDR ou IGRA) négatif. Parmi 48 patients atteints du VIH (Afrique du Sud, pays d'incidence tuberculeuse élevée à 681/100000) à IGRA négatif, 38 ont de plus été testés par sérologie (anticorps anti-ESAT6/CFP10) : tous étaient positifs [43].

## 4. Epidémiologie et surveillance des infections tuberculeuses latentes (ITL)

### 4.1 Le contexte : rappels sur l'épidémiologie de la maladie tuberculeuse (TM)

#### 4.1.1 En Europe et dans le monde

La tuberculose reste une maladie fréquente et grave dans le monde avec 10,7 millions de nouveaux cas et 1,23 millions de décès en 2024 [44]. La distribution de la maladie est hétérogène, avec une majorité de cas localisés en Asie et en Afrique [44]. Huit pays concentrent 87 % du fardeau : Inde (25 %), Indonésie (10 %), Philippines (6,8 %), Chine (6,5 %), Pakistan (6,3 %), Nigeria (4,8 %), République Démocratique du Congo (3,9 %) et Bangladesh (3,6 %) 44].

Seulement 1,9 % des cas de tuberculose résident dans l'un des 53 pays de la région Europe de l'OMS ; les pays de l'Est européen concentrent 81 % des cas de la région [44]. Des résistances à la rifampicine ou à l'isoniazide et à la rifampicine étaient estimées à 55 000 cas. Les pays d'Europe de l'Ouest et du Nord avaient pour la plupart une incidence inférieure à 10/100 000. Onze pour cent des cas étaient estimés infectés par le VIH. Dans les 30 pays de l'Union européenne (UE) et de l'Espace Economique Européen (EEE), environ 40 000 cas ont été déclarés en 2023, soit une incidence moyenne estimée à 8,6 cas/100 000 habitants/an [45]. L'incidence annuelle dans la majorité des pays de cette

région se situe en dessous de 10 cas/100 000 habitants/an, la classant comme une zone de faible endémie. Deux pays font cependant exception avec des incidences plus élevées : la Lituanie (28 cas/100 000/an) et la Roumanie (55 cas/100 000/an) [45].

En 2024, 1,2 millions des nouveaux cas de tuberculose dans le monde survenaient chez des enfants de moins de 15 ans, soit environ 11 %. La majorité étaient rapportés d'Afrique sub-saharienne et de l'Asie du Sud-Est. Le nombre de décès d'enfants par tuberculose était de 166 000, soit 15 % du total des décès. 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 les plus à risque de décès [44].

### 4.1.2 En France

En France, le suivi épidémiologique de la tuberculose maladie repose sur la déclaration obligatoire (DO), dispositif ancien mis en place en 1964. La situation est caractérisée depuis de nombreuses décennies par une baisse régulière des cas déclarés et des décès. Alors qu'en 1972 le nombre de cas déclarés en France métropolitaine était d'environ 31 000, soit un taux d'incidence de 60,3 cas /100 000 habitants/an, ces chiffres étaient en 2023 respectivement de 4 700 cas et de 7,1 cas /100 000 habitants/an [46], soit une baisse moyenne du taux d'incidence d'environ 4 % par an en près d'un demi-siècle (cette baisse s'étant ralentie dans les années plus récentes, -1,8 % en moyenne entre 2000 et 2023). Cette tendance a été brutalement perturbée en 2020 suite à la survenue de la pandémie de COVID-19 (-10 % en 2020) avec par la suite un rattrapage (+16 % en 2023) et un début de retour à une dynamique de type « pré-pandémique » (qui reste à surveiller) [46] [Annexe 2.1]. En 2024, l'incidence de la tuberculose s'élevait à 6,6/100 000 (4 491 cas) d'après les données de la DO. La tuberculose chez l'enfant de moins de 15 ans représente 5 % des cas déclarés en France [46] et le diagnostic est le plus souvent posé lors d'une enquête autour d'un cas index.
Cependant, le faible taux d'incidence moyen pour la France masque des disparités territoriales et populationnelles importantes avec des catégories sociales (personnes nées hors de France, personnes détenues ou sans domicile) et des régions (Île-de-France, Guyane, Mayotte) particulièrement affectées [46] [Annexe 2.1].
Le nombre de tuberculoses à bacilles multi-résistants (MDR) était de 80 en 2023, diagnostiquées principalement chez des personnes originaires d'Europe de l'Est ou d'Afrique [47].
Le taux de mortalité liée à la tuberculose en France est estimé à 0,68/100 000 [*Indicator | Tuberculosis death rate* (per 100,000 people) |World Bank Data360].

## 4.2 Infection tuberculeuse latente (ITL) : données de prévalence

### 4.2.1 Résumé

L'estimation de la prévalence des ITL en population générale repose sur des modélisations. On présume une prévalence d'ITL de 24,8 % dans le monde et de 12,2 % dans la région Europe de l'OMS. Dans des pays à haut revenus, les prévalences nationales sont toujours en dessous de 5 % et le plus souvent autour de 1-2 %, plus élevées dans certaines populations

En France, la prévalence des ITL en population générale est estimée à au plus 3 %. Elle est connue plus précisément dans certaines populations d'intérêt grâce aux rapports d'activités annuels des CLAT. En 2022 et 2023, elle s'établissait à 9 % des résultats connus chez les sujets contact de tous âges, 19 % chez les sujets mineurs non accompagnés provenant de pays d'incidence > 40/100 000, 5 % des demandeurs d'asile et 11 % des étudiants étrangers. Les effectifs de certaines populations sont réduits, un suivi sur plusieurs années sera utile.

Cela confirme l'intérêt d'un périmètre de dépistage orienté vers les personnes les plus atteintes.

### 4.2.2 Prévalence de l'ITL dans le monde et en Europe

L'estimation de la prévalence de l'ITL en population générale est difficile en raison de problèmes méthodologiques liés au calcul de cet indicateur. D'une part, les estimations réalisées il y a quarante ans par Styblo [48], étaient fondées sur la prévalence de la TM et sur la durée de contagiosité d'un cas de tuberculose, qui conduisaient à la génération de 10 nouvelles infections par an à partir d'un cas contagieux. Elles sont aujourd'hui obsolètes du fait de la détection plus précoce et des traitements plus efficaces des cas, réduisant la durée de contagiosité et donc le nombre de nouvelles infections engendrées par un cas de tuberculose [48]. D'autre part, les enquêtes en population pour mesurer la prévalence de l'ITL sont coûteuses et posent aussi leurs propres problèmes logistiques et méthodologiques [49]. Ces considérations expliquent le faible nombre de données disponibles sur la prévalence de l'ITL en population générale.

Les modélisations mathématiques permettent de contourner ces obstacles méthodologiques. Des travaux qui ont aujourd'hui 25 ans [50] avaient permis d'estimer qu'environ un tiers de la population mondiale était infectée par *M. tuberculosis*. Ce chiffre, largement cité dans de nombreuses publications, a été actualisé en 2016 par une autre modélisation qui a ré-estimé la prévalence de l'ITL [51]. Cela était nécessaire compte tenu des changements dans la taille et la distribution de la population ainsi que dans la prévalence de la tuberculose au niveau mondial. Elle a montré que 23 % de la population mondiale était probablement infectée par le bacille tuberculeux (ITL) 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 % et de 2 % chez les enfants de moins de 15 ans. Selon cette même étude, la prévalence des infections récentes (acquises au cours des 2 dernières années), c'est-à-dire celles qui sont les plus à risque de se réactiver et d'évoluer vers une tuberculose maladie, serait de 0,8 % (IC95 % : 0,7-0,9 %) dans le monde et de 0,3 % (IC95 % : 0,1-0,3 %) en Europe [51]. Ces données ont été confirmées en 2019 par une méta-analyse qui a calculé, fondée sur les résultats des tests IGRA, une prévalence d'ITL de 24,8 % dans le monde et de 12,2 % dans la région Europe de l'OMS [52].

Selon l'analyse de Houben [51], une prévalence des ITL récentes d'environ 1 % correspondait à 56 millions de personnes récemment infectées et par conséquent considérées comme à haut risque de développer une TM. Parmi celles-ci, 11 % (6 millions) étaient considérées comme résistantes à l'isoniazide, c'est à dire à haut risque de développer une tuberculose car le traitement préventif par isoniazide serait inefficace. Selon cette étude, s'il n'y avait pas de nouvelles infections, le seul réservoir populationnel d'ITL en 2015 conduirait à atteindre une incidence mondiale de TM de 16,5 cas / 100 000 / an en 2035 , soit au-dessus de l'objectif de 10 cas/100 000/an fixé par la stratégie « END TB » de l'OMS [53]. Ces données démontrent le fardeau potentiel que représentent les ITL en tant que réservoir de tuberculoses et sont à la base de l'argumentaire pour justifier les politiques de dépistage et de chimio-prophylaxie mises en place.

En dehors de ces données globales, des données sur la prévalence de l'ITL de l'enfant en population générale ont été publiées dans certains pays. Elles sont peu nombreuses et proviennent principalement des États Unis [54–61], d'Australie [62,63] ou d'Europe [64]. Elles indiquent des prévalences nationales toujours en dessous de 5 % et le plus souvent autour de 1-2 %, confirmant le résultat des modélisations [62]. Cette prévalence augmente bien évidemment dans des populations d'enfants à risque élevé d'infection : enfants contact d'un

cas de tuberculose, où elle se situerait autour de 15-20 % dans les pays à hauts revenus selon une méta-analyse [65]; enfants migrants chez qui la prévalence varie selon le test utilisé, le lieu du dépistage et surtout le pays d'origine de l'enfant [66].

### 4.2.3 En France

Les données et les sources de ces données sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2. Données prévalence ITL en France

| Sources données | Population étudiée | âge | prévalence ITL |
|---|---|---|---|
| Levy Bruhl 2008 [67] | Enfants scolarisés à Paris (IDR) | 11 ans en moyenne | 2,4 % |
| Rapport annuel du Bureau de vaccinations de Paris 2010 | Enfants scolarisés à Paris (IDR) | 11 ans en moyenne | 1,9 % |
| Ollier [68], Aissa [69], Mahdi, [70] | – Enfants contact d'un cas de tuberculose | | Prévalence supérieure à celle de la population générale |
| RAP des CLAT | – Enfants migrants | | Prévalence supérieure à celle de la population générale |
| HCSP 2013 [71] | Enfants en l'absence de contact connu | moins de 15 ans<br>Enfants âgés de<br>moins de 5 ans | < 3 %<br>Considérée comme nulle |
| Réseau des CLAT 2014<br>Fadi Antoun | Enfants sans facteurs de risque | Enfants âgés de moins de 5 ans<br>Enfants âgés de 5 à 15 ans | < 2 %<br>< 3 % |
| Réseau des CLAT 2014<br>Philippe Fraisse | Enfants sans facteurs de risque | 5 ans<br>10 ans<br>5 à 15 ans | 1 %<br>2 %<br>3 % |
| HCSP 2019 [28] | Enfants | Tout âge pédiatrique | Mal connue |
| Houben [51] | Population pédiatrique<br>Région OMS Europe | Moins de 15 ans | 2 % |

En France, les seules données de prévalence de l'ITL en population pédiatrique chez l'enfant sont celles de Lévy-Bruhl [72] de 2008 et celles du rapport annuel du Bureau de vaccinations de Paris de 2010 (non publiées). Elles reflètent une réalité mais sont à interpréter avec prudence car elles concernent un groupe d'âge restreint (ne concernent pas l'ensemble de la population des enfants de moins de 15 ans) et reposent sur l'utilisation de l'IDR (et pas des tests IGRA, plus spécifiques). Elles montrent une prévalence respectivement de 2,4 % et 1,9 % chez des enfants âgés de 11 ans en moyenne. Comme ailleurs, ces prévalences sont supérieures chez les enfants contact d'un cas de tuberculose [68–70] ainsi que chez les

enfants migrants, bien que dans ce dernier groupe il n'y ait pas de données publiées mais seulement les données contenues dans les rapports d'activité et de performance (RAP) des CLAT comme il sera vu plus loin.

Selon le HCSP [71], dans les pays à faible incidence de tuberculose comme la France et en l'absence de tout contact connu, la prévalence de l'ITL est faible en population pédiatrique (< 3 % chez les enfants de moins de 15 ans, et considérée comme nulle avant 5 ans). En 2019, dans son rapport sur la prise en charge des ITL en France [28], le HCSP se limite à affirmer que « la prévalence des immunodiagnostics positifs en population « tout-venant » (hors contexte à risque) est mal connue ». Les autres estimations disponibles pour la France sont des avis d'experts. Dans une réunion du Réseau des CLAT de juin 2014, on estimait que la prévalence attendue des ITL chez les enfants de moins de 5 ans était inférieure à 2 % et chez ceux de 5 à 15 ans, inférieure à 3 % (Fadi Antoun, données non publiées). Ce même réseau avance les repères de 1 % à 5 ans, 2 % à 10 ans et 3 % entre 5 et 15 ans, ces prévalences pouvant doubler ou tripler chez les personnes nées ou en contact avec un pays de haute incidence (Philippe Fraisse, données non publiées). L'ensemble de ces données est cohérent avec les estimations montrant une prévalence de l'ITL de 2 % (IC95 % 1,3 % - 2,7 %) chez l'enfant de moins de 15 ans dans la région européenne de l'OMS [51] et avec les données produites en France citées dans le paragraphe précédent [72].

Quelles hypothèses peut-on émettre sur le nombre potentiel d'enfants infectés par MTBC (soit la prévalence de l'ITL pédiatrique) en France métropolitaine et parmi eux, sur le nombre d'enfants atteints d'une ITL récente susceptible d'évoluer vers une TM ? On peut tenter une estimation en se fondant sur la prévalence de l'ITL dans cette population et sur les données d'évolution de l'ITL vers la TM par classe d'âge.

En appliquant une estimation basse de prévalence (1 %) [62,72] à la population pédiatrique de France métropolitaine (données Insee, 2023) (< 5 ans = 3 286 508 enfants, 5-9 ans = 3 740 383 enfants, 10-14 ans = 4 089 932 enfants), on peut considérer que 111 167 enfants étaient infectés par MTBC en 2023 (32 865, 37 403 et 40 899 dans chaque groupe d'âge, respectivement). Ceci représenterait le « pool » d'infections tuberculeuses pédiatriques dans la population quelle que soit leur ancienneté.

D'autre part, en prenant l'hypothèse selon laquelle [28] le risque de développer rapidement (en 6 à 12 mois) une TM chez un enfant infecté est de 24 % (<5 ans), 2 % (5-9 ans) et 15 % (10-14 ans) et en appliquant ces pourcentages à la population des enfants infectés, on estimerait à 14 770 les enfants affectés par une ITL récente susceptibles de développer rapidement une TM en 2023 (< 5 ans : 32 865 x 0,24,5-9 ans : 37 403 x 0,02 et 10-14 ans : 40 899 x 0,15).

Ces chiffres sont très supérieurs au nombre d'ITL pédiatriques notifiées chaque année par le système de déclaration obligatoire (DO).

Ainsi, soit l'hypothèse de 1 % de prévalence est fausse ou ne correspond pas à la réalité française, ce qui est possible car ce chiffre de 1 % d'ITL est incohérent avec le nombre de cas de TM pédiatriques diagnostiquées en France (< 100 cas/an chez les 0-5 ans), qui devrait être très supérieur avec tel réservoir d'ITL. Soit le nombre d'ITL notifiées dans la DO ne représente qu'une très faible proportion des infections pédiatriques en population générale.

À notre avis, ces deux raisons sont toutes les deux probablement vraies.

Elles expliquent les difficultés de connaître la prévalence des ITL et donc l'intensité de circulation du BK en France, en particulier à partir du dispositif de surveillance par la DO. La prévalence des ITL dans certaines populations d'intérêt est connue grâce aux rapports annuels d'activité (RAP) des CLAT.

## 4.3 Recommandations existantes

### 4.3.1 En Europe

Le dépistage de l'ITL (et de la TM) chez les sujets contact et autres groupes cibles, et son traitement, constituent l'une des priorités dans la lutte contre la tuberculose (LAT) dans les pays de faible incidence, et les jeunes enfants sont l'une des cibles des interventions. Les premières recommandations de dépistage des ITL pour les pays de l'Europe ont été publiées en 2010[30]. L'objectif était de réduire la prévalence des ITL chez les personnes présentant un risque élevé de progression vers une tuberculose. Ce document de consensus devait servir de base aux recommandations nationales en matière d'investigation autour d'un cas. Il recommandait le dépistage et le traitement prophylactique (c'est-à-dire une thérapie préventive sans preuve définitive d'ITL) des sujets contact hautement prioritaires, à savoir les enfants de moins de 5 ans et les personnes infectées par le VIH ou atteints d'un déficit immunitaire sévère.

L'OMS a émis des recommandations en 2015, les centrant principalement sur les pays à revenu élevé ou intermédiaire (incidence inférieure à 100 cas pour 100 000 habitants) [53]. Elle recommandait fortement de rechercher et traiter systématiquement une ITL chez les sujets vivant avec le VIH, les sujets contact des cas de tuberculose pulmonaire (adultes et enfants), les patients qui commencent un traitement anti-facteur de nécrose tumorale (TNFα), les patients en dialyse, ceux qui se préparent à une greffe d'organe ou hématologique et les patients souffrant de silicose. Ces recommandations ont été actualisées en 2018 [73].

Le traitement préventif des nourrissons âgés de moins de 12 mois vivant avec le VIH au contact d'un cas de tuberculose mais sans tuberculose maladie avérée était recommandé, ainsi que celui des enfants de moins de 5 ans non infectés par le VIH mais vivant au contact d'un cas familial pulmonaire confirmé.

Par ailleurs, l'investigation et le traitement des ITL de tous les sujets contact familiaux (adultes, adolescents, enfants) d'un cas index étaient reconduites. En 2018, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) a émis des recommandations calquées sur celles de l'OMS et destinées aux pays de l'UE [74].

Cette stratégie de dépistage des ITL dans les pays européens a été inscrite dans la feuille de route de l'OMS pour la région européenne en 2018 [73] et reconduite en 2023 [75,76]. Il s'agit d'un cadre stratégique indiquant que dans les pays qui s'approchent de l'élimination de la tuberculose, il est nécessaire de conduire un dépistage et un traitement systématique des ITL dans les groupes les plus à risque de tuberculose, en particulier les personnes vivant avec le VIH et les sujets contact de cas de tuberculose pulmonaire. À partir de ce cadre général et des recommandations qui y sont faites, chaque pays est incité à mettre en place une stratégie adaptée à son contexte national. Les données publiées montrent que si bien des points communs existent entre les différents pays européens sur les aspects essentiels du dépistage (principaux groupes ciblés, définition d'un seuil de dépistage chez les migrants, techniques de dépistage, etc.), il existe des différences selon les pays concernant des aspects tels que les pratiques de dépistage chez les migrants [77] ou les priorités dans les programmes [78].

### 4.3.2 En France

Dans ce cadre fixé par l'OMS et l'ECDC, chaque pays doit prioritairement définir les groupes à haut risque justifiant un dépistage, ainsi que le type de test à utiliser et le protocole de traitement à mettre en place. La France dispose d'un certain nombre de textes réglementaires qui encadrent le dépistage et le traitement des ITL.

En 2003, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) recommandait le traitement des ITL de l'enfant et aussi, sous certaines conditions, de l'adulte [79].

En 2005, un avis du CSHPF recommandait aussi le dépistage de l'ITL et de la TM chez les migrants [80].

L'Instruction sur le « parcours de santé des migrants primo-arrivants » de 2018 envisageait un « rendez-vous santé » chez tout migrant dans les 4 mois après son arrivée, et le cas échéant un dépistage de la tuberculose par les CLAT, mais le dépistage systématique de l'ITL n'était pas mentionné [81].

La « Feuille de Route Tuberculose 2019-2023 » définissait le cadre stratégique dans lequel devaient être conduites les actions de dépistage de la tuberculose et de l'ITL [82].

Les recommandations les plus récentes concernant le dépistage des ITL ont été formulées en 2013 par le HCSP [71] et actualisées en 2019 [28]. Le HCSP recommandait de concentrer les efforts de dépistage des ITL sur deux groupes prioritaires :

- Les enfants et adolescents de moins de 18 ans contacts d'un cas de tuberculose :
  - Enfants et adolescents partageant le domicile et/ou ayant des contacts rapprochés et répétés avec un cas de tuberculose pulmonaire ;
  - Enfants de moins de 5 ans, ayant un contact avéré, même de courte durée, avec un cas de tuberculose pulmonaire ;
  - Enfants ou adolescents immunodéprimés, quel que soit leur âge, même en cas de contact occasionnel avec un cas de tuberculose pulmonaire ;
  - En cas d'exposition au sein d'une collectivité, en fonction des facteurs de risques des enfants de la collectivité et du degré de contagiosité du cas index ;
  - Les personnes migrantes de moins de 18 ans en provenance de pays avec une incidence supérieure à 40/100 000 et présents sur le territoire depuis moins de cinq ans ;
  - Migrants âgés de plus de 18 ans et de moins de 40 ans, en provenance de pays avec une incidence supérieure à 100 /100 000 arrivés en France depuis moins de 5 ans et soit présentant une immunodépression, soit vivant avec des enfants de moins de 18 ans, soit travaillant dans des collectivités d'enfants ou en milieu de soins;

Le HCSP [28] recommandait également le dépistage tuberculeux lors de la découverte d' une infection par le VIH, avant la mise sous traitement par anti-TNFα, avant une greffe d'organe et en cas d'insuffisance rénale chronique.

Le HCSP ne recommandait pas le dépistage systématique chez les voyageurs, en particulier chez les touristes effectuant des séjours de courte durée dans des pays de forte endémie, ni chez les détenus, les personnes sans domicile fixe (SDF), celles consommatrices de drogues illicites, diabétiques, en insuffisance pondérale ou alcooliques.

Enfin, le HCSP recommandait un test immunologique de référence à l'embauche chez tous les soignants et étudiants des filières de formation en santé.

### 4.4 Systèmes de surveillance

Si dépistage et surveillance sont deux actions de santé publique étroitement liées, elles doivent cependant être distinguées. Le dépistage consiste à identifier les personnes en bonne santé apparente mais avec un risque élevé de présenter un problème de santé (ici, une infection par MTBC) et chez lesquelles une intervention précoce (la chimioprophylaxie) permettrait d'améliorer le pronostic en matière de santé (en évitant une réactivation de la

tuberculose) [83]. Parallèlement, la détection précoce est définie par la découverte d'une TM chez une personne n'ayant pas encore recouru au système de soins. La surveillance épidémiologique va au-delà du simple dépistage, et consiste à recueillir une information de façon systématique, organisée et continue (par exemple le nombre de personnes infectées par MTBC diagnostiquées au cours d'un dépistage) afin de l'analyser, l'interpréter et construire des indicateurs qui permettraient de suivre des tendances spatiales et temporelles et qui seraient utiles à la décision en matière de santé publique et à l'évaluation des actions mises en place [84]. Le dépistage de l'ITL peut être accompagné d'un dispositif de surveillance mais ceci n'est pas nécessairement le cas. La surveillance se distingue aussi des études ponctuelles de rendements (détaillés dans le chapitre 8.2. du présent rapport).

Les indicateurs à suivre sont variables selon les pays. Ils reposent essentiellement sur l'incidence des ITL et leurs déterminants (données produites par des dispositifs divers, la notification obligatoire n'étant pas le dispositif le plus fréquent), et sur la proportion de mises sous traitement des ITL dépistées. La proportion d'achèvement des traitements ne fait pas l'objet d'une surveillance systématique.

En France, la surveillance des ITL s'opère grâce au système historique et officiel constitué par la notification obligatoire (DO) [Annexe 2.3]. Plus récemment, pour donner suite à la modification des RAP, certains indicateurs peuvent être suivis à partir de leurs données. Ces deux systèmes permettent de décrire les ITL selon certaines caractéristiques comme le sexe, les groupes d'âge et les populations à dépister, l'origine géographique, la profession, le lieu de résidence et le contexte du diagnostic. La proportion de mises sous traitement est également rapportée, mais pas la proportion de traitements achevés (cf. annexe 2.4).

### 4.4.1 Systèmes de surveillance en Europe

Dans ses deux documents sur le dépistage [53,73], l'OMS recommandait également, dans les pays à revenus élevés ou moyens, la mise en place de programmes de surveillance des ITL. Pour l'ECDC [74], le recueil et la notification des données et l'élaboration de registres étaient pointés comme des composantes essentielles permettant le suivi des cas, le calcul d'indicateurs et donc l'évaluation des programmes. Il était indiqué la nécessité, devant la quasi-absence de données publiées, de multiplier les expériences, de conduire de la recherche opérationnelle et de favoriser les échanges entre pays. Dans sa Feuille de route 2016-2020 pour la région européenne, l'OMS recommandait de notifier la couverture du traitement préventif chez tous les contacts d'un cas de tuberculose âgés de moins de 5 ans [85]. Cette Feuille de route a été mise à jour en 2023 [86]. Dans ce document, l'OMS recommande la notification du pourcentage de personnes vivant avec le VIH et des sujets contact de moins de 5 ans ayant commencé un traitement préventif.

Pour ces deux indicateurs, il ne s'agit pas de personnes *affectées* par une ITL mais de personnes avec un *risque élevé d'être affectées* par une ITL et chez qui un traitement préventif a été administré. Ces deux indicateurs ne peuvent pas être notifiés tels quels par des pays qui traitent préventivement non pas « toutes les personnes vivant avec le VIH » ou « tous les sujets contact de moins de 5 ans » mais uniquement les personnes dans ces deux groupes chez qui une ITL a été *confirmée* par un test immunologique, ce qui est le cas en France (sauf chez les enfants contact âgés de moins de 2 ans qui bénéficient d'une chimio prophylaxie systématique même en cas de test immunologique négatif).

En 2020, seulement 11 pays parmi les 53 de la région Europe de l'OMS avaient notifié le deuxième de ces indicateurs qui est celui qui concerne les ITL de l'enfant [87]. En 2022 (dernières données disponibles au moment de la rédaction de ce rapport), 22 pays l'avaient fourni, parmi lesquels 8 appartenaient à l'UE/EEE (soit 26 % ce ces pays), dont la France (Bulgarie, Estonie, France, Malte, Norvège, Pays Bas, Portugal, Slovénie) [45].

Face à l'absence des données dans la littérature décrivant ou évaluant la surveillance des ITL en Europe (hormis les Pays Bas), une courte enquête a été réalisée à l'initiative de la France auprès des responsables nationaux du réseau européen de surveillance de la tuberculose lors de la réunion annuelle organisée par ECDC/OMS à La Haye les 13-15 mai 2024, dont les résultats sont rapportés en [Annexe 2.2] (Jean-Paul Guthmann, résultats non publiés). Parmi les 26 pays qui ont répondu à l'enquête, seulement quatre pays de l'UE/EEE (et cinq si on ajoute la France) avaient mis en place un système de surveillance des ITL (Hongrie, Norvège, Pays-Bas, Slovénie). La notification était individuelle dans les quatre pays mais seulement obligatoire en Hongrie et en Slovénie.

Parmi les pays européens, seuls les Pays Bas publient leurs données de surveillance des ITL sur une base régulière [88–90]. Cela concerne un pays de 18 millions d'habitants dont l'incidence de tuberculose est de 4,5 cas/100 000 habitants (2023) et qui saisit les cas d'ITL dans un registre électronique national. Les données sont publiées dans un rapport annuel permettant l'évaluation périodique de la cascade de prise en charge des ITL (proportion de la population cible qui a été dépistée, nombre d'ITL diagnostiquées, suivies, traitées, etc.) [88]. Les résultats de 21 années de surveillance [89] montraient que sur environ 33 000 ITL diagnostiquées, 77 % avaient entrepris un traitement, parmi lesquels 82 % l'avaient complété et 8 % arrêté à cause d'effets secondaires, avec un taux de complétude du traitement significativement plus élevé chez les enfants de moins 15 ans. Ces évaluations permettent aussi de rechercher des facteurs associés à la non mise en œuvre du traitement, comme l'âge, la durée de résidence dans le pays ou aussi à l'interruption du traitement, et sont utilisées par les autorités de santé pour guider les actions de santé publique [90].

A notre connaissance, l'expérience néerlandaise à un niveau national n'est pas retrouvée ailleurs en Europe. Les quelques autres données publiées ne concernent pas une surveillance régulière dans un cadre programmatique mais sont ponctuelles et issues de recherches. Ainsi par exemple, au Danemark, une étude rétrospective sur 1400 réfugiés (dont 600 enfants) sur la période 2014-2020 a montré que seulement 71 % de la population d'enfants cible avait été dépistée et que parmi ceux qui avaient commencé le traitement préventif, 50 % seulement l'avaient achevé [91]. D'autres études de recherche ont évalué la cascade de prise en charge de l'ITL dans différentes populations, nationalement [92–94] ou à des échelles géographiques plus réduites [95,96].

### 4.4.2 Surveillance en France

#### 1) Sources de données

##### a) La déclaration obligatoire (DO)

En France, le dispositif de surveillance de la tuberculose maladie à travers la DO mis en place en 1964 a été élargi en 2003 aux ITL des enfants de moins de 15 ans [97]. Cette même année était introduite la recommandation de traitement de l'ITL chez tous les enfants et chez les adultes à risque élevé de développer une tuberculose. La tranche d'âge de la DO des ITL a été étendue en 2021 aux personnes de moins de 18 ans [98] [Annexe 2.3].

L'introduction de la surveillance des ITL via la DO faisait suite à une étude réalisée en 1997 chez les enfants de moins de 15 ans d'Ile-de-France et portant sur la TM [99], qui montrait que des ITL étaient déclarées comme des TM. L'incidence de celle-ci était deux fois supérieure dans la DO comparée aux données de l'enquête, ce qui était expliqué par un nombre important d'ITL déclarées dans la DO comme des TM. Le même constat avait été fait dans une étude réalisée dans 16 départements quelques années auparavant [100]. Pour pallier cette

confusion, l'étude [99] préconisait la mise en place d'une DO spécifique à l'ITL de l'enfant. Ces conclusions allaient être publiées quelque temps plus tard [101].

En 2024, Santé publique France a évalué cet objectif (Santé publique France, document de travail non publié) [Annexe 2.8]. L'incidence de la tuberculose maladie pédiatrique a diminué significativement dans la région Île-de-France immédiatement après la mise en place de la DO des ITL (bien plus que l'incidence nationale globale), passant de 6,3 cas/100 000 en 2001-2003 à 4,8 cas/100 000 en 2004-2006 (soit -24 %, p=0,03). Cette baisse s'est poursuivie les années suivantes. La baisse en Île-de-France n'était observée que pour les formes pulmonaires. En dehors d'Île-de-France, où les taux pédiatriques sont très inférieurs et donc où de ce fait le risque de « mélanger » ITL et TM était probablement plus faible, l'effet de la mise en place de la DO des ITL n'est pas observé. La mise en place de la surveillance des ITL par la DO a donc certainement participé à l'amélioration de la qualité de la DO de la TM chez l'enfant, bien qu'après la période initiale, d'autres facteurs aient probablement contribué aussi à cette amélioration (par exemple la formation des professionnels de santé).

En 2003, deux autres raisons étaient avancées pour justifier la mise en place d'une DO des ITL chez l'enfant.

- D'une part, l'intérêt de disposer d'un indicateur de circulation du MTBC dans la population : les tuberculoses de l'enfant sont les sentinelles de la circulation du bacille dans la communauté, ils évoluent plus vite et plus fréquemment vers la tuberculose après un contact. Cependant, même si les données de la DO reflètent très probablement une grande part des situations de contamination les plus fréquentes, comme montré dans le paragraphe 4.2.1.2. l'incidence des ITL pédiatriques telle que mesurée par la DO n'est pas un bon reflet de cette circulation, principalement parce que le dispositif de la DO n'est pas exhaustif et renseigne uniquement sur les ITL identifiées par les circuits en place (principalement les enquêtes autour d'un cas), qui sont incomplets (n'identifiant pas ou moins bien les enfants avec un contact non domiciliaire, ou en situation de précarité depuis longtemps sur le territoire qui échappent aux PASS et aux PMI, ou ceux qui voyagent en pays à forte endémicité et qui s'y sont infectés hors de France), laissant donc de côté des infections qui ne parviennent pas au stade ultime de la notification. Les variations observées pourraient être le résultat de multiples facteurs contribuant tous à des degrés divers aux variations de cette incidence, comme le nombre et l'efficacité des enquêtes réalisées ou l'adhésion plus ou moins complète à la déclaration, mais aussi des variations des flux migratoires avec l'arrivée sur le territoire de personnes infectées dans leur pays d'origine et par conséquent sans lien immédiat avec la circulation du MTBC en France.
- D'autre part, les auteurs du rapport [99] avançaient que la mise en place d'une DO des ITL permettrait aux services de la LAT (DRASS devenue ARS, CLAT) de prendre connaissance plus rapidement d'un cas d'ITL pédiatrique afin de mettre en place précocement les actions nécessaires à la recherche du contaminateur et d'autres cas secondaires (enquête d'entourage rétrograde). L'évaluation de Santé publique France citée plus haut montre que cet objectif est difficile à évaluer. Selon l'avis d'experts, notifier une ITL en dehors du circuit CLAT (par exemple par un pédiatre hospitalier) et la collaboration entre différentes institutions (hôpital/CLAT/ARS) est essentielle, car elle permet notamment (en dehors de la nécessaire collaboration dans les enquêtes d'entourage) le suivi par le CLAT du traitement prophylactique de l'enfant et éventuellement d'autres membres infectés dans sa famille. Toutefois l'enquête est souvent confiée au CLAT alors que le traitement est instauré à l'hôpital.

En pratique, l'ITL est le plus souvent notifiée par le CLAT, moins souvent par un autre organisme (centre de santé, centre d'accueil de migrants, consultation hospitalière, etc.). Le

médecin déclarant saisit cette ITL par voie électronique selon une procédure de télédéclaration mise en place en avril 2022 (connexion sur www.e-do.fr) avec l'alternative de continuer comme auparavant à faire une déclaration sous forme « papier »[102]. En 2024, 71 % des ITL déclarées en France avaient été faites *via* la télédéclaration (Santé publique France, données non publiées). Les autres acteurs de cette surveillance sont l'ARS qui valide la DO et Santé publique France qui est en charge de l'apurement et de l'analyse des données.

Les informations sur la fiche DO permettent une description des cas selon une déclinaison « temps » (mois de déclaration), « lieu » (département de déclaration/résidence) et « personne » (âge, sexe, lieu de naissance, résidence en collectivité, absence de domicile fixe) [Annexe 2.3].

#### b) Les rapports d'activité et de performance (RAP) des CLAT

Les RAP sont un dispositif de recueil à travers lequel les CLAT font remonter chaque année à la Direction générale de la santé (DGS) *via* une plateforme dématérialisée des informations consolidées sur les activités qu'ils réalisent [103]. Celles-ci sont compilées dans une base nationale. Ce dispositif n'est pas un outil conçu pour la surveillance épidémiologique mais pour la gestion des activités menées dans les centres. Cependant, en 2021, le contenu du RAP a été modifié[104] afin d'ajouter, notamment, des informations qui permettraient de mieux évaluer la politique de dépistage de l'ITL et d'être en meilleur accord avec recommandations internationales, ce que l'ancien RAP ne permettait pas. Ce changement a été effectué dans un contexte de l'élaboration de la stratégie nationale de lutte contre la tuberculose » [82] dont l'une des 14 mesures était de réévaluer la stratégie de prise en charge des ITL.

Les données de ces « nouveaux RAP » ont été recueillies pour la première fois en 2022. Dans ces rapports, les informations sur les ITL qui pourraient principalement être utilisées à des fins de surveillance concernent les enquêtes autour d'un cas et les dépistages ciblés [Annexe 2.4].

Ces informations permettent de calculer, pour différentes classes d'âge et dans différents milieux, **la couverture du dépistage** (pourcentage d'enfants dépistés parmi ceux qui étaient à dépister), le **rendement du dépistage** (pourcentage d'ITL (et de TM) diagnostiquées parmi les enfants dépistés), ainsi que le pourcentage d'enfants diagnostiqués qui ont commencé un traitement préventif.

### 2) Résultats

#### a) Données de la DO

Entre 2003 et 2023, 19 685 ITL ont été déclarées, augmentant progressivement par paliers à partir de 2004 (n=440) pour atteindre un plateau d'environ 800 cas/an entre 2011 et 2019 (moyenne=834/an) [Annexes 2.5 et 2.6]. Après une baisse en 2020 concomitante à la survenue de la pandémie de COVID-19 (n=677), le nombre de cas a augmenté de façon exponentielle à partir de l'élargissement de l'âge de déclaration en 2021 pour atteindre 3 329 cas déclarés en 2023.

Les principales caractéristiques de ces ITL figurent dans l'annexe 2.5

Chez les enfants de moins de 15 ans (2003-2020), seules trois caractéristiques variaient significativement au cours du temps : (i) la naissance hors de France de l'enfant ou des parents et (ii) la résidence en collectivité, toutes deux en augmentation, et la vaccination BCG, en diminution ($p<0,01$).

Comparés aux enfants de moins de 15 ans, les cas de 15 à 18 ans (2021-2023) étaient davantage des garçons, nés hors de France, diagnostiqués moins souvent lors d'enquêtes qu'à travers des dépistages ciblés, moins souvent vaccinés par le BCG et résidant le plus souvent en collectivité. Cette dernière était le plus souvent un centre d'hébergement collectif

(foyer social, foyer de migrants…) (75 % des cas entre 2021 et 2023) (p<0,01 pour chaque caractéristique). La très grande majorité des ITL notifiées (85 %) avait une date de début de traitement indiquée, avec cependant une différence significative entre les enfants de moins de 15 ans (97 %) et les enfants de 15 à 18 ans (75 %) (p<0,01).

Ces résultats montrent que les deux populations (avant et après l'élargissement) sont assez différentes. Après 2020, il s'agit davantage de jeunes d'origine étrangère vivant dans une situation d'isolement et de précarité socioéconomique. Ces jeunes sont souvent des mineurs non accompagnés (MNA), dont le délai d'arrivée sur le territoire métropolitain est le plus souvent récent, dont les modalités du diagnostic sont le plus souvent le bilan de santé individuel de primo-arrivant, ou lors d'une prise en charge par l'Aide sociale à l'enfance ou d'un dépôt de demande d'asile et dont le suivi du traitement est difficile en raison de la précarité et des changements de placement parfois interdépartementaux. Cette mobilité est palliée par le Réseau national des CLAT, qui favorise la communication des coordonnées des MNA mobiles. En cas de reconnaissance de minorité, l'enjeu est de dépister ces sujets s'ils entrent dans une telle recommandation. Chez ces jeunes, le dépistage précoce et le traitement se justifie par la nécessité d'une prise en charge médico-sociale probablement plus complexe que chez les jeunes enfants vivant avec leurs parents ainsi que par le risque d'évolution rapide vers une TM, à risque de dissémination dans la collectivité en raison de la précarité.

Par ailleurs, le nombre important de cas d'ITL notifiés pendant cette période témoigne, même imparfaitement, de l'ampleur représentée par ce réservoir de TM en France mais pas de la circulation des bacilles tuberculeux qui ont été acquis à l'étranger.

#### b) Données des RAP

Les données qui intéressent particulièrement la surveillance et qui ont été recueillies en 2022 et 2023 par les CLAT au cours des enquêtes autour d'un cas et des dépistages ciblés sont détaillées en annexe 2.6.

Dans les enquêtes autour d'un cas, la couverture du dépistage était de 78 % en moyenne, significativement supérieure chez les « 5-14 ans » (81 %) comparée aux « < 5 ans » (78 %) et aux « 15-17 ans » (74 %) (p < 0,01 pour chaque comparaison). Elle était significativement plus élevée en hébergement collectif pour précaires et migrants (87 %) comparée à celle des enfants vivant « sous le même toit » (84 %) et « en milieu scolaire » (81 %) (p<0,01 pour chaque comparaison). Dans ces enquêtes, le rendement du dépistage pour les ITL était globalement de 8 % et augmentait significativement avec l'âge (7 %, 8 % et 10 % par catégorie d'âge ascendante, p<0,01 pour chaque comparaison) et chez les enfants « sous le même toit » (19 %, p<0,01) et en hébergement collectif (12 %, p<0,01). Parmi ces ITL, 81 % avaient entrepris un traitement mais ce pourcentage diminuait significativement chez les « 15-17 ans » (75 %) comparé aux « < 5 ans » (87 %, p<0,01). Pour les tuberculoses maladie, le rendement du dépistage était de 1,6 % mais était significativement plus élevé chez les « < 5 ans » (2,5 %) et chez les enfants « sous le même toit » (4,8 %) (p<0,01 pour chaque comparaison).

Concernant les dépistages ciblés, le rendement du dépistage des ITL était significativement plus élevé (comparé aux enquêtes autour d'un cas) chez les MNA (18,9 %, p<0,01) et significativement plus bas chez les autres migrants (5,2 %, p<0,01). Pour la TM, le rendement était inférieur à 1 % dans les trois milieux (MNA, migrants, étudiants étrangers) mais significativement plus élevé chez les MNA (0,7 %) comparé aux demandeurs d'asile et autres migrants (p=0,3 %, p<0,01).

#### c) Comparaison des deux sources

Le tableau en annexe 2.7 montre de façon synthétique les avantages et inconvénients de chaque source de données pour quelques caractéristiques.

## 3) Discussion

### a) Quelle surveillance des ITL chez l'enfant ?

Le dispositif de surveillance des ITL de l'enfant par la DO n'a répondu que partiellement aux objectifs pour lesquels il a été mis en place en 2003.

En dehors d'une description des tendances et des caractéristiques sociodémographiques, la DO des ITL semble avoir été relativement peu utile à la décision de santé publique, qui est *in fine* le but ultime de la surveillance. En quoi ces données renseignent-elles sur le réservoir de TM et donc rendent compte de l'efficacité des actions mises en place et des progrès de la lutte anti-tuberculeuse ? Ces données permettent-elles d'affirmer que les dépistages sont mieux faits, sont plus efficaces, plus complets ? Peut-on à partir de ces données identifier les faiblesses du dépistage nécessitant par exemple un renforcement à tel ou tel endroit ? Permettent-elles de dire quelle proportion d'enfants dépistés sont traités et quelle est la qualité et la complétude du traitement pour s'assurer que dépistage et prise en charge sont susceptibles d'avoir un impact sur la survenue de nouveaux cas de tuberculose maladie ? Ce sont quelques-unes des questions qui peuvent se poser et pour lesquelles la DO ne semble pas pouvoir donner de réponse certaine.

Son principal apport est d'avoir contribué à **améliorer la qualité de la DO des TM** (disparition des ITL déclarées en DO), observée en Île de France principalement dans les années qui ont suivi sa mise en place. Même si cette contribution se poursuit aujourd'hui, il est probable qu'elle soit mineure et qu'elle soit un facteur parmi d'autres, tels que la formation continue à la déclaration des professionnels de santé ou la meilleure structuration de coordination du réseau de surveillance.

Sur le **deuxième objectif** de sa mise en place, même si peu de données solides permettent de l'affirmer, il est possible que la DO des ITL ait aussi contribué, au moins en partie, à entreprendre plus rapidement les **enquêtes d'entourage** (en particulier chez les enfants âgés de moins de 15 ans en contact essentiellement familial), même si cela est plus difficile à démontrer. L'information au CLAT qui accompagne la notification lors d'un diagnostic établi par un médecin hospitalier ou autre médecin permet de mettre en œuvre l'enquête, à la recherche du cas source et d'autres ITL, contribuant par-là à améliorer l'efficacité du dépistage. En pratique, le constat est que cela est rarement le cas, puisque le diagnostic de l'ITL est le plus souvent (en excluant les dépistages ciblés, par exemple chez les MNA), la conséquence d'une enquête menée par le CLAT et dont l'élément déclencheur est le diagnostic préalable d'une TM chez une personne de son entourage. Contrairement au signalement (et notification) d'une TM, dont l'utilité en termes de prévention est évidente et qui est à la base de tout programme antituberculeux, le signalement d'une ITL (on entend ici : sa notification via la DO, et non pas le dépistage lui-même) semble avoir une plus-value réduite. Si, en plus, la description épidémiologique n'apporte pas une aide à la décision en termes d'actions antituberculeuses, l'utilité de cette DO en termes opérationnels et l'intérêt de son maintien peuvent être questionnés. Surtout eu égard au temps nécessaire au remplissage de ces déclarations par les équipes déjà surchargées (CLAT, en ARS) et en sachant qu'une alternative existe (le RAP).

Sur le **troisième objectif** et compte tenu de ce qui a été mentionné plus haut dans ce document, la DO des ITL ne permet probablement de refléter fidèlement ni **l'intensité de circulation du MTBC** ni les variations du « réservoir de tuberculose » au sein de la population. Le suivi de l'incidence de la TM pédiatrique, même avec ses limites en particulier sur la question de son exhaustivité (en cours d'évaluation par SpF au moment de la rédaction de ce document), serait certainement un meilleur indicateur permettant d'évaluer l'efficacité des actions de contrôle puisque la tuberculose chez un enfant témoigne le plus souvent d'une infection récente et donc d'une persistance d'une circulation bactérienne plus ou moins intense. La présence de cas de TM chez l'enfant signifie généralement

(lorsqu'elle ne passe pas précocement de l'exposition à la maladie, c'est-à-dire lorsqu'elle reste à un stade d'ITL pendant une période plus ou moins prolongée), un retard à son identification au stade d'infection et donc indique une efficacité sub-optimale des actions de dépistage.

Les RAP semblent constituer une alternative intéressante. Leur principal intérêt est de permettre de calculer trois indicateurs qui seraient très utiles à l'évaluation des actions de dépistage, ce que la DO des ITL actuelle ne permet pas : **la couverture du dépistage** (proportion d'enfants dépistés parmi ceux qui étaient à dépister), permettant d'évaluer l'efficacité du dépistage ; **le rendement du dépistage** (proportion d'ITL et de TM parmi les enfants dépistés), permettant d'évaluer l'utilité du dépistage dans un milieu donné ; **la couverture du traitement prophylactique** (proportion d'ITL traitées parmi les enfants dépistés), indicateur proche de celui qui est recommandé par l'OMS (couverture du traitement prophylactique chez l'enfant de moins de 5 ans contact d'un cas de tuberculose). En dehors de leur intérêt pour la surveillance, les données des RAP permettent d'évaluer l'activité du CLAT et de questionner son fonctionnement et ses pratiques. Le nombre d'enfants dépistés permet de quantifier l'activité, le rendement du dépistage permet de savoir si celui-ci est efficace, si les rendements dans différents milieux sont cohérents en fonction du risque, de vérifier l'utilité d'un dépistage ciblé dans tel ou tel milieu. Un rendement insuffisant dans un milieu à fort risque pourra témoigner d'une faible performance du dépistage. Un nombre trop grand de TM chez l'enfant pourra indiquer un dépistage trop tardif. Un pourcentage élevé d'enfants non traités (MNA) témoignera de la difficulté de traiter un groupe précaire et mobile. **Le RAP ne renseigne pas sur le nombre des ITL dépistées chez les enfants en-dehors des CLAT (secteur hospitalier, pédiatres, PASS). Un retour d'information de ces acteurs vers les CLAT est donc recommandé dans l'avis court.**

Il serait toutefois possible d'envisager la modification de la DO des ITL et son adaptation afin qu'elle permette le calcul des différents indicateurs mentionnés ci-dessus mais les RAP tels qu'ils existent aujourd'hui sont déjà très utiles permettant de produire des informations plus adaptées aux enjeux actuels de la lutte antituberculeuse et aux objectifs de la surveillance définis par l'OMS.

Cependant, parce que les RAP dans leur nouvelle version (2022) sont un outil récent, il est nécessaire d'évaluer cette source de données, de l'améliorer et de l'adapter encore aux questions de surveillance. Des retours du terrain et les premières analyses suggèrent en effet un remplissage incomplet, une qualité parfois insuffisante et une hétérogénéité de couverture.

Une telle décision de changement est dans la continuité de la démarche menée par le HCSP[28] qui en 2019 recommandait « *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* » ainsi que « *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* ».

Il semble que ce processus touche à sa fin et qu'on dispose aujourd'hui de toutes les informations nécessaires pour prendre une décision quant à l'avenir de cette surveillance.

#### b) Quelle surveillance dans les autres groupes à risque ?

Les données recueillies dans ces deux dispositifs ne permettent pas de suivre un groupe de la population dans lequel le dépistage est recommandé de façon prioritaire, à savoir les migrants de 18 à 39 ans provenant d'un pays d'incidence de tuberculose > 100/100.000 arrivés en France depuis moins de 5 ans dans les situations suivantes :

- immunodépression sous-jacente,

- vivant avec des enfants de moins de 18 ans,
- travaillant dans des collectivités d'enfants,
- travaillant en milieu de soins.

Par ailleurs, le HCSP [28] ne considérait pas en 2019 comme prioritaires pour la surveillance les enfants « *typiquement hospitaliers* » (ITL chez les enfants infectés par le VIH, ou traités par anti-TNF-α, ou en attente de greffe, etc.), c'est à dire hors « circuit des CLAT» et hors « circuits migrants » et qu'il recommandait seulement 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-α, etc.), ce qui devrait contribuer à renforcer les pratiques de dépistage de l'ITL, à promouvoir la surveillance et à produire des données* ».

La sensibilisation des professionnels de santé est essentielle afin de mieux documenter l'ITL chez les PVVIH en France (adultes et enfants), préalable indispensable à la mise en place d'une surveillance de l'ITL dans ce groupe et dont le dispositif et les modalités devront être discutés avec SpF et les sociétés savantes.

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 (patients relevant d'un traitement par anti-TNF alpha, patients en dialyse ou en pré-greffe d'organe ou hématologique, patients souffrant d'une silicose), il semble nécessaire de promouvoir la surveillance et d'engendrer des données d'ITL dans ces catégories de la population.

L'avis court recommande par conséquent, concernant les PVVIH et les sujets relevant d'un traitement par anti-TNF âgés de moins de 18 ans, de signaler au CLAT les ITL diagnostiquées, afin de les inclure dans son RAP aux fins de surveillance.

### 4) Conclusions

Afin d'entreprendre un traitement prophylactique, le dépistage de l'ITL est une action clef pour diminuer les formes graves et l'incidence de la tuberculose. Cette action doit contribuer, avec les autres actions de la LAT, à atteindre l'objectif d'élimination de la tuberculose en Europe.

Chez les enfants de moins de 18 ans, l'ITL évolue plus fréquemment et plus rapidement vers la TM potentiellement plus grave dans cette population. Ces éléments justifient la mise en place d'un traitement prophylactique systématique de l'ITL. Cette augmentation du risque de progression est également observée dans d'autres groupes de la population : les personnes immunodéprimées ou les migrants en provenance de pays de forte endémie tuberculeuse.

La présente analyse identifie les limites du dispositif de surveillance des ITL par la DO. Elle suggère que les RAP actuels permettent de recueillir des données de surveillance mieux adaptées à l'évaluation de la politique de dépistage et plus utiles pour guider les actions de prévention de la tuberculose. Les indicateurs fournis par le RAP (couverture, rendement, chaîne de prise en charge thérapeutique) permettent de mieux répondre aux recommandations internationales en termes de surveillance des ITL et aux exigences européennes demandant de recueillir en priorité des données sur les ITL chez les enfants de moins de cinq ans.

Des modifications ont été faites au RAP telles que recommandées par le HCSP en 2019. Ces RAP présentent cependant des limites concernant le taux d'achèvement des traitements entrepris et en termes de qualité, de complétude et d'exhaustivité conduisant à la production de données hétérogènes sur le territoire, ce qui nécessite d'améliorer la qualité de ce recueil, en particulier dans la connaissance des rendements dans les populations prioritaires.

Concernant la surveillance chez les personnes infectées par le VIH, il est nécessaire de mener une réflexion sur l'analyse du résultat du test immunologique (IDR/IGRA) dans la DO du VIH, en faisant

participer à cette réflexion l'équipe en charge de la surveillance du VIH. Actuellement, lors de la découverte d'une infection VIH, on connaît le stade clinique (VIH ou Sida) et en cas de Sida si la pathologie inaugurale est la tuberculose ou pas ; par ailleurs, à distance de la première découverte, on sait lors de l'évolution vers le Sida si la pathologie inaugurale est la tuberculose ou pas (si la pathologie inaugurale est autre on ne connaît pas le statut TB) ; les items de la DO sont redressées pour corriger le manque d'exhaustivité des données, mais pas par pathologie (TB ou autre) qui restent des données brutes. Le groupe devrait se pencher sur toutes ces questions et valider ou pas cette surveillance et le cas échéant faire des propositions alternatives.

**Du point de vue des groupes à surveiller, il semble justifié :**

Dans l'immédiat (Recommandation 1) Surveillance de l'avis court) : de poursuivre la politique actuelle recommandée par le HCSP et continuer de concentrer les efforts de surveillance des ITL sur les deux groupes prioritaires (priorité 1) définis en 2019 : les enfants/adolescents âgés de moins de 18 ans en contact de cas de TM, et les migrants âgés de moins de 18 ans provenant d'un pays d'incidence supérieure à 40 cas/100 000 habitants en France depuis moins de 5 ans ;

A terme, d'élargir cette surveillance et d'inclure comme groupes prioritaires (priorité 2) deux autres catégories considérées comme prioritaires pour le dépistage : les personnes infectées par le VIH ; et les personnes migrantes de plus de 18 ans et de moins de 40 ans, en provenance de pays avec une incidence supérieure à 100/100 000 arrivés en France depuis moins de 5 ans et présentant soit une immunodépression, soit vivant avec des enfants de moins de 18 ans, soit travaillant dans des collectivités d'enfants ou en milieu de soins.

D'élargir autant que possible cette surveillance et d'inclure les groupes suivants (priorité 3) sur lesquels le dépistage est aussi recommandé : patients avant la mise sous traitement par anti-TNFα, personnes candidates à une greffe d'organe ou de moelle, et celles atteintes d'insuffisance rénale chronique, enfants de moins de 18 ans hors enquête d'entourage.

**Du point de vue des sources de données (recommandation 1) Surveillance de l'avis court) :**

D'abandonner la DO des ITL ; d'utiliser les RAP comme source de données pour les jeunes du groupe priorité 1 et pour les migrants du groupe priorité 2 ;

De considérer l'exploitation des résultats des tests immunologiques d'ITL (IDR ou IGRA) dans la DO VIH ;

De poursuivre les efforts afin de documenter, en lien avec les sociétés savantes ou autres institutions compétentes, le résultat du dépistage des ITL dans les catégories du groupe prioritaire2 hors VIH et 3.

De favoriser les signalements aux CLAT des ITL et chez les PVVIH ou avant détectées avant anti-TNF, survenant chez les sujets âgés de moins de 18 ans, hors enquêtes d'entourage.

**Concernant le travail sur les outils**

De mettre en place un groupe de travail ayant trois objectifs concernant l'évolution du système de surveillance des ITL :

- Améliorer la qualité du RAP et l'adapter encore à la surveillance des ITL, notamment en intégrant les données manquantes sur le suivi de la chimioprophylaxie. Cette évaluation pourra concerner aussi les autres données (autres que celles de la surveillance) et devra aller plutôt vers une simplification du rapport afin de ne recueillir que les données utiles à la santé publique ; une distinction claire entre données de surveillance et données d'activité/performance serait probablement utile ; ce groupe pourrait explorer la possibilité de documenter un lien entre les cas

de tuberculose maladie et les ITL dépistés autour de ces cas ; ce travail se fera en étroite collaboration avec des représentants des ARS, des CLAT et de SpF ;

- De mener une réflexion sur l'analyse du résultat du test immunologique (IDR/IGRA) dans la DO du VIH, en faisant participer à cette réflexion l'équipe en charge de la surveillance du VIH; actuellement, lors de la découverte d'une infection VIH, on connaît le stade clinique (VIH ou Sida) et en cas de Sida si la pathologie inaugurale est la tuberculose ou pas ; par ailleurs, à distance de la première découverte, on sait lors de l'évolution vers le Sida si la pathologie inaugurale est la tuberculose ou pas (si la pathologie inaugurale est autre on ne connaît pas le statut TB) ; les données de la DO sont redressées pour corriger le manque d'exhaustivité des données, mais pas par pathologie (TB ou autre) qui restent des données brutes. Le groupe devrait se pencher sur toutes ces questions et valider ou pas cette surveillance et le cas échéant faire des propositions alternatives;
- Travailler, en lien avec les cliniciens hospitaliers et les sociétés savantes, sur un outil de recueil de données et un dispositif de suivi pour les personnes du groupe prioritaire 3. D'adapter le RAP à la collecte des données concernant les PPVIH et sujets relevant d'un anti-TNF atteints d'ITL âgés de moins de 18 ans.

Concernant les autres aspects de la surveillance de la tuberculose,

- De poursuivre la surveillance de l'incidence de la tuberculose maladie et en particulier l'incidence des formes graves et des formes résistantes, ainsi que l'incidence de la tuberculose pédiatrique ; ces indicateurs doivent permettre de suivre la circulation du BK dans la population et ainsi d'évaluer l'efficacité des actions de lutte antituberculeuses mise en place.
- D'améliorer la documentation des issues de traitement dans la DO des tuberculoses maladie ;

AU TOTAL, avec la mise en place de la surveillance des ITL, la France disposerait de deux dispositifs permettant de suivre et d'évaluer deux aspects fondamentaux de la lutte antituberculeuse. D'une part, la prise en charge des patients atteints de tuberculose maladie avec le suivi de son incidence à travers la DO de la tuberculose maladie et des issues de traitement. Le suivi de ces tendances, notamment pédiatriques (mais aussi des formes graves et des formes MDR), permet de suivre les progrès des actions mises en place. D'autre part, la prise en charge des personnes infectées de manière latente par le bacille tuberculeux (les ITL) dans certains groupes de la population avec le suivi de la qualité des actions de dépistage. Le suivi de la couverture, du rendement, de la prise en charge de ces personnes via les RAP permettrait de suivre les progrès dans ce domaine et d'adapter le cas échéant ces actions de prévention (cf. Recommandations de l'avis Surveillance chapitre 1).

## 5. Les tests de dépistage de l'ITL

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

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

*1 - En cas de test positif :*

- pour traiter les ITL afin de prévenir le développement d'une TM,
- suivre les sujets positifs éventuellement non traités 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 non immunodéprimés négatifs,
- pour commencer un traitement immunosuppresseur (notamment par anti-TNF α) sans risque de favoriser une TM,
- pour vacciner par le vaccin BCG des enfants, selon les recommandations et contre-indications du calendrier vaccinal.

## 5.2 Nature des immunodiagnostics de l'ITL

Le diagnostic de l'ITL est indirect et repose sur des tests immunologiques diagnostiques. Début 2026 sont disponibles deux types de tests immunologiques diagnostiques explorant les réponses immunes spécifiques.

### 5.2.1 L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test de Mantoux :

Il s'agit d'un test *in vivo* consistant à injecter par voie intradermique (face antérieure de l'avant-bras) 0.1 mL de tuberculine PPD (pour *Purified Protein derivative*), un mélange de 200 protéines purifiées dérivées de la tuberculine, afin de provoquer une réaction d'hypersensibilité de type IV. Ces antigènes sont partagés entre toutes les souches virulentes de *M. tuberculosis complex (appelées M. tuberculosis dans la suite du texte)*, incluant la souche vaccinale *M. bovis* BCG et certaines mycobactéries non tuberculeuses. Chez les sujets ayant déjà été en contact avec *M. tuberculosis* (primo-infection ou ré-infections), existent des lymphocytes T mémoires quiescents. La nouvelle rencontre avec des antigènes de *M. tuberculosis* réactive les lymphocytes T mémoires circulants, avec un profil Th1 induisant une production rapide de cytokines (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF, IFNγ) et de chimiokines (IL8, IP10), mais aussi dirigé Th2, qui vont permettre la prolifération des lymphocytes T et le recrutement de macrophages contribuant à la mise en place d'une réaction locale inflammatoire. Ceci se traduit après injection de la PPD par la formation d'une induration locale qui va être observée 48 à 72h après l'injection, en mesurant en mm le diamètre de l'induration et rapportant la présence ou non d'une réaction phlycténulaire.

Les principes de réalisation et d'interprétation de l'IDR à la tuberculine sont détaillés dans la circulaire DGS/SD5C/2004/373 du 11 octobre 2004 et dans les critères de la DO d'ITL des moins de 18 ans (Tableau 3). Ce texte devra être révisé en fonction du nouveau test TUBERCULINE PPD RT 23 AJV 2T.U. / 0,1 mL, solution injectable » disponible à partir d'avril 2026. En effet, le seuil de la positivité du diamètre d'induration passe à 6 mm au lieu des 5 mm du Tubertest.

Tableau 3. Interprétation du test de Mantoux.

| Diamètre de l'induration en millimètres | | |
|---|---|---|
| Réaction négative | Réaction positive | Réaction fortement positive |
| 0 à < 5 mm*<br>0 à 5 mm** | 5 à 14 mm*<br>6 à 14 mm** | +15 mm*<br>+ 15 mm** |

*Tubertest. Ce n'est plus le test disponible (voir *infra*). L'interprétation du test de Mantoux est standardisée avec un seuil de positivité à 5 mm. Une mesure < 5 mm définit un test négatif, une mesure ≥ 5mm définit un test positif, mais en pratique, pour conclure à une infection tuberculeuse (ITL ou TM) une mesure entre 5 et 15 mm est à interpréter en fonction de l'antécédent vaccinal par le vaccin BCG, du niveau d'exposition et du terrain immunologique du patient.

**L'interprétation du nouveau test IDR « TUBERCULINE PPD RT 23 AJV** 2T.U. / 0,1 mL, solution injectable » disponible à partir d'avril 2026 est la suivante, d'après son AMM : - Réaction négative : 0 à 5 mm - Réaction positive : **6** à 14mm - Réaction fortement positive : +15 mm.

NB Le réactif PPD Rt-23 a été mis au point au Statens Serum Institut (Danemark), et fabriqué en Europe au Danemark (AJ Vaccines) [105].

Le test cutané tuberculinique (IDR) disponible en France était le Tubertest (Sanofi). L'ANSM, dans le cadre d'une procédure accélérée, a octroyé une AMM au test TUBERCULINE PPD RT 23 du laboratoire AJ Vaccines par le biais d'une procédure européenne de reconnaissance de l'AMM danoise. A partir d'avril 2026, un nouveau test à la tuberculine sera donc disponible (TUBERCULINE PPD RT 23 AJV 2T.U. / 0,1 mL, Laboratoires AJVaccines, commercialisé en France par le laboratoire Imaxio et déjà largement utilisée dans le monde).

### 5.2.2 Les tests IGRA (Interferon Gamma Release Assays)

Il s'agit de tests *in vitro* de mesure de sécrétion d'interféron. S'appuyant sur le mécanisme immunologique de l'IDR à la tuberculine, ces tests ont été développés pour détecter la présence de lymphocytes T mémoires effecteurs plus spécifiques de *M. tuberculosis*. Ils consistent à déclencher *in vitro* l'activation des lymphocytes T mémoires effecteurs anti-*M. tuberculosis*, grâce à l'utilisation d'antigènes présents essentiellement chez les souches virulentes de *M. tuberculosis et* absents du BCG [106]. Certains de ces antigènes sont présents chez d'autres mycobactéries non tuberculeuses (*M. kansasii*, *M. szulgai*,*M. marinum, M. flavescens* , *M. gastrii* , *M. leprae)* et cela pourrait engendrer en théorie des tests faux positifs. En pratique ces infections étant très rares, il est exceptionnel d'être confronté à ces faux positifs**.**

Les tests IGRA explorent *in vitro* la seule production d'IFN-gamma (INFγ), déclenchée rapidement après stimulation des lymphocytes T mémoires effecteurs spécifiques qui est mesurée d'où le nom de tests IGRA « Interferon Gamma Release Assay». La quantité d'IFNγ sécrétée est ensuite mesurée soit par un test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) classique qui mesure l'IFNγ produit globalement dans le surnageant de la stimulation soit par un test ELISpot (*enzyme-linked immunospot*) qui quantifie directement le nombre de cellules T spécifiques mémoires de *M. tuberculosis* sécrétant de l'IFNγ. .

Deux types de tests sont disponibles actuellement:

i) les tests "type Quantiferon" mesurant la libération d'INFγ par les lymphocytes T après stimulation par des antigènes spécifiques de M. tuberculosis (technique immunologique par réaction antigène–anticorps) : QuantiFERON-TB Gold Plus® (QFT-Plus, Qiagen) (lecture test ELISA, Qiagen ; lecture test chemiluminescence, Diasorin), VIDAS TB-IGRA (Biomérieux), …

ii) ii) les tests utilisant la technique ELISPOT, laquelle permet de visualiser et de compter individuellement les lymphocytes T sécrétant de l'INFγ après stimulation par des antigènes spécifiques de Mycobacterium tuberculosis (TSpot TB).

L'expression des résultats est donc différente selon le test IGRA : pour les tests de type Quantiferon, le résultat est rendu en concentration d'IFNγ produit (UI/mL) en réponse à la stimulation alors que pour les tests de type ELISpot le résultat est rendu en nombre de cellules par puits produisant de l'IFNγ après stimulation (Spot Forming Cells (SFC)/puits). Le résultat est validé par la mesure d'IFNγ produit par deux tubes témoins ; un témoin dit négatif, qui montre une production d'IFNγ dans un tube sans antigènes (tube à vide), et un témoin positif qui montre la production d'IFNγ dans un tube contenant un antigène non spécifique de la tuberculose (Pokweed mitogen). Le résultat quantitatif de la production d'IFNγ en présence des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* est calculé en soustrayant la valeur du témoin négatif. Le résultat est valide si le témoin négatif est en dessous d'un seuil et si le témoin positif est au-dessus d'un seuil déterminé par le fabricant. Lorsque les témoins ne sont pas corrects, le résultat est dit « indéterminé » par la traduction

anglaise de « indeterminate ». Cela correspond à un test ininterprétable du fait de l'absence de validité d'un ou des deux témoins.

Dans les deux tests, le résultat de l'analyse est rendu de manière qualitative sur ces données quantifiables : test positif, négatif ou indéterminé.

Pour le QuantiFERON-TB Gold Plus® l'interprétation biologique est fonction de l'activité du tube TB1, du tube TB2, et du puits nul. Le tableau 4 suivant propose une probabilité d'infection (sans préjuger du taux de progression vers la tuberculose cf chapitre 5.5).

Tableau 4. Proposition d'interprétation du résultat du test Quantiferon.

| TB1-NIL et TB2-NIL | Mitogen (témoin positif) | Tube Nul (témoin négatif) | Résultat |
|---|---|---|---|
| quel que soit le résultat | Mitogen <0.5 UI/mL | quel que soit le résultat | ininterprétable |
| quel que soit le résultat | quel que soit le résultat | >8 UI/ml | ininterprétable |
| ≥0.7 UI/mL | quel que soit le résultat mais > 0.5 | quel que soit le résultat mais < 8 | Positif |
| [0.35-0.7 UI/mL] | ≥0.5 UI/mL | quel que soit le résultat mais < 8 | Positif incertain (« zone grise ») |
| [0.2-0.35 UI/mL] | ≥0.5 UI/mL | quel que soit le résultat mais < 8 | Négatif incertain (« zone grise ») |
| <0.2 UI/mL | ≥0.5 UI/mL | quel que soit le résultat mais < 8 | Négatif |

Les facteurs de risque d'obtention d'un test indéterminé ou ininterprétable, sont une immunodépression cellulaire (notamment une infection par la VIH avec CD4 < 500/mm3), une dénutrition, les âges extrêmes et le tabagisme. En pratique, les tests indéterminés ou ininterprétables sont le plus souvent liés à des problèmes de pré-analytiques concernant le prélèvement ou le transport de l'échantillon au laboratoire, car les conditions du fabricant sont très strictes en température et en heures.

L'obtention de l'AMM pour le QuantiFERON-TB Gold Plus® est initialement fondée sur un seuil (0.35 UI/mL) unique, et rendu comme un résultat qualitatif (positif ou négatif). Cependant, l'approche interprétative des résultats proches du seuil (de 0.2 à 0.35 UI/mL et de 0.35 à 0.7 UI/mL) reste délicate. Cette zone est parfois qualifiée de "zone grise" ou incertaine, est essentiellement liée à des variabilités techniques. Deux problèmes se posent. La VPP/VPN du test selon sa valeur, et la fluctuation des résultats chez le même sujet testé à plusieurs repises. Elle a fait l'objet de plusieurs études.

Dans la zone incertaine négative (0.2 à 0.35 UI/mL), une étude a montré que 69 % des résultats entre 0,15 et 0,35 UI/ml étaient probablement des réponses spécifiques à *M. tuberculosis* car elles étaient confirmées par une IDR ou un ELISPOT positif[107]. De plus, 17 à 20 % des patients avec des résultats initiaux entre 0.2 et 0.35 UI/mL bénéficiant d'un test de contrôle ultérieur montrent un résultat > 0.35 UI/mL [108,109].

Dans la zone incertaine positive (0.35 à 0.7 UI/mL), plusieurs études [108–110] montrent que 40 % à 60 % des résultats compris dans cette fourchette (et même jusqu'à 1 UI/ml) redeviennent négatifs (< 0,20 UI/ml) lors d'un second test réalisé quelques semaines plus tard, et qu'aucun cas de tuberculose maladie n'a été constaté chez ces patients dont le second test était négatif.

Cependant, si le résultat est situé entre 0.35 et 1 UI/mL, le risque de développer une tuberculose est 8,8 fois plus élevé que pour un test négatif [111].

Outre ces considérations, les fluctuations observées chez un même sujet testé à plusieurs reprises, essentiellement dans l'amplitude de cette « zone grise », questionne l'intérêt d'un test de référence à l'embauche d'un soignant en vue d'un suivi systématique ou des variations de résultats d'un sujet contact dont le résultat se situerait dans cette zone.

Se pose donc la question de l'attitude suivante :

- Reconsidérer un résultat négatif incertain (0.2-0.35 UI/mL) pour un patient immunodéprimé avec un risque élevé d'exposition ou un contact récent [107].
- Confirmer par un second test afin d'éviter un traitement inutile un résultat positif incertain (0.35 à 0.70 UI/mL) pour un patient en bonne santé, sans risque élevé d'exposition ni contact récent (un test patient ne relève cependant pas du dépistage de l'ITL).

Son interprétation, telle que présentée dans le tableau 4, en dehors de l'AMM engage la responsabilité du clinicien. Des fluctuations sont observées lors de tests répétés chez le même sujet, notamment autour de la valeur seuil. Une « positivation » ou une « négativation » doivent être interprétées dans leur contexte clinique et épidémiologique, en particulier en cas d'une variation ou d'un résultat initial situé à quelques dixièmes d'UI/ml (Quantiferon) ou à 1 unité de puits (T-Spot-TB) autour de la valeur seuil des IGRA.

En résumé, la notion d'une « zone grise » d'interprétation pose des questions de définitions, de cohérence dans les indications de traitement, de validation et d'hétérogénéité dans les conduites à tenir.

Pour le T-SPOT, on regarde la différence de spots positifs entre les panels A (ESAT-6) et panel B (CFP-10) (Tableau 5) :

- 5 à 7 spots ?
- 8 spots ou plus sont considérés comme positifs

Tableau 5. Interprétation des résultats du test T-SPOT TB.

| Résultat | Critères (Nombres de spots) |
|---|---|
| Positif | Si Nil = 0 à 5 spots : (Panel A ou B) - Nil ≥ 6 spots |
| Positif | Si Nil ≥ 6 spots : (Panel A ou B) > 2 fois le nombre de spots du Nil. |
| Négatif | Les critères de positivité ne sont pas remplis |
| Indéterminé | Si Nil > 10 spots |
| Indéterminé | Si mitogène < 20 spots avec Panels A/B négatifs |

Concernant les tests indéterminés, quelle que soit la nature du test, il est recommandé de réaliser un second test avec une technique différente.
Chacun de ces tests possède des caractéristiques communes et ses caractéristiques propres, résumées dans le tableau suivant.

Tableau 6. caractéristiques communes et ses caractéristiques propres des immunodiagnostics.

| | Caractéristiques communes | Caractéristiques propres |
|---|---|---|
| IDR | - Un test négatif ne peut exclure formellement ni une ITL ni une TM<br>- Aucun test ne peut différencier une infection ancienne d'une infection récente<br>- Aucun test ne peut donner d'indication quant au risque individuel d'évolution vers une tuberculose maladie<br>- tests dépendants du statut immunitaire du sujet | - Réalisation et interprétation dépendantes de l'opérateur (la même technique que pour le BCG intradermique) avec nécessité de deux visites avec 48 à 72h d'intervalle pour connaître le résultat du test<br>- reflète l'ensemble de la réaction immunitaire in vivo<br>- manque de spécificité (BCG)<br>- manque de sensibilité avec faux négatifs fréquents chez les immunodéprimés, aux âges extrêmes de la vie et au cours des tuberculoses sévères évoluées |
| IGRA | | - nécessitent un simple prélèvement veineux, donc une seule visite médicale pour connaître le résultat du test (mais deux visites pour l'annoncer au sujet testé) avec en plus un déplacement au laboratoire pour le prélèvement<br>- phase pré-analytique délicate<br>- méthode d'analyse standardisée avec contrôle positif du fonctionnement du système immunitaire<br>- tests indépendants d'une vaccination par le BCG |

| | | |
|---|---|---|
| | | - exploration limitée de la réaction immunitaire, de part les antigènes utilisés, la réaction in vitro et l'analyse du seul interféron) |

### 5.3 Tests de dépistage de l'ITL. L'intérêt potentiel de « nouveaux tests »

Le marché des tests biologiques pour la réponse immunitaire à l'infection tuberculeuse est en plein essor (https://www.businesswire.com/news/home/20210329005523/en/Global-Latent-Tuberculosis-Infection-Testing-Market-2021-to-2025---Insights-Forecast-with-Potential-Impact-of-COVID-19---ResearchAndMarkets.com)

De nouveaux tests sont commercialisés en France ou vont l'être bientôt, et aussi dans d'autres pays européens :

a) **Tests ressemblant aux tests IGRA mais mesurant la production de l'IP 10** et non de l'interferon gamma [112–114]. Les tests Ridascreen®TB et Ridaquick®TB de chez Rbiopharm (Damrstadt, Allemagne, https://clinical.r-biopharm.com/diagnostics/tuberculosis/ ) a un marquage CE-IVDR et est commercialisé en France.

Globalement ce test suit les conditions de prélèvement et de mesure ELISA du test Quantiferon, mais ne mesure pas l'interferon gamma. Il mesure une protéine (IP10) qui est induite par la production d'interferon gamma mais en quantité très importante, donc plus facile à doser. C'est pourquoi l'hypothèse serait que le test serait plus sensible que les tests IGRA. De plus l'IP10 serait sécrétée par d'autres cellules que les lymphocytes T, donc potentiellement le test serait aussi plus sensible chez les personnes immunodéprimées pour les LT.

Ce test est fondé sur les mêmes antigènes que les tests IGRA-TB cités en 5.1.

Ce test existe avec une version de mesure ELISA en plaque classique (Ridascreen), et aussi une version de mesure immunochromatographique avec une lecture en 15 minutes avec un lecteur spécifique (Ridaquick)

Ce test n'a pas de spécificité plus importante que les tests décrits dans le 5.1 pour prédire la tuberculose maladie.

b) **Tests ressemblant à l'IDR à la tuberculine mais avec une meilleure spécificité (utilisant l'infection d'antigènes** [105,115–117] **plus spécifiques des souches virulentes de *M. tuberculosis)***.

Ces tests (Cy-Tb, Diaskintest, C-TST) existent déjà dans d'autres pays mais ne sont pas commercialisés en Europe. Ils sont tous fondés sur les mêmes antigènes (ESAT6, CFP10) que les tests IGRA-TB et le test IP10 de Rbiopharm décrit ci-dessus.

**Le test Cy-Tb**, développé en Inde (Pune), va être utilisé en inde pour le diagnostic d'ITL [118–121].

**Le Diaskintest**, développé en fédération de Russie, est utilisé depuis 2009 dans ce pays. Il est aussi commercialisé dans certains pays européens de l'Est [122–124].

**Le test C-TST** est développé et utilisé en Chine [115,125].

**IDR avec autres antigènes**, autres cytokines, autres cellules, sérologies.

**Autres tests hors immunodiagnostics**. Du domaine de la recherche, il s'agit :

- De marqueurs inflammatoires

- D'autres tests cellulaires ou cytokines dans l'ITL
- D'autres antigènes
- Du séquençage du génome humain (polymorphismes)
- De l'étude du métabolome et protéomique
- De l'étude du microbiote.

Un progrès attendu serait une amélioration de la **valeur pronostique positive** du test, sans obérer sa sensibilité.

### 5.4 Performances intrinsèques des immunodiagnostics (ID), y compris les réfractaires à la positivation des immunodiagnostics

**Remarque préliminaire.** Il convient de distinguer d'une part les performances intrinsèques des ID, à savoir leurs sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN). Et d'autre part les valeurs pronostiques des ID, traitées dans le chapitre 5.5. En effet, si la VPP des IGRA est créditée de l'ordre de 61 % (variable de 5 % à 97 % selon les études et la prévalence supposée des ITL) [126], leur valeur pronostique positive (le taux d'évolutions vers la TM ) s'établit à 4 % en moyenne chez l'adulte [127] et au plus environ 20% chez l'enfant jeune (voir tableaux 8 et 9). Cela s'explique par le fait que la majorité des êtres humains maîtrisent spontanément l'ITL. D'autre part, bien que la spécificité des IGRA soit supérieure à celle de l'IDR du fait des antigènes utilisés, cela ne se traduit pas par une valeur pronostique constamment supérieure.

#### 5.4.1 Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN).

Comme il n'existe pas de test étalon du diagnostic d'ITL, la sensibilité et la spécificité des immunodiagnostics ne sont pas directement évaluables dans l'ITL, mais sont extrapolées de celles mesurées dans la TM microbiologiquement confirmée. Ces études de sensibilité/spécificité dans le cas de TM ne reflètent pas les situations des ITL. Ailleurs, on recourt à des approximations en fonction de la probabilité d'avoir été exposé aux bacilles tuberculeux : taux de positifs en fonction des degrés d'exposition à des patients contagieux comparé à celui de sujets non exposés [128,129]. Les valeurs prédictives positives ou négatives sont déduites de la spécificité ou sensibilité présumées et de la prévalence attendue de l'ITL 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 vaccin BCG puisque les IGRA contiennent des antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* non présents dans le BCG. Les données d'une méta-analyse récente, portant sur 35 études totalisant 23 383 sujets, suggèrent que la sensibilité (globalement 49 %, IC 3-92 %), spécificité, valeur prédictive positive (globalement 61 %, IC 5-97 %) ou négative (globalement 72 %, IC 13-98 %) des test IGRA ne seraient pas optimales, quelle que soit la population (meilleures chez les enfants). Une tendance à la supériorité des IGRA comparativement à l'IDR à la tuberculine était observée, mais sans différence significative [126] (Tableau 7). Cette méta-analyse ne précise pas les critères de sensibilité/spécificité et de VPP/VPN.

Tableau 7. Performances intrinsèques* des tests IGRA dans diverses populations, pour détecter une ITL. D'après [126].

| Populations | Sensibilité | Spécificité | VPP | VPN |
|---|---|---|---|---|
| Atteints du VIH | 60 % | 74 % | 51 % | 84 % |
| Soignants | 55 % | 84 % | 63 % | 73 % |
| Sujets contact | 48 % | 80 % | 70 % | 63 % |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Enfants | 43 % | 91 % | 50 % | 88 % |
| Rhumatismes inflammatoires | 39 % | 82 % | 64 % | 72 % |
| Maladies inflammatoires digestives | 15 % | 94 % | 42 % | 79 % |

*Les VPP et VPN sont ici les valeurs statistiques extemporanées, et non les valeurs prédictives de survenue ultérieure d'une tuberculose maladie.

Une étude de la littérature a été menée par la HAS portant sur les indications des IGRA. En termes de sensibilités et de spécificités, « la sensibilité du test QFT-GIT apparait quasi-superposable à celle de l'IDR (5 mm/10 mm), avec des valeurs moyennes autour de 80 %, et des IC95 % totalement chevauchants entre les deux tests ; – les sensibilités des test QFT-Plus et T-SPOT.TB apparaissent également quasi-superposables avec des valeurs moyennes autour de 90 % et des IC95 % totalement chevauchants, et tendent à être supérieures à celle de l'IDR. » [130].

### 5.4.2 Dans le cadre de la tuberculose maladie de l'enfant. Études publiées depuis 1999.

Une étude fondée sur le réseau espagnol de recherche en tuberculose pédiatrique a évalué 1 726 enfants de moins de 18 ans avec un QFT-plus réalisé entre 2016 et 2020. Parmi ces enfants, 189 ont eu un diagnostic de TM. La sensibilité du QFT ne diffère pas significativement entre les enfants de moins de 5 ans et de plus de 5 ans, avec des valeurs respectives de 81 % et 86 % [131].

Une étude fondée sur le réseau européen PTBNET a inclus 1 001 cas de TM chez des enfants de moins de 18 ans dans 16 pays entre 2009 et 2019. Tous ces enfants ont eu la réalisation d'au moins 1 IGRA, et 636 ont aussi eu une IDR. Vingt-trois pour cent étaient vaccinés par le vaccin BCG. La sensibilité du Quantiferon GIT ne diffère pas significativement avec l'âge de l'enfant : 86,4 % chez les enfants de moins de 1 an, 84,6 % entre 1 et 5 ans, 83,0 % entre 6 et 10 ans et 88,2 % après 10 ans. Ces résultats sont similaires avec la version Quantiferon-plus. Dans les cas des tuberculoses pulmonaires, les sensibilités du QF Plus et de l'IDR sont de 85,8 % et 84,8 % respectivement. En revanche la sensibilité de l'IDR, avec un seuil de 10 mm, est significativement plus basse que celle du Quantiferon chez les enfants de moins de 1 an : 58,6 % contre 85,7 %. La conclusion des auteurs est que la version récente du QF n'est pas plus performante que le version précédente ou l'IDR chez des enfants atteints de tuberculose [132].

Une méta-analyse a calculé la sensibilité et la spécificité des IGRAs chez l'enfant. La sensibilité était de 0,85 (95 % CI: 0,79–0.89) et la spécificité 0,94 (95 % CI: 0,88–0,97) [133].

Une revue rétrospective de l'ensemble des test Quantiferon réalisés aux USA entre novembre 2018 et décembre 2019 a été rapportée. Il y avait 11 974 tests chez les enfants âgés de 0 à 2 ans, 37 947 tests chez les enfants âgés de 3 à 5 ans et 187 928 testes chez les enfants âgés de 6 à 17 ans. Les taux d'indéterminés dans ces groupes d'âges étaient respectivement de 3,4 %, 1,7 % et 1,03 % [134].

Une autre revue rétrospective a porté sur 321 tests IGRA réalisés chez des enfants de moins de 2 ans, dans un pays à faible prévalence (Boston, USA). Quatre pour cent des tests ont été déclarés invalides ou indéterminés, principalement chez les enfants immunodéprimés. Ce pourcentage n'était que de 1 % chez les enfants immunocompétents[135].

*En ce qui concerne les performances pronostiques chez les enfants*, elles ont été décrites dans le texte de la recommandation du HCSP en 2019 (chapitres 4.13. et 4.2.1).

### 5.4.3 Reproductibilité longitudinale des tests IGRA.

Cf chapitre 5.1.2.

**La reproductibilité longitudinale des tests IGRA** intra-sujet est imparfaite (en particulier autour de la valeur seuil de positivité), notamment en surveillance systématique des soignants[136]. 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 [128,137–141]. Les IGRA semblaient plus fluctuants que l'IDR mesurée plus stable. Une revue de littérature publiée en 2025 et portant sur 244 études a d'ailleurs montré que la fréquence combinée de conversion ou de réversion des IGRA était respectivement de 7,3 % (IC 95 %, 6,1 %-8,5 %) et de 22,8 % (IC 95 %, 20,1 %-25,7 %). La conversion ou la réversion transitoire a été estimée à respectivement 46,0 % (IC 95 %, 35,7 %-56,4 %) ou 19,6 % (IC 95 %, 9,2 %-31,7 %) des événements de conversion ou de réversion [142].

Pour tenir compte des fluctuations des IGRA, on a suggéré l'existence d'une « zone grise » d'interprétation au-delà et en-deçà de laquelle les résultats sont plus stables ou plus pronostiques de TM ultérieure.
Le sens de variations spontanées des tests a été caractérisé en pays de faible incidence [143,144]. Les valeurs limites positives du Quantiferon ont été estimées être de vrais positifs du test [145]. En termes de valeurs pronostiques, ces études incluaient peu de sujets de conditions variées [109] ou dans des pays de moyenne incidence[146]. Les résultats d'autres études ont apporté des données discordantes concernant le lien entre la valeur quantitative des IGRA et leur valeur pronostique [147–149].

En conclusion, il est probable qu'une variation ou un résultat initial situé à quelques UI/ml (Quantiferon) ou à 1 unité de puits (T-Spot TB) autour de la valeur seuil des IGRA soit peu contributive et sera interprétée au cas par cas selon le contexte clinique. L'avantage d'une zone grise plus étendue serait d'interpréter le résultat selon la probabilité d'infection. Les précédentes recommandations ne l'ont pas intégrée pour trois raisons. Une question de validation : il faudrait disposer du suivi d'un nombre suffisant de sujets, en pays de faible incidence, pour déterminer l'incidence de la tuberculose selon le niveau quantitatif du résultat de leur IGRA initial. Une question de cohérence : il est recommandé de ne tester que des sujets à probabilité significative d'infection ou de forte vulnérabilité à la progression vers la tuberculose [28,150] ; donc *a priori* tous les positifs relèveraient d'un traitement sauf refus ou contre-indication (« tester c'est traiter »). Enfin une harmonisation des pratiques pour éviter les inégalités : le troisième inconvénient serait de risquer une hétérogénéité dans les indications de traitement[92], selon les centres ou les médecins. Cela en l'absence d'un algorithme national consensuel, du fait de données discordantes et limitées concernant le lien entre la valeur quantitative des IGRA et leur valeur pronostique [147–149]. Il semble donc raisonnable de maintenir une valeur seuil caractérisant une ITL et faisant envisager son traitement (conformément aux critères de définition de la déclaration obligatoire de tuberculose et de l'ITL cf. chapitre 5.1.), en laissant au médecin de santé publique ou traitant une latitude de recommandation de traitement.

### 5.4.4 Les fluctuations des IDR à la tuberculine

Elles ont aussi été étudiées. En France, le critère définissant une augmentation significative est celui de la notification (augmentation d'au moins 10 mm du diamètre d'induration pour la positivation). L'ATS a défini une positivation comme un passage de < 10 mm à ≥ 10 mm au second test, avec une augmentation d'au moins 6 mm entre les deux tests (la réversion définie comme l'inverse) ou d'au moins 10 mm entre les deux tests comme an France [151]. Les études sont anciennes, ou réalisées en pays de haute incidence, et l'intervalle entre les tests excède en général 12 mois. Elles ne sont donc pas comparables aux études portant sur les variations des IGRA. En pays de haute incidence, sur 6 991 tests répétés, on détectait un taux de positivation de 0,34 à

1,15 par année (non comparable aux positivations spontanées en population non exposée). Les réversions étaient plus fréquentes chez les petits enfants vaccinés préalablement par le BCG, de l'ordre de 13 pour 100 PA chez les moins de 5 ans vaccinés et 4 pour 100 PA chez les non vaccinés. Chez les sujets plus âgés, le taux de réversion variait de 3 à 5 pour 100 PA [151]. L'influence du traitement des ITL chez les soignants a été étudiée chez 122 sujets ayant positivé leur IDR et traités par isoniazide en Afrique du Sud. Une nouvelle IDR fut pratiquée 12 mois plus tard. On observa une réversion de l'IDR chez 20 % d'entre eux[152]. Menzies a recensé les rapports préalables à l'année 1999. Il calculait une « valeur prédictive positive des positivations » (selon le risque ultérieur de TM et selon l'effet booster) de 53 % à 92 % dans les régions à faible incidence, de 19 % à 75 % chez les sujets contact de ces régions, et de 5 % à 40 % chez les soignants. En termes de réversions, on observait une réversion de 5 % parmi ceux présentant un diamètre d'IDR initial > 13 mm. Chez des adultes, le taux de réversion semblait de l'ordre de 8 % par an [153]. Globalement, l'IDR est réputée plus stable que les IGRA. Si bien qu'une augmentation du résultat mesuré de l'IDR est un des critères de notification de l'ITL (annexe 2.3), qui n'a pas été retenu avec les IGRA.

### 5.4.5 Infection récente ou ancienne ?

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

### 5.4.6 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 [154].

### 5.4.7 La notion de sujets réfractaires à la positivation des immunodiagnostics

Cette notion est récente. Les sujets contact ou vivant dans un pays de haute incidence présentent un taux d'immunodiagnostics (IDR à la tuberculine ou IGRA) positifs limité (en général < 40 %)[19,23,52].

La population qui demeure négative est probablement hétérogène :

- Les vrais négatifs n'ayant pas inhalé les bacilles.
- Les faux négatifs (test trop précoce après un contact, immunodéprimé, non immunodéprimé mais progressant vers la tuberculose malgré un immunodiagnostic négatif). Certains de ces patients auraient un répertoire de reconnaissance antigénique limité, ne reconnaissant pas les antigènes (en particulier des IGRA) inclus dans l'immunodiagnostic.
- Les négatifs mais ayant inhalé les bacilles (rôle de l'immunité innée) et ne progressant pas vers la TM. Cette situation caractérise le « phénotype réfractaire » à la positivation de l'immunodiagnostic[155,156].
    - On a pu caractériser cette population d'après le transcriptome des macrophages alvéolaires des sujets réfractaires comparés aux sujets ayant un immunodiagnostic positifs parmi des patients lourdement exposés en Ouganda. La réaction inflammatoire était significativement plus marquée chez les réfractaires[157].
    - d'après son transcriptome chez des patients atteints du VIH[158], ou leur reprogrammation épigénétique[158], les fonctionnalités de leurs cellules mononucléées[159–162],
    - d'après leur phénotype lymphocytaire notamment les Th17. Ce phénotype caractérise également des sujets à immunodiagnostic positif et qui ne progressent pas vers la tuberculose[160].
    - ou leur taux de vitamine D[163].

## 5.5 Valeur pronostique des immunodiagnostics (IDR à la tuberculine et tests de détection de l'interféron gamma).

Introduction.

La capacité d'un test à prédire la survenue ou non de la maladie alors que la personne n'est pas actuellement malade définit par sa valeur pronostique. Cette variable influence la pertinence du traitement des sujets positifs (cf. Chapitre 8).

Un test avec une valeur pronostique idéale permettrait :

- d'identifier avec pertinence les personnes qui évolueraient vers une TM (dans ce cas, le test serait positif). Il n'est toutefois pas exclu de traiter certains sujets immunodéprimés présumés infectés, qui auraient un test potentiellement faussement négatif.
- d'éviter de traiter ou de suivre inutilement des personnes qui n'évolueraient pas vers une TM (dans ce cas, le test serait négatif). Ce critère est à même d'éviter des traitements inutiles et leurs conséquences sanitaires, économiques et sociales.

Les ID actuels ne permettent pas de prédire avec confiance le risque d'évolution vers une TM chez un sujet donné, la majorité des sujets positifs ne développant pas la maladie, et ils ne permettent pas de l'exclure non plus (des sujets à test négatif développant très rarement la maladie sauf les immunodéprimés). Il 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, avec une comparaison des souches du cas index et du cas secondaire, et dans des pays de faible incidence, mais l'absence de traitement pose actuellement un problème éthique.

L'OMS a édité un rapport de consensus concernant l'élaboration d'un profil de produit cible (PPC) et l'évaluation pour un test permettant de prédire la progression de l'ITL vers la TM [164]. Pour l'OMS, la sensibilité minimale d'un test diagnostique, permettant de prédire avec le plus de certitude l'évolution vers une TM, devrait être de 75 % et de façon optimale 90 %. Dans tous les cas de figure des études publiées, la valeur pronostique positive des ID actuellement utilisés est nettement inférieure à celle recommandée par l'OMS (cf. Tableaux 8 et 9). Les mêmes niveaux sont recommandés pour la valeur pronostique négative. En effet, un test très spécifique aurait l'inconvénient de réduire excessivement le nombre de sujets à traiter et d'accroître la proportion des TM résultantes chez sujets alors négatifs, dont le risque de progression serait inférieur à 75% voire à 90%.

### 5.5.1 Valeur pronostique positive (le taux de progression vers la tuberculose maladie chez un sujet à immunodiagnostic positif).

Elle est résumée dans les tableaux 8 à 11. Les références disponibles en 2019 ont été discutées dans l'avis du HCSP[28].

Tableau 8 : Taux de progression vers la TM en cas de test positif ou négatif selon les populations(1) (Avis du HCSP sur le dépistage et le traitement des ITL, 2019).

[*Les références ayant servi de source pour l'élaboration de ce tableau sont listées en annexe 4* de l'avis du HCSP de 2019].

| Immunodiagnostics | Populations | Pourcentages de progressions si test positif | Pourcentages de progressions si test négatif |
|---|---|---|---|
| | Sujets contact | 1,25 % à 4,8 % | 0,17 % à 0,84 % |

| | | | |
|---|---|---|---|
| IDR à la tuberculine (seuil à 10 ou 15 mm) | 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 % |

Principales études publiées depuis l'avis du HCSP de 2019.

Ces études confirment la faible valeur pronostique positive des ID. Ainsi, sur 100 sujets contact adultes à test positif, on traiterait environ 96 d'entre eux inutilement, qui n'auraient pas développé de TM (soit 3 188/3 321 traitements commencés par les CLAT en 2022-2023 d'après leurs RAP). Sur 100 sujets contact mineurs âgés de 5 à 18 ans à test positif, on en traiterait 90 inutilement (soit 417/463 traitements commencés en 2022-2023). Le rendement est meilleur chez les sujets contact âgés de moins de 5 ans, où on traite 80 sujets positifs inutilement sur 100 positifs (soit 246/308 traitements commencés en 2022-2023). Dans cette dernière population d'enfants, le traitement sélectif des positifs (IDR ou IGRA) permet de réduire l'incidence de la tuberculose davantage que chez les plus âgés (RR de tuberculose chez les traités de 0,09 [0,05–0,17]) chez les enfants de moins de 5 ans traités ; 0,20 [0,15–0,28]) chez les enfants âgés de 5 à 17 ans et 0,17 [0,13–0,22] chez les sujets âgés de plus de 17 ans traités) [165]. Cet impact s'exerce seulement sur la fraction des enfants qui auraient développé une TM spontanément (10 % à 20 %, cf. tableau 9).

Tableau 9. Taux de progression vers la TM en cas d'ID positif. **Actualisation** d'après les références parues depuis la précédente recommandation du HCSP en 2019)[28].

| Population | Taux moyen de progression vers la TM à partir d'un test positif |
|---|---|
| Contacts tous âges | 2,6 % (IDR) – 4 % (IGRA)[127] |
| Contacts étroits | 2,7 % (IDR) - 6,5 % (IGRA)[127] |
| Enfants en contact étroit âgés de moins d'1 an | 18 % (IDR ou IGRA)[165] |
| Enfants en contact étroit âgés de 1 à 5 ans | 19 % (IDR ou IGRA)[165] |
| Enfants en contact étroit âgés de 5 à 14 ans | 9 % (IDR ou IGRA)[165] |

| | |
|---|---|
| Enfants en contact étroit âgés de 15 à 18 ans | 10 %[165] |
| Enfants contact âgés de moins de 19 ans | 7,2 % (IDR) – 2,3 % (IGRA)[127] |
| Migrants récents ou réfugiés | 1,7 % (IDR) – 3,1 % (IGRA)[127]<br>2,6 %– 3 %[166] |
| PVVIH | 5,1 % (IDR) - 5,1 % (IGRA)[127]<br>10 % (IGRA)[167] |
| Patients transplantés d'organes solides | 0,6 % (IDR) – 1,6 % (IGRA)[127]<br>1,4 % (IDR) - 0,6 % (IGRA)[168]<br>1,3 % (IDR ou IGRA)[169]<br>0 (IGRA)[167] |
| Patients dialysés | 0,8 % (IGRA) - 14,7 % (IDR)[127] |
| Sujets positifs non traités (contextes divers) | 2,74 % (IDR) – 2,46 (IGRA)[170]<br>1,3 % (0,6-2,4) (IDR) – 2,5 (1,2-4,1) (IGRA)[171]<br>0,4 % (IDR) – 0,6 % (Quantiferon) – 0,8 % (T-Spot TB)[172] |

NB Quand les études portaient sur des pays d'incidences variées, les résultats concernant seulement les pays de faible incidence sont rapportés dans le tableau. Il s'agit de sujets non traités pour leur ITL. La plupart des études citées ne résultent pas d'une comparaison frontale entre IDR et IGRA.

- **En population générale** (pays de moyenne incidence). Une étude rétrospective a porté sur 9 219 militaires sud-coréens ayant un test IGRA positif, et non traités. Dix-huit cas de tuberculose survinrent parmi 9 219 sujets non traités (0,2 %)[173]. Cette étude est peu pertinente dans notre sujet, car le dépistage portait sur une population générale.
- **Chez des personnes migrantes : u**ne étude rétrospective au Royaume-Uni a retenu 368 097 sujets migrants de pays de haute incidence et âgés de 16 à 35 ans, entrés au R-U depuis moins de 5 ans[166]. Au total 37 268 sujets (10,1 %) furent testés pour ITL. Parmi ceux-ci, 6 640 avaient un IGRA positif (17,8 %). Un traitement fut commencé chez 1 740 (26,2 %) (pas de données sur la complétion). Parmi les positifs, une tuberculose se déclara chez 135 sujets (2 %). Une tuberculose survint chez 128/4 900 sujets (2,6 %) des sujets non traités, et chez 7/1 740 des sujets traités(0,4 %).
- **En populations variées :** une revue systématique et méta-analyse a retenu 122 études de sujets testés par IDR ou IGRA et suivis au moins 12 mois[127]. Les sujets n'étaient pas vaccinés par le BCG. Ils étaient porteurs de facteurs de risque divers d'infection ou de progression vers la tuberculose. Une stratification fut opérée selon l'incidence de la tuberculose dans le pays (>100 000 versus < 100 000 ces dernières représentant 85 % des études et 48 études dans des pays de faible incidence), le niveau de vie (élevé dans 71 % des études) et la durée de suivi (< ou > 24 mois, ces dernières représentant 55 % des études). Une autre méta-analyse[174] a retenu 32 034 sujets à risques variés (sujets contact, immunodéprimés, migrants ou autres), d'âge moyen 33 ans, issus de pays à faible incidence pour 14 184 d'entre eux (44,3 %). Le taux de progression vers la tuberculose après un test positif, en pays de faible incidence, s'élevait à 1,98 % - 2,74 % avec l'IDR à la tuberculine (10

mm et 15 mm) et 2,46 % avec le test QF.

– **Selon l'immunodiagnostic** : une méta-analyse du risque relatif de survenue d'une tuberculose selon le type d'immunodiagnostic (IDR ou IGRA) a été effectuée à partir de 44 études permettant une comparaison frontale, incluant 25 637 individus non traités[171]. Vingt-deux d'entre elles émanaient de pays d'incidence < 30/100 000. Le résultat est présenté dans le tableau 10.

Tableau 10. Taux de progression vers la tuberculose après un immunodiagnostic positif (non traités) ou négatif, d'après la méta-analyse de Gao et al[171].

| Type de test | Taux de progression des positifs | p | Taux de progression des négatifs | Taux de progression des IDR **ET** IGRA négatifs |
|---|---|---|---|---|
| IDR | 1.30 % (0.60 %– 2.40 %) | 0.4854 | 0,4 % (0,001 %- 0,007 %) | 0.20 % (0.00 %– 0.40 %) |
| IGRA | 2.50 % (1.20 %– 4.10 % | | 0,3 % (0,001 %- 0,006 %) | |

Une métanalyse comparait les valeurs pronostiques des IGRA et de l'IDR, avec une population principalement adulte (18 % d'enfants de moins de 15 ans)[172]. Au total 22 020 sujets étaient étudiés. La durée de suivi des sujets est hétérogène, avec une médiane de 6,4 ans (0,2-8,3). Les facteurs de risque de tuberculose étaient : sujets contact (9,6 %), migrants (82 %), voyage vers un pays de haute incidence, région à plus haute incidence, PVVIH. Quarante-deux cas de tuberculose furent constatés (0,2 %) au cours du suivi (et 87 cas co-prévalents). On constatait dans le suivi 33 tuberculoses chez les 8 426 sujets à IDR positive (0,4 %), 30 tuberculoses chez les 5 178 à Quantiferon positif (0,6 %) et 26 tuberculoses chez les 3 398 sujets à T-Spot positif (0,8 %) [Table e4 du supplément). Les valeurs pronostiques des IGRAs comparées à celles des IDR furent supérieures avec un rapport de valeurs pronostiques de 1.65 [95 %CI, 1.35-2.02] pour le T-Spot et de 1.47 [95 %CI, 1.22-1.77] pour le QFT-GIT. Les intervalles de confiance se recouvraient toutefois : valeurs pronostiques positives de 0.0040 (0.0027, 0.0058) pour l'IDR, de 0.0059 (0.0038, 0.0086) pour le Quantiferon et 0.0066 (0.0041, 0.01007) pour le T-Spot. Les valeurs pronostiques des tests sont donc à nouveau très faibles, ici < 1 %. De façon intéressante, les IGRA continuaient à apporter un gain significatif de PPV, même s'ils sont faits après une IDR positive. Inversement, un IGRA n'apporte aucun gain significatif après une IDR négative. La valeur pronostique positive de l'IDR et du QF respectivement s'établissait à 0,004 et 0,0059 ; la valeur pronostique négative était identique à 0,9993 (cf. Table 3 dans le supplément).

En conclusion, « il n'apparaît pas possible d'affirmer, avec un niveau de doute raisonnable, qu'il existe une supériorité de la capacité de prédiction de développement d'une TM des tests IGRA en comparaison de l'IDR. En revanche, il apparaît possible de conclure que les résultats de cette publication vont dans le sens d'une capacité de prédiction de TM des tests IGRA au moins équivalente (i.e. en réalité soit équivalente, soit supérieure, sans possibilité de trancher) à celles de l'IDR chez les sujets présumés immunocompétents [130].

- **Chez les patients immunodéprimés.**

  Une méta-analyse de 43 études totalisant 36 403 patients transplantés d'organes solides rapporte une valeur pronostique positive des IGRA de 1,2 % et une valeur pronostique négative à 99,6 %. La valeur pronostique positive était plus élevée dans les pays de forte incidence, faisant suggérer la possibilité de réinfections en cours de suivi. On ne trouvait pas de différence

significative de performance des IGRA comparés à l'IDR à la tuberculine. Dans les pays de faible incidence, le taux de progression après IDR positive s'élevait à 1,4 % et après IGRA positif à 0,6 %. En cas de tests négatifs, les progressions étaient les mêmes. Le taux de progression n'était pas significativement différent selon l'existence ou non d'une pratique de traitement des ITL chez les patients transplantés [168].

Une étude rétrospective de la cohorte européenne TBnet a considéré 1 961 patients inclus dans des filières de dépistage de l'ITL[169]. La majorité des transplantations étaient des greffes de rein. Les immunodiagnostics furent l'IDR à la tuberculine (75,5 %), des IGRA (13,3 %) ou la combinaison des deux (5,7 %), ailleurs test non renseigné (5,5 %). Parmi 157 patients à immunodiagnostic positif et sans traitement, 2 développèrent une tuberculose (1,3 %).

Une étude prospective de la cohorte européenne TBnet [167] a enrôlé des patients atteints d'immunodépressions variées et d'autres sujets sains. Parmi 1 758 patients immunodéprimés, 13,6 % avaient un test QF positif. Les résultats figurent dans le Tableau 11.

**Tableau 11. Valeur pronostique positive du test Quantiferon chez des patients immunodéprimés, Europe** [167].

| Type d'immunodépression | Nombre de sujets positifs/non traités | Nombre de tuberculoses chez les positifs traités/non traités |
|---|---|---|
| Insuffisance rénale chronique, PR, transplantés d'organes ou de moelle | 932/83 | 0/0 |
| Atteints du VIH | 642/30 | 0/3 (10 %) |

- **Chez les personnes dialysées**, une méta-analyse rapporte une valeur pronostique positive de 14,7 % en cas d'IDR >=10 mm et de 0,8 % en cas de QF positif[127]. Antérieurement, la valeur pronostique positive des IGRA variait selon les études de 5,7 % à 10 %[175].
- Chez les enfants, dans le cadre des ITL. **Nouvelles données parues depuis les dernières recommandations de 2019**.

  Chez les enfants en contact étroit, âgés de moins de 19 ans (âge médian 10,5 ; 5,7-15,2), une revue systématique et méta-analyse a été réalisée à partir d'études émanant de différents pays dont 20 % d'Afrique et 9 % d'Asie du Sud-Est [165]. Trente pour cent étaient des pays à haut revenu. Soixante-douze pour cent des études étaient qualifiées de haute qualité. Soixante-dix-huit pour cent des sujets étaient testés par IDR ou IGRA. Seuls les enfants non traités étaient inclus. Au total 130 512 enfants furent suivis pour 429 538 personnes années. Parmi les enfants âgés de moins d'1 an, 18 % des positifs développèrent une tuberculose dans les 2 ans suivant le contact ; et 19 % des enfants âgés de 2 à 5 ans. Les enfants âgés de 5 à 14 ans progressaient au taux d'environ 9 %. Ceux âgés de 15 à 18 ans au taux d'environ 10 %. NB Rappelons qu'une étude antérieure menée en Norvège constatait en sous-analyses par groupes d'âge un taux d'incidence annuelle pour 100 personnes testées positives par Quantiferon 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 [111].

  Une étude a analysé le devenir d'enfants de moins de 5 ans testés pour la recherche d'une ITL à l'occasion de leur immigration aux Etats-Unis [176]. Les tests réalisés étaient un IGRA pour 1 878 d'entre eux et une IDR pour 811 d'entre eux. Le taux de positivité est nettement plus élevé avec l'IDR (13 %) que pour les IGRA (1,4 %). On détectait autant d'enfants à IGRA indéterminé (1,2 %) que de positifs (1,4 %). Parmi les enfants avec IGRA négatif aussi bien que

chez les positifs, aucun n'a développé de tuberculose, avec un suivi médian de 3,1 ans (extrêmes : 2-5,1 ans).

Une méta-analyse de la performance pronostique de l'IDR, avec différents seuils testés, et des IGRA sur le risque de tuberculose fut réalisée chez personnes VIH- (adultes et enfants) et n'ayant pas reçu de traitement prophylactique [174]. Dans les pays à faible incidence (< 100/100000), l'analyse inclua 19 242 participants, et calcule une valeur prédictive supérieure pour l'IGRA à12,36 [5,03-30,41] que pour l'IDR, quel que soit le seuil (meilleure performance avec une lecture stratifiée sur le BCG : 5,49 [3,85-7,83]. Toutefois les intervalles de confiance se recouvrent et dans le supplément (ligne 107), les valeurs pronostiques des tests dans un pays de "faible" incidence sont faibles et très proches : valeur pronostique positive de 2,46 pour le Quantiferon et de 1,98 à 2,74 pour l'IDR respectivement à 10 et 15 mm d'induration. Dans les pays à forte incidence, la valeur pronostique est beaucoup plus faible, et sans différence entre IGRA et IDR.

La méta-analyse de Ayers et al [172] a été discutée plus haut.

### 5.5.2 La valeur pronostique négative d'un immunodiagnostic

Elle est élevée mais inférieure à 100 %. Cette valeur est critique, car la prévalence des sujets testés négatifs est habituellement nettement supérieure à celle des sujets positifs (par exemple 92 % des sujets contact testés en France par les CLAT en 2022-2023 étaient négatifs d'après leurs RAP).

**Populations** variées. Une méta-analyse récente a retenu 40 études incluant 50 592 sujets, majoritairement adultes[177]. Parmi celles-ci, 14 étaient menées dans des pays de faible incidence et 10 d'entre elles étaient prospectives. Les tests effectués étaient majoritairement des IGRA et en parallèle des IDR à la tuberculine. Le taux de progression vers la tuberculose chez les sujets négatifs était de 0,0044 (42/9 488 sujets dans 9 études) et chez les positifs de 0,0372 (81/2 177 sujets dans les mêmes 9 études). Si l'on ne retenait que les 6 études portant sur des sujets non immunodéprimés (pour éviter les tests faussement négatifs), le taux de progression des négatifs s'élevait à 0,00504 (36/7 146 sujets dans 6 études).

L'étude la plus fournie en effectifs retenue dans cette méta-analyse enrôlait 10 045 sujets (contacts et migrants) au Royaume-Uni [178] ; on observait la survenue de 30 tuberculoses chez les 4 936 à QF négatif soit un taux de 0,006, chiffre pris en référence pour la recommandation de 2019 [28].

En considérant l'ensemble des 40 études de Zhou et al [177], la valeur pronostique négative de l'IDR à la tuberculine était de 99,3 % et celle des tests IGRA de 99,7 %.

Dans l'étude espagnole d'Altet et al [179], on a obserét chez les sujets à QF ou T-Spot négatif, un taux de progression respectif de 0,1 % et 0,3 %.

L'étude nord-américaine de Gao et al [171] trouvait 0,3 % de progressions vers la TM en cas d'IGRA négatif et 0,4 % en cas d'IDR négative.

La méta-analyse de Hamada et al [174] relevait une progression vers la tuberculose chez 0,5 % environ des sujets à IDR ou IGRA négatifs en pays de faible incidence de tuberculose.

- **Chez des sujets migrants.** Une étude rétrospective au Royaume-Uni a retenu 368 097 sujets migrants de pays de haute incidence et âgés de 16 à 35 ans, entrés au R-U depuis moins de 5 ans[166]. Au total 37 268 sujets (10,1 %) furent testés pour ITL. Parmi ceux-ci, 6 640 avaient un IGRA positif (17,8 %) et 29 892 un IGRA négatifs. Parmi les IGRA négatifs, 24 tuberculoses se déclarèrent (taux de 0,0008).
- **Chez des patients atteints du VIH,** une méta-analyse incluant 7 études menées en pays de faible

incidence rapporte un taux de progression des patients à ID négatif (taux de lymphocytes CD4 variés, provenance majoritaire de pays de haute incidence). Il est de 0 dans 2 études totalisant 933 patients. Parmi les 8 743 patients des 5 autres études, on relève des taux de progression s'étendant de 0,0005 à 0,01 [180].

- **Chez les patients transplantés d'organes solides.** Une étude rétrospective de la cohorte européenne TBnet a considéré 1 961 patients inclus dans des filières de dépistage de l'ITL[169]. La majorité des transplantations étaient des greffes de rein. Les immunodiagnostics furent l'IDR à la tuberculine (75,5 %), des IGRA (13,3 %) ou la combinaison des deux (5,7 %), ailleurs test non renseigné (5,5 %). Parmi les 1 599 patients à tests négatifs et non traités, 3 développèrent une tuberculose (0,2 %).

## 6. Groupes cibles et algorithmes de dépistage

### 6.1 Considérations générales sociales, économiques et éthiques : les personnes en situation de vulnérabilité.

#### 6.1.1 Les diverses populations à risque

La France est un pays de faible incidence globale de la tuberculose. Néanmoins certaines populations sont affectées par une incidence supérieure (cf. Annexe 2.1. et Chapitre 4.1.2). Celle-ci dépend de leur exposition aux bacilles tuberculeux, comme les expositions identifiées à un cas de tuberculose contagieuse, les régions de résidence, les lieux de séjour (pays de forte incidence, certaines collectivités) ou la profession (secteur médico-social). De plus, dans certaines populations le risque qu'une ITL évolue vers tuberculose est majoré, du fait de comorbidités ou des conditions de vie de ces populations.

La tuberculose est considérée comme une maladie sociale puisque les conditions de vie des personnes contribuent à leur risque d'avoir la tuberculose. Des déterminants socio-démographiques facilitent ou entravent l'accès aux filières de prévention ou de soins. La TM affecte plus particulièrement les groupes les plus pauvres, sans domicile fixe, usagers de drogues et/ou ayant des conditions de surpeuplement de logements ou de collectivités fermées avec un cumul de risques possible [181]. À ces difficultés de vie s'ajoutent des difficultés d'accès à l'information et aux soins au sens large, en partie dues aux parcours fragmentés et à un cumul de barrières.

Le dépistage et le traitement/la prise en charge pour ces populations se trouvent confrontés à plusieurs défis : isolement géographique, familial ou social, précarité, méconnaissance du système de santé, difficultés liées à la barrière de la langue française ou du numérique, la mobilité des personnes, des difficultés de compréhension, des priorités autres (par exemple, l'ouverture de droits pour les demandeurs d'asile), la barrière de la langue, l'absence de coordination entre les acteurs institutionnels du social, du médico-social et du sanitaire [181,182] (auxquels peuvent s'ajouter des acteurs associatifs). Des exemples tendent à montrer un effet bénéfique lorsqu'une collaboration spécifique se met en place avec une communication ciblée et une organisation claire[182]. Des démarches d'aller-vers et des approches communautaires peuvent pour ces populations être des outils pertinents.

Les populations à risque sont susceptibles de se recouper. Une communication entre les filières est souhaitable afin d'assurer une meilleure prise en charge aux fins de surveillance épidémiologique et d'harmonisation des protocoles.

#### 6.1.2 La vulnérabilité

Elle peut être décomposée en 4 facteurs (Figure 2 et chapitre 6.11.1).

Figure 2. Les facteurs composant la vulnérabilité.

On pourra consulter le futur rapport du groupe de travail permanent du HCSP « inégalités sociales et territoriales de santé » (à paraître en 2026) et voir infra dans ce chapitre.

En France, le score EPICES (Évaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé) est un indicateur individuel de précarité. Il comprend 11 questions cotées de -9,47 à +14,80. Un score ≥ 30 est considéré comme le seuil de précarité [disponible sur https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2019-02/ETP_07_02_2019_Score_EPICES.pdf].

Le « *Social Vulnerability Index* » utilisé aux Etats-Unis comprend 4 domaines. Un domaine socio-économique (< 150 % du seuil de pauvreté, chômage, sur-dépense liée au logement, pas de diplôme d'enseignement supérieur, pas de couverture sociale). Un domaine personnel (âge >= 65 ans ou < 17 ans, handicap, famille mono-parentale, allophone). Un domaine ethnique (minorités ethniques). Un domaine lié au logement (foyer, caravane, confinement, pas de voiture, quartier défavorisé) [accessible sur https://www.atsdr.cdc.gov/place-health/php/svi/index.html].

### 6.1.3 Les populations plus affectées par la tuberculose ou l'ITL.

« Certaines populations se trouvent dans des situations les rendant particulièrement vulnérables : isolement géographique, familial ou social, précarité, méconnaissance du système de santé, difficultés liées à la barrière de la langue française ou du numérique. » « La médiation et l'interprétariat en santé sont deux moyens pour pallier ces difficultés et lutter contre les inégalités sanitaires et territoriales d'accès à la prévention et aux soins. »

1) diagnostiquer les obstacles au recours à la prévention et aux soins, en allant à la rencontre des structures, des professionnels de santé d'une part et des publics-cibles d'autre part, pour les sensibiliser et créer un lien de confiance ;
2) recréer la rencontre entre les structures et les populations concernées, pour les aider à se comprendre et faciliter la coordination ;
3) favoriser des actions collectives de prévention et d'éducation à la santé ;
4) participer à la mise en place de solutions structurantes et de long terme.

[Communiqué de presse - Mis en ligne le 26 oct. 2017. 26 octobre 2017 - https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801473/fr/personnes-vulnerables-et-eloignees-du-systeme-de-sante-s-appuyer-sur-les-mediateurs-et-interpretes-pour-ameliorer-l-acces-aux-soins?portal=p_3058934].

Le soutien social est une composante essentielle de ces actions de prévention. En France, « les taux de notification de la tuberculose sont indépendamment associés à la précarité matérielle, telle que le chômage et le faible revenu, ainsi qu'à des environnements surpeuplés, y compris les foyers surpeuplés et les zones densément peuplées. Renforcer le contrôle de la tuberculose dans la France métropolitaine pourrait impliquer des programmes de sensibilisation ciblés pour le

dépistage et le traitement dans les zones matériellement défavorisées »[183]. C'est pourquoi le personnel des CLAT inclut un travailleur social.

Les personnes « éloignées du système de soins » et de prévention sont celles qui n'ont pas de médecin traitant, pas de connaissance du système de santé ou pas de couverture sociale. Même chez les bénéficiaires de la PUMa, l'ITL n'est pas une affection de longue durée, ce qui implique un reste à charge.

### 6.1.4 Considérations économiques.

Chez les personnes plus à risque de tuberculose, le dépistage et le traitement des ITL est jugé coût-efficace par l'ECDC dans les situations suivantes[74]:

- Les sujets contact de patients atteints de tuberculose contagieuse.
- Les patients immunodéprimés s'ils sont migrants.
- Les migrants primo-arrivants.
- Les prisonniers au moment de leur incarcération.
- Les personnes usagères de drogue intraveineuse ou sans domicile fixe (dépistage triennal).
- Les soignants seulement fortement exposés.

Les ressources nécessaires pour la filière de dépistage sont détaillées dans le chapitre 8.3.

### 6.1.5 Objectifs globaux de l'OMS sur la tuberculose[44].

Que 90 % des personnes atteintes d'ITL soient traitées préventivement en 2027 (en priorité les sujets contact et les patients atteints par le VIH). Cette action est intégrée dans le pilier 1 de la stratégie globale End-TB (composante D). Pour ce faire, « atteindre les objectifs mondiaux de réduction de la charge de la tuberculose nécessite une action multisectorielle pour aider à atténuer ou à supprimer les obstacles à l'accès aux services essentiels de lutte contre la tuberculose et pour aborder les déterminants sociaux plus larges qui influencent la transmission de la tuberculose et la susceptibilité au développement de la maladie. » En effet « De nombreux nouveaux cas de tuberculose sont attribuables à cinq facteurs de risque : la sous-nutrition, le diabète, les troubles liés à l'alcool, le tabagisme (surtout chez les hommes) et l'infection par le VIH ».

### 6.1.6 Organisation du dépistage ciblé.

Comme les autres actions de la lutte antituberculeuse, **le pilotage de la filière de dépistage des ITL par les CLAT** est **dévolu aux ARS** selon leurs missions de prévention (*Articles L1431-1 à L1435-12 du CSP*). Il est financé par le Fonds d'intervention régional (*Article L1435-8 du CSP*). Dans le financement du CLAT, on inscrit les dépenses de personnel mais également de fonctionnement et d'investissement/amortissement. L'intégration sociale est manifestée par l'élaboration des PRAPS (programmes régionaux d'accès à la prévention et aux soins des personnes les plus démunies) et les PRIPI (programmes régionaux d'insertion des populations immigrées).

Une formation continue des personnels des CLAT concernant la réalisation de leurs missions est assurée annuellement par le Réseau national des CLAT.

**Les quatre professions essentielles** au fonctionnement des CLAT sont définies par instruction : médecins, infirmières, secrétaires et assistants sociaux [**INSTRUCTION N°** DGS/SP2/2020/224 du 8 décembre 2020 relative à la mise en place de la réforme des centres de lutte antituberculeuse (CLAT)]. On y trouve facultativement des manipulateurs d'électro-radiologie, des conducteurs de camion radiographique, des médiateurs ou interprètes en santé. La disponibilité des personnels est variable selon les CLAT. La tendance est à mutualiser les moyens mis à disposition (logiciel métier commun et base commune dans certains CLAT, unité mobile de radiologie, personnel itinérant, etc…).

Toute action de dépistage ciblé **nécessite au préalable** :

- la définition du bénéfice attendu de la filière (indicateurs ?),
- une définition des bénéficiaires,
- une localisation des bénéficiaires,
- un inventaire des coopérateurs impliqués (institutionnels, PMI, ASE, OFII, PASS, structures d'hébergement social, santé au travail ou scolaire ou universitaire, prisons, ou ONG…) aux fins de recrutement des bénéficiaires et de leur suivi,
- une information des coopérateurs et des bénéficiaires (séances d'éducation et promotion de la santé si besoin, supports multilingues ou dématérialisés, utilisation des réseaux sociaux). Des exemples de partenariats sont décrits ci-dessus (Les populations plus affectées par la tuberculose ou l'ITL).
- la mise au point de protocoles de coopération,
- l'évaluation des ressources humaines (y compris leur formation) et des moyens nécessaires, donnant lieu si besoin à un dialogue préalable de gestion avec l'ARS,
- la prévision de la filière d'aval du dépistage (que faire des sujets dépistés positifs ?),
- la coordination du parcours de soins de l'ITL, les CLAT « Contribuent au suivi médical et médicosocial des personnes traitées pour une tuberculose ou pour une infection tuberculeuse latente et participent à leur coordination jusqu'à l'issue de leur traitement » [Ministère de la santé et des solidarités. Arrêté du 27 novembre 2020 relatif aux centres de lutte contre la tuberculose. SANP0523276D 2020 p. 1-7]
- la prévision d'une évaluation des bénéfices, quels indicateurs ? (en vue du retour aux coopérateurs, du RAP et du dialogue de gestion avec l'ARS).

L'organisation des CLAT, principaux acteurs du dépistage ciblé des ITL, vise à **favoriser l'accès à la filière des personnes vulnérables**. « Le CLAT s'organise autour d'une équipe pluridisciplinaire qui coordonne, en lien avec les professionnels compétents du même territoire et les responsables de l'agence régionale de santé (ARS), la lutte antituberculeuse sur le territoire d'intervention attribué dans le cadre de son habilitation. Dans l'objectif d'atteindre les populations les plus concernées par la tuberculose, le centre mène ses activités, dans ou hors les murs, en coordination avec les organismes, notamment les associations, les établissement sociaux et médicosociaux, les établissements de santé ainsi qu'avec les autres professionnels (sanitaires, sociaux…) œuvrant sur le territoire d'intervention avec lesquels il conclut des conventions de partenariat. » [Arrêté du 27 novembre 2020 relatif aux centres de lutte contre la tuberculose].

Un CLAT noue ainsi **des partenariats**, formalisés ou non, avec de multiples coopérateurs. Le CLAT Alsace a fourni une liste de coopérations concernant les dépistages ciblés, notamment sur site.

Pour les migrants primo-arrivants :

- Dépistage dans les Centres d'Accueil et d'Évaluation des Situations (CAES) / CADA / HUDA.
- Dépistage *via* les hébergements d'urgence (Service intégré d'accueil et d'orientation), les accueils de jour et les hôtels accueillant des primo-arrivants (avec difficulté car les personnes sont peu présentes sur site aux heures du dépistage).
- La SPADA (structure de premier accueil des demandeurs d'asile).
- L'Office français de l'immigration et de l'intégration (OFII).
- Pour les Mineurs non accompagnés : partenariat avec la cellule MNA de l'Aide Sociale à l'Enfance du département. Dépistage dans les locaux du CLAT, dans les lieux de placement, avec ou sans unité mobile de dépistage (« camion radiographique »).
- Dans certains établissements scolaires accueillant des migrants récents.
- Dans certaines cités universitaires où résident de nombreux étudiants internationaux (dans le cadre de soirées prévention santé organisées par le Service de santé étudiante). On note que la loi du 7 mars 2016 relative au droit des étrangers en France a supprimé l'obligation

pour les étudiants étrangers primo-arrivants de passer la visite médicale de l'OFII. Cette visite comprenait notamment une radiographie pulmonaire utilisée pour le dépistage de la tuberculose. Les services de santé des étudiants et les CLAT se sont donc trouvés en première ligne pour réaliser ces dépistages de la TM. Et pour celui de l'ITL chez les étudiants relevant de la recommandation de ce dépistage.

Les personnes SDF et les personnes en situation de précarité : dépistage ponctuel dans les lieux d'accueil de jour ou d'hébergement d'urgence, dans les hébergements collectifs (de type CHRS). Sensibilisation des strictes effectuant des maraudes. Sensibilisation et promotion de la santé dans certaines résidences sociales.

Pour les détenus : le dépistage de l'ITL est prévu seulement lors des enquêtes d'entourage. Le dépistage de la TM par radiographie thoracique, aux frais du CLAT, s'effectue à la demande du médecin de l'unité sanitaire de niveau 1 dispositif soins somatiques selon les facteurs de risque du détenu.

Les infirmières du CLAT Alsace réalisent également des réunions d'information dans les structures dont les personnes relèvent d'un dépistage ciblé et de plus pour informer le personnel qui les accompagnent (éducation et promotion de la santé). Le tabagisme est un facteur de risque de progression de l'ITL vers la tuberculose, voire d'infection en cas d'exposition. C'est pourquoi l'aide au sevrage tabagique constitue une des missions des CLAT : « réalisent des actions de prévention auprès des personnes prises en charge, en particulier l'aide au sevrage tabagique. » [Ministère de la Santé et des solidarités. Arrêté du 27 novembre 2020 relatif aux centres de lutte contre la tuberculose. SANP0523276D 2020 p. 1-7].

Le CLAT finance des examens complémentaires, et des médicaments du traitement de l'ITL aux personnes sans couverture maladie. Sa mission universelle de coordination du parcours de soins de l'ITL réduit les inégalités de prise en charge.

L'approche multifactorielle du dépistage de l'ITL peut s'inspirer de celle de la TM (Figure 3).

Figure 3. L'approche multifactorielle dans une filière de dépistage, d'après celle de la tuberculose [184]

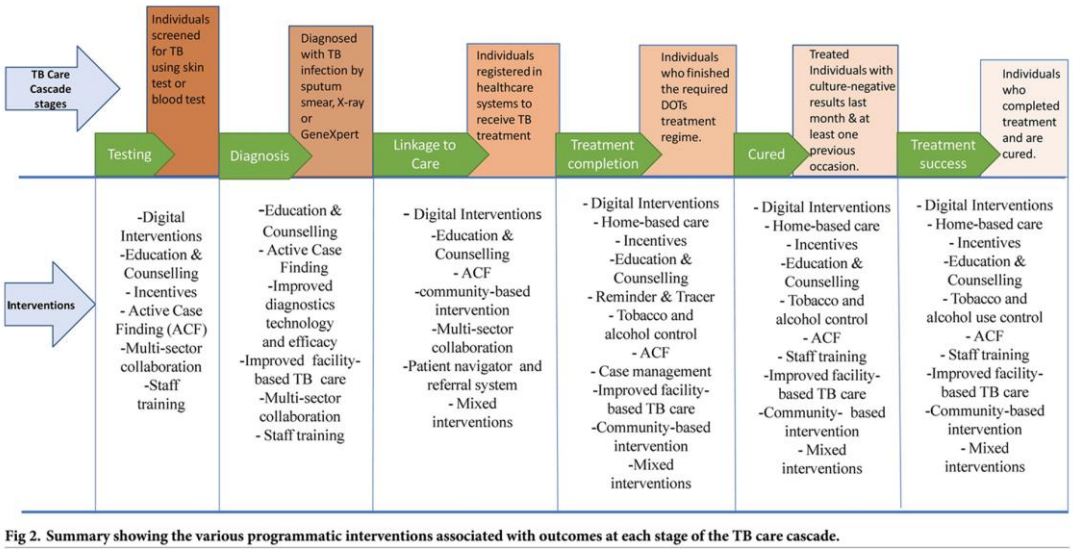
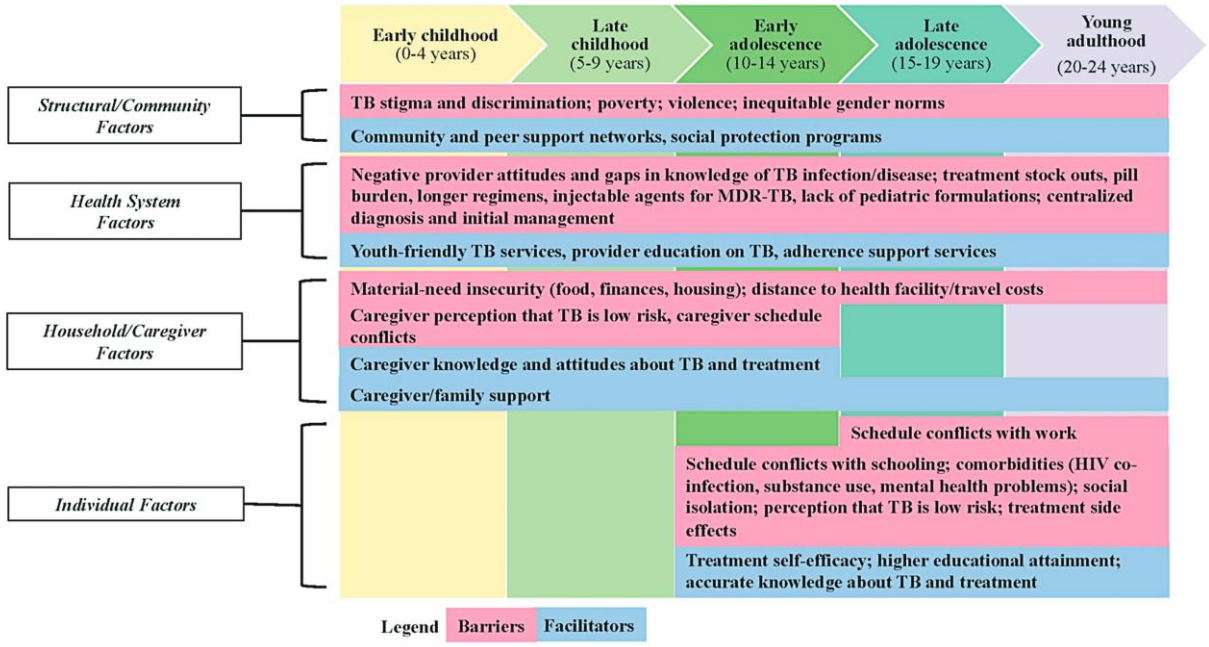



**Fig 2. Summary showing the various programmatic interventions associated with outcomes at each stage of the TB care cascade.**

Les facteurs socio-économiques affectant l'observance du traitement des ITL, et des ressources pour y faire face, ont été étudiés [185]. (Figure 4).

Figure 4. Les barrières et les facilitateurs du traitement des ITL, résumés d'après une revue de la littérature.




## 6.2 Les sujets contact, cas général.

### 6.2.1 Les sujets contact, le groupe à risque.

Les sujets contact sont le groupe à risque par définition. En effet, les bacilles tuberculeux sont absents de l'environnement et ne sont pas des commensaux de l'organisme humain. La seule source de contamination est donc un autre être humain contagieux (la transmission à partir d'autres sources notamment animales est exceptionnelle en France). Les sujets contact peuvent être connus comme tels, ou présumés d'après leur mode et lieu de vie (pays de haute incidence, profession exposée, certaines collectivités…).

La prévalence des ITL chez les sujets contact dépend de la contagiosité du cas index et des degrés de contact. C'est pourquoi des directives précises concernant le périmètre des enquêtes ont été définies par le HCSP en 2013 [71]. Cette prévalence dépend également des contacts antérieurs, comme chez les personnes migrantes de pays à haute incidence, qui ont pu s'infecter à plusieurs reprises. Chez les sujets contact de patients contagieux, la prévalence de l'ITL est estimée à 8 % en France d'après les rapports d'activité des CLAT, soit 8 000/100 000. D'après 37 études enrôlant 31 621 sujets testés dans des pays de faible incidence, cette prévalence s'élevait à 28.6 % (95 % CI 22.7–34.8 %; I2=99.8 %) [24].

**Un tableau général des rendements chez les sujets contact** figure dans l'annexe 3.

### 6.2.2 Analyse de rendements.

Une synthèse des rendements calculés pour la France, d'après les données des RAP, figure dans le tableau 12.

Tableau 12. Estimation de rendements. Le cas des sujets contact suivis par les CLAT en France (années 2022 et 2023).*

| Type de sujets à dépister | Nombre de sujets à dépister | Nombre de sujets dépistés avec un résultat connu (n/%) | Nombre à inclure dans la cohorte pour éviter 1 cas de tuberculose | Parmi les positifs, nombre en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose | **Estimation du nombre de tuberculoses évitées** | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issue des sujets connus positifs (traités ou non) | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets connus négatifs | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets inconnus |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sujets contact âgés d'au moins 18 ans en France | 76 741 | 51 184 (68 %) | 1 111 | 35,71 | **69,09 (0,90/1 000 sujets à dépister)** | 118,77 | 284,92 | 222,49 |
| Sujets contact âgés de moins de 18 ans en France | 23 761 | 18 486 (77,80 %) | 362,32 | 14,19 | **65,68 (2,76 cas/1 000 sujets à dépister)** | 90,92 | 101,52 | 73,65 |
| Sujets contact âgés de moins de 5 ans en France | 6 723 | 5 234 (78 %) | 172,50 | 5,85 | **38,97 (5,80 cas/1 000 sujets à dépister)** | 28,67 | 29,27 | 27,57 |

*Les paramètres utilisés figurent dans l'annexe 6.2 au chapitre 8.

Les principales limites de la filière sont liées :

- À l'obtention incomplète d'un résultat de test parmi les sujets à dépister connus, d'où la proportion élevée des « inconnus »,
- À la faible prévalence des tests positifs parmi les résultats connus, et corrélativement à la forte proportion des négatifs dont le risque de progression vers la tuberculose n'est pas nul,
- Au taux d'achèvement des traitements commencés,
- À la faible valeur pronostique positive des tests (remarque commune à toutes les filières).

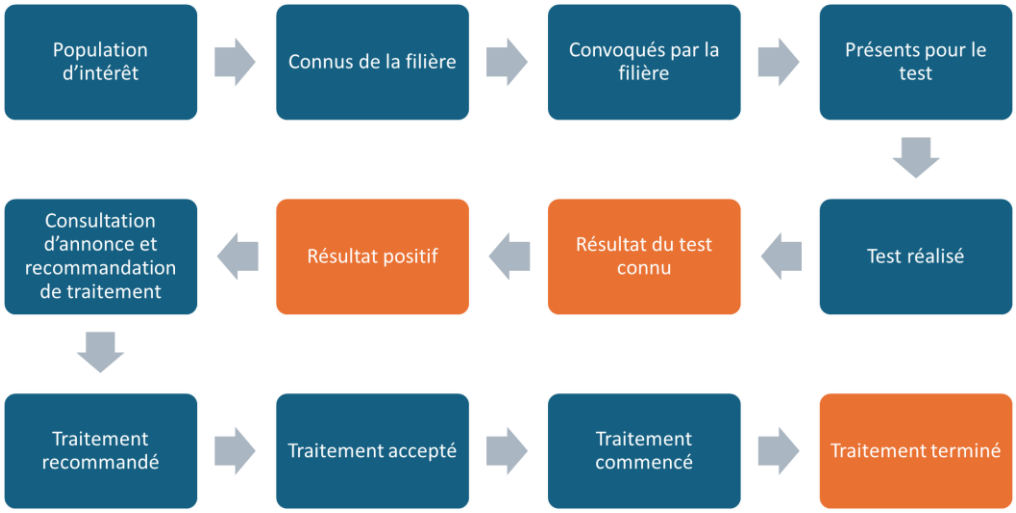
### 6.2.3 Algorithme de dépistage.

La cascade de dépistage est détaillée dans le chapitre 8.2.2. du présent rapport.

L'étape 2, « connus de la filière », dépend de l'enquête d'entourage telle que définie par le rapport du HCSP [Haut conseil de la santé publique, Haut conseil de la santé publique. Enquête autour d'un cas de tuberculose - Recommandations pratiques. 2013 p. 1-93].

La cascade de dépistage des sujets contact est illustrée par la figure 5. Les étapes dont le rendement serait optimisable figurent en orange. La prévalence faible des tests positifs ne dépend pas de la filière mais de la recommandation du HCSP [71].

Figure 5. La cascade de dépistage des sujets contact.




## 6.3 Les enfants et adolescents

### 6.3.1 Généralités.

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. Des méta-analyses récentes confirment le bénéfice très significatif d'un traitement de l'ITL pour la prévention d'une évolution vers une tuberculose-maladie [186,187]. Chez les moins de 5 ans, le rapport de risque ajusté (aHR) de développement d'une TM est ainsi estimé à 0,09 [0,05–0,17]. Il est de 0,20 [0,15–0,28] chez les enfants âgés de 5 à 17 ans infectés [187].

### 6.3.2 Recommandations existantes

La recherche et le traitement des ITL sont désormais au cœur de la stratégie de LAT par l'ensemble des organisations internationales. L'OMS estime toutefois que seulement 21 % des personnes exposées à leur domicile et éligibles à une prophylaxie reçoivent effectivement ce traitement [188].

#### OMS

En 2022, l'OMS a consolidé ses recommandations concernant le dépistage et le traitement des personnes exposées à leur domicile à un cas bactériologiquement confirmé. Le traitement des enfants de moins de 5 ans est recommandé, après élimination d'une tuberculose active, même si aucun test de dépistage n'est disponible. Le traitement des enfants plus âgés ou des adultes est encouragé, sans précision sur la nécessité d'un test préalable [189]. IDR et IGRA sont acceptés pour le diagnostic d'infection latente, en fonction des possibilités locales [189].

#### CDC et Académie Américaine de Pédiatrie (AAP)

IDR et IGRAs sont proposés pour le diagnostic d'infection latente. L'IDR est privilégiée par les CDC chez l'enfant de moins de 5 ans (https://www.cdc.gov/tb/hcp/clinical-care/children.html). Pour

l'AAP, IDR ou IGRA peuvent être utilisés à tout âge, mais un IGRA doit être privilégié chez les enfants vaccinés par le BCG(4). Lorsque le test est négatif, il doit être recontrôlé 8-10 semaines plus tard, une prophylaxie étant recommandée chez les enfants de moins de 5 ans entre ces deux tests.

*ECDC*

En 2018, de nouvelles recommandations ont été publiées par l'ECDC. IDR et IGRA, 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, des particularités immunitaires de cette tranche d'âge, et de 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 [74].

Royaume Uni

Les recommandations britanniques, quel que soit l'âge, sont d'utiliser l'IDR en première intention. Un IGRA est recommandé dans les situations où l'IDR n'est pas disponible ou non praticable (par exemple les dépistages en collectivités). Les tests négatifs doivent être répétés à 6 semaines, avec prophylaxie durant cet intervalle pour les enfants de moins de 2 ans [190].

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 IGRA pour le dépistage des enfants migrants a été étendue à tous les enfants de moins de 5 ans.Rappelons que la recommandation de traitement d'une ITL s'applique non seulement aux sujets dont le test est positif, mais de plus aux enfants âgés de moins de 2 ans exposés à un cas contagieux même si leur test est négatif [28].

Modalités de dépistage : les données de la littérature concernant les TM et la performance pronostique des immunodiagnostics sont rapportées dans le chapitre 5.5. du présent rapport et dans le chapitre 4.2.1 de la recommandation du HCSP de 2019 [28].

### 6.3.3 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 [28]. Les différentes stratégies analysées étaient IGRA seul, 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 5 mm) puis QFT. Dans les conditions françaises et si on dépistait l'ITL en population générale, 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. Toutefois on ne dépiste pas l'ITL en population générale en France.

### 6.3.4 Analyse de rendement.

(cf. pour la méthode le chapitre 8.1). Le rendement de la filière des CLAT en France figure dans le tableau 13.

**Tableau 13. Cas des enfants contact âgés de moins de 5 ans dépistés par les CLAT en France (années 2022 et 2023).***

| Type de sujets à dépister | Nombre de sujets à dépister | Nombre de sujets dépistés avec un résultat connu (n/%) | Nombre à inclure dans la cohorte pour éviter 1 cas de tuberculose | Parmi les positifs, nombre en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose | **Estimation du nombre de tuberculoses évitées** | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issue des sujets connus positifs (traités ou non) | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets connus négatifs | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets inconnus |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sujets contact âgés de moins de 5 ans en France | 6 723 | 5 234 (78 %) | 172,50 | 5,85 | **38,97 (5,80 cas/1 000 sujets à dépister)** | 28,67 | 29,27 | 27,57 |

*Les paramètres utilisés figurent dans l'annexe 6.2 au chapitre 8 du présent rapport.

On évite ainsi 5,80 cas de tuberculose tous les 1 000 enfants contact à dépister connus de la filière.

Cette filière est particulièrement efficiente en ce qui concerne le nombre des positifs en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose (grâce à la valeur pronostique positive plus élevée du test), en nombre de tuberculoses évitées, en nombre à inclure dans la filière pour éviter 1 cas de tuberculose et en coût par tuberculose évitée.

Les principales limites de la filière sont liées :

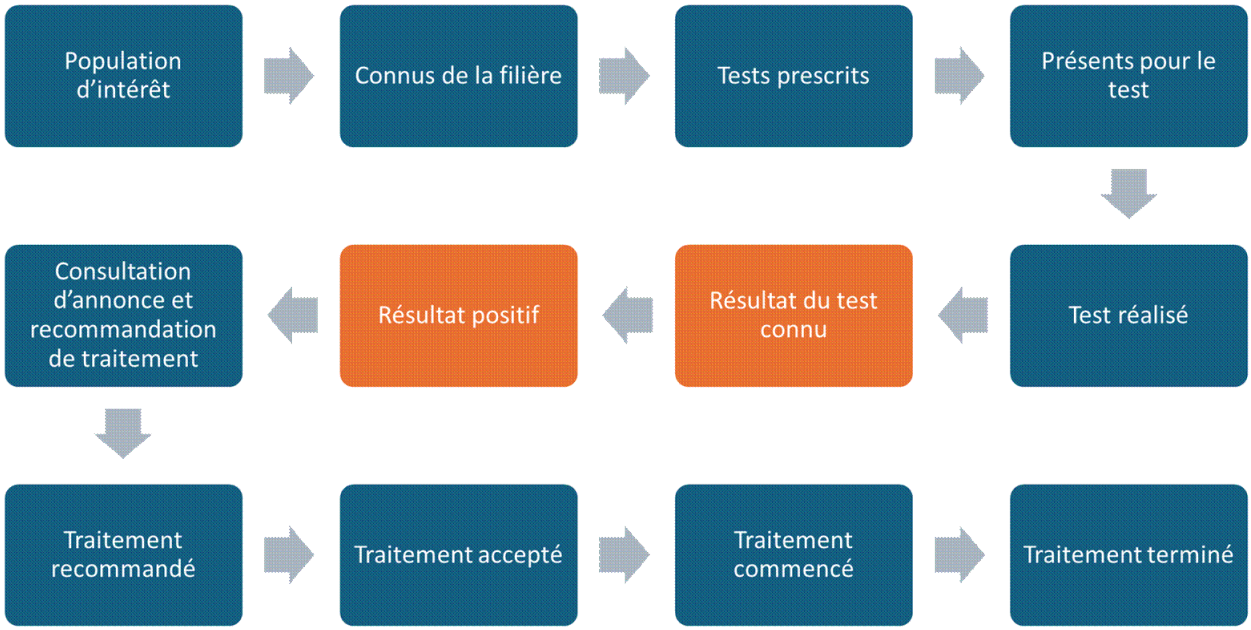
- Au taux modéré d'obtention d'un résultat de test parmi les sujets à dépister connus (78 %), d'où la proportion élevée des « inconnus »,
- A la valeur pronostique modérée des tests positifs (19 %) (remarque commune à toutes les filières).

NB. Le calcul du cas des enfants contact âgés de moins de 5 ans dépistés par les CLAT en France a été refait (années 2022 et 2023), avec un taux de progression de 0 vers la tuberculose chez les enfants négatifs. Le nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière diminue à 25,57 chez les positifs traités ou non et 19,24 chez les inconnus.

### 6.3.5 Algorithme de dépistage.

Les principales améliorations souhaitables dans la cascade de dépistage figurent en orange dans la figure 6 ci-dessous.

Figure 6. La cascade de dépistage chez les enfants par des CLAT.




## 6.4 Les personnes migrantes.

### 6.4.1 Dépistage ciblé.

*La tuberculose est plus fréquente parmi les personnes migrantes issues de pays à forte incidence.*

Les personnes migrantes représentent la majorité des cas de tuberculose diagnostiquées chaque année en France. Les taux d'incidence varient selon la région d'origine de la personne, ceux-ci étant les plus élevées (supérieure à 100 cas pour 100 000 habitants) dans les régions à forte incidence comme l'Afrique subsaharienne et l'Asie du Sud-Est.

*Le principal mécanisme de la tuberculose est une réactivation d'une infection latente acquise en dehors du pays d'accueil.*

Bien qu'il n'y ait pas d'études françaises disponibles sur le sujet, le principal mécanisme de survenue de la tuberculose dans cette population est la réactivation d'une ITL acquise dans le pays d'origine [191–193]. Les données des années 2023-2024 des CDC montrent que le pourcentage de cas attribués à une transmission récente n'est que de 6,7 % [194].

Les personnes migrantes constituent une population où le taux de réactivation est élevé. Une étude récente, publiée aux USA où la quasi-totalité des souches sont génotypées, a estimé un taux élevé de réactivation parmi les personnes nées à l'étranger avec un test positif de 0,087 cas/100 personnes/an (soit une incidence attendue de 87 cas/100 000/an), d'autant plus parmi les classes d'âge 6-14 ans (0.172 ; 0.052, 0.597 ; soit une incidence attendue de 172/100000/an), 15-24 ans (0.183 ; 0.096, 0.363 ; soit une incidence de 183/100000/an) et 25-34 ans (0,173 ; 0.103, 0.301 ; soit une incidence de 173/100000/an) [195].

*L'infection tuberculeuse latente est fréquente parmi les personnes provenant de pays à forte incidence*

La prévalence de l'infection latente parmi les personnes migrantes dans les pays à faible incidence est élevée. Là encore, les données françaises ne sont pas disponibles mais plusieurs études réalisées dans des pays à faible incidence montrent des prévalences allant de 18 à 40 %[90,196–199]. En comparaison, la prévalence de l'ITL dans la population native est difficile à apprécier mais

des études australienne et états-unienne, montrent une prévalence estimée de 0.3 % à 1 % [62,200].

*Les modélisations de prise en charge de l'infection latente sont efficaces*

Pour déterminer le rôle de l'infection latente dans l'épidémiologie des cas de tuberculose, il convient de prendre en compte plusieurs facteurs : si la personne est effectivement infectée et le risque de réactivation de cette infection ; cette dernière dépend de plusieurs éléments, les principaux étant la date de l'infection et la présence de facteurs de progression. Les ITL anciennes ont un taux de réactivation faible (0.05-0.1 % par an) tandis que les infections récentes ont un taux beaucoup plus élevé (3-5 % sur les deux premières années) chez des personnes immunocompétentes [201]. L'immunodépression et l'âge (les plus jeunes) augmentent le taux de progression.

Pour déterminer la prévalence nécessaire d'infection tuberculeuse latente pour atteindre une incidence théorique de 100 cas/100000 personnes/an, on peut utiliser cette formule simple :

P = I/r (P correspondant à la prévalence d'infection tuberculeuse latente dans la population ; I correspondant à l'incidence attendue de tuberculose ; r correspondant au taux de progression de l'infection latente vers la tuberculose active).

L'étude de modélisation de Menzies [202] s'est intéressée au risque de progression vers la tuberculose en fonction de la date de l'infection, de personnes sans facteur de vulnérabilité. Elle montre des taux de progression présumés de 3,8/100 personnes/an la première année ; 0,34/100 personnes/an à 5 ans de l'infection ; 0,076/100 personnes/an après 10 ans ; 0,038/100 personnes/an après 25 ans.

Les prévalences théoriques d'infection latente dans les populations, nécessaires pour atteindre le taux d'incidence seuil, figurent dans le tableau 14.

**Tableau 14. Prévalences théoriques d'infection latente dans les populations**, nécessaires pour atteindre le taux d'incidence seuil.

| Taux de progression | Prévalence de l'ITL nécessaire |
|---|---|
| 1 an post infection | 2,6 % |
| 5 ans post infection | 29,4 % |
| 10 ans post infection | 131 % |
| 25 ans post infection | 263 % |

Quand le risque annuel de progression est de 2 % par an les deux premières années (le risque est lissé, car il est en réalité maximal la première année), une prévalence de 5 % permet d'aboutir à une incidence supérieure à 100 cas/100 000/an (tableau 15).

**Tableau 15. Incidence attendue de la TM selon le taux d'infection récent.**

| Taux d'infection récente annuel | Incidence de TM active attendue (/100 000/an). |
|---|---|
| 1 % | 20 |
| 2 % | 40 |
| 3 % | 60 |
| 5 % | 100 |

Tableau 15 : pour un taux de réactivation de 5 %.

En cas de facteur de vulnérabilité, le taux de réactivation augmente, nécessitant une prévalence d'infection latente plus faible pour avoir une incidence similaire.

**Tableau 16. Incidence attendue de la TM selon le taux d'infection récent en cas de facteur de vulnérabilité à la progression vers la TM.**

| Taux d'infection récente annuel | Incidence de TB active attendue |
|---|---|
| 1 % | 100 |
| 2 % | 200 |
| 3 % | 300 |
| 5 % | 500 |

Tableau 16 : pour un taux de réactivation de 10 % (VIH, enfants en bas âge, insuffisant rénal chronique dialysé)

Ainsi, il paraît plus intéressant de cibler les personnes provenant de pays où le taux d'infection récente est élevé (c'est à dire, dépassant schématiquement 5 % par an) et celles ayant un taux de progression élevé, peu importe la date d'infection, c'est à dire les personnes immunodéprimées et les enfants en bas âge, ou ceux susceptibles d'être en contact avec des personnes dont le taux de progression est élevé. D'après les études publiées, de tels taux d'infection récente surviennent dans des pays où l'incidence est très élevée (au-delà de 200 cas/100 000/an). Les experts estiment cependant qu'il est difficile de déterminer le risque annuel d'infection dans un pays et qu'il est probablement sous-estimé. Par exemple, en Inde, où l'incidence est d'environ 200 cas/100 000/an, le taux d'infection annuelle a été estimé à 1-1.5 %, mais il est probable qu'il soit plus élevé, approchant les 5 % dans certaines parties de la population, si ce n'est davantage selon les conditions de vie [203]. Il n'existe néanmoins pas de statistiques précises déterminant le taux d'infection annuelle en fonction du pays.

Enfin, les études de modélisation montrent une réduction, variable selon les séries, d'environ 20 à 25 %, des cas de tuberculose en traitant les personnes migrantes ayant une infection latente [204–207].

*Analyse de rendement.*

Le cas des mineurs migrants non accompagnés dépistés par les CLAT en France (années 2022 et 2023).*

Le nombre de sujets à inclure dans la cohorte pour éviter 1 cas de tuberculose s'élève à 552. On évite ainsi 2,23 cas de tuberculose tous les 1 000 sujets à dépister connus de la filière (tableau 17).

Tableau 17. Calcul de rendement du dépistage des ITL par les CLAT en France chez les sujets mineurs migrants non accompagnés.

| Type de sujets à dépister | Nombre de sujets à dépister /dépistés (%) | Nombre de sujets dépistés avec un résultat connu (n/%) | Nombre à inclure dans la cohorte pour éviter 1 cas de tuberculose | Parmi les positifs, nombre en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose | Estimation du nombre de tuberculoses évitées | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issue des sujets connus positifs (traités ou non) | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets connus négatifs | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets inconnus |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sujets mineurs non accompagnés en France | 34 152/27 776 (81,3 %) | 21 140 (76 %) | 551,91 | 46,08 | 61,88 (2,23 cas/1 000 sujets connus à dépister) | 89,34 | 125,72 | 89,20 |

*Les paramètres utilisés figurent dans l'annexe 6.2 au chapitre 8 du présent rapport.

NB. Cette simulation prédit 304 tuberculoses attendues chez des sujets MNA en 2022 et 2023. Ce nombre a été comparé à celui des cas de tuberculoses déclarées chez des sujets nés à l'étranger et âgés de moins de 18 ans en 2022 et 2023 (données fournies par le Dr Guthmann Santé publique France). À savoir 495 cas dont 170 auraient été détectés à l'arrivée d'après les RAP des CLAT sur la même période. Restent 325 cas diagnostiqués après l'arrivée en France. La qualité de MNA ne figure pas dans la déclaration obligatoire ; on peut raisonnablement estimer que la majorité de ces cas étaient des MNA.

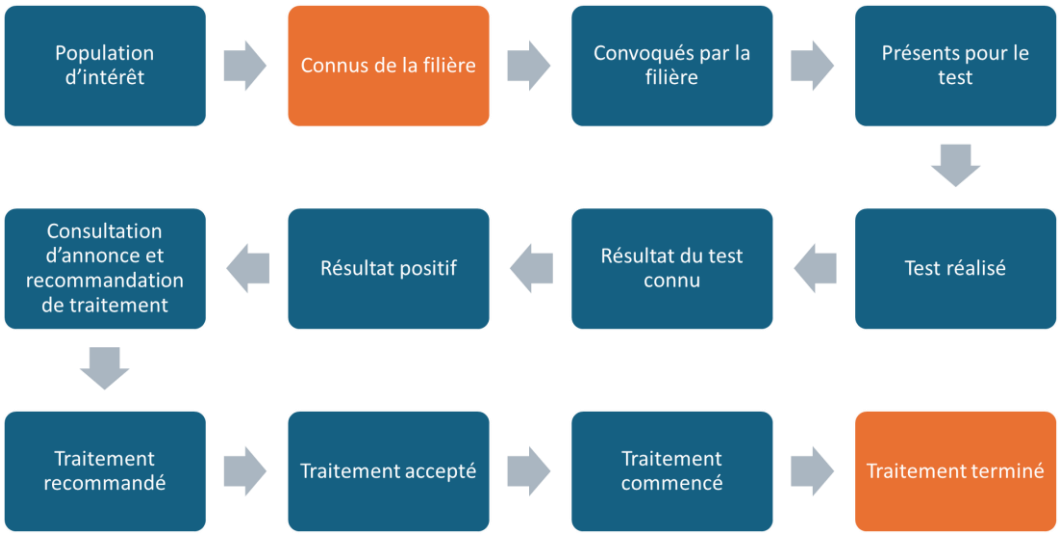
Une étude des dépistages en France sur 343 MNA (origine subsaharienne 77 %) a été publiée. Une ITL était diagnostiquée chez 30,2 % d'entre eux. Il semble que toutes ces ITL aient été traitées [208].

*Les principales limites de la filière en France sont liées :*

- Au recrutement insuffisant par la filière des sujets à dépister (67 %),
- Au taux d'achèvement modéré des traitements commencés (74 %).
- A la faible valeur pronostique des tests positifs (3 %) (remarque commune à toutes les filières).

Les étapes à améliorer figurent dans la cascade ci-dessous en couleur orange. Les acteurs et coopérateurs au dépistage sont décrits dans le chapitre 8.3.1. Le décalage entre la population d'intérêt (l'ensemble des sujets mineurs non accompagnés) et la population connue de la filière dépend de la coopération entre l'Aide sociale à l'enfance du département et le CLAT.

Figure 7. La cascade de dépistage des ITL chez les sujets migrants mineurs non accompagnés, par les CLAT.




*Le cas des personnes migrantes tous âges confondus. Intérêt d'optimiser la filière.* On ne dispose pas en France de statistiques concernant les migrants adultes. L'ECDC a exposé une modélisation des stratégies de prise en charge de l'ITL en Europe [207]. Chez les migrants de tous âges venant en Europe, la prévalence des ITL était estimée à 22 % environ et la couverture du recrutement à 80 %. Deux extrêmes de rendements étaient cités (p21) : au plus bas, un taux de mise sous traitement des ITL de 26 % avec une complétion de 7 % (ligne du bas) ; au plus haut, des valeurs de 98 % et 86 % (ligne du haut). L'intérêt d'optimiser la filière découle du tableau 18 suivant.

Tableau 18. Calcul du rendement des filières de dépistage de l'ITL chez les sujets migrants tous âges confondus d'après l'ECDC [207]

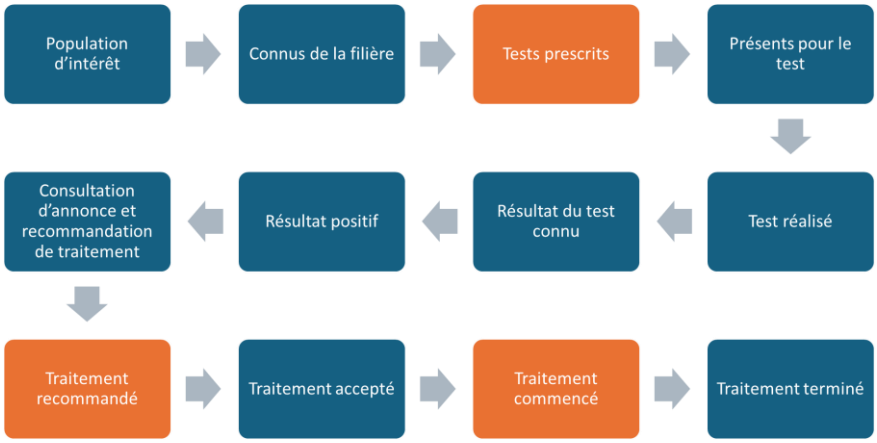
| Niveau de rendement | Nombre de sujets à dépister/nombre de sujets connus du CLAT (%) | Nombre à inclure dans la cohorte pour éviter 1 cas de tuberculose | Parmi les positifs, nombre en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose | Estimation du nombre de tuberculoses évitées | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issue des sujets connus positifs (traités ou non) | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets connus négatifs | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets inconnus |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Élevé** | **80 %** | **313,87** | **1,20** | **3,19** | **2,27** | **3,74** | **2,30** |
| **Faible** | **80 %** | **16 265,65** | **62,11** | **0,06** | **5,39** | **3,74** | **2,30** |

### 6.4.2 Dépistage opportuniste.

Il est pratiqué à l'occasion d'un recours aux soins pour une autre raison. Le rendement de ce type de dépistage a été étudié aux USA à partir de 8 460 consultants adultes nés à l'étranger, auprès de 12 centres de soins [209]. L'âge moyen était de 50 ans (38-63) et le sexe féminin dans 68 % des cas. Seulement 33 % des patients se virent prescrire un test (IDR ou IGRA), dont 93 % eurent

un résultat connu. Parmi ceux-ci 40 % étaient positifs, et on porta le diagnostic d'ITL chez 77 % d'entre eux. Une indication de traitement fut portée chez 48 % de ces derniers sujets, le traitement fut commencé chez 47 % d'entre eux et complet chez 82 % des commencés. La cascade de la filière ce ces centres de soins est exposée dans la figure 8.

**Figure 8. Algorithme de dépistage chez ces sujets adultes migrants aux USA. Les points améliorables figurent en orange dans la cascade ci-dessous :**




En admettant un taux de progression vers la tuberculose des positifs de 0,031 [127] et une réduction de risque de 70 % sous traitement d'ITL, on calcule qu'il fallait inclure 2 000 sujets dans cette cohorte pour éviter 1 cas de tuberculose. Parmi les positifs, le nombre en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose était de 7 et l'on a probablement évité 3 tuberculoses. De plus, parmi les cas de tuberculoses attendues au terme de ce dépistage, 29 surviendraient chez des sujets positifs traités ou non, et 93 chez des consultants pour lesquels aucun résultat de test n'était disponible (non testés, résultat inconnu). Il est donc probable que ce dépistage opportuniste soit moins rentable que le dépistage ciblé réalisé dans des structures dédiées. C'est pourquoi l'instruction relative au parcours de soins des personnes migrantes [Direction générale 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. 2018] préconise que la structure d'accueil contractualise avec un CLAT pour ce qui concerne ce dépistage.

## 6.5 Les voyageurs et expatriés

### 6.5.1 Contexte et ampleur du sujet

Les personnes voyageant dans des pays à forte incidence de tuberculose sont à risque accru d'ITL latente et de TM.

Le taux de conversion des ID après voyage s'établit en moyenne de 2 % [210–213] selon les séries. Certaines populations semblent néanmoins plus à risque comme les travailleurs humanitaires, où le taux approche 3 %[214] et les personnes allant travailler dans une structure de santé [215,216] où le taux est d'environ 4 %. Parmi les personnes expatriées, pour une raison militaire ou non militaire, le taux de conversion global est de 2,3 % après une durée médiane de séjour de 11 mois [217]. Le code du travail français considère un expatrié à partir d'une durée de séjour de 3 mois (https://www.service-public.gouv.fr/particuliers/vosdroits/F55).

Cette différence s'explique par les populations auxquelles ils sont exposés, plus à risque de tuberculose. Ces chiffres sont comparables au taux estimé annuel de conversion dans un pays de

forte incidence. La durée de séjour est également importante dans l'estimation du risque, les séjours prolongés (c'est à dire supérieur à 3 mois) étant plus à risque[8], de même que l'incidence du pays visité ; plus le pays a une forte incidence, plus la probabilité d'infection latente augmente[9]. Chez les enfants vivant dans un pays de faible incidence, la notion de voyage dans un pays de forte incidence de la tuberculose (supérieur à 100/100 000 personnes/an) est significativement déterminante dans le risque d'avoir une infection tuberculeuse latente [218,219] (tableau 19).

Tableau 19. Nombre de personnes à tester pour trouver 1 ITL parmi des « Peace Corps Volunteers », d'après [220]

| Région (1996–2005) | Taux PPD /1000 pers-mois | 1 mois | 3 mois | 6 mois | 12 mois |
|---|---|---|---|---|---|
| Afrique | 1,464 | 684 | 228 | 114 | 57 |
| Asie Est & Sud | 1,364 | 734 | 245 | 123 | 62 |
| Europe & Asie centrale | 1,442 | 694 | 232 | 116 | 58 |
| Amérique centrale | 1,272 | 787 | 263 | 132 | 66 |
| Caraïbes | 0,994 | 1 007 | 336 | 168 | 84 |
| Amérique du Sud | 0,739 | 1 354 | 452 | 226 | 113 |
| Îles du Pacifique | 0,547 | 1 829 | 610 | 305 | 153 |

Le risque de tuberculose active est aussi augmenté après un voyage en pays de forte incidence, avec là aussi un impact de la durée du séjour et du pays visité. Parmi les personnes nées à l'étranger et résidant dans un pays à faible incidence, les données actuelles montrent clairement que le « retour au pays » est un facteur de risque de tuberculose [221–223]. Le risque semble aussi dépendre, tout comme l'infection latente, de la durée de séjour [224], un séjour de plus de trois mois associé à un risque accru, de l'ampleur de l'incidence dans le pays visité[224], de la notion d'un contact avec une personne atteinte de tuberculose dans le pays visité.

### 6.5.2 Analyse épidémiologique

Plusieurs études fournissent des données sur le taux de conversion de voyageurs en fonction du temps, permettant de calculer le risque en fonction du temps.

En retenant un horizon de 2 ans et un risque de progression de 5 % des infections latentes récentes vers une tuberculose active (partant du principe que les voyageurs étant, en général, indemnes de facteur de vulnérabilité majeur), et en utilisant un modèle de régression de Poisson pour déterminer la probabilité de survenue d'une infection tuberculeuse latente en fonction du temps, risque constant dans le temps par ailleurs, pour dépasser une incidence attendue de tuberculose supérieure à 100 cas pour 100 000 (seuil de dépistage de la tuberculose active actuellement en vigueur), il faudrait être dans un contexte où le taux de conversion dépasse 4 % sur 2 ans. Pour des populations plus vulnérables, le taux cible est plus bas, le taux de progression étant plus élevé (2 % si le taux de progression est de 10 %, 1 % si le taux de progression est de 20 % comme on peut le voir chez les très jeunes enfants ou les VIH non contrôlés). Il faut avoir à l'esprit que les études évaluent un phénomène rare, les évènements sont donc peu nombreux.

Pour un taux de conversion mensuel global de 3,5 cas pour 1 000 personnes par mois parmi des voyageurs, pour la plupart en vacances, visitant des pays à forte incidence de tuberculose[210], le taux cible de conversion de 4 % est atteint après 12 mois de séjour (Tableau 20). Le taux de conversion variait selon la région, mais avec le même constat sur la durée nécessaire dans le pays visité.

**Tableau 20. Incidence d'ITL selon la durée de séjour en pays de haute incidence, d'après** [210].

| Durée de séjour | Taux estimé de conversion |
|---|---|
| 1 mois | ≈ 0,35 % |
| 3 mois | ≈ 1,04 % |
| 6 mois | ≈ 2,08 % |
| 12 mois | ≈ 4,11 % |

Dans l'étude de Jung [220], qui détaille pays par pays le taux de conversion par mois des *Peace Corps Volunteers* de 1996 à 2005, **aucun pays ne dépasse le taux de conversion cible à 3 mois et à 6 mois.** A 12 mois, seuls certains pays d'Afrique (Guinée-Bissau, 6,2 % ; Éthiopie, 3,9 % ; Cameroun, 3,7 % ; Côte d'Ivoire, 3,8 % ; Mali, 3,7 %) dépassent ou approchent la cible. Dans l'étude de Brown[225], suite de l'étude de Jung et *al* mais prenant les années 2006-2013, parmi les pays où le taux de conversion était le plus élevé, aucun pays ne dépasse le taux cible à 3 mois et à 6 mois ; et seul 2 pays ont des taux supérieurs à 4 % (Guatemala, 5,28 % ; Mexique, 4,45 %) à 12 mois.

Une autre étude s'intéressant aux travailleurs humanitaires [214], rapportant le taux de conversion parmi 652 personnes, montre un taux global de 1,4 cas pour 1 000 personnes par mois, inférieur aux études précédentes et, donc, avec les mêmes conclusions.

Dans la seule étude rapportant un taux de conversion chez du personnel soignant en mission dans un pays à forte incidence (Botswana), de 6,87 cas pour 1000 personnes par mois, **le taux cible (4 %) est atteint dès 3 mois** [226](Tableau 21).

Tableau 21. Incidence d'ITL du personnel soignant selon la durée de séjour en pays de haute incidence, d'après Szep et al[226]

| Durée | Taux estimée de conversion |
|---|---|
| 1 mois | 2,9 % |
| 3 mois | 8,6 % |
| 6 mois | 16,4 % |
| 12 mois | 30,1 % |

Chez les enfants, les données sont peu abondantes mais elles montrent, dans l'étude de Perez-Porcuna [213], qui a étudié le taux de conversion d'enfants < 15 ans ayant voyagé dans un pays de forte incidence, un taux de 16,6 infections tuberculeuses latentes pour 100 personnes par an, plus de 3 fois supérieur aux taux précédemment décrits chez des adultes. Dans ces conditions, eu égard à un taux de progression plus élevé dans cette population, la durée de séjour nécessaire pour atteindre le taux cible va de 1 à 3 mois (Tableau 22).

**Tableau 22. Incidence d'ITL des enfants selon la durée du séjour en pays de haute incidence, d'après Perez-Porcuna et al [213].**

| Durée | ITL cumulée | TB /100 000/an (q = 10 %) | TB /100 000/an (q = 20 %) |
|---|---|---|---|
| 1 mois | 1,37 % | ≈ 69 | ≈ 137 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3 mois | 4,07 % | ≈ 204 | ≈ 407 |
| 6 mois | 7,97 % | ≈ 399 | ≈ 797 |
| 12 mois | 15,3 % | ≈ 765 | ≈ 1 530 |

Il semble donc que, bien que le taux d'incidence du pays soit déterminant, ce sont le risque et la durée de l'exposition, ainsi que la vulnérabilité de la personne, qui importent.

### 6.5.3 Recommandations des autres pays de faible incidence

Les recommandations canadiennes[227] préconisent de réaliser un dépistage chez :

- Tout voyageur rapportant un contact direct avec des patients dans un hôpital ou dans un environnement intérieur, ainsi que, potentiellement, le travail dans des prisons, des centres d'hébergement pour sans-abris, des camps de réfugiés ou des bidonvilles urbains.
- ≥3 mois de voyage vers un pays d'incidence de TM ≥400/100 000.
- ≥6 mois de voyage vers un pays d'incidence de TM compris entre 200 et 399/100 000.
- ≥12 mois de voyage vers un pays d'incidence de TM comprise entre 100 et 199/100 000.

Les recommandations américaines[228] préconisent de réaliser un dépistage chez :

- Travailleurs ou bénévoles en établissements de soins, prisons ou centres de détention, camps de réfugiés, centres d'hébergement pour sans-abri.
- Voyageurs partant vivre ou séjourner > 6 mois dans des régions à forte incidence de la tuberculose (sans préciser)
- Voyages répétés

-

## 6.6 Les professionnels du secteur médico-social et du social.

### 6.6.1 Argumentaire.

Ces personnels sont les soignants en milieu hospitalier ou libéral, les laborantins manipulant des prélèvements contenant des bacilles tuberculeux [229], les professionnels intervenant dans les locaux hospitaliers à risque (repas, entretien), les personnels sociaux au contact des populations à risque. Ce risque doit être considéré comme similaire pour les étudiants en santé (étudiants en médecine, maïeutique, étudiants en soins infirmiers, étudiants aides-soignants, kinésithérapeutes …) au contact de patients. Quand la TM survient chez un professionnel exposé, elle est une maladie professionnelle (tableau n° 40 du Régime général de la Sécurité sociale) ; il en est de même de l'ITL.

L'incidence de la TM chez les soignant semblait supérieure à celle de la population comparable dans la même zone géographique [230]. Actuellement, la problématique de la tuberculose chez les soignants s'est atténuée grâce aux mesures de prévention [231–235]. L'étude de Blumberg et al., 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 tuberculiniques chez le personnel soignant passait de 3,3 % à 0,4 % en deux ans [236]. 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 [237]. L'émergence des tuberculoses résistantes doit toutefois faire maintenir la vigilance sur les mesures de prévention de la transmission en milieu de soins. L'obligation de la vaccination par le BCG des soignants et étudiants des filières médicales et médico-sociales a été levée au 1er avril 2019 (Décret n° 2019-149 du 27 février 2019) et les enfants nés après 2007, non vaccinés, entrent dans ces filières.

En ce qui concerne l'ITL, elle semblait plus fréquente chez les soignants[231]. L'estimation de l'incidence des ITL en cours de fonction des soignants est plus difficile, en raison notamment des fluctuations spontanées des résultats des IGRA. 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 [238]. Une revue de littérature publiée en 2025 et portant sur 244 études a d'ailleurs montré que la fréquence combinée de conversion ou de réversion des IGRA était respectivement de 7,3 % (IC 95 %, 6,1 %-8,5 %) et de 22,8 % (IC 95 %, 20,1 %-25,7 %). La conversion ou la réversion transitoire a été estimée à respectivement 46,0 % (IC 95 %, 35,7 %-56,4 %) ou 19,6 % (IC 95 %, 9,2 %-31,7 %) des événements de conversion ou de réversion [142].

L'importance du risque de TM d'origine professionnelle dépend des circonstances d'exposition selon le type de secteur hospitalier (hospitalisation, accueil, gestes produisant des aérosols)[235], du groupe professionnel des soignants, de la mise en place des mesures d'hygiène [236], du niveau socio-économique du pays (incidence de la maladie dans la communauté) et du pays d'origine des personnes soignantes. Les personnels soignants chez lesquels une tuberculose est diagnostiquée ont potentiellement d'autres facteurs de risque comme le pays d'origine. 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]. Le dépistage de leurs ITL serait donc contributif. De plus, il permettrait d'éviter l'exposition des patients soignés si une tuberculose s'était développée, faute de prévention.

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 par définition fragiles, en particulier s'ils sont à risque (enfants de moins de 5 ans, patients immunodéprimés, femmes enceintes, transplantés…), démontrant l'importance des enquêtes à mettre en place autour des cas et la nécessaire réflexion autour du dépistage des soignants. Les recommandations qui en découlent figurent dans l'avis court.

### 6.6.2 Recommandations existantes

L'OMS 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'ITL, avec un très faible niveau de preuve et selon le niveau d'exposition, les ressources disponibles et le contexte local[239].

L'ECDC ne recommande le dépistage de l'ITL chez les soignants que pour ceux qui proviennent de zones à forte incidence de tuberculose et 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). Il recommande le traitement des ITL chez ces professionnels[74].

Aux Etats-Unis, les CDC recommandaient en 2005 que les soignants bénéficient d'un test de dépistage de l'ITL à l'embauche (IDR ou IGRA), 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) [240]. En mai 2019, les CDC ont recommandé une approche d'évaluation individuelle du risque en particulier à l'embauche [241]. Ils maintiennent la nécessité de disposer d'un test de référence datant de moins de 1 an, à confirmer en cas de positivité par un second test en l'absence de facteur de risque de contamination. Ils ne priorisent pas le recours à un type précis de test de dépistage (IGRA ou IDR). *L'American College of Occupational and Environmental Medicine* privilégie les IGRA[242]. Les établissements qui utilisent le test cutané à la tuberculine pour dépister les nouveaux professionnels de santé devraient utiliser la méthode en deux étapes, avec un nouveau test idéalement 1 à 3 semaines après le premier test cutané à la tuberculine. 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, les CDC recommandent l'arrêt des tests (IDR ou IGRA) itératifs et proposent une approche par groupes ciblés de soignants (pneumologie, infectiologie, kinésithérapeutes, urgentistes …) 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 [241].

Au Royaume - Uni, les recommandations du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de 2024 [243] sont :

- Les nouveaux employés du NHS qui seront amenés à travailler avec des patients ou des échantillons cliniques ne doivent pas commencer à travailler avant d'avoir passé un dépistage de la tuberculose ou un examen médical, ou avant d'avoir fourni la preuve documentaire qu'un tel dépistage a été effectué au cours des 12 derniers mois.
    - Les examens médicaux des nouveaux employés du NHS qui seront en contact avec des patients ou du matériel clinique doivent inclure :
        - une évaluation des antécédents personnels ou familiaux de tuberculose ;
        - des questions sur les symptômes et les signes, éventuellement au moyen d'un questionnaire ;

        - des preuves documentaires d'un test cutané de dépistage de la tuberculose (ou d'un test de libération d'interféron gamma) effectué au cours des cinq dernières années et/ou d'un contrôle de la cicatrice du BCG par un professionnel de la santé au travail, sans se fier à l'évaluation personnelle du candidat.

- Proposer un test de Mantoux aux nouveaux employés du NHS qui seront en contact avec des patients ou du matériel clinique, si ces employés :
    - ne sont pas de nouveaux arrivants provenant de pays à forte incidence et
    - n'ont pas été vaccinés par le BCG (par exemple, ils ne présentent pas de cicatrice du BCG, d'autres documents ou des antécédents fiables).
    - Si le test de Mantoux est positif, proposer un test de libération d'interféron gamma. Si celui-ci est positif, évaluer la présence d'une tuberculose active ; si cette évaluation est négative, proposer un traitement contre l'infection tuberculeuse latente.
- Proposer un test de Mantoux aux nouveaux employés du NHS provenant d'un pays à forte incidence.
    - Si le test de Mantoux est positif (5 mm ou plus, indépendamment des antécédents de BCG), évaluer la présence d'une tuberculose active ; si cette évaluation est négative, proposer un traitement contre l'ITL.
    - Si le test de Mantoux n'est pas disponible, proposer un test de libération d'interféron gamma.
- Proposer un test de libération d'interféron gamma aux nouveaux employés du NHS qui ont été en contact avec des patients dans des environnements où la tuberculose est très répandue :
    - Si le test de libération d'interféron gamma est positif, évaluez la présence d'une tuberculose active et
    - si cette évaluation est négative, proposez-leur un traitement contre l'infection tuberculeuse latente.
- Les professionnels de santé immunodéprimés doivent être dépistés de la même manière que les autres personnes immunodéprimées
- Inclure des rappels sur les symptômes de la tuberculose et la nécessité de signaler rapidement ces symptômes, avec des rappels annuels sur la santé au travail pour le personnel qui :
    - Est régulièrement en contact avec des patients atteints de tuberculose ou du matériel clinique, ou
    - A travaillé dans un environnement clinique à haut risque pendant 4 semaines ou plus.
    - Et donner des rappels ponctuels après un incident lié à la tuberculose dans un service. Vaccination BCG pour les nouveaux arrivants provenant de zones à forte incidence
- Proposer la vaccination BCG aux nouveaux arrivants qui sont Mantoux négatifs et qui :
    - Proviennent de pays à forte incidence et
    - N'ont pas été vaccinés auparavant (c'est-à-dire sans documentation adéquate ou cicatrice BCG) et
    - Sont âgés :
        - de moins de 16 ans ou

- de 16 à 35 ans et proviennent d'Afrique subsaharienne ou d'un pays avec une incidence de 500/100 000 ou plus.

La recommandation canadienne de 2021 indiquent que chez les personnes exposées à un risque d'exposition professionnelle à la tuberculose, le dépistage ciblé de l'ITL (par exemple, dépistage des personnes à haut risque, dépistage après une exposition à la tuberculose) semble être plus rentable que les dépistages répétés, tels que les dépistages annuels ou tous les trois ans (conclusions basées sur deux évaluations économiques qui ont évalué la rentabilité du dépistage répété de l'infection tuberculeuse latente chez les travailleurs des établissements de santé) [244].

En France, le HCSP avait recommandé en 2011 pour les professionnels de santé à l'embauche la réalisation d'une IDR, complétée par un test IGRA en cas de positivité à plus de 5 mm, et en surveillance des soignants dans les services à risque (service accueillant plus de 5 patients tuberculeux bacillifères par an), par IDR, en soulignant son caractère très imparfait.

Le Groupe d'Étude sur les Risques d'Expositions des Soignants (GERES) a publié des recommandations en 2017[245], et a proposé l'utilisation des tests IGRA 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 IGRA. Il propose la réalisation d'un IGRA chez les soignants à l'embauche mais le suivi longitudinal par un test IGRA n'est pas recommandé (avis d'expert). Au total, le dépistage d'une éventuelle ITL chez des soignants et l'intérêt d'un test de référence, dans une population antérieurement vaccinée par le BCG, fait privilégier les tests IGRA à l'embauche, mais leurs limites les font déconseiller dans le cadre d'un suivi périodique, du fait de leurs fluctuations spontanées. Cette considération ne s'applique pas aux sujets non vaccinés.

### 6.6.3 Situations pratiques et algorithme de dépistage

#### À l'embauche

- Le test (IDR ou IGRA) est positif à l'embauche (ou avant le premier stage hospitalier des étudiants). On écarte le diagnostic de tuberculose. On vérifie les antécédents de tests d'infection éventuels. On explore les facteurs de risque d'exposition : contact, séjour en pays de haute incidence. Le soignant entre potentiellement dans la recommandation de dépistage et traitement de l'ITL (cf. Recommandations du même chapitre). Si le soignant n'entre pas dans la recommandation de traitement, celui-ci peut être discuté en fonction de la demande du sujet ou de son secteur d'affectation (patients immunodéprimés ou très jeunes).

- Le test est négatif à l'embauche, et le soignant n'entre dans aucune des recommandations de dépistage-traitement des ITL par ailleurs. Une surveillance des immunodiagnostics est envisagée en fonction du secteur d'affectation (service à risque d'exposition, actes médicaux engendrant des aérosols). Le taux de positivation-réversion spontané des IGRA chez les soignants peut faire préférer l'IDR à la tuberculine pour cette surveillance.

#### En cours de carrière

Un test se positive en cours de carrière.
Le précédent test négatif date de moins de 2 ans, cela définit une infection « récente ». Car 2 ans est la période de progression vers la tuberculose la plus élevée. Donc *a priori* cette ITL relève d'une recommandation de traitement, dans un contexte de type contact ou voyage professionnel, ou simple sujet contact en milieu « civil ». En dehors de ces situations, on peut craindre au faux positif et discuter non formellement le traitement, dans l'intérêt des patients vulnérables potentiellement exposés si ce soignant (peu probablement) développait une tuberculose. Le précédent test date de plus de 2 ans, on n'est pas certain du caractère récent de l'ITL. Cela ne relèverait d'une recommandation de traitement que dans les conditions ci-dessus, où on suspecte une ITL récente

devant l'exposition récente. - Le précédent test date de plus de 2 ans, et le soignant est un migrant provenant d'un pays de haute incidence > 100/100 000. S'il est en France depuis moins de 5 ans et âgé de 18 à 40 ans, il relève de la recommandation générale de traitement des migrants. Il en serait de même s'il avait séjourné plus de 3 mois en pays de haute incidence ou y avait prodigué des soins. Quel que soit le délai depuis le précédent test, si le soignant est immunodéprimé ou devant l'être, il relève de la recommandation générale de traitement dans ces cas.

## 6.7 Les personnes vivant avec le VIH (PVVIH).

L'infection par le VIH est un facteur bien connu de risque de tuberculose [246,247]. L'incidence de la tuberculose est accrue dans cette population [127] et elle est intimement liée à l'incidence régionale de l'infection, notamment en Afrique subsaharienne où la co-infection est un enjeu majeur de santé publique [44,248]. Le risque de survenue d'une tuberculose augmente de manière inversement proportionnelle au taux de lymphocytes CD4+[249–251]. Ce constat s'explique par une déplétion des lymphocytes CD4 au niveau tissulaire, désagrégeant les granulomes contenant les bacilles tuberculeux, à l'origine d'une réactivation d'infection latente [252]. L'immunodépression causée par le VIH induit également un risque accru de nouvelle infection en cas d'exposition [253].

### 6.7.1 Prévalence de l'infection latente

La prévalence de l'ITL chez les PVVIH dans les pays à faible incidence est variable selon les séries, d'environ 6-7 % dans une série italienne (n, 495), suisse (n, 13 493) et états-unienne (n, 1 577) à 21 % dans une série norvégienne (n, 298) [254–256]. La positivité d'un test chez un PVVIH dépend fortement de l'origine géographique de la personne testée et de la notion d'exposition [180].

### 6.7.2 La tuberculose chez les PVVIH est plus fréquemment grave et de traitement difficile.

Lorsque la tuberculose survient chez une PVVIH, elle est plus grave qu'en cas de personne non VIH :

- En termes de présentation : la TM chez les PVVIH, sans traitement anti rétroviral, est plus sévère avec un risque élevé de forme disséminée [257,258], de méningite tuberculeuse et de tuberculose miliaire [253,259–262].
- En termes de pronostic : l'issue favorable de la TM dûment traitée est plus faible en cas de VIH+ [263], avec une mortalité plus importante chez les PVVIH [264]. Environ 25 % des décès chez les personnes VIH+ sont dues à la tuberculose alors qu'ils ne représentent que 15 % des cas de tuberculose [44,265].

Le traitement de la TM chez les PVVIH est également plus compliqué de par les interactions médicamenteuses et une fréquence accrue d'effets secondaires [266]. Les hospitalisations sont également plus longues [267].

### 6.7.3 Le traitement préventif chez les PVVIH fonctionne.

Le traitement préventif d'une ITL en cas d'infection à VIH réduit significativement le risque de survenue d'une TM chez la personne infectée [180,268,269], et ce d'autant plus quand il est pris en association avec le traitement anti rétroviral [270].

### 6.7.4 Les tests de détection de l'ITL discriminent les personnes à risque de tuberculose.

Les tests de détection permettent de discriminer, en l'absence de traitement, les personnes à risque de tuberculose avec une incidence 7 fois plus élevée en cas de test positif (28 cas pour 1000 personnes par an en cas de test positif contre 4 cas pour 1000 personnes par an en cas de test négatif) [180].

### 6.7.5 Les limites des tests de détection de l'infection latente chez les PVVIH

Le taux de positivité des IGRA est globalement similaire à celui de l'intradermoréaction dans la population des PVVIH [271,272]. La version ancienne du Quantiferon®, Quantiferon Gold in Tube®, tout comme l'intradermoréaction, sont significativement affectés par l'immunodépression, incarnée par le taux de lymphocytes CD4+ circulants, et dans une proportion similaire [271–273]. Les données récentes montrent néanmoins que ni le statut VIH, ni le taux de CD4+ circulants, ne semblent influer sur le résultat du test Quantiferon Plus®, du fait de la détection supplémentaire

de la réponse CD8+ [274]. Malgré tout, la prudence doit rester de mise. Les patients VIH+ avec un test négatif n'ont pas un risque nul de survenue d'une tuberculose lorsque l'immunodépression est profonde [275].

Compte tenu de la performance intrinsèque 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/mm3 : 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/mm³ : bonne VPN du test, diagnostic d'ITL écarté, abstention thérapeutique.
  - Inférieur à 200/mm³ : VPN insuffisante, un test négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'ITL.
  - Inférieur à 50/mm³ : VPN mauvaise, un test négatif ne pourrait être interprété et il est préférable de tenir compte de l'origine géographique du patient et des facteurs d'exposition.

Des tests plus sensibles, notamment chez les plus immunodéprimés, comme la détection de l'ADN dans les cellules circulantes CD34+ [41] ou bien la quantification de cytokines plus sensibles, comme l'IP 10 [276,277], pourraient être des pistes d'avenir.

### 6.7.6 Analyse de rendement et médico-économique

L'interprétation des études disponibles se doit d'être prudente. En effet, certaines variables sont dépendantes du degré d'immunodépression, toutes les étapes de la cascade ne sont pas mentionnées dans toutes les études et certaines étaient menées dans des pays de haute incidence. Plusieurs méta-analyses ont considéré des PVVIH, dont une fraction vivant en pays de faible incidence [127,278,279]. *Dans ces cohortes, 88 % des sujets connus étaient testés et 9 des sujets testés avaient un résultat connu, dont un taux de positivité de 18 %. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des positifs étaient vus en consultation, une indication de traitement était portée chez 85 % d'entre eux, 86 % le commençaient et 69 % le terminaient. Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les positifs non traités était de 0,10 au maximum. Le traitement réduisait le risque de tuberculose de 68 %* [270]. *Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les négatifs était de 0 (2 études) à 0,01* [180]. Il en ressort, par transposition à la France, l'estimation de rendement qui figure dans le tableau 23 ci-dessous ; ces résultats sont à considérer avec prudence, faute d'une statistique en vie réelle en France.

**Tableau 23. Estimation de rendement du dépistage des ITL chez les PVVIH d'après les CLAT en France**

| Nombre de sujets à dépister | Nombre de sujets avec un résultat connu (n/%) | Nombre à inclure dans la cohorte pour éviter 1 cas de tuberculose | Parmi les positifs, nombre en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose | Estimation du nombre de tuberculoses évitées | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issue des sujets | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu |
|---|---|---|---|---|---|---|---|

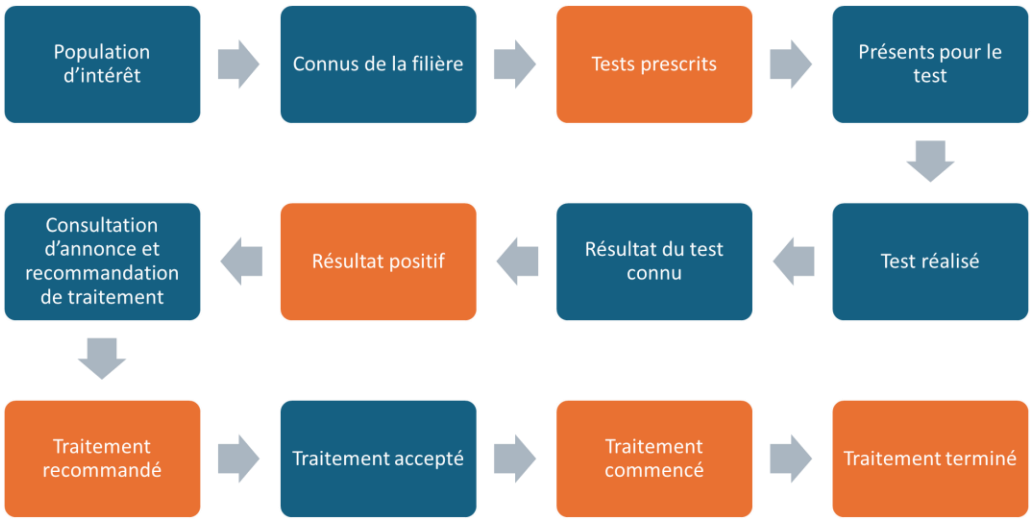
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | connus positifs (traités ou non) | connus négatifs | des sujets inconnus |
| 1 000 | 835,75 (84 %) | 192,38 | 14,71 | 5,20/1 000 sujets à dépister | 10,03 | 0,68 | 3,13 |

On éviterait ainsi 5,20 tuberculoses tous les 1 000 sujets à dépister.

Les principales limites de la filière sont liées (figure 9) :

- Au taux modéré de recommandations de traitement de 85 %, sans précision sur les raisons des non-indications. Ce point devrait être optimisé, car le taux d'acceptation et de complétude du traitement peut ensuite être nettement plus élevé, de l'ordre de 97 % et 94 %, grâce à un information et un accompagnement adéquats[280].
- A la prévalence modérément faible des tests positifs parmi les résultats connus (18 %),
- A la faible valeur pronostique des tests positifs (10 %) (remarque commune à toutes les filières).

**Figure 9. Algorithme de dépistage chez les PVVIH, les étapes améliorables dans la cascade figurent en couleur orange (taux < 90 % compte-tenu de la vulnérabilité des patients).**




NB La prévalence des résultats positifs ne dépend pas de la filière, mais des risques d'ITL dans la population testée.

### 6.7.7 Recommandations existantes

Le dépistage de l'ITL, et le traitement de celle-ci dans cette population, est recommandée par l'OMS, l'ECDC mais également par les autorités sanitaires de nombreux pays dans le monde. En juillet 2018, le groupe français d'experts recommandait également le dépistage de l'infection latente dans cette population, quel que soit le taux de lymphocytes CD4+ circulants, en particulier parmi les personnes migrantes provenant de pays à forte incidence (Conseil National du SIDA et des hépatites virales, 2018) (tableau 24).

Tableau 24 : indications et interprétation des tests IGRA à la prise en charge initiale d'un PVVIH

| Nombre de CD4/mm³ | Test IGRA | Interprétation et CAT | |
|---|---|---|---|
| > 150/mm³ | Test positif | Infection tuberculeuse affirmée. Éliminer une TM. Traiter une ITL | |
| | Test négatif | Infection tuberculeuse écartée. Pas de traitement | |
| 50-150/mm³ | Test positif | Infection tuberculeuse affirmée. Éliminer une TM. Traiter une ITL | |
| | Test négatif ou indéterminé | 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/mm³ | 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 | |

*Un test négatif ne peut pas être interprété.

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

Les personnes immunodéprimées ont, par rapport à la population générale, une incidence accru de tuberculose active et d'ITL en cas d'exposition [127]. En cas de tuberculose active, les formes sévères et disséminées sont beaucoup plus fréquentes [281–283].

Le risque varie selon le type de traitement immunosuppresseur.

### 6.8.1 Anti-TNF α

Les anti TNF α favorisent la survenue de la tuberculose en cas d'infection [284–287]. Ils inhibent l'action du TNF α, cytokine clé dans la formation et la cohésion des granulomes, mais aussi impliqué dans l'immunité innée et acquise non granulomateuse[288]. La majorité des cas de tuberculose survient dans les 3 à 6 mois qui suivent le début de la thérapie. Les anticorps monoclonaux comme l'infliximab et l'adalimumab, qui se fixent au TNF α (soluble et lié aux récepteurs transmembranaires) et qui induisent une apoptose des cellules activées, entraînent un risque significativement supérieur de tuberculose par rapport à l'étanercept, récepteur soluble du TNF α mais n'induisant pas d'apoptose [289–295]. Le certolizumab, anti TNF α plus récent,

anticorps monoclonal mais n'induisant pas de lyse cellulaire, occasionne aussi un risque significativement accru [296–302]. Les données, peu fournies, concernant le golimumab, anticorps monoclonal réalisé en injection sous cutanée toutes les 4 semaines, et pouvant générer une lyse cellulaire, ne montrent pas de risque augmenté [300,301].

### 6.8.2 Anti-JAK

Les anti JAK sont principalement utilisés en rhumatologie, en dermatologie et en hématologie. Ces dernières années, les études, croissantes en nombre, montrent un risque significativement majoré de tuberculose chez les personnes traités par anti JAK [303,304]. Ce risque semble toutefois inférieur aux anti TNF α[305–308].

### 6.8.3 Autres immunosuppresseurs

Les autres traitements biologiques ont un impact moindre sur le risque de tuberculose[309,310].

Le traitement immunosuppresseur historique, les corticostéroïdes oraux (≥ 5 mg par jour) augmente significativement le risque [292,311], d'autant plus quand la durée est prolongée [312].

L'impact du méthotrexate n'est pas univoque. Pour certains, il n'induit pas de risque supérieur de tuberculose [309,313]. Pour d'autres, c'est l'inverse [314,315].

Les données concernant l'azathioprine sont plutôt en faveur d'un risque augmenté mais les publications sont d'un faible niveau de preuve [313,316,317].

Quant au Rituximab, il est réputé ne pas favoriser la survenue d'une tuberculose [292,301,318], de même que l'anti interleukine 1 Anakinra [319], le tocilizumab [286,301,320,321] et les biothérapies ciblant l'interleukine 17, l'interleukine 23 et l'interleukine 12 [298] (6.8.4. Impact du traitement préventif

Le traitement de l'ITL en cas de prescription d'anti TNFα est efficace, réduisant de 50 à 70 % environ le risque de survenue d'une TM [292,309,322]. Les données sur l'efficacité du traitement préventif pour les autres immunosuppresseurs sont beaucoup plus rares.

## 6.9 Les personnes avant/après transplantation d'organe solide

### 6.9.1 Origine des TM chez ces personnes.

La tuberculose peut survenir via **3 mécanismes différents** chez la personne transplantée d'organe :

- Réactivation d'une infection tuberculeuse latente chez le receveur [323], situation la plus fréquente ;
- Transmission d'une tuberculose active ou d'une infection tuberculeuse latente à partir de l'organe transplanté : dans cette situation, la tuberculose est très précoce [324–326] ;
- Contamination survenant après la transplantation.

Les experts semblent convenir que le principal mécanisme soit une réactivation d'une infection latente pré-existante plus fréquente qu'en population générale, soit du sujet receveur, soit présent dans l'organe donné [327].

### 6.9.2 La tuberculose chez la personne transplantée est plus fréquente qu'en population générale.

Les personnes transplantées d'organe solide sont à **risque élevé de tuberculose** avec des incidences 3 à 26 fois plus élevée par rapport à la population non transplantée [328–331]. D'après plusieurs méta analyses, la prévalence globale de la tuberculose dans ces populations est de l'ordre de 3 % environ [327,332]. Parmi les personnes transplantées, le risque de TM est plus élevé en cas de greffe pulmonaire [329,331,333], chez celles provenant d'un pays à incidence élevée ; en présence de lésions pulmonaires séquellaires à l'imagerie précédant la transplantation [334],

si l'âge est avancé, le sexe masculin, en présence d'une BPCO et de diabète en cas de transplantation non pulmonaire [335].

### 6.9.3 La tuberculose chez la personne transplantée est plus grave et difficile à traiter

Lorsqu'une tuberculose survient chez une personne transplantée, celle-ci est **volontiers plus grave** : les formes sont plus souvent disséminées [336,337] ou extra-pulmonaires [169] et la mortalité est environ 2 fois supérieure, par rapport à la population non transplantée [327,338,339]. La survenue d'un syndrome d'activation macrophagique a déjà été rapporté, de mauvais pronostic [340]. Le traitement est également plus compliqué avec une hépatotoxicité plus importante [341], sans parler des interactions entre les anti rejets et la rifampicine, nécessitant une augmentation importante des anti calcineurines. La tuberculose semble également être un facteur de risque de rejet d'organe, cela a surtout été étudié chez les transplantés rénaux [330,339,342].

### 6.9.4 Les ID avant la transplantation ont une discrimination incertaine du risque de TM

Les ID chez les personnes transplantées semblent avoir des difficultés pour discriminer le risque de TM[343], certaines études montrant une tendance non significative [331,344], d'autres un risque clair parmi une population de transplantés rénaux [345] et d'autres une absence de risque accru comme dans l'étude de Hand où aucun des cas de tuberculose active parmi des transplantés hépatiques n'avaient de test positif préalable [343]. Dans l'étude de Lange et al, analysant les cas de tuberculoses après transplantation en Europe de 2007 à 2012, bien qu'il n'y avait pas de comparaison entre groupes, l'incidence de la tuberculose était la plus élevée dans les groupes testés positifs (avec ou sans traitement) par rapport aux groupes testés négatifs ; les évènements étant toutefois très rares [169].

La performance des ID dans la prédiction de la survenue d'une tuberculose après la transplantation d'organe est globalement similaire entre les IGRA et l'IDR, voire même un peu plus élevée pour l'IDR mais aucune analyse statistique comparative n'a été menée [168].

### 6.9.5 Le traitement préventif est efficace

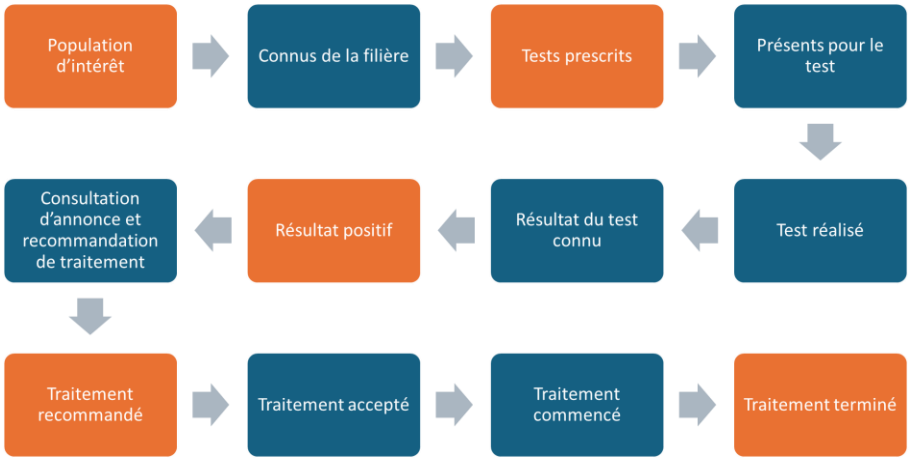
Plusieurs études compilées dans une méta analyse ayant étudié **l'impact du traitement préventif** (isoniazide exclusivement) ont révélé une réduction significative du risque de tuberculose chez les transplantés d'organe, de 65 % par rapport au placebo [346].

### 6.9.6 La stratégie de dépistage de l'infection tuberculeuse latente est coût efficace si la filière est organisée, mais le nombre à dépister pour éviter 1 TM est très élevé

**Étude de rendement de la filière de dépistage** chez des candidats à transplantation d'organes solides.

C'est la population d'intérêt chez laquelle le nombre à dépister pour éviter 1 cas de tuberculose est le plus élevé (>2 000). Ce défaut de rendement tient en partie à la faible proportion des tests positifs (dans des pays de faible incidence de tuberculose) et à la valeur pronostique positive des tests très basse (figure 10 et chapitre 5.5). La majorité des TM survient chez des patients plus exposés à la tuberculose (migrants, résidents dans des pays du Sud de l'Europe). L'organisation de la filière engendre un rendement intrinsèque élevé (en particulier le taux d'achèvement des traitements). Une politique de dépistage personnalisée selon le risque d'exposition serait envisageable : préférentielle en faveur des personnes vivant (ayant vécu) en pays de moyenne ou haute incidence ou ayant des antécédents de contacts.

Figure 10. Algorithme de dépistage et les étapes de la cascade à améliorer (couleur orange).




La cascade a été décrite dans une étude rétrospective de tous les candidats à transplantation dépendants des établissements de la Mayo Clinic (Etats-Unis) [347]. Cette cohorte est décrite dans l'annexe 6.1. du chapitre 8. En admettant un taux de progression de 1,6 % vers la tuberculose chez les patients à IGRA positif sans traitement[127] et de 0 % chez les négatifs, avec une réduction d'incidence de 65 % de la tuberculose chez les positifs traités, on obtient le rendement suivant (tableau 25) :

Tableau 25. Estimation de rendement d'une filière de dépistage des ITL avant transplantation d'organes solides (d'après [347].

| Nombre de sujets à dépister | Nombre de sujets avec un résultat connu (n/%) | Nombre à inclure dans la cohorte pour éviter 1 cas de tuberculose | Parmi les positifs, nombre en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose | **Estimation du nombre de tuberculoses évitées** | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issue des sujets connus positifs (traités ou non) | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets connus négatifs | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets inconnus |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 008 | 13 008 (100 %) | 2 737 | 96 | **0,36/1 000 sujets à dépister** | 5,31 | 0,00 | 0,00 |

Cette filière démontre un rendement intrinsèque élevé lorsque la filière est très organisée, et la faisabilité du traitement des ITL avec un taux d'achèvement particulièrement performant. Néanmoins, la faible prévalence des ITL affecte le nombre de TM évitées. On a l'intention de traiter 96 sujets pour éviter effectivement 1 cas de tuberculose.

### 6.9.7 Le dépistage de l'ITL avant la transplantation est insuffisamment réalisé.

En Europe, les politiques de dépistage de l'ITL semblent hétérogènes, et le rendement intrinsèque plus faible. Une étude rétrospective européenne a été menée par la cohorte multicentrique TBnet

sur des patients transplantés d'organes solides entre les années 2007 et 2012, et suivies jusqu'en 2018 [169]. Parmi 5 805 patients, 1 961 (33,8 %) bénéficièrent d'un test de dépistage de l'ITL. Les tests furent l'IDR à la tuberculine (75,5 %), des IGRA (13,3 %) ou la combinaison des deux (5,7 %), ailleurs test non renseigné (5,5 %). Parmi les 249 patients positifs, 92 (36,9 %) reçurent un traitement. Parmi 157 patients à immunodiagnostic positif et sans traitement, 2 développèrent une tuberculose (1,3 %). Parmi les 1 599 patients à tests négatifs et non traités, 3 développèrent une tuberculose (0,2 %). Parmi les 1 620 patients négatifs, 21 (1,3 %) reçurent un traitement et il n'en résulta aucune tuberculose. Chez les 1 599 patients négatifs sans traitement, on observa 3 cas de tuberculose (0,3 %). L'incidence de la tuberculose était significativement plus haute chez les patients vivant en Europe du Sud (Portugal, Espagne), ou migrants de pays de haute incidence. Du fait de la disparité des politiques de dépistage, seulement 33,6 % des candidats à la transplantation furent dépistés. Les auteurs concluent qu'une politique de dépistage personnalisée selon le risque d'exposition serait envisageable : préférentielle en faveur des personnes vivant (ayant vécu) en pays de moyenne ou haute incidence ou ayant des antécédents de contacts. Voir tableau 26.

**Tableau 26. Estimation de rendement du dépistage de l'ITL avant transplantations en Europe (sujets effectivement dépistés) d'après** [169].

| Nombre de sujets à dépister | Nombre de sujets avec un résultat connu (n/%) | Nombre à inclure dans la cohorte pour éviter 1 cas de tuberculose | Parmi les positifs, nombre en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose | **Estimation du nombre de tuberculoses évitées** | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issue des sujets connus positifs (traités ou non) | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets connus négatifs | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets inconnus |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 961 | 1 868 (95 %) | 2 531,65 | 117,65 | **0,78 soit 0,40/1 000 sujets à dépister** | 2,46 | 3,24 | 0,32 |

## 6.10 Les personnes atteintes d'une insuffisance rénale chronique

### 6.10.1 La tuberculose chez la personne insuffisante rénale chronique est plus fréquente qu'en population générale

Les personnes insuffisantes rénales chroniques sont à risque accru de tuberculose active [348–354]. Dans la méta-analyse d'Al-Efraij publiée en 2015, la fréquence était 3,6 fois supérieur à la population générale [355]. Plusieurs études montrent une corrélation inversement proportionnelle entre la sévérité de l'insuffisance rénale et le risque de tuberculose, les personnes dialysées étant les plus à risque [352,356].

### 6.10.2 La fréquence accrue de la tuberculose est le fait d'une réactivation de l'ITL

Le risque de réactivation est supérieur dans cette population ainsi que le montrent plusieurs études [193,195]. Une récente étude américaine fait état d'un taux de 1 réactivation par 217 personnes dialysées par an, soit une incidence annuelle de 461 cas pour 100 000 personnes, au-delà du seuil de dépistage de la tuberculose active dans les populations à risque[195]. Plus l'insuffisance rénale est grave, plus le risque de TM et d'ITL s'élève[352,357,358]. Cette incidence augmentée est expliquée par une baisse de l'immunité favorisé par l'élévation de l'urée. Outre l'insuffisance rénale chronique, ces personnes cumulent souvent plusieurs facteurs de risque de

réactivation (né dans un pays de forte incidence, diabète, âge, tabagisme, BPCO, dénutrition)[349,359,360], augmentant nécessairement le risque de TM.

### 6.10.3 La tuberculose chez la personne insuffisante rénale chronique est plus grave et plus difficile à traiter

Plusieurs études montrent un risque significativement accru de mortalité en présence d'une insuffisance rénale chronique [348,361–368]. La tuberculose est plus souvent extrapulmonaire mais il ne semble pas y avoir de risque accru de tuberculose méningée ou disséminée [354,369,370]. Au cours du traitement, il y a davantage d'effets secondaires, notamment d'hépatite [363,371,372] et la présence fréquente d'interaction, notamment entre les médicaments anti hypertenseurs, les médicaments anti diabétiques et la rifampicine, rendent le traitement plus compliqué [373–375].

### 6.10.4 La prévalence de l'ITL est variable selon des facteurs de risque

Les personnes insuffisantes rénales chroniques semblent avoir un taux d'ITL supérieur à la population générale, en pays de faible incidence [195,376] même si, d'une part, peu de données de pays à faible incidence sont disponibles et, d'autre part, aucune étude n'a montré un risque supérieur d'ITL en cas d'exposition. Il semble que l'infection soit surtout influencée par des facteurs additionnels, tels que l'âge, ceux ayant eu un contact tuberculeux et/ou un antécédent de TM, la présence de séquelles radiologiques [357] et la naissance en pays de forte incidence [377].

### 6.10.5 Les tests de détection discriminent bien le risque de survenue de tuberculose

La revue systématique et méta-analyse de Campbell [127] montre qu'en cas de test positif (IDR ou IGRA), l'incidence de la tuberculose est supérieure par rapport à un test négatif. Elle s'élevait à 14,7 % d'après l'IDR et 0,8 % avec un IGRA. La différence était plus nette quand l'IDR le seuil de 10 mm était utilisé par rapport aux IGRA. Il faut noter néanmoins la faible quantité d'évènements (= cas de TM) et la forte proportion de personnes traitées en cas d'ITL.

### 6.10.6 Le dépistage de l'ITL semble coût-efficace

Peu d'études existent sur le rapport coût-efficacité du dépistage de l'ITL dans cette population ; la plus importante, celle de Campbell, montre des bénéfices économiques du dépistage [378]. Elle note tout de même qu'il peut ne pas être coût-efficace pour tous les patients, les bénéfices étant les plus importants chez les personnes âgées de 60 ans et plus.

En prenant en compte les données issues de la littérature, notamment le taux de réactivation d'une infection latente de 0,49 % par an parmi les personnes insuffisantes rénales chroniques terminales de l'étude d'Ekraminia et al [195], et considérant le seuil d'incidence de dépistage d'une population de 100 cas pour 100 000 personnes par an, celui-ci est dépassé dès lors que la prévalence de l'infection latente dépasse 20 % (tableau 27).

**Tableau 27. Incidence de TM attendues chez les personnes en insuffisance rénale chronique, d'après la prévalence des ITL.**

| Prévalence d'ITL | Incidence TM attendue (/100 000/an) |
|---|---|
| 5 % | 24,5 |
| 10 % | 49 |
| 15 % | 73,5 |
| 20 % | 98 |
| 25 % | 122,5 |
| 30 % | 147 |

La prévalence de l'ITL, en pays de faible incidence, d'après la méta-analyse d'Alemu et al, a été déterminée à 36 % (25-48 %) mais avec une importante hétérogénéité [354]. Aucune donnée française n'est incluse dans cette étude.

### 6.10.7 Les recommandations des autres pays à faible incidence

Les recommandations de l'OMS, des CDC, de l'ECDC [74], ainsi que de pays comme la Belgique, l'Allemagne, le Canada considèrent les personnes en insuffisance rénale avancée comme un groupe à risque de TM. Elles préconisent le dépistage de l'ITL chez les personnes insuffisantes rénales chroniques dialysées [73,74,379–381].

## 6.11 Les personnes vulnérables : détenues, personnes sans domicile fixe, usagers de drogues

### 6.11.1 Cadre du sujet.

D'un point de vue conceptuel, la vulnérabilité en santé publique peut être comprise comme le résultat d'une interaction dynamique entre trois éléments :

- une personne ou une population avec certaines caractéristiques, capacités ou ressources propres (état physiologique ou psychique, âge, genre, origine, statut socio-économique, maîtrise linguistique, littératie en santé, etc.) ;
- un environnement relationnel, social, économique, physique, législatif et institutionnel plus ou moins protecteur ou fragilisant ;
- une situation particulière susceptible d'engendrer des risques en termes de morbidité voire de mortalité (épidémie, aléa climatique, pollution environnementale, accident, maladie, conflit, etc.) (Groupe de travail permanent Inégalités sociales et territoriales de santé du HCSP).

L'impact sur l'individu dépendra alors de l'intensité de l'exposition, de la protection offerte par l'environnement et des ressources propres à la personne.

### 6.11.2 Les détenus

L'incidence de la tuberculose [382–384] et de l'ITL [385] est supérieure à celle de la population générale dès lors qu'il y a incarcération ou antécédent d'incarcération, dans les pays à forte incidence mais également ceux à faible incidence, et ce de tout temps [386]. Il y a un risque différentiel cependant puisqu'il existe une surreprésentation de personnes à haut risque d'ITL préalablement à l'emprisonnement [387]. Les programmes de dépistage de la TM en prison sont efficaces, faisant état d'incidence très élevé par ce biais [388]. Les modèles prédictifs de certains pays font d'ailleurs état d'une réduction approchant les 50 % de l'incidence en prison avec cette stratégie [389]. Le taux de positivité de l'ID (IDR ou IGRA) est supérieur à la population générale [390–392]. Il y a également plus d'ITL et de TM secondaire autour d'un cas détecté en prison [393–397]. Cela s'explique naturellement par les conditions de promiscuité qui caractérisent ces lieux de privation de liberté, favorisant la transmission. Le traitement de l'ITL dans cette population est néanmoins problématique. Les taux de complétude sont variables selon les séries mais inférieurs aux personnes non détenues, et globalement insuffisants [398], même si les schémas courts ont montré de meilleurs résultats [399]. D'autre part, le coût-bénéfice d'un programme systématique de dépistage et de traitement reste encore à démontrer avec des données allant dans le sens positif [400–402] et d'autres dans le sens négatif [403]. L'OMS recommande le dépistage de la TM chez les personnes détenues [404] mais elle n'évoque pas l'ITL.

### 6.11.3 Les personnes sans domicile fixe et usagères de drogues

Les personnes sans domicile fixe et les usagers de drogues ont une prévalence élevée de la TM [396,405–411] et de l'ITL [412–425], supérieure à celle de la population générale. Elles sont le plus souvent impliquées dans des épidémies [405,408,426,426–445]. Les conditions des centres d'hébergement d'urgence ou logements, bien souvent collectives et confinées [445], le stress engendré par la situation sociale, la surreprésentation de facteurs de vulnérabilité (notamment la coinfection par le VIH) [405,407,408,446–452], et des cas souvent plus contagieux [453–455] expliquent ce constat. Le dépistage de l'infection latente autour d'un cas est également plus difficile dans ces deux populations, par une acceptation difficile et par une perte de vue importante. Forte mobilité, méfiance, conduites addictives, anxiété et dépression pouvant être à l'origine d'un émoussement du besoin de santé, expliquent ces difficultés [456–458].

Le traitement de la TM, comme tout soin de manière générale, est plus difficile à mener à son terme de part des taux de perdus de vue, d'arrêt du traitement et, de manière plus globale, d'issue défavorable, plus élevés [405,459–470]. Il coûte également plus cher [471]. Le traitement de l'ITL l'est tout autant [472–477].
Le dépistage de la tuberculose active a montré son intérêt en termes de rendement [478–483], de moindre gravité [480,484] et de réduction de l'incidence [485,486]. Celui de l'ITL est théoriquement pertinent mais il se heurte aux difficultés multiples inhérentes à cette population de par un taux de mise sous traitement plus bas [93,487] et un taux de perte de vue et/ou d'abandon de traitement plus élevé, à l'origine d'un rendement de la filière faible [462,477]. Une étude de rendement a été menée à Londres chez des personnes en hébergement hôtelier d'urgence[488]. On trouvait un taux de positivité des IGRA de 13,5 % (42/312). Trente-cinq étaient vus en consultation, dont 22 commencèrent le traitement et 17 le terminèrent. Les auteurs soulignent la difficulté de maintenir les patients dans le programme, et l'utilité d'un soutien par les pairs. Une étude espagnole de la région de Barcelone a porté sur 948 sujets usagers de drogues et testés par IDR[489]. Le retour pour lecture était globalement de 86,6 %. Le taux de positivité fut de 22,9 % (plus fréquent selon certaines régions en Espagne ou au-delà de 41 ans ou sans domicile fixe ou provenant de pays de haute incidence ou à moindres revenus). Le taux de non-venu pour lecture était associé à l'âge, la région de domicile, l'absence de domicile ou le faible revenu. Cela souligne l'intérêt d'une approche polyvalente incluant les paramètres sociaux. Les études économiques sont rares mais elles montrent un potentiel de coût efficacité [401,490]. Une approche différente dans cette population est nécessaire : des relais avec les acteurs de soins que peuvent rencontrer ces deux populations : d'une part le champ de l'addictologie et d'autre part les structures du social ou les permanences de soin, un renforcement de l'estime de soi et une éducation à la santé, des mesures incitatives et un traitement supervisé peuvent être pertinentes.

## 7. Quand et comment traiter les ITL ?

Résumé. Le traitement de l'infection latente a pour but de limiter la survenue ultérieure d'une tuberculose maladie. La réduction d'incidence attendue est de 60 % à 90 %. C'est l'objectif final des filières de dépistage. Trois schémas thérapeutiques sont recommandés : une monothérapie par isoniazide durant 6 à 9 mois ; une bithérapie par isoniazide-rifampicine durant 3 mois ou une monothérapie par rifampicine durant 4 mois. Selon la sensibilité des bacilles, les comorbidités, les interactions médicamenteuses et l'adhésion prévisible au traitement. En une prise par jour et à distance des repas. Une surveillance biologique est recommandée. Certains facteurs de risque d'hépatotoxicité doivent être pris en compte. L'observance du traitement et son achèvement sont nécessaires à son efficacité. Le taux d'achèvement varie selon la durée du traitement. Des facteurs de risque d'inobservance sont identifiés. Du côté du prescripteur, l'expérience du traitement, une proximité géographique du lieu de suivi, un interprétariat si besoin, la connaissance des effets

indésirables (principalement hépatiques), un accompagnement à l'observance (notamment en faveur des populations difficiles à atteindre), voire une supervision améliorent l'adhésion au traitement.
Si l'évaluation de fin de traitement est favorable, il n'est pas recommandé de suivre le sujet. En cas de multirésistance des bacilles du cas index, il convient de solliciter l'avis du CNR.

## 7.1 Modalités des traitements

Le traitement de l'infection latente a pour but d'empêcher la survenue d'une tuberculose maladie chez un individu à risque.

### 7.1.1 Les régimes thérapeutiques.

Plusieurs schémas sont actuellement recommandées par le HCSP [28], l'ECDC [74], les CDC [491] et l'OMS [73].

| Schéma | Posologie | Durée |
|---|---|---|
| **Isoniazide** | 5 mg/kg/jour | 6 à 9 mois |
| **Rifampicine** | 10 mg/kg/jour | 4 mois |
| **Isoniazide**<br>**+ Rifampicine** | 5 mg/kg/jour<br>10 mg/kg/jour | 3 mois |

Le choix du traitement dépend de nombreux facteurs :

- Sensibilité présumée (ou avérée) de la souche chez le patient source
- Antécédents du patient (immunodépression dont VIH, maladie hépatique)
- Risque d'interactions médicamenteuses
- Adhésion prévisible au traitement.

On peut inclure également la disponibilité du médicament, de manière absolue comme la Rifapentine, ou de manière transitoire comme la pénurie de Rifampicine d'Avril 2024 à Février 2025.

Depuis 2018, l'OMS et les sociétés savantes nord-américaines recommandent un schéma comprenant de la Rifapentine et de l'Isoniazide une fois par semaine pendant 3 mois, soit 12 prises [73]. La Rifapentine n'est, actuellement, pas disponible en Europe.

Le choix de la durée de 9 mois d'isoniazide repose sur des données extrapolées issues de l'analyse de littérature de Comstock [492], montrant un compromis optimal entre efficacité (considéré comme supérieure comparativement aux schémas de 3 et 6 mois), tolérance et observance. Les recommandations des CDC et de l'ATS en 2000 préconisent également ce schéma comme de première intention [493]. La réalité montre que le taux de complétude d'un schéma de 9 mois d'isoniazide est insuffisant, même dans des études contrôlées randomisées. De manière théorique, l'isoniazide étant peu efficace sur les bacilles quiescents, sa durée de prescription doit être plus longue en cas d'inoculum jugé un peu plus important : ainsi, en cas de séquelles non traitées de tuberculose par exemple. Il est généralement admis que, dans des populations immunodéprimées, le système immunitaire affaibli ne permet pas de laisser subsister quelques bacilles à risque de réactivation dans l'organisme, comme on peut s'y attendre des schémas durant 6 mois. Dans les autres situations, le rapport bénéfice risque favorise un traitement de 6 mois. Actuellement, le schéma de 9 mois d'isoniazide constitue une alternative, après le schéma de 6 mois, pour les CDC [491].

Dans ces 3 schémas, la prise du traitement est quotidienne, en une fois par jour. Pour des raisons pharmacocinétiques (plus précisément d'absorption), ceux-ci doivent être pris à jeun et à distance de l'alimentation (c'est-à-dire 1h avant de manger ou 2h après le repas).

### 7.1.2 La surveillance biologique de la tolérance.

La plupart des sociétés savantes ne recommande pas de réaliser systématiquement un bilan sanguin pré-thérapeutique[73,74,494,495]. Il est préconisé en cas de risque accru de toxicité hépatique, plus fréquent en cas de facteurs de risque (Tableau 31). Inversement, l'agence de santé publique du Canada recommande de le réaliser de manière systématique [496]. Il comprend une numération formule sanguine, un dosage de la créatinine et un bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, GGT et bilirubine totale). Il n'est pas non plus recommandé, de manière systématique, de demander une sérologie des hépatites virales et du VIH.

Le suivi clinique est mensuel avec une insistance sur le premier mois, déterminant dans l'évaluation des chances de traitement complet [497]. Pendant le traitement, il est recommandé de ne réaliser un bilan biologique de contrôle qu'en cas de signes de toxicité, en cas d'anomalie du bilan hépatique au bilan initial ou en cas de risque d'hépatotoxicité [71,74,494] (tableau 31). Un bilan sanguin mensuel, voire plus rapproché si nécessaire, est recommandé dans ce cas.

**Tableau 31 : les facteurs de risque d'hépatotoxicité au cours du traitement anti-tuberculeux préventif.**

| Facteurs de risque |
|---|
| Antécédent d'hépatopathie |
| Alcoolisme chronique |
| Hépatopathie chronique |
| Infection par le VIH |
| Age supérieur à 35 ans |
| Grossesse ou *post partum* immédiat (dans les 3 mois qui suivent l'accouchement) |

À la fin du traitement, il faut s'assurer qu'aucun signe de tuberculose ne soit apparu. Si celui-ci a été bien pris, un suivi ultérieur n'est pas nécessaire, la réalisation d'une imagerie du thorax non plus. Il convient de rappeler à la personne les symptômes évocateurs de tuberculose pulmonaire et de faire part de la persistance de la positivité de l'ID dans les années futures. Enfin, il est bon de rappeler que le traitement ne protège pas « à vie » en cas d'exposition ultérieure, mais n'a traité qu'un risque déterminé à un moment donné [498].

En dépit d'un niveau de preuve faible, aucun lien significatif entre la résistance aux antituberculeux et l'utilisation d'isoniazide ou de rifampicine pour traiter une ITL n'a été mis en évidence. À la lumière de ces constatations, il convient d'insister sur l'importance d'exclure une TM avant tout traitement, en recourant à toutes les investigations disponibles dans le cadre des directives nationales en la matière.

### 7.1.3 En cas de souche multirésistante

En cas de souche multirésistante (c'est à dire une souche résistante à l'isoniazide et à la rifampicine), l'OMS a validé la monothérapie par lévofloxacine 10 mg/kg/jour pendant 6 mois sur la base d'une méta-analyse individuelle de plusieurs études dont les résultats initiaux n'étaient pas positifs. Il convient, dans cette situation, de solliciter l'avis du CNR.

## 7.2 Intérêts et limites du traitement de l'ITL

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

**A l'échelle individuelle**, tous les schémas actuellement recommandés diminuent significativement le risque de survenue d'une tuberculose maladie avec une réduction allant de 60 à 90 %, et il ne semble pas y avoir de schéma supérieur [499–501]. **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 [502]. 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 [503].

### 7.2.2 L'observance et la complétude des traitements d'ITL n'est pas optimale

L'observance du traitement préventif antituberculeux, c'est à dire la manière dont la personne suit le traitement prescrit (dose, fréquence par jour, horaire de prise, durée, etc…) est un élément clef de la réussite. Son optimisation, à chaque indication et prescription, est un objectif primordial de la prise en charge, d'un point de vue individuel mais aussi sociétal [504]. La complétude est le fait de terminer le traitement prescrit ; il est également déterminant, un traitement le plus complet possible étant associé à un risque moindre de tuberculose [505].

La complétude du schéma influe sur la réduction du risque : plus le traitement est complet, plus le risque de tuberculose diminue [505,506]. Pour l'isoniazide, la durée du traitement prescrit a également un impact sur la réduction de l'incidence avec, pour une durée de 12 mois, un risque moindre de tuberculose par rapport à 3 mois ou 6 mois[492]. Une étude rétrospective à Taïwan, un pays d'incidence intermédiaire à 28/100 000, a étudié 1 432 sujets. L'ITL était caractérisée par un test IGRA positif ou un diagnostic d'ITL dans leur dossier. Les taux de progression vers la tuberculose furent respectivement : 6,1 % parmi les 378 sujets atteints d'ITL non traités ; 2,1 % en cas de traitement incomplet (330 sujets) ; 0,5 % sous traitement complet (430 sujets) et 0,7 % chez les sujets contact sans ITL. En analyse multivariée ajustée à l'âge, au sexe, au poids corporel, au tabagisme, à l'infection à VIH et d'autres comorbidités, le traitement était indépendamment associé à une moindre incidence (que le traitement soit complet ou incomplet). Chaque accroissement d'adhérence de 10 % était associé à une réduction de 23 % du risque de réactivation (aHR 0,77 ; IC95 % 0,67-0,88 ; p<0,001) [505]. L'impact d'un traitement incomplet selon le degré de compliance a donc été peu étudié, les données reposent sur un nombre limité d'études. C'est pourquoi les évaluations de rendement considèrent simplement la dichotomie : traitement complet/traitement incomplet. C'est le choix fait dans ce rapport pour analyser les rendements des filières de pise en charge de l'ITL.

### 7.2.3 Apprécier le risque d'inobservance

Certaines caractéristiques augmentent le risque de mauvaise observance [507] :

- Les personnes de plus de 35 ans et les personnes de sexe masculin [508,509].
- L'alcoolisme [510–512],
- L'absence de logement [510,511],
- Les personnes ayant des effets secondaires [511,513,514],
- Les personnes ayant une faible appréhension du risque de progression

[515].

A cela, on peut ajouter d'autres facteurs de risque comme l'éloignement du centre de traitement, un antécédent d'incarcération, la stigmatisation, le chômage et le délai entre le diagnostic et le traitement [516].

L'ensemble de ces facteurs de risque doit être pris en compte dans l'évaluation initiale de la prescription du traitement préventif. Une accumulation de facteurs de risque doit faire réévaluer l'indication de traitement ou, si le risque de progression est élevé, une prise en charge adaptée.

### 7.2.4 Apprécier le risque de non-complétude

La complétude dépend intimement de l'observance, mais aussi de la durée du schéma [517–520], les schémas les plus courts étant associés à une meilleure complétude, de la tolérance [521,522], d'où un avantage des schémas courts et les mieux tolérés [474,523–528], les schéma les mieux tolérés étant associés à une meilleure complétude.

Le taux de complétude est traditionnellement plus élevé parmi les sujets contact, d'autant plus quand ceux-ci sont des enfants [89]. Il est généralement plus bas dans certaines populations : les personnes usagères de drogues, les personnes en détention, les personnes sans domicile fixe [475,512,522,529–531].

Chez les personnes en détention, plusieurs raisons expliquent un taux de traitement non complet plus élevé comme la libération et la perte de vue, le transfert dans un autre centre : ces situations sont des moments charnières où il faut être vigilant [398,532].

Plusieurs éléments doivent faire suspecter que le traitement a de grandes chances de ne pas aboutir, quand il a été prescrit : si le premier rendez-vous est manqué, si la personne décale souvent les rendez-vous, si la personne traitée a oublié de prendre > 20 % de la dose prescrite le premier mois, si la personne arrive en retard au rendez-vous fixé [528,533]. De même, le taux d'arrêt de traitement est maximal au cours du premier mois de traitement : il convient d'être particulièrement vigilant durant cette période, surtout en cas de facteur de risque [534,535].

### 7.2.5 Comment améliorer l'acceptation, l'observance et la complétude

L'éducation de la personne traitée, sur la maladie que l'on tente de prévenir et sur le traitement destiné à cela, est primordiale [536,537]. Elle vise à favoriser les compétences d'auto-soins et les compétences d'adaptation (que faire en cas d'effet indésirable potentiel du traitement ?). Le bilan initial comporte :

- L'annonce du diagnostic d'ITL et de ces conséquences, avec éventuellement un temps de réflexion.
- Le diagnostic éducatif avec une dimension clinique, socio-professionnelle (comprendre les priorités du patient), cognitive, psycho-affective (ce que le sujet ressent) et enfin projective (ce qu'il veut faire).

La décision concertée du traitement est prise au terme de ce processus. Un accompagnement ultérieur est programmé. Un bilan de fin de traitement est prévu. Durant ce processus, une démarche d'entretien motivationnel est utile (Recontextualiser, Reformuler, Résumer, Renforcer). L'implication de l'entourage est potentiellement bénéfique, il est nécessaire dans le cas des sujets mineurs. Des outils sont disponibles sur le site de la Haute autorité de santé (on pourra se renseigner sur le site https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp).

L'éducation thérapeutique formelle ne peut s'effectuer que dans le cadre d'un programme d'ETP autorisé par l'ARS ; mais l'accompagnement à l'observance est faisable par tout professionnel de santé. 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.

L'interprétariat dans la langue maternelle de la personne traitée, quand la personne ne parle pas Français, est indispensable. Celui-ci permet d'expliquer convenablement les enjeux, les consignes de prescription, augmentant l'adhésion au traitement et, *in fine*, la complétude.

Le traitement doit être prescrit et suivi par une personne et/ou une équipe qui en a l'expérience. Plusieurs études ont montré que le traitement a plus de chance d'être complet s'il est pris en charge dans les centres dédiés à la tuberculose[538–540]. Les CLAT ont reçu la mission de coordonner le parcours de soins de l'ITL [Ministère de la santé et des solidarités. Arrêté du 27 novembre 2020 relatif aux centres de lutte contre la tuberculose. SANP0523276D 2020 p. 1-7]. Ils interviennent dans la collecte des données, le conseil thérapeutique et l'accompagnement du traitement. Ils en sont les plus nombreux prescripteurs.

D'autres mesures ont parfois montré leur efficacité comme des mesures incitatives (financières notamment) ou un traitement supervisé, mais les résultats variaient selon les populations [95,541]. Enfin, il est probable que la conviction du prescripteur améliore l'observance [536,537].

## 7.3 Les effets indésirables des traitements

La toxicité des médicaments antituberculeux est une préoccupation majeure dans un contexte de traitement préventif administré à des sujets sains.

D'après une méta analyse récente, la prévalence globale d'effets secondaires, de tout type, en cas de traitement préventif est de 10.7 % des personnes adultes mais avec une forte hétérogénéité, selon les études, dans la définition d'un effet secondaire et la sévérité [542], et un taux d'arrêt de traitement, à cause d'un effet secondaire, de 4.7 %. Dans cette même étude s'intéressant aux études détaillant la gravité de l'effet indésirable, 23.4 % avaient un effet léger, de grade 1-2.

### 7.3.1 Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité (élévation des transaminases supérieure à 5 fois la normale) est l'effet secondaire le plus redouté, survenant chez environ 3 % des patients [513,543,544].

Les facteurs de risque identifiés sont (voir tableau 31) :

- l'âge [95,511,545,546] : plus la personne est âgée, plus le risque d'effet secondaire augmente.
- une hépatite virale B ou C active préexistante [547,548].
- un bilan hépatique initial perturbé [547,548].
- L'alcoolisme [549].

Il existe un risque différentiel selon la molécule utilisé et selon le schéma prescrit comme le montre la méta-analyse de Melnychuk, avec une moindre toxicité de la rifampicine (tableau 27).

**Tableau 27. Hépatotoxicités selon le régime thérapeutique de l'ITL, d'après** [542].

| | Hépatotoxicité imputée au traitement | Hépatotoxicité de grade 3-4 | Arrêt de traitement lié à l'hépatotoxicité |
|---|---|---|---|
| 6-9 H | 3.3 % (2.3 % to 4.8 %) | 2.1 % (1.5 % to 3.1 %) | 2.2 % (1.6 % to 3.0 %) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3-4RH | 5.2 % (2 % to 12.9 %) | 1.4 % (0.7 % to 2.7 %) | 1.5 % (.9 % to 2.6 %) |
| 4R | 0.6 % (.2 % to 2.0 %) | 0.4 % (0.2 % to .8 %) | 0.2 % (0.1 % to .6 %) |

H : Isoniazide. R : Rifampicine.

Une gestion de l'hépatotoxicité liée aux antituberculeux a été proposée par l'OMS en 2024 [275]. Elle se calque sur les recommandations de prise en charge en cas de tuberculose active [550] (tableau 28).

**Tableau 28. Gestion de l'hépatotoxicité due aux antituberculeux selon le résultat du dosage des transaminases hépatiques (ALAT),** d'après [550].

| ALT | | Conduite à tenir |
|---|---|---|
| < 3 N | | Poursuite du traitement<br>Surveillance clinique et biologique habituelle |
| 3-5 N | Présence de symptômes | Arrêt immédiat du traitement |
| | Absence de symptômes | Poursuite du traitement<br>Surveillance clinique et biologique habituelle |
| 5-10 N | | Arrêt immédiat du traitement |
| >10 N | | Arrêt immédiat du traitement |

### 7.3.2 Autres effets secondaires

Une récente étude réalisée en Corée, comprenant plus de 220 000 personnes traitées, permet d'apprécier la fréquence des autres effets secondaires, selon le schéma prescrit (9H, 4R ou 3RH) [551] :

- les troubles digestifs dans 5.6 à 8.7 %.
- les problèmes cutanés dans environ 5 %.
- les anomalies hématologiques dans 0.3 à 1.1 %.

### 7.3.3 Le rapport bénéfice/risque des traitements de l'ITL

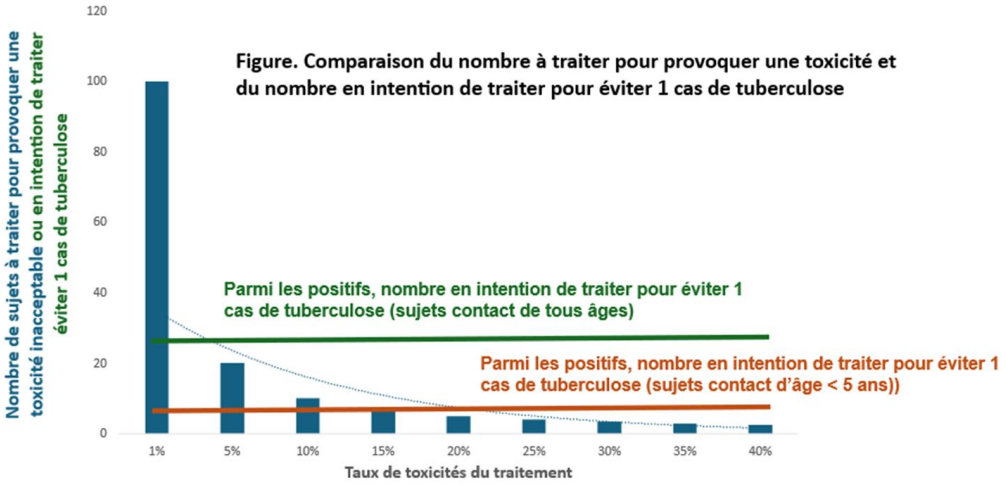
Il résulte de la comparaison entre le nombre de sujets en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose, et le nombre de sujets en intention de traiter pour provoquer involontairement une toxicité inacceptable (interruption définitive de ce traitement, changement de traitement, fin prématurée de tout traitement).

**Nombre de sujets, parmi les positifs, en intention de traiter (traitements commencés, terminés ou non terminés), pour provoquer une toxicité inacceptable.** Plus élevé est ce nombre, plus sûr est le traitement. D'après le chapitre 7.3., il apparaît qu'un effet indésirable jugé inacceptable survient chez l'adulte entre 1,6 % et environ 10 % des cas. Cela implique que le nombre de traitements à commencer pour provoquer (involontairement) un tel effet s'établit de 10 à 79. Chez les enfants, avec un taux de 1,23 % à 2,92 %, le nombre en intention de traiter s'établit de 34 à 81.

**Nombre de sujets parmi les positifs, en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose.** Plus faible est ce nombre, plus rentable est la filière de traitement. Il est exposé pour les populations d'intérêt dans le chapitre 6. Chez les sujets contact âgés de plus de 18 ans en France, il est calculé à 35,71 (cf. Annexe 3) ; donc, selon le taux de toxicités retenu chez l'adulte, on évite davantage de tuberculoses qu'on ne provoque de toxicités, ou l'inverse. Chez les enfants contact âgés de moins de 5 ans, il s'élève à 5,85 ; donc on évite davantage de tuberculoses qu'on ne provoque de toxicités.

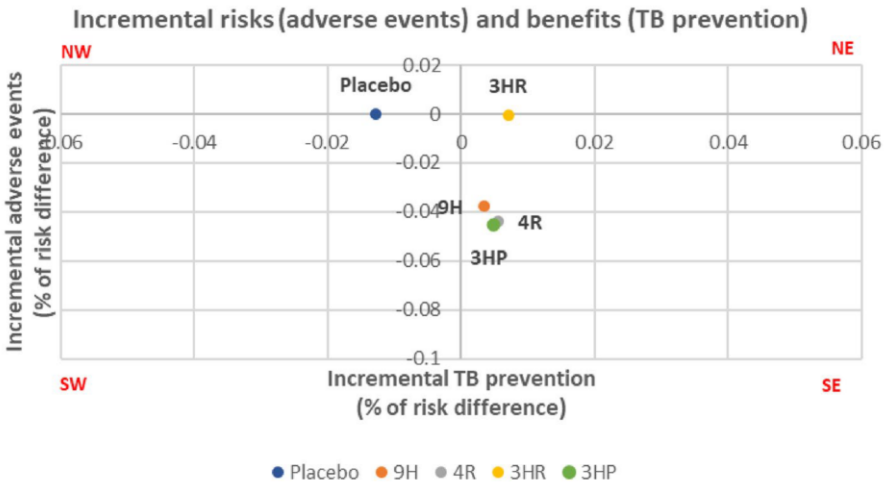
**Rapport bénéfice/risque** (figure 16). Il apparaît que ce rapport est favorable chez les enfants, et variable selon les taux de toxicité des adultes, dans les populations mentionnées ci-dessus (hors facteur de risque spécifique de toxicité).

**Figure 16. Comparaison du nombre à traiter pour provoquer une toxicité et du nombre en intention de traiter pour éviter 1 cas de TM.**




Une méta-analyse a étudié le rapport bénéfice risque du traitement des ITL[520]. Les résultats primaires du traitement étaient la tuberculose, la complétion des traitements et les effets indésirables. Les régimes thérapeutiques comparés étaient : 3 HP (isoniazide et rifapentine 3 mois, indisponible en France), 4R (Rifampicine 4 mois), 6H (isoniazide pendant 6 mois), 9H (isoniazide 9 mois) et 3HR (isoniazide et rifampicine 3 mois). On a calculé la différence de risques entre traitement et placebo. Le placebo augmentait le risque de tuberculose de 1,127 % (en comparaison avec 6H) ; les autres régimes n'étaient pas différents de 6H en termes d'efficacité comparée à celle du placebo. Parmi les 5 options thérapeutiques, l'efficacité du traitement décroissait de 3HR et 4 R égaux vers 3HP, puis 9H puis 6H. Mais les durées de suivis étaient différents selon les études. Le régime 9HR était moins bon de 13,2 % comparé au 4R. Mais les populations n'étaient pas les mêmes (prévalence des PVVIH). La complétion du traitement était moins bonne de 2,7 % avec le régime 6H qu'avec 3 HR. Par comparaison en réseau, 3HP et 4 R étaient plus performants de 12 % comparés à 6H. Les effets indésirables étaient légèrement plus élevés avec 6H qu'avec 3HR (0,3 %), avec 9H qu'avec 4R. En analyse en réseau, l'utilisation des régimes 3HP, 4R et 9H réduisait les effets indésirables de 4,53 %. Les risques incrémentaux d'effets indésirables / bénéfices sont illustrés par la figure 17. Le rapport bénéfice risque semble meilleur avec 3 HP, 9H, 4R et 3 HR qu'avec 4H.

Figure 17 : Les risque incrémentaux d'effets indésirables / bénéfices selon les traitements d'après l'analyse de Yoopetch et al [520].




## 7.4 Faut-il et comment traiter les populations difficiles à atteindre ?

### 7.4.1 Qu'est-ce qu'une population difficile à atteindre ?

Une définition est proposée dans plusieurs articles. Le terme « *Hard to reach patients* » correspond aux populations généralement les plus précaires de la société, sans domicile fixe, usagères de drogues et prisonniers [552].

Certains articles ajoutent les personnes migrantes et réfugiées parmi ce groupe [553].

### 7.4.2 Quels défis posent ces populations ?

Ces populations sont caractérisées par un taux de mise sous traitement, d'observance et de complétude inférieure aux autres populations [93].

### 7.4.3 Quelles solutions aux défis posés par ces populations ?

L'accompagnement des personnes sans domicile fixe par un personnel de santé formé au contrôle de la tuberculose a montré son efficacité dans l'amélioration de la complétude du traitement des personnes sans domicile fixe et souffrant de toxicomanie [554,555].

Cet accompagnement doit s'axer sur les problématiques sociales et sanitaires, notamment la prise en charge des addictions, en leur proposant un suivi et des mesures adaptées.

D'autres dimensions doivent être prise en compte dans cette population.

- L'accès limité aux soins par le statut administratif précaire, l'absence de couverture maladie.
- La peur des effets secondaires, notamment en cas d'interaction avec les médicaments substitutifs des opiacés.
- L'émoussement de la capacité à prendre soin de soi. Une dépression peut se cacher derrière.

Gagner la confiance est également déterminant. Aller vers ces communautés nécessite des stratégies spécifiques. Il faut intégrer des personnes habituées à être en contact avec ces populations. Intégrer aussi à la démarche des personnes ayant vécu ce parcours de soin peut être déterminant.

L'éducation sur la tuberculose est également importante dans la compréhension de l'enjeu. La peur des conséquences de l'ITL est à double tranchant : elle peut induire la motivation comme elle peut freiner l'intégration au parcours de soin.

## 8. Le rendement des filières et l'approche médico-économique

### 8.1 Comment évaluer le rendement et la performance des filières de dépistage de l'ITL ? Production de soins et production de santé.

Les étapes de la cascade de la filière sont décrites ci-dessous, avec leurs possibilités d'amélioration. L'application des calculs de rendement et performances figurent dans le chapitre 8.2 et le chapitre 6 pour les différentes populations.

#### 8.1.1 Quels sont les facteurs qui conditionnent l'impact des filières de dépistage de l'ITL ?

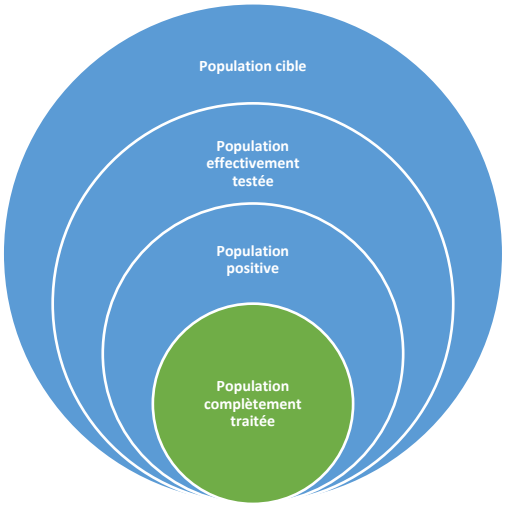
L'impact de la filière de dépistage de l'ITL sur l'incidence de la tuberculose dépend de deux groupes de facteurs :

- le rendement intrinsèque de la filière, optimisable par l'organisation de la filière,
- la performance des tests (valeur pronostique) et du traitement (réduction du risque de progression vers la tuberculose), non optimisables par l'organisation de la filière.

#### 8.1.2 Méthode d'évaluation du rendement intrinsèque de la filière : la cascade de dépistage.

L'impact de la filière de dépistage de l'ITL s'exerce sur une fraction de la population cible : les sujets testés positifs et traités complètement. Plus élevée est cette proportion, meilleur est le rendement de la filière (figure 18).

Figure 18. Schéma compartimental de répartition des sujets à dépister.



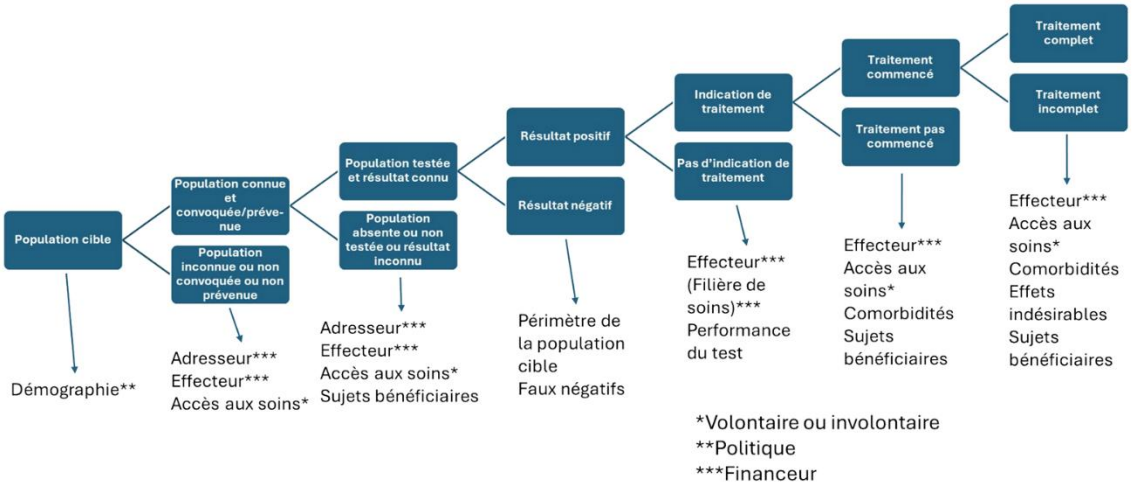

L'outil permettant l'étude des rendements est la cascade de dépistage. La cascade de dépistage est un outil conceptuel, pour évaluer et améliorer les soins aux personnes potentiellement candidates au traitement d'une ITL[379].

#### 8.1.3 Les étapes de la cascade de dépistage des ITL.

La cascade de dépistage décrit l'ensemble des étapes nécessaires à la filière (figures 19 et 20).

Figure 19. Les étapes de la cascade de dépistage de l'ITL

Figure 20. Les principaux acteurs de la filière de dépistage de l'ITL.




### 8.1.4 L'optimisation de la cascade de la filière.

Chaque étape est potentiellement améliorable en termes d'organisation (cf. figure 19, chapitre 8.2. et chapitre 6.2.), et fait l'objet de conseils du présent rapport.

L'indicateur choisi par l'OMS pour évaluer l'efficacité des filières de dépistage est la proportion des traitements préventifs fournis chez les personnes à haut risque de développer une TM. Cet indicateur est utile à l'évaluation et à la surveillance des résultats. L'objectif est d'atteindre 90 % en 2027 [44]. Il serait complémentaire de connaître le taux de traitement complets.

Une étape particulière : la prévalence des ITL.

La prévalence des ITL est faible dans les populations testées. Cela affecte le rendement de toutes les filières. Le taux de tests positifs en France d'après les RAP des CLAT s'élève à 8 % chez les sujets contact âgés de moins de 18 ans, et au plus à 18,9 % chez les sujets MNA (cf. Annexe 2.5).

Ce paramètre de la cascade serait théoriquement améliorable par un périmètre de ciblage plus serré, mais il résulte de protocoles nationaux dont la filière de dépistage n'est pas maître (l'application de recommandations qui définissent le périmètre des populations à tester)[28,150].

### 8.1.5 La performance des tests (valeur pronostique) et du traitement (réduction du risque de progression vers la tuberculose).

La valeur pronostique des tests actuels (probabilité d'évolution d'un test positif vers la tuberculose) est très faible, de l'ordre de 4 % chez l'adulte, moins de 20 % chez le petit enfant ou les sujets mineurs non accompagnés, et au maximum sur certaines immunodépressions de 14 % [127,556]. Cf chapitre 5.5.

La réduction de risque de progression vers la tuberculose par le traitement est exposée dans le chapitre 7 (Quand et comment traiter l'ITL). Elle est en moyenne de 70 % (meilleure chez l'enfant). La performance intrinsèque du traitement ne dépend pas de la filière, mais l'observance au traitement est améliorable par une coordination et un accompagnement par la filière (chapitre 7.2.5).

### 8.1.6 Application des études de rendement et performance aux filières de dépistage de l'ITL.

D'après les études et méta-analyses publiées, et d'après les RAP des CLAT en France, une simulation de rendement et performance est réalisable. Les résultats figurent dans les chapitres 8.2. et 6 et l'annexe 3 du chapitre 8. Se référer pour les références antérieures à 2019 au Rapport du HCSP [28] dans son chapitre 6.

### 8.1.7 Limites des filières de dépistage et leur intégration au programme national de LAT.

Conséquemment aux limites décrites plus haut, le dépistage des ITL a une portée partielle sur l'incidence de la tuberculose. Il se conçoit donc comme une des actions à intégrer dans les mesures de LAT :

- en amont de la tuberculose (à côté du BCG et de l'immunorestauration des PVVIH),
- et en aval (le dépistage de la TM, le traitement précoce et conforme des cas de TM, les mesures d'hygiène en milieu hospitalier).

Intégration du dépistage de l'ITL au dépistage ciblé de la tuberculose.

Dans le cadre des enquêtes d'entourage, le dépistage de l'ITL est indissociable de celui des tuberculoses (chez les sujets contact, en découvrant les cas sources). On détecte ainsi précocement des TM. Une analyse systématique de la littérature a calculé qu'un tel dépistage était capable d'augmenter la détection des cas de tuberculose et de réduire la prévalence de la maladie et sa mortalité[24].

Dépistage ciblé ou opportuniste de la tuberculose.

Du fait que la majorité des tuberculoses surviennent chez des sujets non identifiés comme ayant été en contact (70 % des cas de TM d'après les données du CLAT Alsace), le dépistage ciblé ou opportuniste de la tuberculose maladie est complémentaire de celui de l'ITL dans ses indications [5].

Les ITL non traitées. Certaines ITL dépistées n'aboutissent pas à un traitement préventif. Cette condition justifie à tout le moins une information et une surveillance radio-clinique pour dépister la survenue ultérieure d'une TM.

### 8.1.8 La cascade du dépistage de l'ITL dans les populations d'intérêt. Actualisation des études de rendements depuis la recommandation de 2019.

Elle est déclinée dans certaines population recensées dans le chapitre 6 (voir annexe 6 La cascade du dépistage de l'ITL dans les populations d'intérêt. Groupes cibles et algorithme de dépistage. Les principales publications parues depuis l'avis du HCSP en 2019[28] sont exposées ci-dessous.

### 8.1.9 Les limites et freins au dépistage de l'ITL.

Le rendement de la cascade de dépistage est habituellement limité par la faible valeur pronostique des ID, le taux minoritaire des ID positifs parmi le population testée, la durée et les effets indésirables des traitements préventifs (impact sur l'observance), la moindre valorisation de cette stratégie en termes de priorité de santé[557,558], le taux de recrutement insuffisant de certaines filières et la faible prévalence des ITL dans les populations testées. L'indisponibilité de certains traitements affecte le taux de mises sous traitement et leur observance. Ainsi la pénurie en rifampicine a-t-elle transitoirement contraint à proposer des traitements par isoniazide plus longs (9 mois) au lieu de la bithérapie isoniazide-rifampicine (3 mois).

**Les freins au rendement** sont représentés dans le tableau 29.

**Tableau 29. les freins au rendement des filières de dépistage, adapté de Campbell 2022[379]. La plupart des solutions proposées sont déjà appliquées en France.**

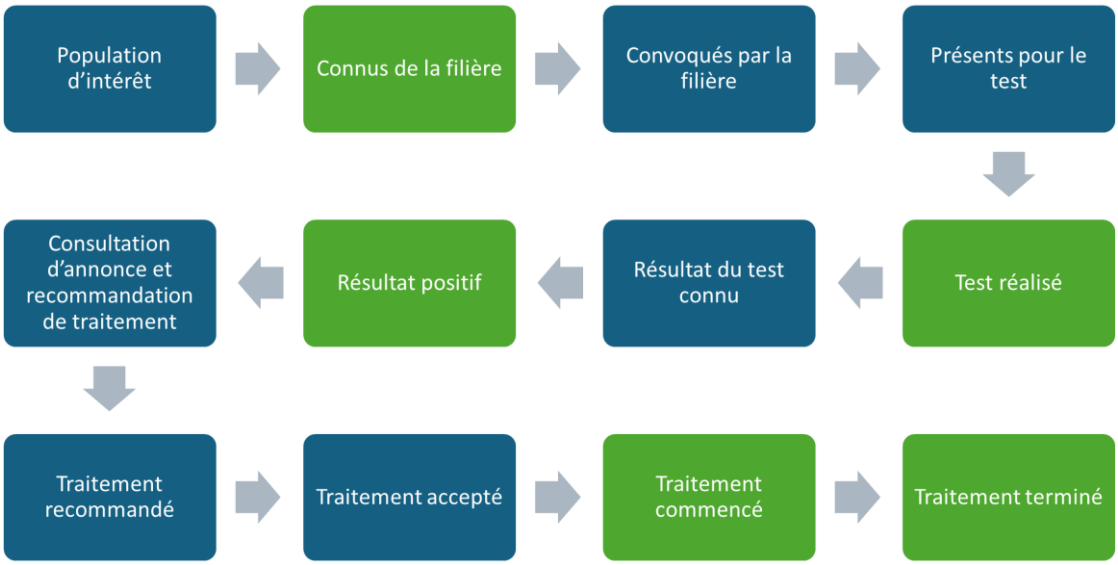
| Nature du frein au rendement | Solutions potentielles |
|---|---|
| Programmes de lutte contre la tuberculose sous-financés | Mécanismes de financement alternatifs (par exemple, assurance santé publique/gouvernementale) |
| Accès insuffisant aux diagnostics de l'infection tuberculeuse | Facilitation de l'accès aux tests (filière dédiée) |
| Accès insuffisant aux régimes de traitement | Offre sans frais des traitements (CLAT) |
| Organisation insuffisante des services de dépistage (voire barrières contre l'accès) | Analyse de la cascade de prise en charge<br>Intégration du dépistage dans les soins primaires ? |
| Lacunes de connaissances des professionnels concernant le dépistage et le traitement (surtout avec l'évolution des recommandations) | Formation des professionnels<br>Formations en ligne |
| Pas d'incitation financière | Couverture des soins |
| Méconnaissance sur l'ITL de la part des proches | Éducation/promotion de la santé<br>Consultations d'information et de motivation<br>Les réseaux sociaux pour sensibiliser à la tuberculose et lutter contre la stigmatisation de la tuberculose ? |
| Contraintes liées au suivi | Visites à domicile, soins en milieu scolaire, intégrer et coordonner les soins (« guichet unique ») |
| Observance du traitement chez l'enfant/l'adolescent | Schémas thérapeutiques plus courts ; Outils de soutien à l'adhésion |

### 8.1.10 Principales études publiées depuis la recommandation de 2019.

Les données sont résumées dans le tableau annexe « Annexe 4 Principales études de la cascade de dépistage, publiées depuis la recommandation de 2019 ».

Aucune publication ne détaille la totalité des étapes de la cascade de la filière. Ces étapes sont matérialisées ci-dessous (figure 21).

Figure 21. Les étapes du dépistage ciblé des ITL. Les étapes-clefs sont colorées en vert.




Population[a] → Nombre théorique à dépister[b] → Nombre connus[c] → Nombre des convoqués[d] → Nombre des venus[e] → Nombre des testés[f] → Nombre de résultats connus[g] → Nombre de positifs[h] → Nombre de vus en consultation[i] → Nombre de recommandations de traitement → Nombre de traitements acceptés[k] → Nombre de traitements commencés[l] → Nombre de traitements terminés[m]

Légende : [a]la population étudiée (sujets contact, migrants, immunodéprimés…). [b]Le nombre exhaustif de sujets composant la population à dépister. [c]Parmi ceux-ci, le nombre de sujets (la proportion) connus de la filière. [d]Parmi ceux-ci, le nombre de sujets (la proportion) convoqués. [e]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux venus en consultation (ou présents sur les lieux du dépistage). [f]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) des sujets testés (IDR ou IGRA). [g]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux dont le résultat est connu (lecture de l'IDR, résultat du laboratoire pour les IGRA). [h]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux dont le résultat est positif. [i]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux qui sont vus en consultation. [j]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux pour lesquels une recommandation de traitement a été formulée. [k]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux qui ont accepté le principe du traitement. [l]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux qui ont commencé le traitement. [m]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux qui ont terminé le traitement.

### 8.1.11 Exemples des résultats attendus des cascades de dépistage (filières connues, filière optimale, test de dépistage optimal).

Les paramètres utilisés pour les calculs de rendements figurent dans l'annexe 6.2 du chapitre 8 (la méthode d'étude de rendement est exposée dans le chapitre 8.1).

Un tableau représentant le rendement des filières de dépistage connues en France figure en annexe 3.

**Une filière optimale.**

Par comparaison avec les filières en France (cf. chapitres 6.2. à 6.7 et ci-dessous), le calcul du rendement d'une filière « modèle »* de 1 000 sujets contact âgés de moins de 18 ans à dépister (la méthode d'étude de rendement est exposée dans le chapitre 8.1. et l'annexe 6.2) est présenté ci-dessous (tableau 30).

**Tableau 30. Estimation du rendement d'une filière « modèle »* de dépistage chez les sujets contact âgés de moins de 18 ans.**

| Nombre de sujets à dépister | Nombre de sujets avec un résultat connu (n/%) | Nombre à inclure dans la cohorte pour éviter 1 cas de tuberculose | Parmi les positifs, nombre en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose | **Estimation du nombre de tuberculoses évitées** | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issue des sujets connus positifs (traités ou non) | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets connus négatifs | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets inconnus |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 000 | 902,5 (90,25 %) | 178,44 | 14,29 | **5,70/1 000 sujets à dépister** | 3,32 | 4,87 | 1,50 |

**Dans cette filière, 95 % des sujets à dépister sont connus du CLAT, 100 % sont convoqués, 95 % sont présents, 100 % sont testés, 100 % des résultats sont connus, le taux de positivité est de 10 %, tous les positifs sont vus en consultation, une indication de traitement est portée chez 95 % d'entre eux, 100 % le commencent et 95 % le terminent. Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les positifs non traités est de 10 % (une valeur moyenne voir Tableau 9 du chapitre 5.5.1). Le traitement réduit le risque de tuberculose de 70 %. Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les négatifs est de 0,6 %.*

On éviterait ainsi 5,70 cas de tuberculose tous les 1 000 sujets à dépister.

Les principales limites de la filière, indépendantes de la performance intrinsèque à la filière (cf. chapitre 8.1.), sont liées :

- à la faible prévalence des tests positifs parmi les résultats connus (10 %),
- à la faible valeur pronostique des tests positifs (4 % en général, 10 % chez les sujets contacts âgés de moins de 18 ans, environ 20 % chez les enfants âgés de moins de 5 ans) (remarque commune à toutes les filières)

**Un test de dépistage optimal.**

L'Organisation mondiale de la santé a préconisé un test cible de dépistage de l'ITL doté d'une valeur pronostique minimale de 75 % et au mieux de 90% [164].

Le gain attendu porterait sur le nombre de sujets qui seraient positifs donc à traiter, considérablement réduit, avec un bénéfice individuel du traitement plus élevé. Toutefois, le bénéfice apporté sur le nombre de TM évitées serait obéré par l'absence d'indication de traitement préventif chez les sujets ayant moins de risque de progression vers la TM donc à test négatif, si la valeur pronostique négative du test n'était pas élevée. C'est pourquoi la sensibilité du test préconisé par l'OMS pour détecter les sujets qui développeront une TM est également élevée au minimum de 75 % et au mieux de 90 %. Il pourrait s'agir de deux tests différents, ou de valeurs seuil de positivité différentes selon les vulnérabilités des sujets testés.

En l'état actuel, l'utilisation des ID se fonde sur le meilleur compromis des valeurs pronostiques selon la population cible.

**En résumé,**

Filières existantes en France. On évite probablement, tous les 1 000 sujets à dépister et telle qu'est la filière des CLAT en France, d'après leurs RAP (cf. ci-dessus et Chapitre 6 et Annexe 3 : Estimation des rendements des filières de dépistage ciblé par les CLAT en France) :

- 0,90 cas de tuberculose chez des sujets contact âgés d'au moins 18 ans,
- 2,23 cas de tuberculose tous les 1 000 MNA à dépister connus de la filière,
- 2,76 cas de tuberculose chez des sujets contact âgés de moins de 18 ans,
- 5,80 cas de tuberculose chez les enfants contact âgés de moins de 5 ans.

Si la filière est optimisée, chez des sujets contact âgés de moins de 18 ans (avec un taux de progression spontané d'environ 10 % (cf. tableau 9), on doublerait le nombre de TM évitées à probablement 5,70 cas de tuberculose pour 1 000 sujets contact à dépister.

Si le test était doté d'une valeur pronostique positive de 0,75 % voire de 90 % avec une valeur pronostique négative également élevée (cf. ci-dessus), on sélectionnerait plus pertinemment les sujets à traiter, ce qui épargnerait des ressources de suivi et des contraintes ou effets indésirables aux bénéficiaires. Toutefois, les sujets moins à risque de progresser vers la TM ne seraient pas traités, d'où un nombre de TM non évitées.

## 8.2 La filière de dépistage et ses ressources nécessaires.

### 8.2.1 Le recrutement des sujets à dépister.

Le recrutement par les filières dédiées au dépistage de l'ITL. Il s'agit essentiellement des sujets contact, ou migrants ou en conditions précaires dépistés par les CLAT [Décret n° 2020-1466 du 27 novembre 2020 relatif aux centres de lutte contre la tuberculose. J Off Répub Fr. 2020;1-3] (cf chapitre 6 du présent rapport).

Le recrutement par les filières de soins de patients relevant d'un dépistage de l'ITL hors CLAT (dépistage « opportuniste »). Il s'agit des patients relevant d'un traitement immunosuppresseur notamment par anti-TNF, atteints du VIH ou d'autres pathologies (cf chapitre 6 du présent rapport).

Dans les deux situations, la mise en place d'un réseau d'adresseurs et de coopérateurs est essentielle.

### 8.2.2 La filière de dépistage.

**Le matériel utilisé.**

Les immunodiagnostics. IGRA (prélèvement, acheminement éventuel, réalisation, rendu du résultat). Tuberculine (seringue et aiguille ; injection, lecture). Radiographie thoracique de face.

Logiciel métier. Locaux du CLAT. Installation autonome de radiologie facultative. Unité mobile de dépistage radiographique facultative.

### Les ressources humaines.

C'est une action coordonnée de plusieurs professions. Une intervention d'assistante sociale peut être nécessaire. Un exemple de suivi figure ci-dessous (abréviations : AS assistante sociale ; SMS secrétaire médico-sociale ; IDE infirmière diplômée d'État ; MERM manipulatrice d'électroradiologie).
Le dépistage s'inscrit dans une cascade incluant en amont une enquête d'entourage ou une information en collectivité voire une éducation-promotion de la santé (dépistages ciblés), ou une consultation hospitalière (service spécialisé, permanence d'accès aux soins de santé, ou de médecine du travail (dépistage opportuniste). En aval, une consultation médicale et infirmière pour la mise en place d'un traitement et son suivi.

Exemple de ressources humaines utilisées par un CLAT pour dépistage d'ITL.

- Création d'un dossier par une SMS ou une IDE.
- Identification d'un besoin d'intervention de l'AS-
- Entretien et test tuberculinique par IDE.
- Radiographie thoracique par (MERM).
- Interprétation de la radiographie thoracique par un médecin.
- Renseignement du dossier métier, par IDE ou MERM ou médecin ou secrétaire.
- Résultat radiographie envoyé au sujet par la SMS.
- Réalisation puis lecture du test tuberculinique par IDE. Ou prise de sang pour IGRA.
- interprétation du résultat de l'immunodiagnostic par médecin : diagnostic d'ITL, recommandation de traitement ou de suivi.
- Si ITL : proposition par l'IDE d'un rendez-vous médical pour mise sous traitement ou suivi radiographique.
- Placement du rendez-vous médical pour mise sous traitement et envoi d'une convocation par la SMS.
- Consultation par un médecin. Prescription éventuelle de tests biologiques avant traitement, réception du résultat et interprétation du résultat-
- Feu vert pour commencer le traitement, suivi de traitement et des prises de sang par l'IDE : temps nécessaire très variable.
- Convocation dernière consultation médicale et radio à la fin du traitement et envoi du rendez-vous par la SMS.
- Radiographie thoracique par MERM.
- Lecture de la radio thoracique par un médecin
- Consultation par médecin.
- Courrier de fin de traitement au médecin traitant et à l'intéressé et envoi par la SMS.

### Les coopérateurs au dépistage.

Exemple d'adresseurs-coopérateurs au dépistage des ITL pour un CLAT.

- Concernant les équipes soignantes à l'hôpital, le partenaire principal est la médecine du travail hospitalière.
- Concernant les co-hospitalisés, le partenaire est l'Équipe Opérationnelle d'Hygiène
- Dans les lieux de vies comme les SSR, les maisons de retraite, les structures d'hébergement collectif, il revient au directeur et au responsable médical de fournir les informations nécessaires
- Pour les Mineurs non Accompagnés, ce sont les services administratifs de l'Aide sociale à l'enfance départementale qui sont responsables.
- Au niveau universitaire, les responsables administratifs, le service de santé des étudiants sont des partenaires incontournables.

- Au niveau scolaire, l'inspection académique et son service médical, le responsable scolaire (le maire selon les niveaux, le directeur d'école, le principal, le proviseur, le doyen de la faculté), l'infirmier ou le médecin scolaire de l'établissement, sont les partenaires privilégiés
- Au niveau d'une entreprise, le médecin du travail

**Soins primaires ou filière dédiée ?**

Une étude en recherche de supériorité des soins primaires au Royaume Uni a porté sur 807 migrants récents vus par 34 médecins généralistes et randomisés en soins primaires ou spécialisés[559]. Les sujets étaient testés par IGRA. Ils étaient issus de pays d'incidence > 150/100 000 ou d'Afrique sub-saharienne. Le traitement était une bithérapie insoniazide et rifampicine pendant 3 mois. L'acceptation du traitement par le patient fut plus élevée en soins spécialisés (94,2 %) qu'en soins primaires (65,2 %) (aOR:0·10, 95 %CI:0·03-0·30). La complétion des traitements commencés fut comparable dans les deux groupes. Toutefois l'effectif nécessaire à la conclusion de (non)supériorité n'a pas été atteint. Le coût attendu £236.43 (95 %CI:£235.83-£237.03) en soins primaires et £551.70(£550.00-£553.40) en soins spécialisés, avec une épargne incrémentielle de £315.27(£313.47-£317.07).

## 8.3 Étude médico-économique de la filière de dépistage de l'ITL et sa comparaison avec la filière de recours spontané aux soins.

On comparerait les coûts des tuberculoses évitées à celui des dépistages de la même filière (chapitre 8.3). Le coût des dépistages peut être envisagé comme un investissement, celui des tuberculoses comme une dépense.

### 8.3.1 Évaluation du coût des filières dans d'autres pays de faible incidence.

**Chez des patients affiliés à Medicare aux USA.**

Une simulation menée aux USA portait sur 4,9 millions de personnes affiliées à Medicare (âge >= 65 ans) et justiciables d'une recommandation de traitement d'ITL [560]. Parmi eux, 16,4 % étaient supposés atteints d'ITL. On supposait que 100 % des patients nés à l'étranger et 50 % nés aux USA seraient testés. Le régime thérapeutique comporterait une bithérapie de 3 ou 4 mois. On comparait les coûts avec ceux de la même population sans dépistage de l'ITL. Le taux d'acceptation du test était fixé à 76,2 % et le taux d'acceptation du traitement des les positifs de 76,2 %. Les toxicités du traitement étaient prises en considération (interruption, décès). Les coûts étaient les directs et les sociaux. Un modèle de Markov était construit, et pour les études de sensibilité une simulation de Monte Carlo de second ordre. Les tester et les traiter éviterait 10 946 cas de tuberculose et 2 579 décès et engendreraient 13 234 QALYs. Le coût incrémentiel de la filière de dépistage s'élèverait, pour les nouveaux patients entrés dans Medicare en 2022, à 91 millions de $ pour les coûts médicaux directs, et 119 millions pour une perspective sociale. Pour l'ensemble des patients, on calculait 192 000 $ par QALY gagné dans cette perspective sociale.

**Chez des PVVIH**. un modèle de décision fut élaboré au Royaume-Uni, considérant des **patients récemment diagnostiqués comme séropositifs** [561]. Le coût par QALY a été calculé. On a comparé l'IDR (5mm) au Quantiferon et au T-Spot TB. Une revue de la littérature a été effectuée à la recherche de données concernant les PVVIH (rendement du diagnostic d'ITL, pronostic chez les positifs). Le traitement de l'ITL était la monothérapie par isoniazide durant 6 mois. Le consentement à payer au R-U s'élève à 20 000 - 30 000 £ par QALY. Avec un consentement à payer de 20 000 £, les 3 stratégies étaient équivalentes. Avec un consentement à payer de 40 000 £, le QF, suivi par l'IDR, s'avéraient coût-efficaces. La variable la plus influente sur le modèle était la spécificité des tests. La limite était le faible nombre d'études incluses dans les méta-analyses

de rendement (valeur pronostique des tests, comparaison des tests), essentiellement fondée sur une méta-analyse antérieure des auteurs [562]. Une autre revue de la littérature et méta-analyse a été effectuée, considérant des pays à haut revenus et des pays à faible revenus [563]. Il apparaissait que dans les pays à hauts revenus, le bénéfice incrémentiel d'un traitement des sujets présumés atteints d'ITL s'élevait probablement à 2 568 £, un niveau jugé coût-efficace. Constatant l'hétérogénéité des conclusions des études précédentes, une « revue des revues » médico-économiques a été effectuée[564]. Les études de coût-efficacité du dépistage non sélectif de toutes les PVVIH publiées dans les 5 années précédentes (2016-2021) calculaient un coût de 2 828 $ à 144,929 £/QALY. Une simulation a été effectuée, utilisant **les coûts du point de vue des services de santé** aux Etats-Unis [565]. On estimait que 18,9 % des PVVIH connus aux Etats-Unis avaient des tests positifs. Le taux spontané de progression de l'ITL vers la tuberculose était estimé à 1,82 %. Le traitement devait réduire de 90 % le risque de tuberculose. Douze procédures ont été comparées : pas de dépistage, IDR seule, T-Spot TB, QF IT Plus seul, ou IDR puis IGRA si l'IDR est positive ou négative ou autres combinaisons. La stratégie IDR puis QF si IDR négative apparaissait la plus coût-efficace avec 0,1170 DALY gagnées au prix de 3 377 $. Ce résultat fait considérer que le QF ou l'IDR sont alternativement plus sensibles l'un que l'autre. En conclusion, il est probable que le dépistage de certaines PVVIH est coût-efficace, en particulier dans les pays de hauts revenus, si les sujets proviennent d'un pays de haute incidence ou on une haute probabilité de contacts. Mais les variations qualitatives des études, les données manquantes de leurs méthodes et résultats limitent leur application.

**Chez des soignants**. Le coût d'un dépistage annuel par IGRA en Italie a été calculé, à partir du suivi de 1 471 sujets [566]. Une positivation du test QF fut constatée chez 0,6 % des soignants, à un taux de 0,0012. Si on appliquait la recommandation des CDC 2019 (sélectionner les soignants travaillant dans des services exposés), on constatait une positivation chez 3,6 % des soignants contre 0,1 % en cas de dépistage indiscriminé, avec un taux de conversion annuel de 0,7 % contre 0,02 % respectivement. La dépense pour observer 1 positivation était de 38 902,90 euros en dépistage indiscriminé contre 6 756,40 euros en appliquant la recommandation des CDC. Dans un pays où la prévalence des ITL chez les soignants serait plus élevé, comme le Sri-Lanka à 18 %, le coût incrémentiel ajusté à la qualité de vie adapté au handicap serait jugée coût-efficace avec de 2 381,29 $ par année de vie épargnée [567].

### 8.3.2 Évaluation des coûts de la filière de dépistage de l'ITL en France.

**Dépistage des patients hors CLAT** (cf. chapitre 6. du présent rapport). Les données nationales précises ne sont pas disponibles. En effet, le dépistage des ITL s'inscrit dans une démarche de soins globale, aussi bien chez les médecins libéraux qu'en secteur hospitalier ou de service de santé au travail.

**Dépistage des ITL par les CLAT**. Là aussi, la situation est complexe, certains CLAT sont indépendants, d'autres intégrés dans des guichets uniques comportant d'autres dépistages et soins. Certains CLAT sont hospitaliers, d'autres dépendent des Conseils départementaux. Le budget alloué aux CLAT par le Fonds d'investissement régional ne précise pas quelles ressources sont utilisées spécifiquement pour le dépistage des ITL. De plus, le dépistage des ITL est lui-même une partie seulement de démarches plus étendues.

- selon la démarche : enquête d'entourage ou dépistage ciblé.
- selon les tests utilisés : IDR à la tuberculine ou l'un des 2 IGRA disponibles.
- selon les intervenants : médecins, IDE, manipulatrices d'électroradiologie, secrétaires, travailleurs sociaux.
- selon les lieux des dépistages (au CLAT, dans une antenne, sur les lieux des contacts comme le travail, l'école ou un hébergement social

- selon des actions préalables : communication, formation (affiches, prospectus, vidéos, site internet…)
- selon des interventions d'éducation-promotion de la santé.
- selon les adresseurs-coopérateurs (cf. chapitre 8.3.).
- selon la coopération ou non des partenaires institutionnels du suivi.
- selon le suivi des sujets positifs (accompagnement à l'observance, éducation thérapeutique formalisée sur agrément de l'ARS…), par le CLAT ou le médecin traitant. De sorte qu'une étude de microcosting est aléatoire, en raison des différences notables de consommations de ressources selon les paramètres ci-dessus.

L'imputation de certaines dépenses se répartit entre la filière propre au dépistage et d'autre part l'assurance maladie (IDR à la tuberculine, Tests IGRA, imagerie, traitements de l'ITL…). Les personnes sans couverture maladie sont directement prises en charge par les CLAT.

La somme des actes remboursés par l'Assurance maladie renseigne donc très partiellement sur le coût effectif d'un dépistage d'ITL. A titre indicatif, on peut calculer (cotations en 2024) :

- Le coût des actes de dépistage d'une ITL par IDR à la tuberculine à 77,31 € (1 seringue et 1 flacon Tubertest + 1 IDE pour injection + 1 IDE pour lecture + 1 radio + 1 C pour recommandation).
- Le coût des actes de dépistage d'une ITL avec test Quantiferon à 112,72 € (1 QF + 1 radio + 1 C pour recommandation)
- Le coût du traitement d'une ITL par bithérapie isoniazide-rifampicine sur 3 mois à 94,00 € (1 C de prescription + 1 bilan biologique initial + 1 bilan biologique à 1,2 e t3 mois + 1C de fin de traitement).

Le coût des soins aux patients atteints de tuberculose en France.

Le nombre de TM évitées par le dépistage des ITL se traduit par un bénéfice au crédit de cette démarche de dépistage. Il peut être estimé en fonction des recommandations concernant les modalités du diagnostic et du traitement des TM [Recommandations conjointes SPLF/SPILF concernant le diagnostic et le traitement de la tuberculose en France à paraître] et en fonction des coûts d'hospitalisation (remboursement moyen des séjours hospitaliers pour une TM).

A savoir, dans le cas d'une tuberculose pulmonaire non compliquée : phase préhospitalière : 1 C + 1 radio + 1Cs + 1 TDM. Phase hospitalière : 1 hospitalisation (coût hospitalier moyen d'après le SNDS). Phase post-hospitalière : 1 C ophtalmo + 1 C à M1 M2 M3 M4 M5 M6 et M18 + 1 bilan bio à M1 M2 M3 M4 M5 M6 + 1 radio à M2 M6 M18 + 1 TDM à M6 + 1 radio ou TDM à M18. Soit 10 850,00 €. Toutefois cette évaluation reste approximative (par exemple le coût hospitalier est seulement le coût moyen et celui de l'hôpital public).

## Références bibliographiques


1. Albahary MV, Blanc-Jouvan F, Recule C, Dubey C, Pavese P. Dépistage de la tuberculose chez les étudiants étrangers en échange international en Isère. Rev Mal Resp. 2018;35:48-54.

2. World health organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 2: Screening – Systematic Screening for Tuberculosis Disease. [Internet]. WHO; 2021. Disponible sur: https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676 (2021)

3. Stuck L, Klinkenberg E, Abdelgadir Ali N, Basheir Abukaraig EA, Adusi-Poku Y, Alebachew Wagaw Z, et al. Prevalence of subclinical pulmonary tuberculosis in adults in community settings: an individual participant data meta-analysis. Lancet Infect Dis. 12 mars 2024;S1473-3099(24)00011-2.

4. Choi Y, Park SJ, An HS, Kim HM, Yoo JY, Pyo SW, et al. Epidemiological Analysis of Tuberculosis Transmission, Risk Factors, and Subclinical Tuberculosis Management in a High School Outbreak, South Korea. Open Forum Infect Dis. août 2025;12(8):ofaf452.

5. Haute autorité de santé. Évaluation des stratégies de dépistage et de repérage précoce de la tuberculose pulmonaire. Paris, France: Haute autorité de santé; 2025 mars.

6. Kim JW, Bowman K, Nazareth J, Lee J, Woltmann G, Verma R, et al. PET-CT-guided characterisation of progressive, preclinical tuberculosis infection and its association with low-level circulating Mycobacterium tuberculosis DNA in household contacts in Leicester, UK: a prospective cohort study. Lancet Microbe. févr 2024;5(2):e119-30.

7. Ghesani N, Patrawalla A, Lardizabal A, Salgame P, Fennelly KP. Increased cellular activity in thoracic lymph nodes in early human latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 15 mars 2014;189(6):748-50.

8. Kim JW, Vadera S, Sharifpour M, Bajaj A, Kamil A, Haldar P. A structural and metabolic framework for classifying pre-clinical tuberculosis infection phenotypes using 18F-FDG PET-CT: a prospective cohort analysis following M. tuberculosis exposure. Thorax. 14 nov 2024;79(12):1156-9.

9. Ji Y, Shao C, Cui Y, Shao G, Zheng J. 18F-FDG Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Findings of Radiographic Lesions Suggesting Old Healed Pulmonary Tuberculosis and High-risk Signs of Predicting Recurrence: A Retrospective Study. Sci Rep. 29 août 2019;9(1):12582.

10. World Health Organization. Global Strategy and Targets for Tuberculosis Prevention, Care and Control after 2015. [Internet]. World Health Organization; (2014). Disponible sur: https://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf

11. WHO Regional Office for Europe. Roadmap to implement the Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2023–2030. Copenhagen: WHO Europe; 2023. WHO Regional Office for Europe; 2023 p. 84.

12. van den Boogaard, J., Kamst-van Agterveld, MP., Schimmel, HJ., Slump, E., van Soolingen, D., de Vries, G. Tuberculose in Nederland 2021. Surveillancerapport. [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.rivm.nl/publicaties/tuberculose-in-nederland-2021-surveillancerapport

13. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, Sultan LU, Wittstadt F, Shivpuri DN. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. Am Rev Respir Dis. avr 1962;85:511-25.

14. Im JG, Itoh H, Lee KS, Han MC. CT-pathology correlation of pulmonary tuberculosis. Crit Rev Diagn Imaging. 1995;36(3):227-85.

15. Im JG, Itoh H. Tree-in-Bud Pattern of Pulmonary Tuberculosis on Thin-Section CT: Pathological Implications. Korean J Radiol. oct 2018;19(5):859-65.

16. Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KE, Orme IM, Cave DM, Heifets LB. Cough-generated aerosols of Mycobacterium tuberculosis: a new method to study infectiousness. Am J Respir Crit Care Med. 1 mars 2004;169(5):604-9.

17. Jones-Lopez EC, Namugga O, Mumbowa F, Ssebidandi M, Mbabazi O, Moine S, et al. Cough aerosols of Mycobacterium tuberculosis predict new infection: a household contact study. Am J Respir Crit Care Med. 1 mai 2013;187(9):1007-15.

18. Wood R, Morrow C, Barry CE, Bryden WA, Call CJ, Hickey AJ, et al. Real-Time Investigation of Tuberculosis Transmission: Developing the Respiratory Aerosol Sampling Chamber (RASC). PloS One. 2016;11(1):e0146658.

19. Melsew YA, Doan TN, Gambhir M, Cheng AC, McBryde E, Trauer JM. Risk factors for infectiousness of patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Infect. févr 2018;146(3):345-53.

20. Rose CE, Zerbe GO, Lantz SO, Bailey WC. Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. Am Rev Respir Dis. avr 1979;119(4):603-9.

21. Radhakrishna S, Frieden TR, Subramani R, Santha T, Narayanan PR. Additional risk of developing TB for household members with a TB case at home at intake: a 15-year study. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. mars 2007;11(3):282-8.

22. Plumlee CR, Duffy FJ, Gern BH, Delahaye JL, Cohen SB, Stoltzfus CR, et al. Ultra-low Dose Aerosol Infection of Mice with Mycobacterium tuberculosis More Closely Models Human Tuberculosis. Cell Host Microbe. 13 janv 2021;29(1):68-82 e5.

23. Du Y, He Y, Zhang H, Shen F, Guan L, Xin H, et al. Declining incidence rate of tuberculosis among close contacts in five years post-exposure: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 3 juin 2023;23(1):373.

24. Velen K, Shingde RV, Ho J, Fox GJ. The effectiveness of contact investigation among contacts of tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol. déc 2021;58(6).

25. Scriba TJ, Penn-Nicholson A, Shankar S, Hraha T, Thompson EG, Sterling D, et al. Sequential inflammatory processes define human progression from M. tuberculosis infection to tuberculosis disease. PLoS Pathog. nov 2017;13(11):e1006687.

26. Scriba TJ, Maseeme M, Young C, Taylor L, Leslie AJ. Immunopathology in human tuberculosis. Sci Immunol. 13 déc 2024;9(102):eado5951.

27. 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. août 2011;40(4):964-70.

28. Haut Conseil de la Santé Publique. Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance. 86p. 2019;

29. Carvalho I, Goletti D, Manga S, Silva DR, Manissero D, Migliori G. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. Pulmonology. avr 2018;24(2):106-14.

30. Erkens CG, 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 Off J Eur Soc Clin Respir Physiol. oct 2010;36(4):925-49.

31. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. avr 2004;8(4):392-402.

32. Carpenter S, O'Neill LAJ. From periphery to center stage: 50 years of advancements in innate immunity. Cell. 25 avr 2024;187(9):2030-51.

33. Varshney D, Singh S, Sinha E, Mohanty KK, Kumar S, Kumar Barik S, et al. Systematic review and meta-analysis of human Toll-like receptors genetic polymorphisms for susceptibility to tuberculosis infection. Cytokine. avr 2022;152:155791.

34. Mendelsohn SC, Andrade BB, Mbandi SK, Andrade AMS, Muwanga VM, Figueiredo MC, et al. Transcriptomic Signatures of Progression to Tuberculosis Disease Among Close Contacts in Brazil. J Infect Dis. 16 déc 2024;230(6):e1355-65.

35. Du Y, Gao X, Yan J, Zhang H, Cao X, Feng B, et al. Relationship between DNA Methylation Profiles and Active Tuberculosis Development from Latent Infection: a Pilot Study in Nested Case-Control Design. Microbiol Spectr. 29 juin 2022;10(3):e0058622.

36. Almatroudi A. Non-Coding RNAs in Tuberculosis Epidemiology: Platforms and Approaches for Investigating the Genome's Dark Matter. Int J Mol Sci. 17 avr 2022;23(8):4430.

37. Daniel EA, Sathiyamani B, Thiruvengadam K, Vivekanandan S, Vembuli H, Hanna LE. MicroRNAs as diagnostic biomarkers for Tuberculosis: A systematic review and meta- analysis. Front Immunol. 2022;13:954396.

38. Duffy FJ, Thompson E, Downing K, Suliman S, Mayanja-Kizza H, Boom WH, et al. A Serum Circulating miRNA Signature for Short-Term Risk of Progression to Active Tuberculosis Among Household Contacts. Front Immunol. 2018;9:661.

39. Jumat MI, Sarmiento ME, Acosta A, Chin KL. Role of non-coding RNAs in tuberculosis and their potential for clinical applications. J Appl Microbiol. 1 juin 2023;134(6):lxad104.

40. Thomas SS, Abhinand K, Menon AM, Nair BG, Kumar GB, Arun KB, et al. Epigenetic Mechanisms Induced by Mycobacterium tuberculosis to Promote Its Survival in the Host. Int J Mol Sci. 2 nov 2024;25(21):11801.

41. Belay M, Tulu B, Younis S, Jolliffe DA, Tayachew D, Manwandu H, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis complex DNA in CD34-positive peripheral blood mononuclear cells of asymptomatic tuberculosis contacts: an observational study. Lancet Microbe. juin 2021;2(6):e267-75.

42. Martineau AR, Chandran S, Palukani W, Garrido P, Mayito J, Reece ST, et al. Toward a molecular microbial blood test for tuberculosis infection. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. avr 2024;141S:106988.

43. Kroon EE, Kinnear CJ, Orlova M, Fischinger S, Shin S, Boolay S, et al. An observational study identifying highly tuberculosis-exposed, HIV-1-positive but persistently TB, tuberculin and IGRA negative persons with M. tuberculosis specific antibodies in Cape Town, South Africa. EBioMedicine. nov 2020;61:103053.

44. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 p. 58. Disponible sur: https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025

45. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), World Health Organization Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. 2024 data. 2026. 142 p.

46. Guthmann, JP, Viriot, D. L'épidémiologie de la tuberculose en France à l'ère de la pandémie de Covid-19. Bull Epidémiol Hebd [Internet]. 2024;108-15. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2024/6-7/2024_6-7_1.html

47. Véziris, N., Aubry, A., Bonnet, I., Poignon, C., Gyde, E., Guglielmetti, L., et al. Actualités sur la tuberculose à bacilles multirésistants aux antibiotiques et ses nouveaux traitements. Bull Epidémiol Hebd [Internet]. 2024;126-31. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2024/6-7/2024_6-7_4.html

48. van Leth F, van der Werf MJ, Borgdorff MW. Prevalence of tuberculous infection and incidence of tuberculosis: a re-assessment of the Styblo rule. Bull World Health Organ. janv 2008;86(1):20-6.

49. Rieder HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. Tuber Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. avr 1995;76(2):114-21.

50. 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. 18 août 1999;282(7):677-86.

51. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLoS Med. oct 2016;13(10):e1002152.

52. Cohen A, Mathiasen VD, Schon T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol. sept 2019;54(3).

53. World Health Organization. The End TB strategy [Internet]. World Health Organization; 2015 [cité 12 juin 2025]. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331326/WHO-HTM-TB-2015.19-eng.pdf?sequence=1

54. Gaensbauer J, Gonzales B, Belknap R, Wilson ML, O'Connor ME. Interferon-Gamma Release Assay-Based Screening for Pediatric Latent Tuberculosis Infection in an Urban Primary Care Network. J Pediatr. sept 2018;200:202-9.

55. Stout JE, Wu Y, Ho CS, Pettit AC, Feng PJ, Katz DJ, et al. Evaluating latent tuberculosis infection diagnostics using latent class analysis. Thorax. nov 2018;73(11):1062-70.

56. 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. juin 2016;5(2):122-30.

57. Hatzenbuehler LA, Starke JR, Graviss EA, Smith EO, Cruz AT. School-based Study to Identify and Treat Adolescent Students at Risk for Tuberculosis Infection. Pediatr Infect Dis J. juill 2016;35(7):733-8.

58. Miramontes R, Hill AN, Yelk Woodruff RS, Lambert LA, Navin TR, Castro KG, et al. Tuberculosis Infection in the United States: Prevalence Estimates from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. PloS One. 2015;10(11):e0140881.

59. Khan K, Wang J, Hu W, Bierman A, Li Y, Gardam M. Tuberculosis infection in the United States: national trends over three decades. Am J Respir Crit Care Med. 15 févr 2008;177(4):455-60.

60. Gounder CR, Driver CR, Scholten JN, Shen H, Munsiff SS. Tuberculin testing and risk of tuberculosis infection among New York City schoolchildren. Pediatrics. avr 2003;111(4 Pt 1):e309-315.

61. Scholten JN, Fujiwara PI, Frieden TR. Prevalence and factors associated with tuberculosis infection among new school entrants, New York City, 1991-1993. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. janv 1999;3(1):31-41.

62. Dale KD, Trauer JM, Dodd PJ, Houben RMGJ, Denholm JT. Estimating the prevalence of latent tuberculosis in a low-incidence setting: Australia. Eur Respir J. déc 2018;52(6):1801218.

63. Johnson PD, Carlin JB, Bennett CM, Phelan PD, Starr M, Hulls J, et al. Prevalence of tuberculosis infection in Melbourne secondary school students. Med J Aust. 2 févr 1998;168(3):106-10.

64. Østergaard AA, Lillebaek T, Petersen I, Fløe A, Bøkan EHW, Hilberg O, et al. Prevalence estimates of tuberculosis infection in adults in Denmark: a retrospective nationwide register-based cross-sectional study, 2010 to 2018. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. mars 2024;29(12):2300590.

65. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. janv 2013;41(1):140-56.

66. Howley MM, Painter JA, Katz DJ, Graviss EA, Reves R, Beavers SF, et al. Evaluation of QuantiFERON-TB gold in-tube and tuberculin skin tests among immigrant children being screened for latent tuberculosis infection. Pediatr Infect Dis J. janv 2015;34(1):35-9.

67. Levy-Bruhl D, Mallet HP, Strady C, Larnaudie S. [Comparison of various tuberculosis screening strategies based on tuberculin testing in schoolchildren in Paris]. Rev Epidemiol Sante Publique. août 2008;56(4):253-9.

68. Ollier V, Antoun F, Thouvenin G, Faye A, Kone-Paut I, Benoist G, et al. Potentially preventable tuberculosis cases in children exposed to a contaminant case. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. oct 2018;25(7):421-5.

69. Aissa K, Madhi F, Ronsin N, Delarocque F, Lecuyer A, Decludt B, et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects. Am J Respir Crit Care Med. 1 mai 2008;177(9):1041-7.

70. Pasqualini C, Cohen L, Le Roux E, Caseris M, Faye A. Tuberculosis in 0-5-year-old children following TB contact investigations: a retrospective study in a low burden setting. Front Pediatr. 2023;11:1145191.

71. Haut conseil de la santé publique, Haut conseil de la santé publique. Enquête autour d'un cas de tuberculose - Recommandations pratiques. 2013 p. 1-93.

72. Lévy-Bruhl D, Mallet HP, Strady C, Larnaudie S. [Comparison of various tuberculosis screening strategies based on tuberculin testing in schoolchildren in Paris]. Rev Epidemiol Sante Publique. août 2008;56(4):253-9.

73. World Health Organization. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO/CDS/TB/20189. 2018;1-8.

74. European Centre for Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. 2018.

75. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment. WHO Geneva, Switzerland; 2020.

76. WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis action plan for the WHO European Region, 2023–2030. Coênhagen; 2023 p. 1-74.

77. Kunst H, Burman M, Arnesen TM, Fiebig L, Hergens MP, Kalkouni O, et al. Tuberculosis and latent tuberculous infection screening of migrants in Europe: comparative analysis of policies, surveillance systems and results. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 1 août 2017;21(8):840-51.

78. Collin SM, de Vries G, Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, Anderson SR, et al. Tuberculosis in the European Union and European Economic Area: a survey of national tuberculosis programmes. Eur Respir J. déc 2018;52(6):1801449.

79. Ministère de la santé. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif au traitement de la tuberculose infection. Sect. BO Santé, 2003/46 2003.

80. Ministère de la santé. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Recommandations relatives à la lutte antituberculeuse chez les migrants en France. sept 30, 2005 p. 1-10.

81. Ministère 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. [Internet]. juin 8, 2018. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/43755

82. Ministère de la santé. Feuille de route tuberculose 2019-2023. 2019;1-23.

83. Boudillon F. Dépistage. Paris, France: Lavoisier Médecine Sciences; 2016. 716 p. (Traité de santé publique).

84. Surveillance et veille sanitaire : concepts, définition et organisation. Paris, France: John Libbey-Eurotext; 2012. 804 p. (Epidémiologie de terrain).

85. World Health Organization. Regional office for Europe. ROADMAP TO IMPLEMENT THE TUBERCULOSIS ACTION PLAN FOR THE WHO EUROPEAN REGION 2016-2020. World Health Organization; 2016 p. 65.

86. World Health Organization. European region. World Health Organization. Tuberculosis action plan for the WHO European Region, 2023–2030. Copenhagen: World Health Organization; 2023 p. 74.

87. European Centre for Disease Prevention and Control and WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022 – 2020 data. European Centre for Disease Prevention and Control and WHO Regional Office for Europe; p. 176.

88. 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. mai 2017;7:40-8.

89. Erkens CG, 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 Off J Eur Soc Clin Respir Physiol. mai 2016;47(5):1492-501.

90. Spruijt I, Erkens C, Suurmond J, Huisman E, Koenders M, Kouw P, et al. Implementation of latent tuberculosis infection screening and treatment among newly arriving immigrants in the Netherlands: A mixed methods pilot evaluation. PloS One. 2019;14(7):e0219252.

91. Stærke NB, Fløe A, Nielsen MF, Holm M, Holm E, Hilberg O, et al. The cascade of care in tuberculosis infection screening and management in newly arrived refugees in Aarhus, Denmark. Travel Med Infect Dis. 2022;49:102388.

92. Rustage K, Lobe J, Hayward SE, Kristensen KL, Margineanu I, Stienstra Y, et al. Initiation and completion of treatment for latent tuberculosis infection in migrants globally: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 4 août 2021;

93. 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. nov 2016;16(11):1269-78.

94. Sandgren A, Vonk Noordegraaf-Schouten JM, Oordt-Speets AM, van Kessel GB, de Vlas SJ, van der Werf MJ. Identifying components for programmatic latent tuberculosis infection control in the European Union. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 25 août 2016;21(34).

95. Schein YL, Madebo T, Andersen HE, Arnesen TM, Dyrhol-Riise AM, Tveiten H, et al. Treatment completion for latent tuberculosis infection in Norway: a prospective cohort study. BMC Infect Dis. 19 nov 2018;18(1):587.

96. Bordin P, Gazzani D, Postiglione C, Conti E, Colucci L, Napoletano G, et al. Latent Tuberculosis Infection Cascade of Care among Asylum Seekers in Verona, Italy. J Health Care Poor Underserved. 2022;33(2):934-49.

97. Ministère de la santé. 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. [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000783853

98. Ministère de la santé. Arrêté du 17 février 2021 modifiant l'arrêté du 22 août 2011 relatif à la notification obligatoire des maladies infectieuses et autres maladies mentionnées à l'article D. 3113-7 du code de la santé publique. [Internet]. JORF n°0047 févr 24, 2021. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043173410

99. Decludt B. Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Ile-de-France en 1997. Saint-Maurice (France): Institut de veille sanitaire; 1997.

100. Decludt B, Vaillant V, Hubert B, Andrillon B, Benhamida P. Evaluation de la qualité de la déclaration obligatoire de la tuberculose dans 16 départements français. Bull Epidémiol Hebd. 1995;51-3.

101. de Pontual L, Hollebecque V, Bessa Z, Camard O, Lachassine E, Muller MH, et al. Childhood tuberculosis in a low-income Paris suburb: lessons from a resurgence brought under control. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. août 2004;8(8):976-81.

102. Guthmann J, Durand J, Antoine D, Aït El Belghiti F, Vo Van M, Dubois D. La télédéclaration de la tuberculose : premier bilan 21 mois après sa mise en place en France. Bull Epidémiol Hebd. 2024;116-9.

103. Lailler G, Comolet T, Riva E, Comboroure J. Les activités de maîtrise de la tuberculose menées par les Centres de lutte antituberculeuse. Bull Epidémiol Hebd. 2018;121-4.

104. Ministère de la santé. . Arrêté du 29 septembre 2021 modifiant l'arrêté du 1er décembre 2010 fixant le contenu du rapport d'activité et de performance, en application des articles D. 3111-25, D. 3112-9 et D. 3121-41 du code de la santé publique [Internet]. sept 29, 2021. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044223369

105. Souza FM de, Steffen RE, Pinto MFT, Prado TN do, Maciel ELN, Trajman A. TB antigen-based skin tests and QFT-Plus for Mycobacterium tuberculosis infection diagnosis in Brazilian healthcare workers: a cost-effectiveness analysis. Cad Saude Publica. 2025;41(1):e00178623.

106. Haute Autorité de santé. Actualisation des indications des tests de détection de l'infection tuberculeuse latente par mesure de la production d'interféron gamma (tests IGRA) [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-10/dir2/rapport_tests_igra.pdf

107. Uzorka JW, Delfos NM, Witte AMC, Scheper H, van Soolingen D, Arend SM. Tuberculosis after a borderline QuantiFERON result during screening before infliximab. Eur Respir J. août 2018;52(2):1800913.

108. Jonsson J, Westman A, Bruchfeld J, Sturegård E, Gaines H, Schön T. A borderline range for Quantiferon Gold In-Tube results. PloS One. 2017;12(11):e0187313.

109. Ruedas-López A, Herrero-Martínez JM, Reyes A, González-Blanco B, López-Roa P. Refining the diagnostic approach to latent tuberculosis Infection with Quantiferon gold plus: A retrospective analysis of borderline results. PloS One. 2025;20(9):e0330345.

110. Wikell A, Jonsson J, Dyrdak R, Henningsson AJ, Eringfält A, Kjerstadius T, et al. The Impact of Borderline Quantiferon-TB Gold Plus Results for Latent Tuberculosis Screening under Routine Conditions in a Low-Endemicity Setting. J Clin Microbiol. 18 nov 2021;59(12):e0137021.

111. 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. 5 avr 2018;

112. Iqhrammullah M, Yusnaini R, Amirah S, Mulya IC, Tsurayya G, Naufal MA, et al. Effect of tuberculosis-specific antigen stimulation on the diagnostic accuracy of interferon-γ inducible protein-10 in distinguishing active and latent tuberculosis infection: a meta-analysis. Microbes Infect. 2024;26(8):105396.

113. Strzelak A, Komorowska-Piotrowska A, Borowa A, Krasińska M, Feleszko W, Kulus M. IP-10 for the Diagnosis and Treatment Monitoring of Tuberculosis in Children. Diagnostics. 13 janv 2024;14(2):177.

114. Strzelak A, Komorowska-Piotrowska A, Krenke K, Zagórska W, Bartosiewicz W, Feleszko W, et al. Diagnostic Value of IP-10 Level in Plasma and Bronchoalveolar Lavage Fluid in Children with Tuberculosis and Other Lung Diseases. Diagnostics. 29 mars 2022;12(4):840.

115. Yin J, Yu M. The auxiliary diagnostic performance of creation tuberculin skin test for mycobacterium tuberculosis compared with QuantiFERON-TB Gold Plus: A diagnostic accuracy study. Diagn Microbiol Infect Dis. janv 2026;114(1):117103.

116. Doshi J, Deokar K, Gaikwad P. Novel tuberculosis skin tests for detecting latent tuberculosis infection. Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace. 4 nov 2024;

117. Ou X, Liu E, Rashid F, Pei S, Zhang G, Anthony R, et al. Screening and preclinical assessment of novel Mycobacterium tuberculosis recombinant antigens based tuberculin skin testing. Front Immunol. 2025;16:1498448.

118. Bharti A, Singh TP. CY-TB skin test: Detect and defeat. Bioinformation. 2025;21(7):2218-20.

119. Bashir S, Ali S, Yerlikaya S, Gaeddert M, Goscé L, Rangaka MX, et al. Cost-effectiveness of diagnostic technologies for mycobacterium tuberculosis infection in India and Brazil. PLOS Glob Public Health. 2024;4(11):e0003638.

120. Goscé L, Allel K, Hamada Y, Surkova E, Kontsevaya I, Wang TT, et al. Systematic review of the economic impact of novel Mycobacterium tuberculosis specific antigen-based skin tests for detection of TB infection compared with tuberculin skin test and interferon-gamma release assays. PLOS Glob Public Health. 2024;4(10):e0003655.

121. Hamada Y, Kontsevaya I, Surkova E, Wang TT, Wan-Hsin L, Matveev A, et al. A Systematic Review on the Safety of Mycobacterium tuberculosis-Specific Antigen-Based Skin Tests for Tuberculosis Infection Compared With Tuberculin Skin Tests. Open Forum Infect Dis. mai 2023;10(5):ofad228.

122. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3. Tests for tuberculosis infection [Internet]. Genève; 2022 p. 68. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586676/pdf/Bookshelf_NBK586676.pdf

123. Kritski A, Conceição C, Oliveira M, Dalvi APR, Cordeiro-Santos M, Moreira AR, et al. Diagnostic accuracy and safety of Diaskintest® compared with the tuberculin skin test for detecting tuberculosis infection in BCG-vaccinated Brazilian adults. Front Med. 2026;13:1736211.

124. Fritschi N, Gureva T, Eliseev P, Jackson C, Milanzi E, Crichton S, et al. Diagnosis of tuberculosis infection in children with a novel skin test and the traditional tuberculin skin test: An observational study. PloS One. 2024;19(8):e0293272.

125. Zhen L, Shangguan S, Zhou J, Wang S, Lu L, Wang Y, et al. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection in healthcare workers in Eastern China. BMC Public Health. 31 oct 2025;25(1):3683.

126. Weyesa JB, Legesse M, Gumi B, Medhin G, Tolossa K, Zewude A, et al. Performance of QuantiFERON tests for detecting latent tuberculosis infections: A Meta-analysis. Immunol Res. 27 oct 2025;73(1):151.

127. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. BMJ. 10 mars 2020;368:m549.

128. Le Palud P, Herrmann JL, Bergot E. Les tests de détection de l'interféron gamma (IGRA). Rev Mal Respir. oct 2018;35(8):862-5.

129. Fraisse P. Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, sujets immunodéprimés ou amenés à l'être). Rev Mal Respir. févr 2012;29(2):277-318.

130. Haute autorité de santé. Actualisation des indications des tests de détection de l'infection tuberculeuse latente par mesure de la production d'interféron gamma (tests IGRA). Paris, France: Haute autorité de santé; 2025 oct p. 1-71.

131. Soler-Garcia A, Gamell A, Pérez-Porcuna T, Soriano-Arandes A, Santiago B, Tórtola T, et al. Performance of QuantiFERON-TB Gold Plus assays in children and adolescents at risk of tuberculosis: a cross-sectional multicentre study. Thorax. déc 2022;77(12):1193-201.

132. Buonsenso D, Noguera-Julian A, Moroni R, Hernández-Bartolomé A, Fritschi N, Lancella L, et al. Performance of QuantiFERON-TB Gold Plus assays in paediatric tuberculosis: a multicentre PTBNET study. Thorax [Internet]. mars 2023 [cité 4 juin 2024];78(3):288-96. Disponible sur: https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thorax-2022-218929

133. Hirabayashi R, Nakayama H, Yahaba M, Yamanashi H, Kawasaki T, Japanese TB Clinical Practice Guideline Systematic Review Task Force. Utility of interferon-gamma releasing assay for the diagnosis of active tuberculosis in children: A systematic review and meta-analysis. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. juin 2024;30(6):516-25.

134. Bi C, Clark RB, Master R, Kapoor H, Kroll MH, Salm AE, et al. Retrospective Performance Analyses of over Two Million U.S. QuantiFERON Blood Sample Results. Microbiol Spectr. 3 sept 2021;9(1):e0009621.

135. Tabatneck ME, He W, Lamb GS, Sun M, Goldmann D, Sabharwal V, et al. Interferon Gamma Release Assay Results and Testing Trends Among Patients Younger Than 2 Years Old at Two US Health Centers. Pediatr Infect Dis J. 1 mars 2023;42(3):189-94.

136. Subramanian S, Chinnakali P, Prakashbabu S, Visvanadane GN, Rajaram M, Viswanathan V, et al. Prevalence, Conversion and Reversion of Tuberculosis Infection Among Healthcare Workers of Tertiary Care Centres in Puducherry, India: A Prospective Cohort Study. Trop Med Infect Dis. 20 mai 2025;10(5):141.

137. Sharma GK, Haq F, Totten AH, Marcos LA, Vorkas CK. Demographic and Clinical Correlates of Discordant QuantiFERON TB Gold Tuberculosis Screening Results in a Low Endemicity Setting. MedRxiv Prepr Serv Health Sci. 5 sept 2025;2025.09.02.25334912.

138. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P, et al. 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. 1 janv 2014;189(1):77-87.

139. 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. 15 oct 2013;188(8):1005-10.

140. 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.

141. Moses MW, Zwerling A, Cattamanchi A, Denkinger CM, Banaei N, Kik SV, et al. Serial testing for latent tuberculosis using QuantiFERON-TB Gold In-Tube: A Markov model. Sci Rep. 29 juill 2016;6:30781.

142. Wang MS, Li-Hunnam J, Chen YL, Gilmour B, Alene KA, Zhang YA, et al. Conversion or Reversion of Interferon γ Release Assays for Mycobacterium tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 5 févr 2025;80(1):168-79.

143. Wikell A, Jonsson J, Dyrdak R, Henningsson AJ, Eringfalt A, Kjerstadius T, et al. The impact of borderline Quantiferon-Plus results for latent tuberculosis screening under routine conditions in a low endemic setting. J Clin Microbiol. 22 sept 2021;JCM0137021.

144. Corvino AR, Monaco MGL, Garzillo EM, Grimaldi E, Donnarumma G, Miraglia N, et al. Tuberculosis Infection Screening in 5468 Italian Healthcare Students: Investigation of a Borderline Zone Value for the QFT-Test. Int J Environ Res Public Health. 17 sept 2020;17(18):6773.

145. Uzorka JW, Kroft LJM, Bakker JA, van Zwet EW, Huisman E, Knetsch-Prins C, et al. Proof of concept that most borderline Quantiferon results are true antigen-specific responses. Eur Respir J. nov 2017;50(5):1701630.

146. Shin E, Ha C, Seo JD, Kim H, Hur M, Yun YM, et al. A detailed analysis of borderline results in the QuantiFERON-TB Gold-Plus assay incorporating longitudinal follow-up: intermediate-burden setting. Microbiol Spectr. 18 déc 2025;e0267525.

147. Ledesma JR, Ma J, Zheng P, Ross JM, Vos T, Kyu HH. Interferon-gamma release assay levels and risk of progression to active tuberculosis: a systematic review and dose-response meta-regression analysis. BMC Infect Dis. 22 mai 2021;21(1):467.

148. Park JH, Kim N, Park H, Kim TS, Park SW, Roh EY, et al. The use of a borderline zone for the interpretation of interferon-gamma release assay results for serial screening of healthcare workers. PloS One. 2020;15(6):e0235254.

149. Zellweger JP, Sotgiu G, Block M, Dore S, Altet N, Blunschi R, et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN-γ Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. Am J Respir Crit Care Med. 15 mai 2015;191(10):1176-84.

150. Haut Conseil de la santé publique. Avis du HCSP du 18/05/2018 relatif à la détermination d'un seuil pratique pour définir un pays de haute endémicité tuberculeuse. 2018.

151. Fine PE, Bruce J, Ponnighaus JM, Nkhosa P, Harawa A, Vynnycky E. Tuberculin sensitivity: conversions and reversions in a rural African population. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. nov 1999;3(11):962-75.

152. Johnson DF, Malone LL, Zalwango S, Mukisa Oketcho J, Chervenak KA, Thiel B, et al. Tuberculin skin test reversion following isoniazid preventive therapy reflects diversity of immune response to primary Mycobacterium tuberculosis infection. PloS One. 2014;9(5):e96613.

153. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. Am J Respir Crit Care Med. janv 1999;159(1):15-21.

154. Malhame I, Cormier M, Sugarman J, Schwartzman K. Latent Tuberculosis in Pregnancy: A Systematic Review. PloS One. 2016;11(5):e0154825.

155. Simmons JD, Stein CM, Seshadri C, Campo M, Alter G, Fortune S, et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent Mycobacterium tuberculosis infection. Nat Rev Immunol. sept 2018;18(9):575-89.

156. Stein CM, Nsereko M, Malone LL, Okware B, Kisingo H, Nalukwago S, et al. Long-term Stability of Resistance to Latent Mycobacterium tuberculosis Infection in Highly Exposed Tuberculosis Household Contacts in Kampala, Uganda. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2 mai 2019;68(10):1705-12.

157. Haynes AM, Ovadiuc C, Peterson GJ, Worodria W, Nalukwago S, Muwanguzi T, et al. Alveolar macrophage transcriptional signatures associated with resistance to TST/IGRA conversion following Mycobacterium tuberculosis exposure. BMC Genomics. 31 oct 2025;26(1):983.

158. Hong H, Dill-Mcfarland KA, Benson B, Simmons JD, Peterson GJ, Benchek P, et al. Mycobacterium tuberculosis -induced monocyte transcriptional responses associated with resistance to tuberculin skin test/interferon-γ release assay conversion in people with HIV. AIDS Lond Engl. 1 déc 2023;37(15):2287-96.

159. Mubeen SA, Vats D, Yadav K, Sharma A, Singh A. CD14++CD16- classical monocyte subset secreting IL-1ß and IL-10 is associated with « Tuberculosis Resisters » phenotype. Hum Immunol. 23 janv 2025;86(2):111240.

160. Sun M, Phan JM, Kieswetter NS, Huang H, Yu KKQ, Smith MT, et al. Specific CD4+ T cell phenotypes associate with bacterial control in people who « resist » infection with Mycobacterium tuberculosis. Nat Immunol. août 2024;25(8):1411-21.

161. Cross DL, Layton ED, Yu KK, Smith MT, Aguilar MS, Li S, et al. MR1-restricted T cell clonotypes are associated with « resistance » to Mycobacterium tuberculosis infection. JCI Insight. 8 mai 2024;9(9):e166505.

162. Shey MS, Balfour A, Masina N, Bekiswa A, Schutz C, Goliath R, et al. Mycobacterial-specific secretion of cytokines and chemokines in healthcare workers with apparent resistance to infection with Mycobacterium tuberculosis. Front Immunol. 2023;14:1176615.

163. Arnedo-Pena A, Juan-Cerdan JV, Romeu-Garcia A, Garcia-Ferrer D, Holguin-Gomez R, Iborra-Millet J, et al. Vitamin D status and incidence of tuberculosis among contacts of pulmonary tuberculosis patients. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. janv 2015;19(1):65-9.

164. World Health Organization. Development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. Geneva; 2017 p. 32.

165. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Lancet Lond Engl. 21 mars 2020;395(10228):973-84.

166. Berrocal-Almanza LC, Harris RJ, Collin SM, Muzyamba MC, Conroy OD, Mirza A, et al. Effectiveness of nationwide programmatic testing and treatment for latent tuberculosis infection in migrants in England: a retrospective, population-based cohort study. Lancet Public Health. avr 2022;7(4):e305-15.

167. Sester M, Altet-Gomez N, Andersen ÅB, Arias-Guillén M, Avsar K, Bakken Kran AM, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of the QuantiFERON-TB gold plus assay for tuberculosis in immunocompromised individuals: a prospective TBnet study. Lancet Reg Health Eur. oct 2025;57:101416.

168. Yahav D, Gitman MR, Margalit I, Avni T, Leeflang MMG, Husain S. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Solid Organ Transplant Recipients to Predict Active Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Studies. Open Forum Infect Dis. août 2023;10(8):ofad324.

169. Lange B, Brehm TT, Arend SM, Arias-Guillén M, Bakker M, Berastegui C, et al. Tuberculosis incidence in solid organ transplant recipients in Europe: A multicenter TBnet cohort study. J Infect. janv 2026;92(1):106668.

170. Hamada Y, Gupta RK, Matteelli A, Abubakar I, Rangaka MX. Predictive performance of interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests. Lancet Infect Dis. déc 2020;20(12):1371-2.

171. Gao QH, Chen HB, Huang Y, Cai SL, Chen LP, Yi YN, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test for latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparative tests. J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi. 14 nov 2025;S1684-1182(25)00196-3.

172. Ayers T, Hill AN, Raykin J, Mohanty S, Belknap RW, Brostrom R, et al. Comparison of Tuberculin Skin Testing and Interferon-γ Release Assays in Predicting Tuberculosis Disease. JAMA Netw Open. 1 avr 2024;7(4):e244769.

173. Kang SW, Lee J, Kim SM, Kang D, Chang E, Bae S, et al. Quantitative interferon-gamma releasing assay in predicting tuberculosis in South Korean military: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. oct 2024;30(10):1284-90.

174. Hamada Y, Gupta RK, Quartagno M, Izzard A, Acuna-Villaorduna C, Altet N, et al. Predictive performance of interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test for incident tuberculosis: an individual participant data meta-analysis. eClinicalMedicine [Internet]. févr 2023 [cité 4 juin 2024];56:101815. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537022005442

175. Seyhan EC, Gunluoglu G, Gunluoglu MZ, Tural S, Sökücü S. Predictive value of the tuberculin skin test and QuantiFERON-tuberculosis Gold In-Tube test for development of active tuberculosis in hemodialysis patients. Ann Thorac Med. 2016;11(2):114-20.

176. Wendorf KA, Lowenthal P, Feraud J, Cabanting N, Murto C. Interferon-gamma Release Assays for Tuberculosis Infection Diagnosis in Refugees <5 Years Old. Pediatrics. oct 2020;146(4).

177. Zhou G, Luo Q, Luo S, Teng Z, Ji Z, Yang J, et al. Interferon-γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. déc 2020;20(12):1457-69.

178. 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. oct 2018;18(10):1077-87.

179. 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. Ann Am Thorac Soc. mai 2015;12(5):680-8.

180. van Geuns D, Arts RJW, de Vries G, Wit FWNM, Degtyareva SY, Brown J, et al. Screening for tuberculosis infection and effectiveness of preventive treatment among people with HIV in low-incidence settings. AIDS Lond Engl. 1 févr 2024;38(2):193-205.

181. Litvinjenko S, Magwood O, Wu S, Wei X. Burden of tuberculosis among vulnerable populations worldwide: an overview of systematic reviews. Lancet Infect Dis. déc 2023;23(12):1395-407.

182. Carillon S, Desgrées du Loû A. Obstacles à la prévention et au dépistage de la tuberculose : une étude qualitative dans le département français de Seine-Saint-Denis. Santé publique. 2017;157-66.

183. Pelat C, Bernadou A, Fraisse P, Delpierre C, Kherabi Y, Guthmann JP, et al. Area-level socioeconomic variables associated with territorial disparities in tuberculosis notification rates in metropolitan France: a Bayesian ecological analysis. Infect Dis Poverty. 19 sept 2025;14(1):94.

184. Marley G, Zou X, Nie J, Cheng W, Xie Y, Liao H, et al. Improving cascade outcomes for active TB: A global systematic review and meta-analysis of TB interventions. PLoS Med. janv 2023;20(1):e1004091.

185. Leddy AM, Jaganath D, Triasih R, Wobudeya E, Bellotti de Oliveira MC, Sheremeta Y, et al. Social Determinants of Adherence to Treatment for Tuberculosis Infection and Disease Among Children, Adolescents, and Young Adults: A Narrative Review. J Pediatr Infect Dis Soc. 31 oct 2022;11(Supplement_3):S79-84.

186. Gupta RK, Calderwood CJ, Yavlinsky A, Krutikov M, Quartagno M, Aichelburg MC, et al. Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. Nat Med. 19 oct 2020;

187. Martinez L, Seddon JA, Horsburgh CR, Lange C, Mandalakas AM, TB Contact Studies Consortium. Effectiveness of preventive treatment among different age groups and Mycobacterium tuberculosis infection status: a systematic review and individual-participant data meta-analysis of contact tracing studies. Lancet Respir Med. août 2024;12(8):633-41.

188. World Health Organization. Global tuberculosis report. World Health Organization; 2024 p. 1-59.

189. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. 2022;1-264.

190. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis [Internet]. National institute for Health and Care Excellence; 2024 p. 105. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/resources/tuberculosis-pdf-1837390683589

191. Diel R, Rüsch-Gerdes S, Niemann S. Molecular epidemiology of tuberculosis among immigrants in Hamburg, Germany. J Clin Microbiol. juill 2004;42(7):2952-60.

192. Ricks PM, Cain KP, Oeltmann JE, Kammerer JS, Moonan PK. Estimating the burden of tuberculosis among foreign-born persons acquired prior to entering the U.S., 2005-2009. PloS One. 2011;6(11):e27405.

193. Shea KM, Kammerer JS, Winston CA, Navin TR, Horsburgh CR. Estimated rate of reactivation of latent tuberculosis infection in the United States, overall and by population subgroup. Am J Epidemiol. 15 janv 2014;179(2):216-25.

194. Centers for Diseases Control and Prevention. Characteristics of TB Recent Transmission: 2023–2024 [Internet]. Centers for Diseases Control and Prevention; 2025. Disponible sur: https://www.cdc.gov/tb-surveillance-report-2024/data/characteristics-recent-transmission.html

195. Ekramnia M, Li Y, Haddad MB, Marks SM, Kammerer JS, Swartwood NA, et al. Estimated rates of progression to tuberculosis disease for persons infected with Mycobacterium tuberculosis in the United States. Epidemiol Camb Mass. 1 mars 2024;35(2):164-73.

196. Nederby Öhd J, Hergens MP, Luksha Y, Buxbaum C, Shedrawy J, Jonsson J, et al. Evaluation of the latent tuberculosis screening and treatment strategy for asylum seekers in Stockholm, Sweden 2015-2018: a record linkage study of the care cascade. Eur Respir J. mars 2021;57(3):2002255.

197. Neuhann F, Franek H, Funke N, Pusch LM, Bunte A, Blettner M. [Contact Investigation in Active Tuberculosis and Management of Latent TB Infection: 5-year Analysis at a German City Health Authority]. Gesundheitswesen Bundesverb Arzte Offentlichen Gesundheitsdienstes Ger. mars 2020;82(3):260-6.

198. Villa S, Codecasa LR, Faccini M, Pontello MM, Ferrarese M, Castellotti PF, et al. Tuberculosis among asylum seekers in Milan, Italy: epidemiological analysis and evaluation of interventions. Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol. oct 2019;54(4).

199. Petersen E, Al-Abri S, Al-Jardani A, Memish ZA, Aklillu E, Ntoumi F, et al. Screening for latent tuberculosis in migrants-status quo and future challenges. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. avr 2024;141S:107002.

200. Mirzazadeh A, Kahn JG, Haddad MB, Hill AN, Marks SM, Readhead A, et al. State-level prevalence estimates of latent tuberculosis infection in the United States by medical risk factors, demographic characteristics and nativity. PloS One. 2021;16(4):e0249012.

201. Dale KD, Karmakar M, Snow KJ, Menzies D, Trauer JM, Denholm JT. Quantifying the rates of late reactivation tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis [Internet]. oct 2021 [cité 28 janv 2026];21(10):e303-17. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920307283

202. Menzies NA, Swartwood N, Testa C, Malyuta Y, Hill AN, Marks SM, et al. Time Since Infection and Risks of Future Disease for Individuals with Mycobacterium tuberculosis Infection in the United States. Epidemiology [Internet]. janv 2021 [cité 3 mai 2026];32(1):70-8. Disponible sur: https://journals.lww.com/10.1097/EDE.0000000000001271

203. Dowdy DW, Behr MA. Are we underestimating the annual risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in high-burden settings? Lancet Infect Dis. sept 2022;22(9):e271-8.

204. Campbell JR, Johnston JC, Sadatsafavi M, Cook VJ, Elwood RK, Marra F. Cost-effectiveness of post-landing latent tuberculosis infection control strategies in new migrants to Canada. PloS One. 2017;12(10):e0186778.

205. Dale KD, Abayawardana MJ, McBryde ES, Trauer JM, Carvalho N. Modelling the Cost-Effectiveness of Latent Tuberculosis Screening and Treatment Strategies in Recent Migrants to a Low Incidence Setting. Am J Epidemiol. 21 mai 2021;

206. Menzies NA, Swartwood NA, Cohen T, Marks SM, Maloney SA, Chappelle C, et al. The long-term effects of domestic and international tuberculosis service improvements on tuberculosis trends within the USA: a mathematical modelling study. Lancet Public Health. août 2024;9(8):e573-82.

207. European Centre for Disease Prevention and Control. Mathematical modelling of programmatic screening strategies for latent tuberculosis infection in countries with low tuberculosis incidence. Stockholm: ECDC; 2018 p. 1-86.

208. Demartin A, Mahinc-Martin C, Denis M, Benjeddou S, Botelho=Nevers E, Flori P. INFECTIONS DIAGNOSTIQUÉES CHEZ LES MINEURS NON ACCOMPAGNÉS LORS DE CONSULTATIONS HOSPITALIÈRES AU CENTRE DE LUTTE ANTITUBERCULEUSE DE LA LOIRE, 2022-2023. Bull Epidémiol Hebd. 279e-285e éd. 2025;

209. Shete PB, Murrill MT, Tatum KM, Ahmed A, Aiona K, Aldous JL, et al. Identifying Gaps in Tuberculosis Preventive Care for Non-U.S.-born Persons at Community Health Clinics in the United States. Open Forum Infect Dis. oct 2025;12(10):ofaf589.

210. Cobelens FG, van Deutekom H, Draayer-Jansen IW, Schepp-Beelen AC, van Gerven PJ, van Kessel RP, et al. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. Lancet. 5 août 2000;356(9228):461-5.

211. 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. 23 sept 2014;14:515.

212. Diefenbach-Elstob TR, Alabdulkarim B, Deb-Rinker P, Pernica JM, Schwarzer G, Menzies D, et al. Risk of latent and active tuberculosis infection in travellers: a systematic review and meta-analysis. J Travel Med. 6 janv 2021;28(1).

213. Perez-Porcuna TM, Noguera-Julian A, Riera-Bosch MT, Macià-Rieradevall E, Santos-Santiago J, Rifà Pujol MÀ, et al. Tuberculosis among children visiting friends & relatives. J Travel Med. 3 août 2024;31(6):taae037.

214. Visser JT, Edwards CA. Dengue fever, tuberculosis, human immunodeficiency virus, and hepatitis C virus conversion in a group of long-term development aid workers. J Travel Med. 2013;20(6):361-7.

215. Gardner A, Cohen T, Carter EJ. Tuberculosis among participants in an academic global health medical exchange program. J Gen Intern Med. août 2011;26(8):841-5.

216. Szep Z, Kim R, Ratcliffe SJ, Gluckman S. Tuberculin skin test conversion rate among short-term health care workers returning from Gaborone, Botswana. Travel Med Infect Dis. 2014;12(4):396-400.

217. 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.

218. Lobato MN, Hopewell PC. Mycobacterium tuberculosis infection after travel to or contact with visitors from countries with a high prevalence of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. déc 1998;158(6):1871-5.

219. Young J, O'Connor ME. Risk factors associated with latent tuberculosis infection in Mexican American children. Pediatrics. juin 2005;115(6):e647-653.

220. Jung P, Banks RH. Tuberculosis risk in US Peace Corps Volunteers, 1996 to 2005. J Travel Med. 2008;15(2):87-94.

221. Abubakar I, Matthews T, Harmer D, Okereke E, Crawford K, Hall T, et al. Assessing the effect of foreign travel and protection by BCG vaccination on the spread of tuberculosis in a low incidence country, United Kingdom, October 2008 to December 2009. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2011;16(12).

222. Fraisse P. De quand date l'infection des malades tuberculeux ayant séjourné à l'étranger? Bull Épidémiologique Hebd. 2012;(24-25):301-2.

223. Schwalb A, Kayumba K, Houben RMGJ, Bothamley GH. Recent Travel and Tuberculosis in Migrants: Data From a Low-Incidence Country. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 20 mars 2024;78(3):742-5.

224. Kik SV, Mensen M, Beltman M, Gijsberts M, van Ameijden EJ, Cobelens FG, et al. Risk of travelling to the country of origin for tuberculosis among immigrants living in a low-incidence country. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. janv 2011;15(1):38-43.

225. Brown ML, Henderson SJ, Ferguson RW, Jung P. Revisiting tuberculosis risk in Peace Corps Volunteers, 2006-13. J Travel Med. janv 2016;23(1).

226. Szep Z, Kim R, Ratcliffe SJ, Gluckman S. Tuberculin skin test conversion rate among short-term health care workers returning from Gaborone, Botswana. Travel Med Infect Dis. 2014;12(4):396-400.

227. Greenaway C, Diefenbach-Elstob T, Schwarztman K, Cook V, Giovinazzo G, Njoo H, et al. Chapter 13 of the Canadian Tuberculosis Standards: Tuberculosis surveillance and tuberculosis infection testing and treatment in migrants. Can J Respir Crit Care Sleep Med. 2022;194-204.

228. Jereb JA. Tuberculosis. In: Halsey ES, Angelo KM, Barnett ED, Chen LH, Coyle C, Ericsson CD, et al., éditeurs. CDC Yellow Book, 2026 edition: Health Information for International Travel [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2025 [cité 26 avr 2026]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK620964/

229. 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. 15 févr 2003;167(4):599-602.

230. Baussano I, Nunn P, Williams B, Pivetta E, Bugiani M, Scano F. Tuberculosis among health care workers. Emerg Infect Dis. mars 2011;17(3):488-94.

231. Uden L, Barber E, Ford N, Cooke GS. Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: An Updated Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis. 2017;4(3):ofx137.

232. 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. août 1997;18(8):566-70.

233. Baussano I, Bugiani M, Carosso A, Mairano D, Pia Barocelli A, Tagna M, et al. Risk of tuberculin conversion among healthcare workers and the adoption of preventive measures. Occup Env Med. mars 2007;64(3):161-6.

234. Gehanno JF, Abiteboul D, Rollin L. Incidence of tuberculosis among nurses and healthcare assistants in France. Occup Med. janv 2017;67(1):58-60.

235. Société française d'hygiène hospitalière. Recommandations pour la Prévention de la transmission par voie respiratoire. SF2H; 2024 oct p. 180.

236. Blumberg HM, Watkins DL, Berschling JD, Antle A, Moore P, White N, et al. Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis. Ann Intern Med. 1 mai 1995;122(9):658-63.

237. Davidson JA, Lalor MK, Anderson LF, Tamne S, Abubakar I, Thomas HL. TB in healthcare workers in the UK: a cohort analysis 2009-2013. Thorax. juill 2017;72(7):654-9.

238. Lucet JC, Abiteboul D, Estellat C, Roy C, Chollet-Martin S, Tubach F, et al. Interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test for tuberculosis screening in exposed healthcare workers: a longitudinal multicenter comparative study. Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am. mai 2015;36(5):569-74.

239. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cité 5 mai 2026]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531235/

240. Centers for Disease Control. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control. 9 juin 2000;49(RR-6):1-51.

241. Sosa LE, Njie GJ, Lobato MN, Bamrah Morris S, Buchta W, Casey ML, et al. Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of U.S. Health Care Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 17 mai 2019;68(19):439-43.

242. Thanassi W, Behrman AJ, Reves R, Russi M, Swift M, Warkentin J, et al. Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of US Health Care Personnel: ACOEM and NTCA Joint Task Force on Implementation of the 2019 MMWR Recommendations. J Occup Environ Med. juill 2020;62(7):e355-69.

243. NICE. Tuberculosis [Internet]. NICE; 2024 p. 105. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/resources/tuberculosis-pdf-1837390683589

244. Agence de la santé publique du Canada. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse. Chapitre 14 : Prévention et lutte contre la transmission de la tuberculose dans les milieux de soins de santé. [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/tuberculose/professionnels-sante/normes-canadiennes-antituberculeuse/prevention-lutte-contre-transmission-milieux-soins-sante.html

245. GERES. Surveillance des personnels de santé vis à vis du risque de TUBERCULOSE. 2017 p. 40.

246. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. J Infect Dis. 15 janv 2005;191(2):150-8.

247. Wondmeneh TG, Mekonnen AT. The incidence rate of tuberculosis and its associated factors among HIV-positive persons in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 18 sept 2023;23(1):613.

248. Meintjes G, Maartens G. HIV-Associated Tuberculosis. N Engl J Med. 25 juill 2024;391(4):343-55.

249. Ellis PK, Martin WJ, Dodd PJ. CD4 count and tuberculosis risk in HIV-positive adults not on ART: a systematic review and meta-analysis. PeerJ. 2017;5:e4165.

250. Gupta A, Wood R, Kaplan R, Bekker LG, Lawn SD. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. PloS One. 2012;7(3):e34156.

251. Sterling TR, Lau B, Zhang J, Freeman A, Bosch RJ, Brooks JT, et al. Risk factors for tuberculosis after highly active antiretroviral therapy initiation in the United States and Canada: implications for tuberculosis screening. J Infect Dis. 15 sept 2011;204(6):893-901.

252. Foreman TW, Nelson CE, Kauffman KD, Lora NE, Vinhaes CL, Dorosky DE, et al. CD4 T cells are rapidly depleted from tuberculosis granulomas following acute SIV co-infection. Cell Rep. 31 mai 2022;39(9):110896.

253. Asare-Baah M, Johnston L, Ramirez-Hiller T, Séraphin MN, Lauzardo M. Central Nervous System Tuberculosis: Risk Factors for Mortality in a Propensity Score-Matched Case-Control Study. Open Forum Infect Dis. déc 2023;10(12):ofad559.

254. Goletti D, Raja A, Syed Ahamed Kabeer B, Rodrigues C, Sodha A, Carrara S, et al. Is IP-10 an accurate marker for detecting M. tuberculosis-specific response in HIV-infected persons? PloS One. 7 sept 2010;5(9):e12577.

255. Kusejko K, Günthard HF, Olson GS, Zens K, Darling K, Khanna N, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection is associated with reduced HIV viral load and lower risk for opportunistic infections in people living with HIV. PLoS Biol. déc 2020;18(12):e3000963.

256. Pullar ND, Steinum H, Tonby K, Heggelund L, Leiva RA, Ofstad R, et al. Low prevalence of positive interferon-gamma tests in HIV-positive long-term immigrants in Norway. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. févr 2014;18(2):180-7.

257. Barr DA, Lewis JM, Feasey N, Schutz C, Kerkhoff AD, Jacob ST, et al. Mycobacterium tuberculosis bloodstream infection prevalence, diagnosis, and mortality risk in seriously ill adults with HIV: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Infect Dis. juin 2020;20(6):742-52.

258. Fenner L, Gagneux S, Janssens JP, Fehr J, Cavassini M, Hoffmann M, et al. Tuberculosis in HIV-negative and HIV-infected patients in a low-incidence country: clinical characteristics and treatment outcomes. PloS One. 2012;7(3):e34186.

259. Meira L, Chaves C, Araújo D, Almeida L, Boaventura R, Ramos A, et al. Predictors and outcomes of disseminated tuberculosis in an intermediate burden setting. Pulmonology. 2019;25(6):320-7.

260. Nguyen DT, Agarwal S, Graviss EA. Trends of tuberculosis meningitis and associated mortality in Texas, 2010-2017, a large population-based analysis. PloS One. 2019;14(2):e0212729.

261. Seid G, Alemu A, Dagne B, Gamtesa DF. Microbiological diagnosis and mortality of tuberculosis meningitis: Systematic review and meta-analysis. PloS One. 2023;18(2):e0279203.

262. Winter JR, Stagg HR, Smith CJ, Lalor MK, Davidson JA, Brown AE, et al. Trends in, and factors associated with, HIV infection amongst tuberculosis patients in the era of anti-retroviral therapy: a retrospective study in England, Wales and Northern Ireland. BMC Med. 7 juin 2018;16(1):85.

263. Chaves Torres NM, Quijano Rodríguez JJ, Porras Andrade PS, Arriaga MB, Netto EM. Factors predictive of the success of tuberculosis treatment: A systematic review with meta-analysis. PloS One. 2019;14(12):e0226507.

264. Huang Y, Long R, Ferrara G, Egedahl ML, Doroshenko A, Heffernan C, et al. Refining the definition of miliary/disseminated tuberculosis in Canada. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. nov 2024;148:107238.

265. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 24 sept 2015;29(15):1987-2002.

266. Lazarus G, Tjoa K, Iskandar AWB, Louisa M, Sagwa EL, Padayatchi N, et al. The effect of human immunodeficiency virus infection on adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. PloS One. 2021;16(3):e0248017.

267. Ronald LA, FitzGerald JM, Benedetti A, Boivin JF, Schwartzman K, Bartlett-Esquilant G, et al. Predictors of hospitalization of tuberculosis patients in Montreal, Canada: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 15 nov 2016;16(1):679.

268. Jagi JL, Thomas C, Gudi SK, Undela K. Efficacy, safety, and tolerability of isoniazid preventive therapy for tuberculosis in people living with HIV. AIDS. 1 mars 2023;37(3):455-65.

269. Yanes-Lane M, Ortiz-Brizuela E, Campbell JR, Benedetti A, Churchyard G, Oxlade O, et al. Tuberculosis preventive therapy for people living with HIV: A systematic review and network meta-analysis. PLoS Med. sept 2021;18(9):e1003738.

270. Ross JM, Badje A, Rangaka MX, Walker AS, Shapiro AE, Thomas KK, et al. Isoniazid preventive therapy plus antiretroviral therapy for the prevention of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet HIV. janv 2021;8(1):e8-15.

271. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 1 mars 2011;56(3):230-8.

272. Overton K, Varma R, Post JJ. Comparison of Interferon-γ Release Assays and the Tuberculin Skin Test for Diagnosis of Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review. Tuberc Respir Dis. janv 2018;81(1):59-72.

273. Ní Cheallaigh C, Sheedy FJ, Harris J, Muñoz-Wolf N, Lee J, West K, et al. A Common Variant in the Adaptor Mal Regulates Interferon Gamma Signaling. Immunity. 16 févr 2016;44(2):368-79.

274. Petruccioli E, Chiacchio T, Navarra A, Vanini V, Cuzzi G, Cimaglia C, et al. Effect of HIV-infection on QuantiFERON-plus accuracy in patients with active tuberculosis and latent infection. J Infect. mai 2020;80(5):536-46.

275. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cité 15 mars 2025]. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/378536/9789240096196-eng.pdf?sequence=1

276. Kabeer BS, Raja A, Raman B, Thangaraj S, Leportier M, Ippolito G, et al. IP-10 response to RD1 antigens might be a useful biomarker for monitoring tuberculosis therapy. BMC Infect Dis. 2011;11:135.

277. Tang Y, Yu Y, Wang Q, Wen Z, Song R, Li Y, et al. Evaluation of the IP-10 mRNA release assay for diagnosis of TB in HIV-infected individuals. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1152665.

278. Sester M, Altet-Gomez N, Andersen ÅB, Arias-Guillén M, Avsar K, Bakken Kran AM, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of the QuantiFERON-TB gold plus assay for tuberculosis in immunocompromised individuals: a prospective TBnet study. Lancet Reg Health Eur. oct 2025;57:101416.

279. Bastos ML, Melnychuk L, Campbell JR, Oxlade O, Menzies D. The latent tuberculosis cascade-of-care among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. sept 2021;18(9):e1003703.

280. White HA, Okhai H, Sahota A, Maltby J, Stephenson I, Patel H, et al. Latent tuberculosis screening and treatment in HIV: highly acceptable in a prospective cohort study. ERJ Open Res. avr 2022;8(2).

281. Huang W, Fei Z, Yan B, Liu X, Liu P, Xia L, et al. Risk Factors for Disseminated Tuberculosis and Associated Survival in Adults Without Human Immunodeficiency Virus. Open Forum Infect Dis. janv 2025;12(1):ofae739.

282. Kiyan E, Kilicaslan Z, Gurgan M, Tunaci A, Yildiz A. Clinical and radiographic features of pulmonary tuberculosis in non-AIDS immunocompromised patients. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. août 2003;7(8):764-70.

283. Sobrinho CP, Araújo LE, Meira RL, Horta T, Cerqueira S, Oliveira FMF, et al. Novel plasma biomarkers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Tuberculosis. mars 2026;157:102733.

284. Ke WM, Chen LS, Parng IM, Chen WW, On AWF. Risk of tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in Taiwan. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. déc 2013;17(12):1590-5.

285. Kim HW, Park JK, Yang JA, Yoon YI, Lee EY, Song YW, et al. Comparison of tuberculosis incidence in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis during tumor necrosis factor inhibitor treatment in an intermediate burden area. Clin Rheumatol. sept 2014;33(9):1307-12.

286. Wang X, Wong SH, Wang XS, Tang W, Liu CQ, Niamul G, et al. Risk of tuberculosis in patients with immune-mediated diseases on biological therapies: a population-based study in a tuberculosis endemic region. Rheumatology. 1 mai 2019;58(5):803-10.

287. Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF-alpha antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 22 mars 2017;7(3):e012567.

288. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. Clin Exp Immunol. 1 juill 2010;161(1):1-9.

289. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Askling J, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? Ann Rheum Dis. juin 2015;74(6):1212-7.

290. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Ann Rheum Dis. mars 2010;69(3):522-8.

291. 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. Int J Rheum Dis. mars 2015;18(3):323-30.

292. Liao TL, Lin CH, Chen YM, Chang CL, Chen HH, Chen DY. Different Risk of Tuberculosis and Efficacy of Isoniazid Prophylaxis in Rheumatoid Arthritis Patients with Biologic Therapy: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan. PloS One. 2016;11(4):e0153217.

293. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor

necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum. juill 2009;60(7):1884-94.

294. Tubach F, Salmon-Céron D, Ravaud P, Mariette X, RATIO Study Group. The RATIO observatory: French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TnFalpha therapy. Joint Bone Spine. déc 2005;72(6):456-60.

295. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 mai 2004;38(9):1261-5.

296. Capogrosso Sansone A, Mantarro S, Tuccori M, Ruggiero E, Montagnani S, Convertino I, et al. Safety Profile of Certolizumab Pegol in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drug Saf. oct 2015;38(10):869-88.

297. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Mack M, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. mars 2015;74(3):538-46.

298. Kwon OC, Lee HS, Yang J, Paul T, Jin H, Lee Y, et al. Incidence rates of tuberculosis and inflammatory bowel disease in patients with ankylosing spondylitis treated with biologics in Korea. Rheumatology. 1 juin 2025;64(6):3518-25.

299. Mariette X, Vencovsky J, Lortholary O, Gomez-Reino J, de Longueville M, Ralston P, et al. The incidence of tuberculosis in patients treated with certolizumab pegol across indications: impact of baseline skin test results, more stringent screening criteria and geographic region. RMD Open. 2015;1(1):e000044.

300. Sartori NS, Picon P, Papke A, Neyeloff JL, da Silva Chakr RM. A population-based study of tuberculosis incidence among rheumatic disease patients under anti-TNF treatment. PloS One. 2019;14(12):e0224963.

301. 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. Rheumatology. oct 2014;53(10):1872-85.

302. Zhou Q, Zhou Y, Chen H, Wang Z, Tang Z, Liu J. The efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med. 2014;7(11):3870-80.

303. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 9 août 2012;367(6):508-19.

304. Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. juin 2016;75(6):1133-8.

305. Choi SR, Shin A, Ha YJ, Lee YJ, Lee EB, Kang EH. Comparative risk of infections between JAK inhibitors versus TNF inhibitors among patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. Arthritis Res Ther. 26 juill 2023;25(1):129.

306. Fang Y, Wang N, Tang L, Yang XJ, Tang Y, Li L, et al. Evaluation of Mycobacterium tuberculosis specific antigen-stimulated CD27(-)CD38(+)IFN-gamma(+)CD4(+) T cells for discrimination of active tuberculosis. BMC Infect Dis. 1 déc 2022;22(1):899.

307. Song EM, Seo GH, Jung SH. Long-Term Safety of Tofacitinib for Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: Three Years of Korean National Data. J Korean Med Sci. 13 oct 2025;40(39):e259.

308. Woodie BR, Freking JA, Rivin GM, Fleischer AB. Elevated risk of active tuberculosis with interleukin (IL)-17, IL-23, IL-12/23, Janus kinase inhibitors, cyclosporine, and tumor necrosis factor-α inhibitors compared with the general population: A population-based analysis using TriNetX. J Am Acad Dermatol. janv 2026;94(1):293-5.

309. Brode SK, Jamieson FB, Ng R, Campitelli MA, Kwong JC, Paterson JM, et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. Thorax. juill 2015;70(7):677-82.

310. Chiu YM, Lang HC, Lin HY, Yang MT, Fang CH, Yang YW, et al. Risk of tuberculosis, serious infection and lymphoma with disease-modifying biologic drugs in rheumatoid arthritis patients in Taiwan. Int J Rheum Dis. déc 2014;17 Suppl 3:9-19.

311. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 sept 2006;43(6):717-22.

312. Ciang NCO, Chan SCW, Lau CS, Chiu ETF, Chung HY. Risk of tuberculosis in patients with spondyloarthritis: data from a centralized electronic database in Hong Kong. BMC Musculoskelet Disord. 10 déc 2020;21(1):832.

313. Sundbaum JK, Arkema EV, Bruchfeld J, Jonsson J, Askling J, Baecklund E. Tuberculosis in Biologic-naïve Patients With Rheumatoid Arthritis: Risk Factors and Tuberculosis Characteristics. J Rheumatol. août 2021;48(8):1243-50.

314. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. Arthritis Rheum. 15 mars 2009;61(3):300-4.

315. Ting SW, Ting SY, Lin YS, Lin MS, Kuo G. Association between different systemic therapies and the risk of tuberculosis in psoriasis patients: A population-based study. Int J Clin Pract. déc 2021;75(12):e15006.

316. Fortes FML, Sorte NB, Mariano VD, Andrade LD, Oliveira FA, Santos MC, et al. Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients under treatment from an endemic area in Latin America. World J Gastroenterol. 28 nov 2020;26(44):6993-7004.

317. Wu PH, Lin YT, Yang YH, Lin YC, Lin YC. The increased risk of active tuberculosis disease in patients with dermatomyositis - a nationwide retrospective cohort study. Sci Rep. 17 nov 2015;5:16303.

318. Chandrashekhar P, Kaul A, Bhaduaria D, Prasad N, Behera M, Kushwaha R, et al. Risk of tuberculosis among renal transplant recipients receiving rituximab therapy. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. déc 2022;24(6):e13963.

319. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor-α (TNF-α) targeted biologics and recently licensed TNF-α inhibitors: data from clinical trials and national registries. J Rheumatol Suppl. mai 2014;91:56-64.

320. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJK. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology. mars 2011;50(3):552-62.

321. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. juin 2018;77(6):905-10.

322. Lee J, Kim E, Jang EJ, Lee CH, Lee EY, Im JP, et al. Efficacy of Treatment for Latent Tuberculosis in Patients Undergoing Treatment with a Tumor Necrosis Factor Antagonist. Ann Am Thorac Soc. mai 2017;14(5):690-7.

323. Liu J, Yan J, Wan Q, Ye Q, Huang Y. The risk factors for tuberculosis in liver or kidney transplant recipients. BMC Infect Dis. 11 juill 2014;14:387.

324. García-Goez JF, Munera GA, Rojas V, Pacheco R, Caylá JA, Miro JM. Tuberculosis in recipients of solid-organ transplants during 1995-2015 in Cali, Colombia. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 1 nov 2017;21(11):1155-9.

325. Jones JM, Vikram HR, Lauzardo M, Hill A, Jones J, Haley C, et al. Tuberculosis transmission across three states: The story of a solid organ donor born in an endemic country, 2018. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. déc 2020;22(6):e13357.

326. Malinis M, LaHoz RM, Vece G, Annambhotla P, Aslam S, Basavaraju SV, et al. Donor-derived tuberculosis among solid organ transplant recipients in the United States - 2008-2018. Transpl Infect Dis. 22 janv 2022;

327. Abad CLR, Razonable RR. Mycobacterium tuberculosis after solid organ transplantation: A review of more than 2000 cases. Clin Transplant. juin 2018;32(6):e13259.

328. Fan WC, Liu CJ, Hong YC, Feng JY, Su WJ, Chien SH, et al. Long-term risk of tuberculosis in haematopoietic stem cell transplant recipients: a 10-year nationwide study. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. janv 2015;19(1):58-64.

329. Kwon DE, Han SH, Han KD, La Y, Lee KH. Incidence rate of active tuberculosis in solid organ transplant recipients: Data from a nationwide population cohort in a high-endemic country. Transpl Infect Dis. déc 2021;23(6):e13729.

330. Park S, Park S, Kim JE, Yu MY, Kim YC, Kim DK, et al. Risk of active tuberculosis infection in kidney transplantation recipients: A matched comparative nationwide cohort study. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. nov 2021;21(11):3629-39.

331. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 juin 2009;48(12):1657-65.

332. Mamishi S, Pourakbari B, Moradzadeh M, van Leeuwen WB, Mahmoudi S. Prevalence of active tuberculosis infection in transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. Microb Pathog. févr 2020;139:103894.

333. Chuang SY, Tang CF, Lin KH, Lai CH, Yin YT, Tsai MK, et al. Incidence, Risk Factors, and Mortality Associated with Tuberculosis in Solid Organ Transplant Recipients in Taiwan. Tuberc Respir Dis. oct 2025;88(4):730-9.

334. Guirao-Arrabal E, Santos F, Redel-Montero J, Vaquero JM, Cantisan S, Vidal E, et al. Risk of tuberculosis after lung transplantation: the value of pretransplant chest computed tomography and the impact of mTOR inhibitors and azathioprine use. Transpl Infect Dis. août 2016;18(4):512-9.

335. Chen CH, Shu KH, Ho HC, Cheng SB, Lin CC, Wei HJ, et al. A nationwide population-based study of the risk of tuberculosis in different solid organ transplantations in Taiwan. Transplant Proc. mai 2014;46(4):1032-5.

336. Benito N, García-Vázquez E, Horcajada JP, González J, Oppenheimer F, Cofán F, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in transplant recipients as compared with the general population: a retrospective matched cohort study. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. juill 2015;21(7):651-8.

337. García-Goez JF, Linares L, Benito N, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, et al. Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. Transplant Proc. 2009;41(6):2268-70.

338. Gras J, De Castro N, Montlahuc C, Champion L, Scemla A, Matignon M, et al. Clinical characteristics, risk factors, and outcome of tuberculosis in kidney transplant recipients: A multicentric case-control study in a low-endemic area. Transpl Infect Dis. oct 2018;20(5):e12943.

339. Katrak S, Han E, Readhead A, Fung M, Keh C, Flood J, et al. Solid organ transplant recipients with tuberculosis disease in California, 2010 to 2020. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. mars 2023;23(3):401-7.

340. Canet E, Dantal J, Blancho G, Hourmant M, Coupel S. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. nov 2011;26(11):3773-8.

341. Schultz V, Marroni CA, Amorim CS, Baethgen LF, Pasqualotto AC. Risk factors for hepatotoxicity in solid organ transplants recipients being treated for tuberculosis. Transplant Proc. déc 2014;46(10):3606-10.

342. Costa SD, de Sandes-Freitas TV, Jacinto CN, Martiniano LVM, Amaral YS, Paes FJVN, et al. Tuberculosis after kidney transplantation is associated with significantly impaired allograft function. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. oct 2017;19(5).

343. Hand J, Sigel K, Huprikar S, Hamula C, Rana M. Tuberculosis after liver transplantation in a large center in New York City: QuantiFERON® -TB Gold-based pre-transplant screening performance and active tuberculosis post-transplant. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. avr 2018;20(2):e12845.

344. Kim HW, Min J, Choi JY, Shin AY, Myong JP, Lee Y, et al. Latent Tuberculosis Infection Screening and Treatment in Congregate Settings (TB FREE COREA): Demographic Profiles of Interferon-Gamma Release Assay Cohort. J Korean Med Sci. 13 sept 2021;36(36):e246.

345. Jung JY, Joo DJ, Lee CH, Park MS, Kim YS, Kim MS, et al. Pre-transplant risk factors for tuberculosis after kidney transplant in an intermediate burden area. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. févr 2012;16(2):248-54.

346. Adamu B, Abdu A, Abba AA, Borodo MM, Tleyjeh IM. Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 4 mars 2014;2014(3):CD008597.

347. Chiu CY, Mahmood M, Brumble LM, Vikram HR, Theel ES, Beam E. The Cascade of Care in Management of Solid Organ Transplant Candidates With Latent Tuberculosis Infection. Transplant Direct. juill 2024;10(7):e1672.

348. Chitnis AS, Schecter GF, Cilnis M, Robsky K, Flood JM, Barry PM. Epidemiology of tuberculosis cases with end-stage renal disease, California, 2010. Am J Nephrol. 2014;39(4):314-21.

349. Hu HY, Wu CY, Huang N, Chou YJ, Chang YC, Chu D. Increased risk of tuberculosis in patients with end-stage renal disease: a population-based cohort study in Taiwan, a country of high incidence of end-stage renal disease. Epidemiol Infect. janv 2014;142(1):191-9.

350. Cheng KC, Liao KF, Lin CL, Liu CS, Lai SW. Chronic kidney disease correlates with increased risk of pulmonary tuberculosis before initiating renal replacement therapy: A cohort study in Taiwan. Medicine (Baltimore). sept 2018;97(39):e12550.

351. Min J, Kwon SK, Jeong HW, Han JH, Kim YJ, Kang M, et al. End-stage Renal Disease and Risk of Active Tuberculosis: a Nationwide Population-Based Cohort Study. J Korean Med Sci. 31 déc 2018;33(53):e341.

352. Park S, Lee S, Kim Y, Lee Y, Kang MW, Cho S, et al. Association of CKD with Incident Tuberculosis. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 5 juill 2019;14(7):1002-10.

353. Yan M, Puyat JH, Shulha HP, Clark EG, Levin A, Johnston JC. Risk of tuberculosis associated with chronic kidney disease: a population-based analysis. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 31 déc 2021;37(1):197-8.

354. Alemu A, Bitew ZW, Diriba G, Seid G, Eshetu K, Chekol MT, et al. Tuberculosis incidence in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. sept 2022;122:188-201.

355. Al-Efraij K, Mota L, Lunny C, Schachter M, Cook V, Johnston J. Risk of active tuberculosis in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. déc 2015;19(12):1493-9.

356. Moran E, Baharani J, Dedicoat M, Robinson E, Smith G, Bhomra P, et al. Risk factors associated with the development of active tuberculosis among patients with advanced chronic kidney disease. J Infect. oct 2018;77(4):291-5.

357. Shu CC, Hsu CL, Lee CY, Wang JY, Wu VC, Yang FJ, et al. Comparison of the Prevalence of Latent Tuberculosis Infection among Non-Dialysis Patients with Severe Chronic Kidney Disease, Patients Receiving Dialysis, and the Dialysis-Unit Staff: A Cross-Sectional Study. PloS One. 2015;10(4):e0124104.

358. Shu CC, Wei YF, Yeh YC, Lin HH, Chen CY, Wang PH, et al. The impact on incident tuberculosis by kidney function impairment status: analysis of severity relationship. Respir Res. 12 févr 2020;21(1):51.

359. 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.

360. Helleberg M, Cho D, Ekenberg C, Sorensen S, Rix M, Gustafsson F, et al. Tuberculosis among Patients Undergoing Solid Organ Transplantation or Dialysis in a Low-Endemic Country, 2004-2017. Tuberc Res Treat. 2020;2020:7636975.

361. Klote MM, Agodoa LY, Abbott KC. Risk factors for Mycobacterium tuberculosis in US chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. nov 2006;21(11):3287-92.

362. Yen YF, Yen MY, Shih HC, Deng CY. Risk factors for unfavorable outcome of pulmonary tuberculosis in adults in Taipei, Taiwan. Trans R Soc Trop Med Hyg. mai 2012;106(5):303-8.

363. Baghaei P, Marjani M, Tabarsi P, Moniri A, Rashidfarrokhi F, Ahmadi F, et al. Impact of chronic renal failure on anti-tuberculosis treatment outcomes. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. mars 2014;18(3):352-6.

364. Igari H, Imasawa T, Noguchi N, Nagayoshi M, Mizuno S, Ishikawa S, et al. Advanced stage of chronic kidney disease is risk of poor treatment outcome for smear-positive pulmonary tuberculosis. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. août 2015;21(8):559-63.

365. Wu YC, Lo HY, Yang SL, Chu DC, Chou P. Comparing the factors correlated with tuberculosis-specific and non-tuberculosis-specific deaths in different age groups among tuberculosis-related deaths in Taiwan. PloS One. 2015;10(3):e0118929.

366. Pradipta IS, Van't Boveneind-Vrubleuskaya N, Akkerman OW, Alffenaar JWC, Hak E. Predictors for treatment outcomes among patients with drug-susceptible tuberculosis in the Netherlands: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 27 oct 2018;

367. Carr BZ, Briganti EM, Musemburi J, Jenkin GA, Denholm JT. Effect of chronic kidney disease on all-cause mortality in tuberculosis disease: an Australian cohort study. BMC Infect Dis. 2 févr 2022;22(1):116.

368. Dodani SK, Babar ZU, Mohammad KG, Ali S, Mushtaq M, Batool S, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in chronic kidney disease stage 4 & 5 from a high TB burden country. PloS One. 2025;20(4):e0320907.

369. Qian X, Nguyen DT, Lyu J, Albers AE, Bi X, Graviss EA. Risk factors for extrapulmonary dissemination of tuberculosis and associated mortality during treatment for extrapulmonary tuberculosis. Emerg Microbes Infect. 6 juin 2018;7(1):102.

370. Jeong YJ, Kang JY, Kim HW, Min J, Ko Y, Oh JY, et al. Association of Underlying Comorbidities and Sites of tuberculosis: an analysis using surveillance data. BMC Pulm Med. 12 nov 2022;22(1):417.

371. Saito N, Yoshii Y, Kaneko Y, Nakashima A, Horikiri T, Saito Z, et al. Impact of renal function-based anti-tuberculosis drug dosage adjustment on efficacy and safety outcomes in pulmonary tuberculosis complicated with chronic kidney disease. BMC Infect Dis. 2 mai 2019;19(1):374.

372. Datta D, Rao IR, Prabhu AR, Nagaraju SP, Thunga G, Magazine R, et al. Effect of chronic kidney disease on adverse drug reactions to anti-tubercular treatment: a retrospective cohort study. Ren Fail. déc 2024;46(2):2392883.

373. Sharma AP, Sural S, Gupta A, Garg AX, Gulati S, Sharma RK. Effect of antitubercular medications on blood pressure control in chronic kidney disease patients with tuberculosis: a prospective cohort study. J Nephrol. 2006;19(6):771-7.

374. Agrawal A, Agarwal SK, Kaleekal T, Gupta YK. Rifampicin and anti-hypertensive drugs in chronic kidney disease: Pharmacokinetic interactions and their clinical impact. Indian J Nephrol. sept 2016;26(5):322-8.

375. Romanowski K, Clark EG, Levin A, Cook VJ, Johnston JC. Tuberculosis and chronic kidney disease: an emerging global syndemic. Kidney Int. juill 2016;90(1):34-40.

376. Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, Niksic L, Rochat T, Martin PY, et al. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. juin 2009;24(6):1952-6.

377. Passalent L, Khan K, Richardson R, Wang J, Dedier H, Gardam M. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. janv 2007;2(1):68-73.

378. Campbell JR, Dowdy D, Schwartzman K. Treatment of latent infection to achieve tuberculosis elimination in low-incidence countries. PLoS Med. juin 2019;16(6):e1002824.

379. Campbell JI, Menzies D. Testing and Scaling Interventions to Improve the Tuberculosis Infection Care Cascade. J Pediatr Infect Dis Soc. 31 oct 2022;11(Supplement_3):S94-100.

380. US Preventive Service Task Force. Latent Tuberculosis Infection in Adults: Screening [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/latent-tuberculosis-infection-screening

381. Scientific Committee Tuberculosis of the Belgian Lung and Tuberculosis Association (BELTA). BELGIAN GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF TUBERCULOSIS INFECTION. 2025.

382. Dadu A, Ciobanu A, Hovhannesyan A, Alikhanova N, Korotych O, Gurbanova E, et al. Tuberculosis Notification Trends and Treatment Outcomes in Penitentiary and Civilian Health Care Sectors in the WHO European Region. Int J Environ Res Public Health. 10 sept 2021;18(18):9566.

383. Haddad MB, Foote MK, Ray SM, Maggio DM, Sales RMF, Kim MJ, et al. Substantial overlap between incarceration and tuberculosis in atlanta, georgia, 2011. Open Forum Infect Dis. mars 2014;1(1):ofu041.

384. Martinez L, Warren JL, Harries AD, Croda J, Espinal MA, Olarte RAL, et al. Global, regional, and national estimates of tuberculosis incidence and case detection among incarcerated individuals from 2000 to 2019: a systematic analysis. Lancet Public Health. juill 2023;8(7):e511-9.

385. Placeres AF, de Almeida Soares D, Delpino FM, Moura HSD, Scholze AR, Dos Santos MS, et al. Epidemiology of TB in prisoners: a metanalysis of the prevalence of active and latent TB. BMC Infect Dis. 11 janv 2023;23(1):20.

386. Hanau-Berçot B, Grémy I, Raskine L, Bizet J, Gutierrez MC, Boyer-Mariotte S, et al. A one-year prospective study (1994-1995) for a first evaluation of tuberculosis transmission in French prisons. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. sept 2000;4(9):853-9.

387. Kerani RP, Shapiro AE, Strick LB. A Pilot TB Screening Model in a U.S. Prison Population Using Tuberculin Skin Test and Interferon Gamma Release Assay Based on Country of Origin. J Correct Health Care Off J Natl Comm Correct Health Care. déc 2021;27(4):259-64.

388. Pivetta de Araujo RC, Martinez L, da Silva Santos A, Ferreira Lemos E, Dias de Oliveira R, Croda M, et al. Serial Mass Screening for Tuberculosis Among Incarcerated Persons in Brazil. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 14 juin 2024;78(6):1669-76.

389. Mabud TS, de Lourdes Delgado Alves M, Ko AI, Basu S, Walter KS, Cohen T, et al. Evaluating strategies for control of tuberculosis in prisons and prevention of spillover into communities: An observational and modeling study from Brazil. PLoS Med. janv 2019;16(1):e1002737.

390. Herrera M, Keynan Y, López L, Marín D, Arroyave L, Arbeláez MP, et al. Incidence and Risk Factors Associated with Latent Tuberculosis Infection and Pulmonary Tuberculosis among People Deprived of Liberty in Colombian Prisons. Am J Trop Med Hyg. 6 déc 2021;106(1):66-74.

391. Carbone A da SS, Paião DSG, Sgarbi RVE, Lemos EF, Cazanti RF, Ota MM, et al. Active and latent tuberculosis in Brazilian correctional facilities: a cross-sectional study. BMC Infect Dis. 22 janv 2015;15:24.

392. Arroyave L, Keynan Y, López L, Marin D, Arbeláez MP, Rueda ZV. Negative latent tuberculosis at time of incarceration: identifying a very high-risk group for infection. Epidemiol Infect. sept 2017;145(12):2491-9.

393. Althomsons SP, Kammerer JS, Shang N, Navin TR. Using routinely reported tuberculosis genotyping and surveillance data to predict tuberculosis outbreaks. PloS One. 2012;7(11):e48754.

394. Miyahara R, Smittipat N, Juthayothin T, Yanai H, Disratthakit A, Imsanguan W, et al. Risk factors associated with large clusters of tuberculosis patients determined by whole-genome sequencing in a high-tuberculosis-burden country. Tuberculosis. déc 2020;125:101991.

395. Nava-Aguilera E, Andersson N, Harris E, Mitchell S, Hamel C, Shea B, et al. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. janv 2009;13(1):17-26.

396. Story A, Murad S, Roberts W, Verheyen M, Hayward AC, London Tuberculosis Nurses Network. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. Thorax. août 2007;62(8):667-71.

397. Trevisi L, Brooks MB, Becerra MC, Calderón RI, Contreras CC, Galea JT, et al. Who Transmits Tuberculosis to Whom: A Cross-Sectional Analysis of a Cohort Study in Lima, Peru. Am J Respir Crit Care Med. 15 juill 2024;210(2):222-33.

398. Matucci T, Riccardi N, Occhineri S, Pontarelli A, Tiseo G, Falcone M, et al. Treatment of latent tuberculosis infection in incarcerated people: a systematic review. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. juin 2023;29(6):714-21.

399. Schmit KM, Lobato MN, Lang SG, Wheeler S, Kendig NE, Bur S. High Completion Rate for 12 Weekly Doses of Isoniazid and Rifapentine as Treatment for Latent Mycobacterium tuberculosis Infection in the Federal Bureau of Prisons. J Public Health Manag Pract JPHMP. 2019;25(2):E1-6.

400. Kawatsu L, Uchimura K, Ohkado A. A cost-effectiveness study of tuberculosis and latent tuberculosis infection screening in prisons in Japan. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 1 mai 2020;24(5):506-11.

401. Story A, Garber E, Aldridge RW, Smith CM, Hall J, Ferenando G, et al. Management and control of tuberculosis control in socially complex groups: a research programme including three RCTs [Internet]. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2020 [cité 29 avr 2026]. (Programme Grants for Applied Research). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563462/

402. van Lieshout Titan A, Klaassen F, Pelissari DM, de Barros Silva JN, Alves K, Alves LC, et al. Cost-effectiveness and health impact of screening and treatment of Mycobacterium tuberculosis infection among formerly incarcerated individuals in Brazil: a Markov modelling study. Lancet Glob Health. sept 2024;12(9):e1446-55.

403. Mafirakureva N, Hunter R, Ferraro CF, Willner S, Finnie T, Hayward A, et al. Cost-effectiveness of tuberculosis infection screening at first reception into English prisons: a model-based analysis. EClinicalMedicine. mai 2025;83:103245.

404. World Health Organisation. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. 2015;66.

405. Bamrah S, Yelk Woodruff RS, Powell K, Ghosh S, Kammerer JS, Haddad MB. Tuberculosis among the homeless, United States, 1994-2010. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. nov 2013;17(11):1414-9.

406. Beijer U, Wolf A, Fazel S. Prevalence of tuberculosis, hepatitis C virus, and HIV in homeless people: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. nov 2012;12(11):859-70.

407. Dias M, Gaio R, Sousa P, Abranches M, Gomes M, Oliveira O, et al. Tuberculosis among the homeless: should we change the strategy? Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 1 mars 2017;21(3):327-32.

408. Moss AR, Hahn JA, Tulsky JP, Daley CL, Small PM, Hopewell PC. Tuberculosis in the homeless. A prospective study. Am J Respir Crit Care Med. août 2000;162(2 Pt 1):460-4.

409. Nagot N, Hai VV, Dong TTT, Hai OKT, Rapoud D, Hoang GT, et al. Alarming Tuberculosis Rate Among People Who Inject Drugs in Vietnam. Open Forum Infect Dis. févr 2022;9(2):ofab548.

410. Nguipdop-Djomo P, Rodrigues LC, Smith PG, Abubakar I, Mangtani P. Drug misuse, tobacco smoking, alcohol and other social determinants of tuberculosis in UK-born adults in England: a community-based case-control study. Sci Rep. 27 mars 2020;10(1):5639.

411. Winter JR, Stagg HR, Smith CJ, Brown AE, Lalor MK, Lipman M, et al. Injecting drug use predicts active tuberculosis in a national cohort of people living with HIV. AIDS. 13 nov 2017;31(17):2403-13.

412. von Streit F, Bartels C, Kuczius T, Cassier C, Gardemann J, Schaumburg F. Prevalence of latent tuberculosis in homeless persons: A single-centre cross-sectional study, Germany. PloS One. 2019;14(3):e0214556.

413. Meijerink H, Wisaksana R, Lestari M, Meilana I, Chaidir L, van der Ven AJAM, et al. Active and latent tuberculosis among HIV-positive injecting drug users in Indonesia. J Int AIDS Soc. 2015;18(1):19317.

414. Aldridge RW, Hayward AC, Hemming S, Yates SK, Ferenando G, Possas L, et al. High prevalence of latent tuberculosis and bloodborne virus infection in a homeless population. Thorax. juin 2018;73(6):557-64.

415. Armenta RF, Collins KM, Strathdee SA, Bulterys MA, Munoz F, Cuevas-Mota J, et al. Mycobacterium tuberculosis infection among persons who inject drugs in San Diego, California. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 1 avr 2017;21(4):425-31.

416. Castellanos-García E, Carrillo-Conde MA. Prevalence of reactivity to the tuberculin test and associated factors in the population attended at a drug addiction center in the period 2013-2016. Rev Espanola Sanid Penit. 2018;20(2):55-61.

417. Garfein RS, Laniado-Laborin R, Rodwell TC, Lozada R, Deiss R, Burgos JL, et al. Latent tuberculosis among persons at risk for infection with HIV, Tijuana, Mexico. Emerg Infect Dis. mai 2010;16(5):757-63.

418. Laurenti P, Bruno S, Quaranta G, La Torre G, Cairo AG, Nardella P, et al. Tuberculosis in sheltered homeless population of Rome: an integrated model of recruitment for risk management. ScientificWorldJournal. 2012;2012:396302.

419. Lee CH, Jeong YJ, Heo EY, Park JS, Lee JS, Lee BJ, et al. Active pulmonary tuberculosis and latent tuberculosis infection among homeless people in Seoul, South Korea: a cross-sectional study. BMC Public Health. 5 août 2013;13:720.

420. Lule SA, Gupta RK, Krutikov M, Jackson C, Southern J, Abubakar I. The relationship between social risk factors and latent tuberculosis infection among individuals residing in England: a cross-sectional study. BMJ Glob Health. déc 2020;5(12).

421. McAdam JM, Bucher SJ, Brickner PW, Vincent RL, Lascher S. Latent tuberculosis and active tuberculosis disease rates among the homeless, New York, New York, USA, 1992-2006. Emerg Infect Dis. juill 2009;15(7):1109-11.

422. Minja LT, Hella J, Mbwambo J, Nyandindi C, Omary US, Levira F, et al. High burden of tuberculosis infection and disease among people receiving medication-assisted treatment for substance use disorder in Tanzania. PloS One. 2021;16(4):e0250038.

423. Munn MS, Duchin JS, Kay M, Pecha M, Thibault CS, Narita M. Analysis of risk factors for tuberculous infection following exposure at a homeless shelter. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. mai 2015;19(5):570-5.

424. Rüütel K, Karnite A, Talu A, Abel-Ollo K, Kirvelaite G, Kliiman K, et al. Prevalence of IGRA-positivity and risk factors for tuberculosis among injecting drug users in Estonia and Latvia. Int J Drug Policy. janv 2014;25(1):175-8.

425. Yen YF, Hu BS, Lin YS, Li LH, Su LW, Chuang P, et al. Latent tuberculosis among injection drug users in a methadone maintenance treatment program, Taipei, Taiwan: TSPOT.TB versus tuberculin skin test. Scand J Infect Dis. juill 2013;45(7):504-11.

426. Xu Y, Stockdale JE, Naidu V, Hatherell H, Stimson J, Stagg HR, et al. Transmission analysis of a large tuberculosis outbreak in London: a mathematical modelling study using genomic data. Microb Genomics. nov 2020;6(11):mgen000450.

427. Agarwal S, Nguyen DT, Teeter LD, Graviss EA. Spatial-temporal distribution of genotyped tuberculosis cases in a county with active transmission. BMC Infect Dis. 31 mai 2017;17(1):378.

428. Bernard C, Sougakoff W, Fournier A, Larnaudie S, Antoun F, Robert J, et al. Impact of a 14-year screening programme on tuberculosis transmission among the homeless in Paris. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. mai 2012;16(5):649-55.

429. Davidson JA, Thomas HL, Maguire H, Brown T, Burkitt A, Macdonald N, et al. Understanding Tuberculosis Transmission in the United Kingdom: Findings From 6 Years of Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable Number Tandem Repeats Strain Typing, 2010-2015. Am J Epidemiol. 1 oct 2018;187(10):2233-42.

430. de Vries G, van Hest RAH, Richardus JH. Impact of mobile radiographic screening on tuberculosis among drug users and homeless persons. Am J Respir Crit Care Med. 15 juill 2007;176(2):201-7.

431. Driver CR, Kreiswirth B, Macaraig M, Clark C, Munsiff SS, Driscoll J, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis after declining incidence, New York City, 2001-2003. Epidemiol Infect. mai 2007;135(4):634-43.

432. Geng E, Kreiswirth B, Driver C, Li J, Burzynski J, DellaLatta P, et al. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1990 to 1999. N Engl J Med. 9 mai 2002;346(19):1453-8.

433. Izumi K, Murase Y, Uchimura K, Kaebeta A, Ishihara K, Kaguraoka S, et al. Transmission of tuberculosis and predictors of large clusters within three years in an urban setting in Tokyo, Japan: a population-based molecular epidemiological study. BMJ Open. 9 mai 2019;9(5):e029295.

434. Kempf MC, Dunlap NE, Lok KH, Benjamin WH, Keenan NB, Kimerling ME. Long-term molecular analysis of tuberculosis strains in alabama, a state characterized by a largely indigenous, low-risk population. J Clin Microbiol. févr 2005;43(2):870-8.

435. Lukács J, Tubak V, Mester J, Dávid S, Bártfai Z, Kubica T, et al. Conventional and molecular epidemiology of tuberculosis in homeless patients in Budapest, Hungary. J Clin Microbiol. déc 2004;42(12):5931-4.

436. Miller AC, Butler WR, McInnis B, Boutotte J, Etkind S, Sharnprapai S, et al. Clonal relationships in a shelter-associated outbreak of drug-resistant tuberculosis: 1983-1997. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. oct 2002;6(10):872-8.

437. Moonan PK, Ghosh S, Oeltmann JE, Kammerer JS, Cowan LS, Navin TR. Using genotyping and geospatial scanning to estimate recent mycobacterium tuberculosis transmission, United States. Emerg Infect Dis. mars 2012;18(3):458-65.

438. Ohkado A, Nagamine M, Murase Y, Uchimura K, Kaguraoka S, Tatsumi Y, et al. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in an urban area in Japan, 2002-2006. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. mai 2008;12(5):548-54.

439. Raz KM, Talarico S, Althomsons SP, Kammerer JS, Cowan LS, Haddad MB, et al. Molecular surveillance for large outbreaks of tuberculosis in the United States, 2014-2018. Tuberculosis. sept 2022;136:102232.

440. Rodwell TC, Kapasi AJ, Barnes RFW, Moser KS. Factors associated with genotype clustering of Mycobacterium tuberculosis isolates in an ethnically diverse region of southern California, United States. Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis. déc 2012;12(8):1917-25.

441. Saavedra-Campos M, Welfare W, Cleary P, Sails A, Burkitt A, Hungerford D, et al. Identifying areas and risk groups with localised Mycobacterium tuberculosis transmission in northern England from 2010 to 2012: spatiotemporal analysis incorporating highly discriminatory genotyping data. Thorax. août 2016;71(8):742-8.

442. Tuite AR, Guthrie JL, Alexander DC, Whelan MS, Lee B, Lam K, et al. Epidemiological evaluation of spatiotemporal and genotypic clustering of Mycobacterium tuberculosis in Ontario, Canada. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. oct 2013;17(10):1322-7.

443. Wortham JM, Li R, Althomsons SP, Kammerer S, Haddad MB, Powell KM. Tuberculosis Genotype Clusters and Transmission in the U.S., 2009-2018. Am J Prev Med. août 2021;61(2):201-8.

444. Yuen CM, Kammerer JS, Marks K, Navin TR, France AM. Recent Transmission of Tuberculosis - United States, 2011-2014. PloS One. 2016;11(4):e0153728.

445. Crisan A, Wong HY, Johnston JC, Tang P, Colijn C, Otterstatter M, et al. Spatio-temporal analysis of tuberculous infection risk among clients of a homeless shelter during an outbreak. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. sept 2015;19(9):1033-8, i-iii.

446. Haddad MB, Wilson TW, Ijaz K, Marks SM, Moore M. Tuberculosis and homelessness in the United States, 1994-2003. JAMA. 8 juin 2005;293(22):2762-6.

447. Holmberg V, Soini H, Kivelä P, Ollgren J, Ristola M. Epidemiology and outcome of HIV patients in Finland co-infected with tuberculosis 1998-2015. BMC Infect Dis. 18 mars 2019;19(1):264.

448. McElroy PD, Southwick KL, Fortenberry ER, Levine EC, Diem LA, Woodley CL, et al. Outbreak of tuberculosis among homeless persons coinfected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 mai 2003;36(10):1305-12.

449. Pimpin L, Drumright LN, Kruijshaar ME, Abubakar I, Rice B, Delpech V, et al. Tuberculosis and HIV co-infection in European Union and European Economic Area countries. Eur Respir J. déc 2011;38(6):1382-92.

450. Ranzani OT, Carvalho CRR, Waldman EA, Rodrigues LC. The impact of being homeless on the unsuccessful outcome of treatment of pulmonary TB in São Paulo State, Brazil. BMC Med. 23 mars 2016;14:41.

451. Thanh DH, Sy DN, Linh ND, Hoan TM, Dien HT, Thuy TB, et al. HIV infection among tuberculosis patients in Vietnam: prevalence and impact on tuberculosis notification rates. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. août 2010;14(8):986-93.

452. Vieira AL, Oliveira O, Gomes M, Gaio R, Duarte R. Tuberculosis incidence rate among the homeless population: The impact of socio-demographic and health-related variables. Pulmonology. 2018;24(5):309-11.

453. Haddad MB, Mitruka K, Oeltmann JE, Johns EB, Navin TR. Characteristics of tuberculosis cases that started outbreaks in the United States, 2002-2011. Emerg Infect Dis. mars 2015;21(3):508-10.

454. Tan de Bibiana J, Rossi C, Rivest P, Zwerling A, Thibert L, McIntosh F, et al. Tuberculosis and homelessness in Montreal: a retrospective cohort study. BMC Public Health. 28 oct 2011;11:833.

455. Khan K, Rea E, McDermaid C, Stuart R, Chambers C, Wang J, et al. Active tuberculosis among homeless persons, Toronto, Ontario, Canada, 1998-2007. Emerg Infect Dis. mars 2011;17(3):357-65.

456. Li J, Driver CR, Munsiff SS, Fujiwara PI. Finding contacts of homeless tuberculosis patients in New York City. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. déc 2003;7(12 Suppl 3):S397-404.

457. 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. déc 2000;162(6):2033-8.

458. Yun LWH, Reves RR, Reichler MR, Bur S, Thompson V, Mangura B, et al. Outcomes of contact investigation among homeless persons with infectious tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. déc 2003;7(12 Suppl 3):S405-411.

459. Borgdorff MW, Veen J, Kalisvaart NA, Broekmans JF, Nagelkerke NJ. Defaulting from tuberculosis treatment in The Netherlands: rates, risk factors and trend in the period 1993-1997. Eur Respir J. août 2000;16(2):209-13.

460. Conwell DS, Mosher A, Khan A, Tapy J, Sandman L, Vernon A, et al. Factors associated with loss to follow-up in a large tuberculosis treatment trial (TBTC Study 22). Contemp Clin Trials. mai 2007;28(3):288-94.

461. Diel R, Niemann S. Outcome of tuberculosis treatment in Hamburg: a survey, 1997-2001. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. févr 2003;7(2):124-31.

462. Guerrero CSP, Oliveira TAC, Bernardi WOB, Ribeiro S, Stacciarini JM, Monroe AA, et al. Evidence of tuberculosis treatment outcomes among people experiencing homelessness: a scoping review. BMC Health Serv Res. 2 avr 2025;25(1):497.

463. Guthmann JP, Léon L, Antoine D, Lévy-Bruhl D. Tuberculosis treatment outcomes of notified cases: trends and determinants of potential unfavourable outcome, France, 2008 to 2014. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. janv 2020;25(4):1900191.

464. Hasker E, Khodjikhanov M, Usarova S, Asamidinov U, Yuldashova U, van der Werf MJ, et al. Default from tuberculosis treatment in Tashkent, Uzbekistan; who are these defaulters and why do they default? BMC Infect Dis. 22 juill 2008;8:97.

465. Jenkins HE, Ciobanu A, Plesca V, Crudu V, Galusca I, Soltan V, et al. Risk factors and timing of default from treatment for non-multidrug-resistant tuberculosis in Moldova. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. mars 2013;17(3):373-80.

466. Mitruka K, Winston CA, Navin TR. Predictors of failure in timely tuberculosis treatment completion, United States. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. août 2012;16(8):1075-82.

467. Pavinati G, Lima LV de, Teixeira CSS, Hino P, Bertolozzi MR, Nery JS, et al. Vulnerability to loss of follow-up and death due to tuberculosis among homeless individuals in Brazil: a retrospective cohort study. Cienc Saude Coletiva. juill 2024;29(7):e02742024.

468. Ryuk DK, Pelissari DM, Alves K, Oliveira PB, Castro MC, Cohen T, et al. Predictors of unsuccessful tuberculosis treatment outcomes in Brazil: an analysis of 259,484 patient records. BMC Infect Dis. 27 mai 2024;24(1):531.

469. Silva Rodrigues OA, Mogaji HO, Alves LC, Flores-Ortiz R, Cremonese C, Nery JS. Factors associated with unsuccessful tuberculosis treatment among homeless persons in Brazil: A retrospective cohort study from 2015 to 2020. PLoS Negl Trop Dis. oct 2023;17(10):e0011685.

470. Tangüis HG, Caylà JA, García de Olalla PG, Jansà JM, Brugal MT. Factors predicting non-completion of tuberculosis treatment among HIV-infected patients in Barcelona (1987-1996). Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. janv 2000;4(1):55-60.

471. Marks SM, Taylor Z, Burrows NR, Qayad MG, Miller B. Hospitalization of homeless persons with tuberculosis in the United States. Am J Public Health. mars 2000;90(3):435-8.

472. Lobato MN, Reves RR, Jasmer RM, Grabau JC, Bock NN, Shang N, et al. Adverse events and treatment completion for latent tuberculosis in jail inmates and homeless persons. Chest. avr 2005;127(4):1296-303.

473. Moro RN, Sterling TR, Saukkonen J, Vernon A, Horsburgh CR, Chaisson RE, et al. Factors associated with non-completion of follow-up: 33-month latent tuberculous infection treatment trial. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 1 mars 2017;21(3):286-96.

474. Sandgren A, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Stuurman A, Oordt-Speets A, van der Werf MJ. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: a systematic review. BMC Infect Dis. 17 mai 2016;16:204.

475. Sandul AL, Nwana N, Holcombe JM, Lobato MN, Marks S, Webb R, et al. High Rate of Treatment Completion in Program Settings With 12-Dose Weekly Isoniazid and Rifapentine for Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 oct 2017;65(7):1085-93.

476. Tulsky JP, Hahn JA, Long HL, Chambers DB, Robertson MJ, Chesney MA, et al. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. janv 2004;8(1):83-91.

477. Nwana N, Marks SM, Lan E, Chang AH, Holcombe M, Morris SB. Treatment of latent Mycobacterium tuberculosis infection with 12 once weekly directly-observed doses of isoniazid and rifapentine among persons experiencing homelessness. PloS One. 2019;14(3):e0213524.

478. Bogdanova E, Mariandyshev O, Hinderaker SG, Nikishova E, Kulizhskaya A, Sveshnikova O, et al. Mass screening for active case finding of pulmonary tuberculosis in the Russian Federation: how to save costs. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 1 juill 2019;23(7):830-7.

479. Bohlbro AS, Hvingelby VS, Rudolf F, Wejse C, Patsche CB. Active case-finding of tuberculosis in general populations and at-risk groups: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. oct 2021;58(4):2100090.

480. Curtis J. Impact of x-ray screening programmes for active tuberculosis in homeless populations: a systematic review of original studies. J Public Health. mars 2016;38(1):106-14.

481. Goetsch U, Bellinger OK, Buettel KL, Gottschalk R. Tuberculosis among drug users and homeless persons: impact of voluntary X-ray investigation on active case finding. Infection. août 2012;40(4):389-95.

482. Kamenska N, Nabirova D, Davtyan K, Davtyan H, Zachariah R, Aslanyan G. Strategies for active detection of tuberculosis in Ukraine: Comparative effectiveness amongst key populations (2014-2018). J Infect Dev Ctries. 31 juill 2019;13(7.1):89S-94S.

483. Paquette K, Cheng MP, Kadatz MJ, Cook VJ, Chen W, Johnston JC. Chest radiography for active tuberculosis case finding in the homeless: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. oct 2014;18(10):1231-6.

484. Story A, Aldridge RW, Abubakar I, Stagg HR, Lipman M, Watson JM, et al. Active case finding for pulmonary tuberculosis using mobile digital chest radiography: an observational study. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. nov 2012;16(11):1461-7.

485. Kong PM, Tapy J, Calixto P, Burman WJ, Reves RR, Yang Z, et al. Skin-test screening and tuberculosis transmission among the homeless. Emerg Infect Dis. nov 2002;8(11):1280-4.

486. Romaszko J, Siemaszko A, Bodzioch M, Buciński A, Doboszyńska A. Active Case Finding Among Homeless People as a Means of Reducing the Incidence of Pulmonary Tuberculosis in General Population. Adv Exp Med Biol. 2016;911:67-76.

487. Holzman SB, Perry A, Saleeb P, Pyan A, Keh C, Salcedo K, et al. Evaluation of the Latent Tuberculosis Care Cascade Among Public Health Clinics in the United States. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 14 nov 2022;75(10):1792-9.

488. Gray A, Surey J, Veitch M, Menezes D, Gibbons J, Leonard M, et al. Diagnosis and management of tuberculosis infection in inclusion health populations in London. BMC Infect Dis. 23 févr 2024;24(1):252.

489. Prieto García R, Millet JP, Palma D, Barbaglia Navarro MG, Gibert CR, Barcelona CAS Working Group. Latent Tuberculosis Infection in Users of Drug Dependence Care and Follow-up Centers in Barcelona in 2017-2021: A Cross-sectional Descriptive Study. Open Respir Arch. 2023;5(3):100257.

490. Linas BP, Wong AY, Freedberg KA, Horsburgh CR. Priorities for Screening and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:590-601.

491. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep. 14 févr 2020;69(1):1-11.

492. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. oct 1999;3(10):847-50.

493. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Am J Respir Crit Care Med. avr 2000;161(4 Pt 2):S221-247.

494. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol. déc 2015;46(6):1563-76.

495. Kim S, Thal R, Szkwarko D. Management of Latent Tuberculosis Infection. JAMA. 7 févr 2023;329(5):421-2.

496. Alvarez GG, Pease C, Menzies D. Chapter 6: Tuberculosis preventive treatment in adults. Can J Respir Crit Care Sleep Med [Internet]. 24 mars 2022 [cité 3 mai 2026];6(sup1):77-86. Disponible sur: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/24745332.2022.2039498

497. Menzies D, Dion MJ, Francis D, Parisien I, Rocher I, Mannix S, et al. In closely monitored patients, adherence in the first month predicts completion of therapy for latent tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. déc 2005;9(12):1343-8.

498. Churchyard GJ, Fielding KL, Lewis JJ, Coetzee L, Corbett EL, Godfrey-Faussett P, et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. N Engl J Med. 23 janv 2014;370(4):301-10.

499. Martin-Sanchez M, Brugueras S, de Andrés A, Simon P, Gorrindo P, Ros M, et al. Tuberculosis incidence among infected contacts detected through contact tracing of smear-positive patients. PloS One. 2019;14(4):e0215322.

500. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. N Engl J Med. 7 juill 2011;365(1):11-20.

501. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 15 août 2017;167(4):248-55.

502. Pitman R, Jarman B, Coker R. Tuberculosis transmission and the impact of intervention on the incidence of infection. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. juin 2002;6(6):485-91.

503. Cattamanchi A, Hopewell PC, Gonzalez LC, Osmond DH, Masae Kawamura L, Daley CL, et al. A 13-year molecular epidemiological analysis of tuberculosis in San Francisco. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. mars 2006;10(3):297-304.

504. Patel AR, Campbell JR, Sadatsafavi M, Marra F, Johnston JC, Smillie K, et al. Burden of non-adherence to latent tuberculosis infection drug therapy and the potential cost-effectiveness of adherence interventions in Canada: a simulation study. BMJ Open. 15 sept 2017;7(9):e015108.

505. Chien YC, Chang CH, Shu CC, Wang HC, Yu CJ. Adherence to tuberculosis infection treatment and its impact on prevention of tuberculosis reactivation: A retrospective cohort study from Taiwan. J Infect Public Health. nov 2025;18(11):102917.

506. International Union Against Tuberculosis Commitee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis : five years of follow-up in the IUAT trial. Bull World Health Organ. 1982;60:555-64.

507. Li J, Munsiff SS, Tarantino T, Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. avr 2010;14(4):e292-7.

508. Anibarro L, Casas S, Paz-Esquete J, Gonzalez L, Pena A, Guerra MR, et al. Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. juin 2010;14(6):701-7.

509. Pease C, Zwerling A, Mallick R, Patterson M, Demaio P, Finn S, et al. The latent tuberculosis infection cascade of care in Iqaluit, Nunavut, 2012-2016. BMC Infect Dis. 24 oct 2019;19(1):890.

510. Hirsch-Moverman Y, Bethel J, Colson PW, Franks J, El-Sadr W. Predictors of latent tuberculosis infection treatment completion in the United States: an inner city experience. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. sept 2010;14(9):1104-11.

511. LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. Am J Respir Crit Care Med. 15 août 2003;168(4):443-7.

512. Moro RN, Borisov AS, Saukkonen J, Khan A, Sterling TR, Villarino ME, et al. Factors Associated With Noncompletion of Latent Tuberculosis Infection Treatment: Experience From the

PREVENT TB Trial in the United States and Canada. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 juin 2016;62(11):1390-400.

513. Codecasa LR, Murgia N, Ferrarese M, Delmastro M, Repossi AC, Casali L, et al. Isoniazid preventive treatment: predictors of adverse events and treatment completion. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. juill 2013;17(7):903-8.

514. Machado A, Finkmoore B, Emodi K, Takenami I, Barbosa T, Tavares M, et al. Risk factors for failure to complete a course of latent tuberculosis infection treatment in Salvador, Brazil. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. juin 2009;13(6):719-25.

515. 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. 15 sept 2006;174(6):717-21.

516. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 p. 38. Disponible sur: https://www.who.int/publications/i/item/9789241548908

517. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. N Engl J Med. 2 août 2018;379(5):440-53.

518. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P, 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. 11 avr 2017;17(1):265.

519. Ronald LA, FitzGerald JM, Bartlett-Esquilant G, Schwartzman K, Benedetti A, Boivin JF, et al. Treatment with isoniazid or rifampin for latent tuberculosis infection: population-based study of hepatotoxicity, completion and costs. Eur Respir J. mars 2020;55(3):1902048.

520. Yoopetch P, Anothaisintawee T, Gunasekara ADM, Jittikoon J, Udomsinprasert W, Thavorncharoensap M, et al. Efficacy of anti-tuberculosis drugs for the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and network meta-analysis. Sci Rep. 27 sept 2023;13(1):16240.

521. Bishara H, Ore L, Vinitsky O, Bshara H, Armaly N, Weiler-Ravell D. Cost of nurse-managed latent tuberculous infection treatment among hard-to-reach immigrants in Israel. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. juill 2015;19(7):799-804.

522. de Aguiar RM, da Silva Vieira M a. M, de Almeida IN, de Paula Ramalho DM, Ruffino-Netto A, Carvalho ACC, et al. Factors associated with non-completion of latent tuberculosis infection treatment in Rio de Janeiro, Brazil: A non-matched case control study. Pulmonology. 2022;28(5):350-7.

523. 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 Off J Int Union Tuberc Lung Dis. avr 2014;18(4):421-7.

524. Fresard I, Bridevaux PO, Rochat T, Janssens JP. Adverse effects and adherence to treatment of rifampicin 4 months vs isoniazid 6 months for latent tuberculosis: a retrospective analysis. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13240.

525. 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 Off J Int Union Tuberc Lung Dis. mars 2013;17(3):326-32.

526. Rivest P, Street MC, Allard R. Completion rates of treatment for latent tuberculosis infection in Quebec, Canada from 2006 to 2010. Can J Public Health Rev Can Sante Publique. 14 mai 2013;104(3):e235-239.

527. Stennis NL, Burzynski JN, Herbert C, Nilsen D, Macaraig M. Treatment for Tuberculosis Infection With 3 Months of Isoniazid and Rifapentine in New York City Health Department Clinics. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 janv 2016;62(1):53-9.

528. 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 Off J Int Union Tuberc Lung Dis. mai 2010;14(5):551-9.

529. Horsburgh CR, Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch-Moverman Y, et al. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. Chest. févr 2010;137(2):401-9.

530. Asare-Baah M, Salmon-Trejo LAT, Venkatappa T, Garfein RS, Aiona K, Haas M, et al. Factors Associated With the Discontinuation of Two Short-Course Tuberculosis Preventive Therapies in Programmatic Settings in the United States. Open Forum Infect Dis. juin 2024;11(6):ofae313.

531. Gonzalez-Reyes R, Katz D, Lambert L, Sorri Y, Narita M, Horne DJ, et al. Interpreter usage and associations with latent tuberculosis infection treatment acceptance and completion in the USA among non-U.S.-born persons, 2012-2017. PloS One. 2024;19(4):e0298628.

532. Fry RS, Khoshnood K, Vdovichenko E, Granskaya J, Sazhin V, Shpakovskaya L, et al. Barriers to completion of tuberculosis treatment among prisoners and former prisoners in St. Petersburg, Russia. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. sept 2005;9(9):1027-33.

533. Hirsch-Moverman Y, Shrestha-Kuwahara R, Bethel J, Blumberg HM, Venkatappa TK, Horsburgh CR, et al. Latent tuberculous infection in the United States and Canada: who completes treatment and why? Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. janv 2015;19(1):31-8.

534. Parsyan AE, Saukkonen J, Barry MA, Sharnprapai S, Horsburgh CR. Predictors of failure to complete treatment for latent tuberculosis infection. J Infect. mars 2007;54(3):262-6.

535. Séraphin MN, Hsu H, Chapman HJ, de Andrade Bezerra JL, Johnston L, Yang Y, et al. Timing of treatment interruption among latently infected tuberculosis cases treated with a nine-month course of daily isoniazid: findings from a time to event analysis. BMC Public Health. 3 sept 2019;19(1):1214.

536. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 16 avr 2008;(2):CD000011.

537. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 4 août 2005;353(5):487-97.

538. Rubinowicz A, Bartlett G, MacGibbon B, Greenaway C, Ronald L, Munoz M, et al. Evaluating the role of primary care physicians in the treatment of latent tuberculosis: a population study. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. déc 2014;18(12):1449-54.

539. Gullón-Blanco JA, Rodrigo-Sanz T, Álvarez-Navascues F, Tabernero-Huguet E, Sabría-Mestres J, García-García JM. Completion of treatment for latent TB infection in a low prevalence setting. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 1 avr 2021;25(4):321-3.

540. Sullivan K, Pease C, Zwerling A, Mallick R, Van Dyk D, Mulpuru S, et al. Seven-year retrospective study understanding the latent TB infection treatment cascade of care among adults in a low incidence country. BMC Public Health. 21 mai 2021;21(1):964.

541. Stuurman AL, Vonk Noordegraaf-Schouten M, van Kessel F, Oordt-Speets AM, Sandgren A, van der Werf MJ. Interventions for improving adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review. BMC Infect Dis. 8 juin 2016;16:257.

542. Melnychuk L, Perlman-Arrow S, Lisboa Bastos M, Menzies D. A Systematic Review and Meta-Analysis of Tuberculous Preventative Therapy Adverse Events. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 26 juill 2023;77(2):287-94.

543. Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. nov 2010;14(11):1374-81.

544. Chung SJ, Lee H, Koo GW, Min JH, Yeo Y, Park DW, et al. Adherence to nine-month isoniazid for latent tuberculosis infection in healthcare workers: a prospective study in a tertiary hospital. Sci Rep. 15 avr 2020;10(1):6462.

545. Smith BM, Schwartzman K, Bartlett G, Menzies D. Adverse events associated with treatment of latent tuberculosis in the general population. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 22 févr 2011;183(3):E173-9.

546. Campbell JR, Trajman A, Cook VJ, Johnston JC, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Adverse events in adults with latent tuberculosis infection receiving daily rifampicin or isoniazid: post-hoc safety analysis of two randomised controlled trials. Lancet Infect Dis. mars 2020;20(3):318-29.

547. Bliven-Sizemore EE, Sterling TR, Shang N, Benator D, Schwartzman K, Reves R, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid is less hepatotoxic than nine months of daily isoniazid for LTBI. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. sept 2015;19(9):1039-44, i-v.

548. Ngongondo M, Miyahara S, Hughes MD, Sun X, Bisson GP, Gupta A, et al. Hepatotoxicity During Isoniazid Preventive Therapy and Antiretroviral Therapy in People Living With HIV With Severe Immunosuppression: A Secondary Analysis of a Multi-Country Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 1 mai 2018;78(1):54-61.

549. Pettit AC, Bethel J, Hirsch-Moverman Y, Colson PW, Sterling TR, Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Female sex and discontinuation of isoniazid due to adverse effects during the treatment of latent tuberculosis. J Infect. nov 2013;67(5):424-32.

550. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 oct 2016;63(7):e147-95.

551. Oh SH, Lee J, Jo J, Kwon JW. Adverse events of tuberculosis preventive therapy among individuals with latent tuberculosis infection: A nationwide cohort study in South Korea. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 25 avr 2025;107914.

552. Jit M, Stagg HR, Aldridge RW, White PJ, Abubakar I, Find and Treat Evaluation Team. Dedicated outreach service for hard to reach patients with tuberculosis in London: observational study and economic evaluation. BMJ. 14 sept 2011;343:d5376.

553. de Vries SG, Cremers AL, Heuvelings CC, Greve PF, Visser BJ, Bélard S, et al. Barriers and facilitators to the uptake of tuberculosis diagnostic and treatment services by hard-to-reach populations in countries of low and medium tuberculosis incidence: a systematic review of qualitative literature. Lancet Infect Dis. mai 2017;17(5):e128-43.

554. Nyamathi AM, Christiani A, Nahid P, Gregerson P, Leake B. A randomized controlled trial of two treatment programs for homeless adults with latent tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. juill 2006;10(7):775-82.

555. Nyamathi A, Salem BE, Shin SS, Jones AA, Garfin DR, Yadav K, et al. Effect of a Nurse-Led Community Health Worker Intervention on Latent Tuberculosis Medication Completion Among Homeless Adults. Nurs Res. 1 déc 2021;70(6):433-42.

556. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Pediatric TBCSC. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Lancet. 21 mars 2020;395(10228):973-84.

557. Matteelli A, Lovatti S, Sforza A, Rossi L. Programmatic management of tuberculosis preventive therapy: Past, present, future. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. mai 2023;130 Suppl 1:S43-6.

558. Gray AT, Surey J, Esmail H, Story A, Harris M. « It's too hard » - the management of latent TB in under-served populations in the UK: a qualitative study. BMC Health Serv Res. 1 déc 2022;22(1):1464.

559. Burman M, Zenner D, Copas AJ, Goscé L, Haghparast-Bidgoli H, White PJ, et al. The treatment of latent tuberculosis infection in migrants in primary care versus secondary care. Eur Respir J. 22 août 2024;2301733.

560. Li Y, Marks SM, Beeler Asay GR, Winston CA, Pepin D, McClure S, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Expanded Targeted Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection Among the Medicare Population in 2022. Ann Intern Med. 7 févr 2025;

561. Auguste PE, Mistry H, McCarthy ND, Sutcliffe PA, Clarke AE. Cost-effectiveness of testing for latent tuberculosis infection in people with HIV. AIDS. 1 janv 2022;36(1):1-9.

562. Auguste P, Madan J, Tsertsvadze A, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Identifying latent tuberculosis in high-risk populations: systematic review and meta-analysis of test accuracy. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 1 nov 2019;23(11):1178-90.

563. Uppal A, Rahman S, Campbell JR, Oxlade O, Menzies D. Economic and modeling evidence for tuberculosis preventive therapy among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. sept 2021;18(9):e1003712.

564. Baggaley RF, Vegvari C, Dimala CA, Lipman M, Miller RF, Brown J, et al. Health economic analyses of latent tuberculosis infection screening and preventive treatment among people living with HIV in lower tuberculosis incidence settings: a systematic review. Wellcome Open Res. 2021;6:51.

565. Fekadu G, Yao J, You JHS. Cost effectiveness analysis of single and sequential testing strategies for tuberculosis infection in adults living with HIV in the United States. Sci Rep. 1 nov 2022;12(1):18349.

566. Coppeta L, Somma G, Baldi S, Tursi E, D'Alessandro I, Torrente A, et al. Cost-Effectiveness of Annual Screening for Tuberculosis among Italian Healthcare Workers: A Retrospective Study. Int J Env Res Public Health. 5 mars 2020;17(5).

567. Yasaratna NR, Weerasinghe MC. Cost-Effectiveness Analysis of a Latent Tuberculosis Screening Program Among Healthcare Personnel. Inq J Med Care Organ Provis Financ. 2025;62:469580251319931.

## Annexe 1 : composition du groupe de travail

Marine BENZAKKI, CLAT Alsace

Clémence BEAURUELLE, Société Française de Microbiologie

Charlotte BALAVOINE, société française de pneumologie de langue française

Emmanuelle CAMBAU, CNR

Guislaine CARCELAIN, immunologiste

Frédérique CLAUDOT, vice-présidente HCSP

Hélène CLEAU, HCSP, CS3SP

Christophe DELACOURT, pédiatre Necker

Alban DHANANI, ANSM

Philippe FRAISSE, HCSP, CS3SP, pilote du GT

Jean François GEHANNO, professeur de médecine du travail

Maxime GIGNON, HCSP CS3SP

Loïc KASSEGNE, coordonnateur du Réseau national des CLAT, copilote du GT

Yousra KHERABI, SPILF

Odile KREMP, HCSP, Csejap

Jean-Paul GUTHMANN, Agence santé publique France

Christian LIENHARDT, HCSP, CsMIME

Nadia SAIDANI, HCSP, CsMIME

Yacine TANDJAOUI LAMBIOTTE, pneumologue – infectiologue, CHU St-Denis

Renaud VERDON, infectiologue, CHU de Caen

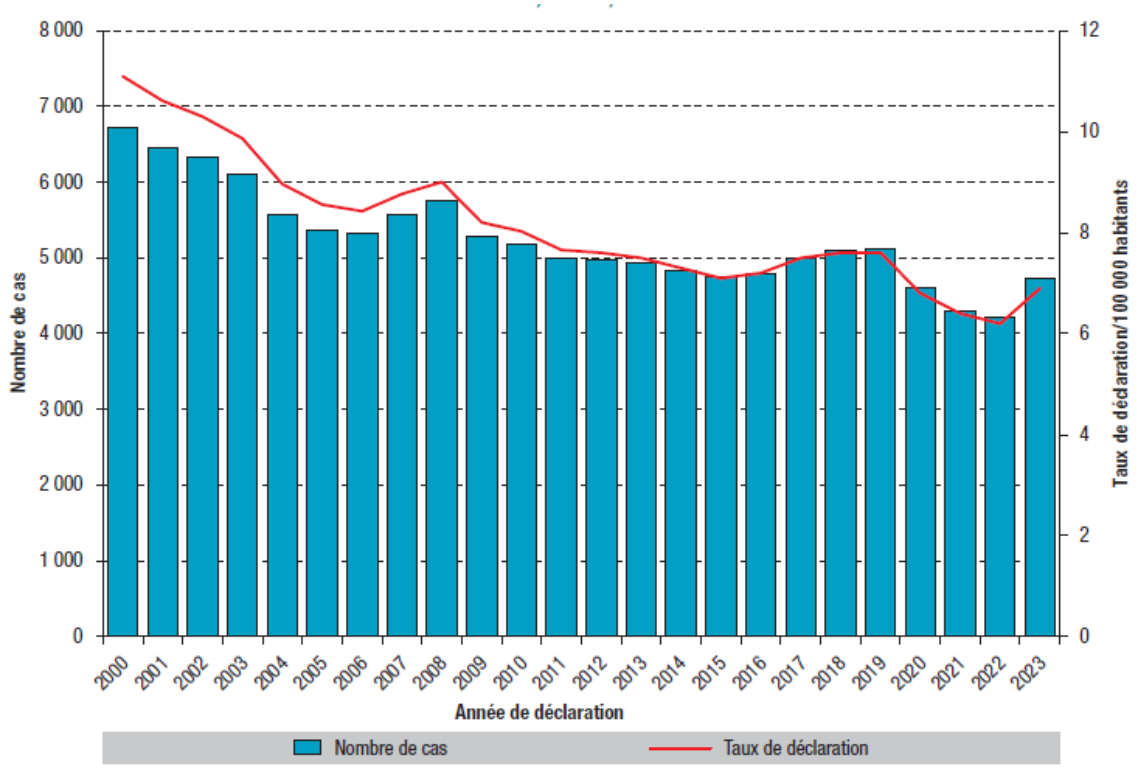
Nicolas VEZIRIS, CNR

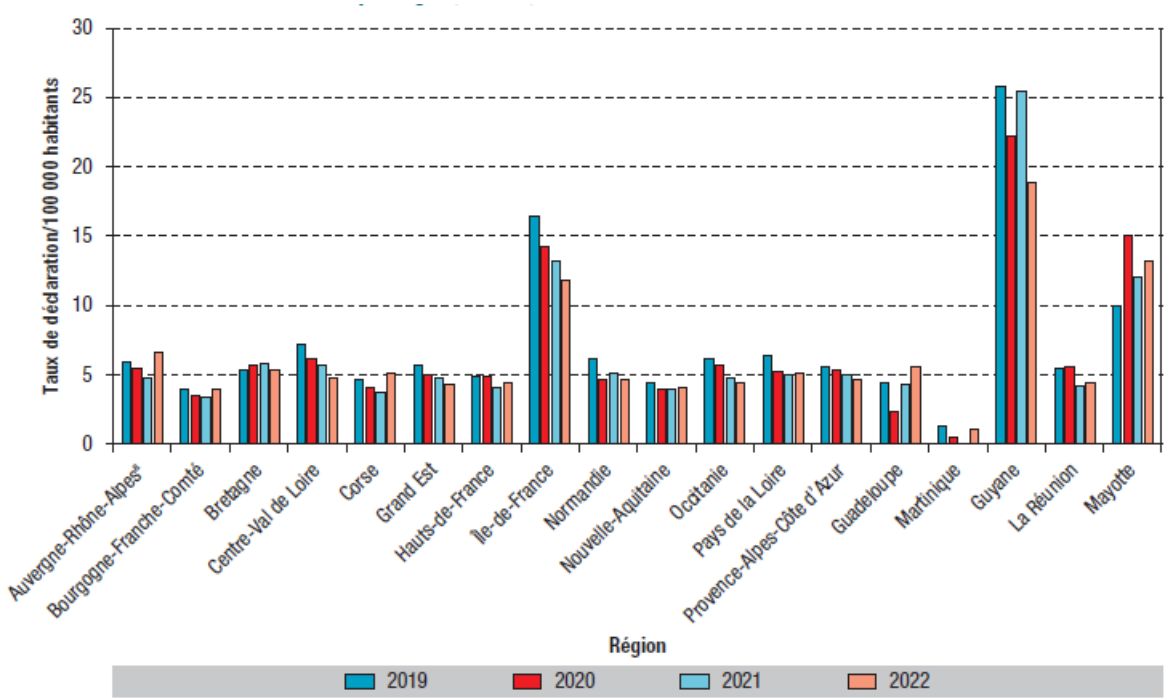
Nicolas VIGNIER, Cs MIME

Sylvie FLOREANI, coordinatrice scientifique, SG-HCSP

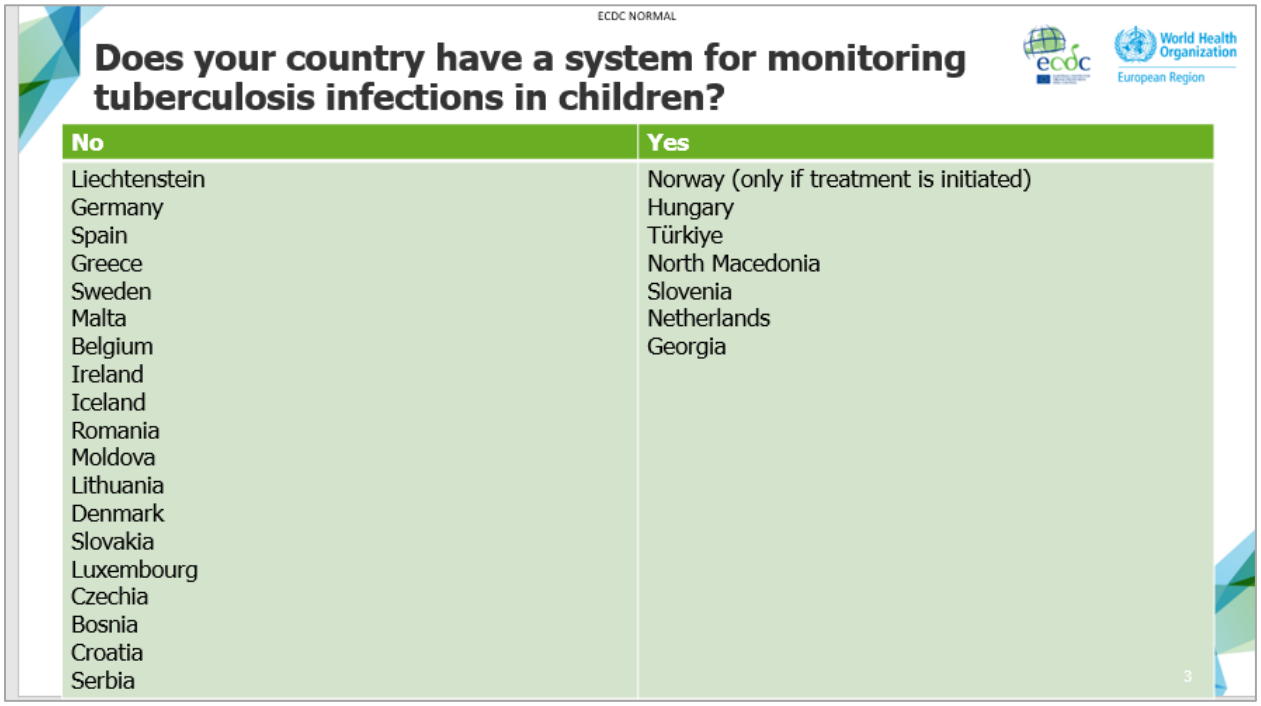
## Annexe 2 : chapitre épidémiologie (chapitre 4)

Annexe 2.1. : Nombre de cas et taux de déclaration de tuberculose maladie en France (2000-2023) et taux par région (2019-2022),. Source : SpF.



Annexe 2.2. : Résultat de l'enquête réalisée sur les systèmes de surveillance des ITL dans les pays européens, La Haye, 13-15 mai 2024



ECDC NORMAL

## Does your country have a system for monitoring tuberculosis infections in children?

| No | Yes |
|---|---|
| Liechtenstein | Norway (only if treatment is initiated) |
| Germany | Hungary |
| Spain | Türkiye |
| Greece | North Macedonia |
| Sweden | Slovenia |
| Malta | Netherlands |
| Belgium | Georgia |
| Ireland | |
| Iceland | |
| Romania | |
| Moldova | |
| Lithuania | |
| Denmark | |
| Slovakia | |
| Luxembourg | |
| Czechia | |
| Bosnia | |
| Croatia | |
| Serbia | |

Annexe 2.3. : Fiche de déclaration commune de la tuberculose maladie et des ITL (en rouge, quelques éléments importants soulignés par SpFrance)

## Fiche de déclaration initiale de la tuberculose

Maladie à déclaration obligatoire

cerfa N°13351*03

TUBERCULOSE

**Important :** cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. **Vous devez la signaler immédiatement via e-DO ou par tout autre moyen à l'ARS de votre région.**

**Critères de notification :** *cochez une des cases*

☐ **Tuberculose maladie**

Cas confirmé : Maladie soit 1) avec une culture positive à une mycobactérie du complexe tuberculosis, soit 2) avec une microscopie positive pour les bacilles acido-alcoolo résistants ET la détection d'acide nucléique du complexe Mycobacterium tuberculosis.

Cas probable : 1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et 2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

☐ **Infection tuberculeuse latente chez un enfant/jeune de moins de 18 ans :**

Absence de signes cliniques ou paracliniques de tuberculose

ET

IDR à 5U positive (induration >15 mm si BCG ou >10 mm sans BCG ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans)

ou

Résultat positif du test de détection de la production d'interféron gamma (Test IGRA)

| **Médecin ou biologiste déclarant (tampon)** | *Si notification par un biologiste* |
|---|---|
| Nom/Prénom : | |
| Téléphone : | |
| Télécopie: | Nom/prénom du médecin prescripteur : |
| Courriel : | Courriel : |
| Lieu d'exercice : | |
| Fonction : | Lieu d'exercice : |
| Cadre d'exercice : | Fonction : |
| Service (si hôpital): | Cadre d'exercice : |
| Nom/prénom du médecin référent du patient : | Service (si hôpital): |
| Lieu d'exercice : | |
| Service : | |
| **Signature/tampon:** | |

Initiale du Nom : |__| Prénom : .....

Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance (JJ/MM/AAAA) : /____/____/_____/

Date de la notification (JJ/MM/AAAA): /____/____/_____/

Code postal du domicile du patient : /__/__/__/__/__/ Si inconnu : département : .....

Nationalité : ..... Pays de naissance : .....

Si né(e) à l'étranger, année d'arrivée en France (AAAA): /__/__/__/__/

Si enfant/jeune de moins de 18 ans :

Pays de naissance Du père..... De la mère .....

Antécédent familial (parents, fratrie) de tuberculose maladie : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu

Profession de caractère sanitaire ou social : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu

Si oui, préciser : ☐ Etablissement de santé ☐ En contacts avec enfants de < 15 ans (crèche, maternelle…) ☐ Autres

Résidence en collectivité : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu

Si oui, laquelle : ☐ Etablissement d'hébergement pour personnes âgées ☐ Etablissement pénitentiaire

☐ Centre d'hébergement collectif (foyer social, de travailleur...) ☐ Autre, préciser .....

Sans domicile fixe : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu

Contexte du diagnostic ☐ Recours spontané au système de soins ☐ Enquête autour d'un cas ☐ Dépistage (ciblé)

☐ Autre, précisez :.....

**Date de mise en route du traitement** (JJ/MM/AAAA): /____/____/_____/ à remplir également pour ITL

Si traitement non démarré au moment de la déclaration : Date de diagnostic ou de décès (JJ/MM/AAAA) /____/____/_____/

Diagnostic post mortem ☐ Oui ☐ Non

Refus de traitement ☐ Oui ☐ Non

Autre ☐ Oui ☐ Non Si oui, préciser :.....

**Antécédents**

Antécédents de tuberculose maladie traitée par antituberculeux : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu

Si oui, année du dernier traitement (AAAA): /_____/

**Si enfant/jeune de moins de 18 ans:**

Vaccination BCG ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu

Année de la dernière vaccination (AAAA) : /_____/

Présence d'une cicatrice vaccinale : ☐ Oui ☐ Non

En cas d'infection tuberculeuse latente : Résultat de l'IDR : ☐ Positif ☐ Négatif ☐ Non fait (voir ci-dessus pour la définition d'une IDR positive)

Résultat du test IGRA : ☐ Positif ☐ Négatif ☐ Non fait

Annexe 2.4. : Grilles de recueil d'informations sur le dépistage au cours des enquêtes autour d'un cas (A) et sur le dépistages ciblés (B) (extraits), RAAP

A. Enquêtes autour d'un cas

| Milieu du contact | Nombre de sujets contacts à dépister | Nombre de sujets contacts dépistés | Nombre de TM diagnostiquées | Nombre d'ITL récentes diagnostiquées | Nombre d'ITL récentes mises sous traitement |
|---|---|---|---|---|---|
| **Sous le même toit** | | | | | |
| *<5 ans* | | | | | |
| *5-14 ans* | | | | | |
| *15-18 ans* | | | | | |
| *>18 ans* | | | | | |
| **familial et amical (en dehors du foyer)** | | | | | |
| *<5 ans* | | | | | |
| *5-14 ans* | | | | | |
| *15-18 ans* | | | | | |
| *>18 ans* | | | | | |
| **crèche** | | | | | |
| *<5 ans* | | | | | |
| *>18 ans* | | | | | |
| **scolaire (maternelle, primaire et secondaire) : enfants et professionnels** | | | | | |
| *<5 ans* | | | | | |
| *5-14 ans* | | | | | |
| *15-18 ans* | | | | | |
| *>18 ans* | | | | | |

B. Dépistages ciblés

| | | | |
|---|---|---|---|
| **6.1** | Nombre de personnes dépistées dans le cadre d'actions hors les murs | | |
| **6.2** | Nombre de personnes dépistées dans les locaux du CLAT | | |
| | **Age** | **<18 ans** | **18 – 39 ans** |
| **6.3** | **dont Mineurs Non Accompagnés (MNA)** | | |
| 6.3.1 | Nombre de personnes dépistées à la recherche d'une TM | | |
| 6.3.2 | Nombre de TM diagnostiquées | | |
| 6.3.3 | Nombre de personnes dépistées par le CLAT à la recherche d'une ITL | | |
| 6.3.4 | Nombre d'ITL récentes diagnostiquées | | |
| | *dont nombre ce des ITL mises sous traitement* | | |
| **6.4** | **dont étudiants étrangers** | | |
| 6.4.1 | Nombre de personnes dépistées à la recherche d'une TM | | |
| 6.4.2 | Nombre de TM diagnostiquées | | |
| 6.4.3 | Nombre de personnes dépistées par le CLAT à la recherche d'une ITL | | |
| 6.4.4 | Nombre d'ITL récentes diagnostiquées | | |
| | *dont nombre de ces ITL mises sous traitement* | | |
| **6.5** | **dont demandeurs d'asile et migrants arrivés sur le sol français il y a moins de 2 ans** *(hors MNA et étudiants étrangers =>* | | |
| | *CADA, HUDA, CPH, campements de fortune, bidonville, retenus CRA etc.)* | | |
| 6.5.1 | Nombre de personnes dépistées à la recherche d'une TM | | |
| 6.5.2 | Nombre de TM diagnostiquées | | |
| 6.5.3 | Nombre de personnes dépistées par le CLAT à la recherche d'une ITL | | |
| 6.5.4 | Nombre d'ITL récentes diagnostiquées | | |
| | *dont nombre de ces ITL mises sous traitement* | | |

Annexe 2.5. : Caractéristiques des cas d'ITL notifiés, France, 2003- 2023 (source : DO, traitement SpFrance)

| | ITL < 15 ans | | | | ITL <18 ans | Total ITL | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2003-2008 (N=2834) | 2009-2014 (N=4495) | 2015-2020 (N=5017) | Total 2003-2020 (N=12 346) | 2021-2023 (N=7339) | 2003-2023 (N=19685) | 2003-20 (<15 ans) vs 2021-23 (<18 ans) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Sexe | | | | | | | |
| Garçons | 1516 (53,6%) | 2296 (51,3%) | 2647 (53,3%) | 6459 (52,6%) | 5778 (78,7%) | 12237 (62,9%) | <0,01 |
| Filles | 1311 (46,4%) | 2178 (48,7%) | 2315 (46,7%) | 5804 (47,4%) | 1561 (21,3%) | 7365 (37,1%) | |
| Total* | 2827 | 4474 | 4962 | 12263 | 7339 | 19602 | |
| Sexe ratio G/F | 1,2 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 3,7 | 1,7 | |
| Âge | | | | | | | |
| Médiane | 8 | 7 | 8 | 8 | 16 | 11 | <0,01 |
| Moyenne (DS) | 7,8 (4,1) | 7,0 (4,5) | 7,4 (4,5) | 7,3 (4,4) | 14,0 (4,1) | 9,8 (5,3) | |
| Région de déclaration | | | | | | | |
| France hexagonale | 2781 | 4244 | 4781 | 11 806 | 7225 | 19 031 | <0,01 |
| DOM | 53 | 251 | 236 | 540 | 112 | 652 | |
| France* | 2834 | 4495 | 5017 | 12 346 | 7337 | 19 683 | |
| Auvergne-Rhone Alpes | 245 (8,6%) | 355 (7,9%) | 392 (7,8%) | 992 (8,0%) | 903 (12,3%) | 1895 (9,6%) | |
| Bourgogne-Franche-Com | 120 (4,2%) | 250 (5,6%) | 150 (3,0%) | 520 (4,2%) | 357 (4,9%) | 877 (4,5%) | |
| Bretagne | 74 (2,6%) | 138 (3,1%) | 172 (3,4%) | 384 (3,1%) | 387 (5,3%) | 771 (3,9%) | |
| Centre Val de Loire | 110 (3,9%) | 223 (5,0%) | 222 (4,4%) | 555 (4,5%) | 444 (6,1%) | 999 (5,1%) | |
| Corse | 1 (0,0%) | 3 (0,1%) | 8 (0,2%) | 12 (0,1%) | 0 (%) | 12 (0,1%) | |
| Grand Est | 223 (7,9%) | 286 (6,4%) | 322 (6,4%) | 831 (6,7%) | 442 (6,0%) | 1273 (6,5%) | |
| Guadeloupe | 2 (0,1%) | 50 (1,1%) | 9 (0,2%) | 61 (0,5%) | 2 (0,0%) | 63 (0,3%) | |
| Guyane | 33 (1,2%) | 117 (2,6%) | 144 (2,9%) | 294 (2,4%) | 47 (0,6%) | 341 (1,7%) | |
| Hauts-de-France | 44 (1,6%) | 164 (3,6%) | 288 (5,7%) | 496 (4,0%) | 278 (3,8%) | 774 (3,9%) | |
| Île-de-France | 1234 (43,5%) | 1715 (38,2%) | 1844 (36,8%) | 4793 (38,8%) | 1409 (19,2%) | 6202 (31,5%) | |
| La Reunion | 18 (0,6%) | 78 (1,7%) | 47 (0,9%) | 143 (1,2%) | 19 (0,3%) | 162 (0,8%) | |
| Martinique | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (0,0%) | 1 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (0,0%) | |
| Mayotte | 0 (0,0%) | 6 (0,1%) | 35 (0,7%) | 41 (0,3%) | 44 (0,6%) | 85 (0,4%) | |
| Normandie | 70 (2,5%) | 218 (4,8%) | 221 (4,4%) | 509 (4,1%) | 400 (5,5%) | 909 (4,6%) | |
| Nouvelle Aquitaine | 42 (1,5%) | 160 (3,6%) | 239 (4,8%) | 441 (3,6%) | 832 (11,3%) | 1273 (6,5%) | |
| Occitanie | 112 (4,0%) | 259 (5,8%) | 371 (7,4%) | 742 (6,0%) | 684 (9,3%) | 1426 (7,2%) | |
| Provence Alpes Côte d'Azur | 440 (15,5%) | 221 (4,9%) | 281 (5,6%) | 942 (7,6%) | 743 (10,1%) | 1685 (8,6%) | |
| Pays de la Loire | 66 (2,3%) | 252 (5,6%) | 271 (5,4%) | 589 (4,8%) | 346 (4,7%) | 935 (4,8%) | |
| Naissance hors France du cas | | | | | | | |
| Oui | 984 (35,9%) | 1496 (35,2%) | 2077 (43,7%) | 4557 (38,8%) | 5927 (86,6%) | 10484 (56,4%) | <0,01 |
| Non | 1758 (64,1%) | 2758 (64,8%) | 2670 (56,3%) | 7186 (61,2%) | 915 (13,4%) | 8101 (43,6%) | |
| Total* | 2742 | 4254 | 4747 | 11 743 | 6842 | 18 585 | |
| Naissance hors France du cas ou parents | | | | | | | |
| Oui | 1182 (41,7%) | 2906 (64,6%) | 3510 (70%) | 7598 (61,5%) | 6523 (88,9%) | 14 121 (71,7%) | <0,01 |
| Non | 1652 (58,3%) | 1589 (35,3%) | 1507 (30%) | 4748 (38,5%) | 816 (11,1%) | 5564 (28,3%) | |
| Total* | 2834 | 4495 | 5017 | 12 346 | 7339 | 19 685 | |
| Résidence en collectivité | | | | | | | |
| Oui | 278 (11,1%) | 421 (19,0%) | 790 (62,6%) | 1489 (14,0%) | 4372 (62,0%) | 5861 (33,0%) | <0,01 |
| Non | 2365 (88,9%) | 3362 (81,0%) | 3362 (37,4%) | 9089 (86,0%) | 2614 (38,0%) | 11703 (67,0%) | |
| Total* | 2643 | 3783 | 4152 | 10 578 | 6986 | 17 564 | |
| Contexte du diagnostic | | | | | | | |
| Enquête autour d'un cas | 331 (62,3%) | 2581 (66,3%) | 2807 (63,1%) | 5719 (64,5%) | 1326 (19,7%) | 7045 (45,1%) | <0,01 |
| Dépistage ciblé | 124 (23,4%) | 818 (21,0%) | 1103 (24,8%) | 2045 (23,1%) | 5014 (74,4%) | 7059 (45,2%) | |
| Recours spontané au système de soins | 32 (6,0%) | 191 (4,9%) | 202 (4,5%) | 425 (4,8%) | 62 (0,9%) | 487 (3,1%) | |
| Autre | 44 (8,3%) | 303 (7,8%) | 333 (7,5%) | 680 (7,7%) | 337 (5,0%) | 1017 (6,5%) | |
| Total* | 531 | 3893 | 4445 | 8869 | 6739 | 15608 | |
| Vaccination BCG ** | | | | | | | |
| Oui | 1993 (86,6%) | 2323 (74,6%) | 2340 (64,4%) | 6656 (73,7%) | 702 (46,6%) | 7358 (69,8%) | <0,01 |
| Non | 308 (13,4%) | 790 (25,4%) | 1280 (35,4%) | 2378 (26,3%) | 805 (53,4%) | 3183 (30,2%) | |
| Total* | 2301 | 3113 | 3620 | 9034 | 1507 | 10 541 | |
| Date de début de traitement indiquée*** | | | | | | | |
| Oui | | | | 5662 (97%) | 5615 (75%) | 11277 (85%) | <0,01 |
| Non | | | | 150 (3%) | 1816 (25%) | 1966 (15%) | |
| Total | | | | 5812 | 7431 | 13 243 | |

* Un total différent de N s'explique par des valeurs manquantes pour cette variable; ** chez les personnes ayant une indication vaccinale; données sur les deix dernières années: 2014-2020, 2021-2023

Annexe 2.6. : Résultat du dépistage effectué par les CLAT lors des enquêtes autour d'un cas (A) et des dépistages ciblés (B) chez les enfants-adolescents de moins de 18 ans, France, 2022-2023 (source : RAAP, traitement SpFrance)

A. Enquêtes autour d'un cas

| | 2022 | | 2023 | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % |
| **Personnes à dépister** | | | | | | |
| <5 ans | 2332 | | 4391 | | 6723 | |
| 5-14 ans | 3941 | | 4902 | | 8843 | |
| 15-17 ans | 3702 | | 4493 | | 8195 | |
| ***Total dont*** | ***9975*** | | ***13 786*** | | ***23 761*** | |
| Sous le même toit | 2114 | 21,2% | 2716 | 19,7% | 4 830 | 20,3% |
| Familial et amical (hors foyer) | 2026 | 20,3% | 3328 | 24,1% | 5 354 | 22,5% |
| Scolaire (crèche, maternelle, primaire, secondaire) | 4069 | 40,8% | 5523 | 40,1% | 9 592 | 40,4% |
| Hébérgement collectif pour précaires et migrants | 991 | 9,9% | 1256 | 9,1% | 2 247 | 9,5% |
| Autres | 775 | 7,8% | 963 | 7,0% | 1 738 | 7,3% |
| **Personnes dépistées** | | | | | | |
| <5 ans | 1875 | 80% | 3359 | 76% | 5234 | 78% |
| 5-14 ans | 3216 | 82% | 3960 | 81% | 7176 | 81% |
| 15-17 ans | 2712 | 73% | 3364 | 75% | 6076 | 74% |
| ***Total dont*** | ***7803*** | ***78%*** | ***10 683*** | ***77%*** | ***18486*** | ***78%*** |
| Sous le même toit | 1739 | 82% | 2337 | 86% | 4076 | 84% |
| Familial et amical (hors foyer) | 1455 | 72% | 2062 | 62% | 3517 | 66% |
| Scolaire (crèche, maternelle, primaire, secondaire) | 3293 | 81% | 4452 | 81% | 7745 | 81% |
| Hébérgement collectif pour précaires et migrants | 842 | 85% | 1108 | 88% | 1950 | 87% |
| Autres | 474 | 61% | 724 | 75% | 1198 | 69% |
| **ITL diagnostiquées** | | | | | | |
| <5 ans | 120 | 6% | 236 | 7% | 356 | 7% |
| 5-14 ans | 241 | 7% | 346 | 9% | 587 | 8% |
| 15-17 ans | 268 | 10% | 349 | 10% | 617 | 10% |
| ***Total dont*** | ***629*** | ***8%*** | ***931*** | ***9%*** | ***1566*** | ***8%*** |
| Sous le même toit | 332 | 19% | 424 | 18% | 756 | 19% |
| Familial et amical (hors foyer) | 105 | 7% | 171 | 8% | 276 | 8% |
| Scolaire (crèche, maternelle, primaire, secondaire) | 78 | 2% | 119 | 3% | 197 | 3% |
| Hébérgement collectif pour précaires et migrants | 71 | 8% | 163 | 15% | 234 | 12% |
| Autres | 43 | 9% | 54 | 7% | 97 | 8% |
| **ITL dont le traitement a été débuté** | | | | | | |
| <5 ans | 112 | 93% | 196 | 83% | 308 | 87% |
| 5-14 ans | 234 | 97% | 261 | 75% | 495 | 84% |
| 15-17 ans | 217 | 81% | 246 | 70% | 463 | 75% |
| ***Total dont*** | ***563*** | ***89%*** | ***703*** | ***76%*** | ***1268*** | ***81%*** |
| Sous le même toit | 316 | 95% | 310 | 73% | 626 | 83% |
| Familial et amical (hors foyer) | 85 | 81% | 129 | 75% | 214 | 78% |
| Scolaire (crèche, maternelle, primaire, secondaire) | 76 | 97% | 94 | 79% | 170 | 86% |
| Hébérgement collectif pour précaires et migrants | 54 | 76% | 131 | 80% | 185 | 79% |
| Autres | 34 | 79% | 39 | 72% | 73 | 75% |
| **Tuberculoses maladie diagnostiquées** | | | | | | |
| <5 ans | 46 | 2,5% | 84 | 2,5% | 130 | 2,5% |
| 5-14 ans | 36 | 1,0% | 54 | 1,3% | 90 | 1,3% |
| 15-17 ans | 27 | 1,0% | 50 | 1,5% | 77 | 1,3% |
| ***Total dont*** | ***109*** | ***1,4%*** | ***188*** | ***1,7%*** | ***297*** | ***1,6%*** |
| Sous le même toit | 67 | 3,9% | 127 | 5,4% | 194 | 4,8% |
| Familial et amical (hors foyer) | 24 | 1,6% | 29 | 1,4% | 53 | 1,5% |
| Scolaire (crèche, maternelle, primaire, secondaire) | 9 | 0,3% | 15 | 0,3% | 24 | 0,3% |
| Hébérgement collectif pour précaires et migrants | 8 | 1,0% | 13 | 1,2% | 21 | 1,1% |
| Autres | 1 | 0,2% | 4 | 0,6% | 5 | 0,4% |

## B. Dépistages ciblés

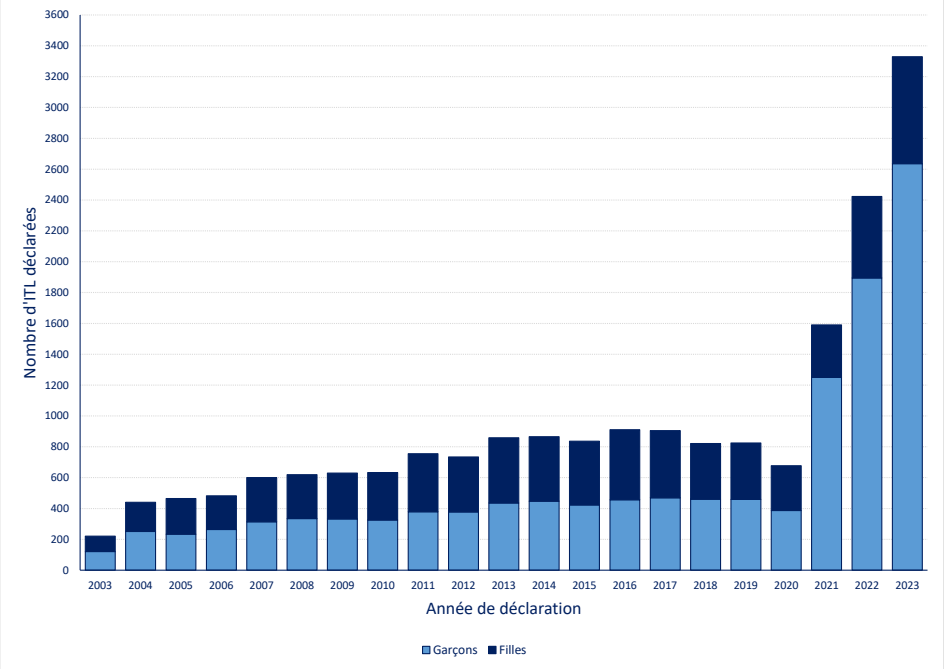
| | 2022 | | 2023 | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % |
| **Mineurs non accompagnés (MNA)** | | | | | | |
| Dépistés à la recherche d'une tuberculose | 9853 | | 12923 | | 22776 | |
| Tuberculoses diagnostiquées | 66 | 0,7% | 104 | 0,8% | 170 | 0,7% |
| Dépistés à la recherche d'une ITL | 9902 | | 11238 | | 21140 | |
| ITL diagnostiquées | 1771 | 17,9% | 2221 | 19,8% | 3992 | 18,9% |
| *dont mises sous traitement* | 1388 | 78,4% | 1776 | 80,0% | 3164 | 79,3% |
| **Demandeurs d'asile et migrants arrivés en France depuis moins de deux ans** | | | | | | |
| Dépistés à la recherche d'une tuberculose | 11392 | | 6662 | | 18054 | |
| Tuberculoses diagnostiquées | 37 | 0,3% | 25 | 0,4% | 62 | 0,3% |
| Dépistés à la recherche d'une ITL | 8005 | | 6141 | | 14146 | |
| ITL diagnostiquées | 416 | 5,2% | 318 | 5,2% | 734 | 5,2% |
| *dont mises sous traitement* | 290 | 69,7% | 218 | 68,6% | 508 | 69,2% |
| **Etudiants étrangers** | | | | | | |
| Dépistés à la recherche d'une tuberculose | 448 | | 275 | | 723 | |
| Tuberculoses diagnostiquées | 1 | 0,2% | 1 | 0,4% | 2 | 0,3% |
| Dépistés à la recherche d'une ITL | 47 | | 127 | | 174 | |
| ITL diagnostiquées | 5 | 10,6% | 14 | 11,0% | 19 | 10,9% |
| *dont mises sous traitement* | 4 | 80,0% | 12 | 85,7% | 16 | 84,2% |

Annexe 2.7. : Comparaison de certaines caractéristiques de la DO des ITL et des RAP

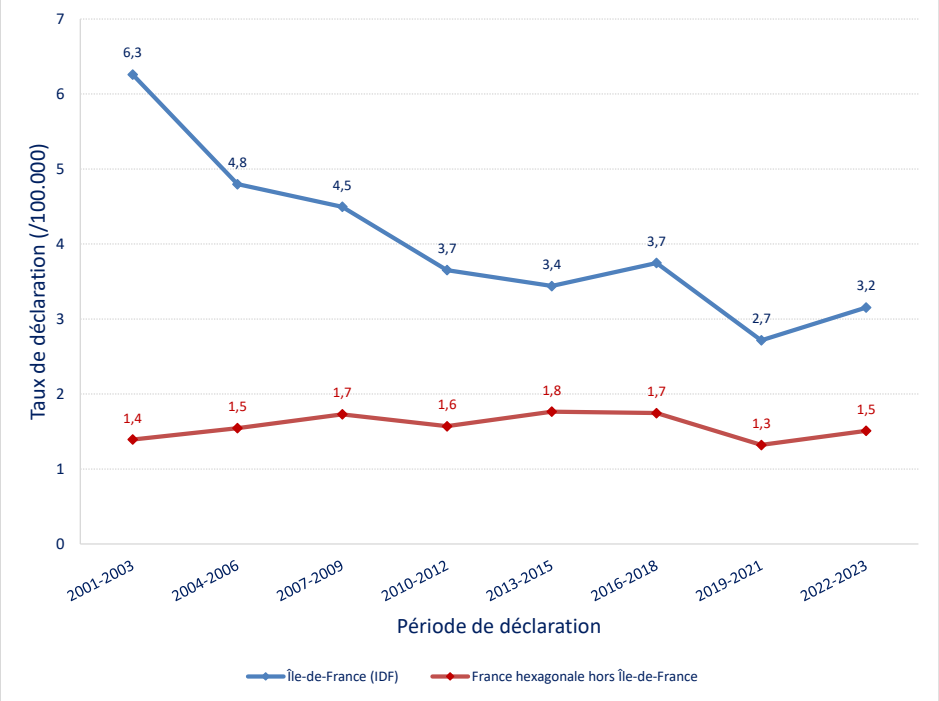
| | | DO des ITL | RAP |
|---|---|---|---|
| **Type de données** | Type de données recueillies | individuelles | agrégées |
| **Couverture** | Population cible des "enfants à dépister" | non disponible | disponible |
| **Rendement** | Permet de calculer le pourcentage d'ITL et de TM dépistées | non | oui |
| **Indicateur OMS** | Permet de calculer la couverture des contacts < 5 ans sous chimio-prophylaxie | non | l'approche par la couverture des ITL confirmées (selon protocole national) |
| **Traitement** | Informations sur les refus de chimio-prophylaxie | non | non |
| | Informations sur éventuel suivi radiologique si refus de chimio-prophylaxie | non | non |
| | Information sur nombre d'enfants mis sous chimioprophylaxie | oui | oui |
| | Information sur nombre d'enfants qui ont terminé la chimioprophylaxie | non | non |
| | Information sur nombre d'enfants ayant interrompu la chimioprophylaxie et raisons | non | non |
| | Information sur les causes d'interruption de la chimio-prophylaxie | non | non |
| **Gestion de la saisie** | Historique | 20 ans | 2 ans concernant les nouvelles données épidémiologiques |
| | Fréquence | Régulière, 5-10 minutes de saisie | une fois par an, 2-3 semaines de travail à plein temps |
| | Logiciel | e-DO, unique | supports de saisie multiples |
| | Standardisation | Saisie homogène | Saisie non standardisée et hétérogène |
| | Qualité des données | bonne | incertaine, à évaluer |
| | Complétude de saisie des variables | bonne | incertaine, à évaluer |
| | Représentativité nationale des données | incertaine | incertaine, à évaluer |
| **Type de données** | Diagnostic d'ITL confirmé avec certitude | oui (IDR ou IGRA) | oui, mais des ITL rejetées n'ont pas toujours eu deux temps d'exploration |
| | Information détaillée sur lieu de recueil (écoles, centre accueil migrants…) | non | oui |
| | Information détaillée sur lieu du contact (foyer, école, travail…) | non | oui |
| | Permet l'identification des mineurs étrangers non accompagnés (MNA) | non | oui |
| | Distinction entre différents catégories de migrants (refugiés, demandeurs d'asile…) | non | oui dans les dépistages ciblés |
| | Données par âge | Age en années | Trois catégories d'âge maximum |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Différencie les ITL (infectés) des « contages » (non infectés) chez les < 2 ans | confusion dans certains cas | en principe les "contages" ne sont pas inclus dans le RAP |

Annexe 2.8. Nombre de cas d'ITL notifiés chez les enfants de moins de 15 ans (moins de 18 ans après 2020) par sexe, France, 2003-2023 (source : DO, traitement SpFrance)




Taux de déclaration de tuberculose maladie chez les enfants de moins de 15 ans par période de trois ans et région de déclaration, 2001-2023 (sources: DO, Insee, traitement SpFrance)


Taux de déclaration (/100.000)
7
6
5
4
3
2
1
0
6,3
4,8
4,5
3,7
3,4
3,7
2,7
3,2
1,4
1,5
1,7
1,6
1,8
1,7
1,3
1,5
2001-2003
2004-2006
2007-2009
2010-2012
2013-2015
2016-2018
2019-2021
2022-2023
Période de déclaration
Île-de-France (IDF)
France hexagonale hors Île-de-France

## Annexe 3. Estimation des rendements des filières de dépistage ciblé par les CLAT en France (chapitre 8),

d'après les données des RAP (années 2022 et 2023) (voir pour la méthode de simulation l'annexe 5 « Les paramètres connus et utilisés pour les estimations de rendements » dans les annexes du chapitre 8).

| Type de sujets à dépister | Nombre de sujets à dépister /dépistés (%) | Nombre de sujets dépistés avec un résultat connu (n/%) | Nombre à inclure dans la cohorte pour éviter 1 cas de tuberculose | Parmi les positifs, nombre en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose | Estimation du nombre de tuberculoses évitées | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issue des sujets connus positifs (traités ou non) | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets connus négatifs | Estimation du nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière, issu des sujets inconnus |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sujets contact âgés d'au moins 18 ans en France | 76 741 | 51 184 (68 %) | 1 111 | 35,71 | 69,09 (0,9/1 000 sujets à dépister) | 118,77 (1,55/1 000 sujets à dépister) | 284,92 (3,71/1 000 sujets à dépister) | 222,49 (2,90/1 000 sujets à dépister) |
| Sujets contact âgés de moins de 18 ans en France | 23 761 | 18 486 (77,80 %) | 362,32 | 14,29 | 65,68 (2,76 cas/1 000 sujets à dépister) | 90,92 (3,83 cas/1 000 sujets à dépister) | 101,52 (4,27 cas/1 000 sujets à dépister) | 73,65 (3,10 cas/1 000 sujets à dépister) |
| Sujets contact âgés de moins de 5 ans en France | 6 723 | 5 234 (78 %) | 172,50 | 5,85 | 38,97 (5,80 cas/1 000 sujets à dépister) | 28,67 (4,26 cas/1 000 sujets à dépister) | 29,27 (4,35 cas/1 000 sujets à dépister) | 27,57 (4,10 cas/1 000 sujets à dépister) |
| Sujets mineurs non accompagnés en France | 34 152/27 776 (81,3 %) | 21 140 (76 %) | 551,91 | 46,08 | 61,88 (2,23 cas/1 000 sujets dépistés) | 89,34 (3,22 cas/1 000 sujets dépistés) | 125,72 (4,53 cas/1 000 sujets dépistés) | 89,20 (3,21 cas/1 000 sujets dépistés) |
| Personnes vivant avec le VIH (méta-analyse)* | 1 000 | 835,75 (84 %) | 192,38 | 14,71 | 5,20/1 000 sujets à dépister | 10,03 | 0,68 | 3,13 |
| Filière « modèle » de sujets contact de moins de 18 ans | 1 000 | 902,5 (90 %) | 175,44 | 14,29 | 5,70/1 000 sujets à dépister | 3,32 | 4,87 | 1,50 |

* Voir paragraphe 6.7.6 du présent rapport. Dans ces méta-analyses, les immunodépressions étaient variées, et ne reflétaient pas nécessairement les conditions des patients vus en consultations des CeGIDD en France.

## Annexe 4. Principales études de la cascade de dépistage, publiées depuis la recommandation de 2019 (chapitre 8).

Ces étapes sont matérialisées dans la ligne de tableau ci-dessous. Les étapes-clefs sont colorées en vert. Aucune publication ne détaille la totalité des étapes de la cascade de la filière. Ces lacunes compliquent l'évaluation des performances et des améliorations possibles de la filière. Certaines méta-analyses agrègent plusieurs études pour combler les lacunes en construisant une cascade fictive. Les études sont détaillées dans l'annexe 5 Approche médico-économique du dépistage.

| Référence | Population [a] | Nombre théorique à dépister [b] | Nombre connus de la filière [c] | Nombre convoqués [d] | Nombre venus [e] | Nombre testés [f] | Nombre de résultats connus [g] | Nombre de positifs [h] | Nombre de vus en consultation [i] | Nombre de recommandations de traitement [j] | Nombre d'acceptés [k] | Nombre de commencés [l] | Nombre de terminés [m] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

Légende : [a]la population étudiée (sujets contact, migrants, immunodéprimés…). [b]Le nombre exhaustif de sujets composant la population à dépister. [c]Parmi ceux-ci, le nombre de sujets (la proportion) connus de la filière et ensuite convoqués. [d]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux qui ont été convoqués. [e]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux venus en consultation (ou présents sur les lieux du dépistage). [f]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) des sujets testés (IDR ou IGRA). [g]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux dont le résultat est connu (lecture de l'IDR, résultat du laboratoire pour les IGRA). [h]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux dont le résultat est positif. [i]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux qui sont vus en consultation. [j]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux pour lesquels une recommandation de traitement a été formulée. [k]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux qui ont accepté le principe du traitement. [l]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux qui ont commencé le traitement. [m]Parmi ceux-ci, le nombre (la proportion) de ceux qui ont terminé le traitement.

### I - Les cascades de la filière connues en France d'après le RAP des CLAT (source : l'agence Santé publique France, années 2022-2023).

| Référence | Population | Nombre théorique à dépister | Nombre connus de la filière | Nombre convoqués | Nombre venus | Nombre testés | Nombre de résultats connus | Nombre de positifs | Nombre de vus en consultation | Nombre de recommandations de traitement | Nombre d'acceptés | Nombre de commencés | Nombre ou % de terminés* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RAP années | Sujets contact âgés de moins de 5 ans | NC** | 6 723 | NC | NC | NC | 5 234 (78%) | 356 (7%) | NC | NC | NC | 308 (87%) | NC |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2022-2023 | Sujets contact âgés de 5 à 14 ans | NC** | 8 843 | NC | NC | NC | 7 176 (81%) | 587 (8%) | NC | NC | NC | 495 (84%) | NC |
| | Sujets contacts âgés de 15 à 17 ans | NC** | 8 195 | NC | NC | NC | 6 076 (74%) | 617 (10%) | NC | NC | NC | 463 (75%) | NC |
| | Tous sujets contact âgés de moins de 18 ans | NC** | 23 761 | NC | NC | NC | 18 486 (78%) | 1 566 (8%) | NC | NC | NC | 1 268 (81%) | NC |
| | Sujets contact d'âge au moins de 18 ans | NC** | 76 741 | NC | NC | NC | 51 842 (67%) | 4 693 (9%) | NC | NC | NC | 3 321 (71%) | 74%* |
| | Sujets contact de tous âges | NC** | 124 363 | NC | NC | NC | 88 814 (71%) | 7 819 (9%) | NC | NC | NC | 5 855 (75%) | NC |
| | Mineurs non accompagnés | 34 152*** | 22 776 (67%) | NC | NC | NC | 21 140 (93%) | 3 992 (19%) | NC | NC | NC | 3 164 (79%) | 74%* |
| | Demandeurs d'asile et migrants arrivés depuis moins de 2 ans | NC | NC | NC | NC | NC | 14 146 | 734 (5%) | NC | NC | NC | NC | NC |
| | Etudiants étrangers | 412 087**** | NC | NC | NC | NC | 174 | 19 (11%) | NC | NC | NC | NC | NC |

RAP : rapport d'activité et de performance des Centres de lutte antituberculeuse.
*Cette proportion ne figure pas dans le RAP, elle a été fournie par le CLAT Alsace (sur l'ensemble des sujets contact, et sur les MNA)..
**Le nombre théorique à dépister est la totalité des sujets contact inclus dans le périmètre fixé par la recommandation du HCSP en 2013 sur les enquêtes autour d'un cas. Il repose majoritairement sur des données déclaratives, non exhaustives.

***Source ministère de l'Intérieur.
**** Source Studyrama https://www.studyrama.com/international/etudier-etranger/chiffres-cles-2024-mobilite-etudiante-plus-412-000-etudiants-internationaux-france. Toutefois tous ces étudiants ne sont pas nés en pays de haute incidence.

**II – Les cascades publiées depuis 2019** (les études sont décrites dans le chapitre 8.2.2).

**Les populations variées relevant d'un dépistage d'ITL, dans un dispositif de soins polyvalent.**

*Résumé. Le taux des sujets testés, le taux de prescriptions de traitements et le taux d'achèvements de traitement peut être faibles. Le taux de testés et les recommandations de traitement sont améliorés par des actions spécifiques.*

| Référence | Population | Nombre théorique à dépister | Nombre connus de la filière | Nombre convoqués | Nombre venus | Nombre testés | Nombre de résultats connus | Nombre de positifs | Nombre de vus en consultation | Nombre de recommandation-s de traitement | Nombre d'acceptés | Nombre de commencés | Nombre ou % de terminés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ku et al (1) | Adultes, Californie, relevant d'un test | 1 221 971 | NC | NC | NC | 17% total<br>48% immunodéprimés<br>14% nés dans un pays de haute incidence<br>79% sujets contact | NC | 9% total<br>(8% si immunodéprimés<br>18% si nés dans un pays de haute incidence<br>34% si sujets contact) | NC | NC | NC | NC | NC |
| Tang AS et al (2) | Tous âges, USA,<br>Accueil polyvalent. | NC | 124 695 | NC | NC | NC | 6% adultes<br>23% enfants | 20% | NC | 22% adultes<br>38% enfants | NC | NC | NC |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 80% asiatiques, rendement de base | | | | | | | | | | | | |
| | Amélioration du rendement après incitations dans le dossier de soins. | NC | | NC | NC | NC | 47% adultes 80% enfants | NC | NC | 52% adultes 61% enfants | NC | NC | NC |
| Bruxvoort KJ et al (3) | Adultes, Californie, centres intégrés de soins | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 79 302 | NC | 33% | NC | 85% | 65% |
| Grijota-Camino MD et al (4) | Adultes, Espagne, Dispositif spécifique aux sujets relevant d'un test. Les patients étaient | NC | 6 126 | 6 126 | 97% | 99% | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 88% |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | inclus dans un protocole d'action infirmier très incitatif. Filière très performante . | | | | | | | | | | | | |

**Les populations variées relevant d'un dépistage d'ITL, dans des dispensaires antituberculeux aux USA.**

*Résumé. Le taux de traitements recommandés est élevé, mais les débuts de traitements sont moindres, l'observance est < 80%.*

| Référence | Population | Nombre théorique à dépister | Nombre connus de la filière | Nombre convoqués | Nombre venus | Nombre testés | Nombre de résultats connus | Nombre de positifs | Nombre de vus en consultation | Nombre de recommandations de traitement | Nombre d'acceptés | Nombre de commencés | Nombre ou % de terminés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Holzman SB et al (5) | Adultes<br>65% nés à l'étranger, USA,<br>Dispensaires antituberculeux | NC | 25 792 | 23 885<br>(les non convoqués pour non indication de test) | NC | 23 885 | 23 885<br>(100%) | 2 515*<br>(dont 33 sans documentation de test)<br>(10,5%<br>3% chez les natifs<br>23% chez les nés à l'étranger) | NC | 95% | NC | 43%<br>(10% à 91% selon les sites) | 76% |

*NB. Discordance des nombres entre les résultats et le flux de patients.

**Les personnes migrantes.**

*Résumé. L'organisation de la filière est associée à un rendement élevé (centres de santé communautaires, enregistrement dans un dispositif de protection sociale).*

| Référence | Population | Nombre théorique à dépister | Nombre connus de la filière | Nombre convoqués | Nombre venus | Nombre testés | Nombre de résultats connus | Nombre de positifs | Nombre de vus en consultation | Nombre de recommandations de traitement | Nombre d'acceptés | Nombre de commencés | Nombre ou % de terminés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cochran J et al (6) | Adultes, USA, | NC | NC | NC | NC | 8 827 | NC | 1 368 | 1 036 | 943 | NC | 835 | 645 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Centre de santé communautaire | | | | | | | (15%) | (76%)<br>3 cas de tuberculose | (91%) | | (88%) | (77%) |
| Shapiro AE et al (7) | Adultes, USA | NC | 5 148 | NC | NC | NC | 1 012<br>(19,6%) | 296<br>(29,2%) | NC | 140<br>(47,6%) | NC | NC | NC |
| Berrocal-Almanza LC et al (8) | Adultes, Royaume-Uni | NC | 368 097 | NC | NC | 37 268<br>(10%) | NC | 6 640<br>(17%) | NC | NC | NC | 1 740<br>(26%) | NC |
| Baggaley RF et al (9) | Agés de plus de 15 ans,<br>Royaume-Uni,<br>Enregistrés dans le système de santé (capitation) | NC | 4 004 | NC | NC | 2 760<br>(64%) | NC | NC | 437<br>(88%) | 390<br>(98% des 397 reconnus ITL récentes) | NC | 366<br>(94%) | 346<br>(94%) |
| Spruijt I et al (10). | Tous âges,<br>Pays-Bas,<br>5 Centres publics de santé | NC | 588 | NC | NC | 566<br>(96%) | 100% ? | 101<br>(17,8%) | 100% ?<br>94 ITL retenues<br>(93%) | 88<br>(94%) | NC | 49<br>(52%) | 34<br>(69%) |
| Rustage K et al (11) | Méta-analyse de 39 études en pays de faible incidence. | NC | NC | NC | NC | NC | NC | 31 598 | NC | NC | NC | 69%<br>(51%-84%) | 74%<br>(66%-81%)* |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | |

* NB Parmi les études mentionnant le taux de positifs et de mise sous traitements, 8 764 sujets étaient positifs dont 4 409 commencèrent un traitement. Parmi les études mentionnant le taux d'achèvement des traitements, 25 629 sujets commencèrent et 15 516 terminèrent le traitement. Parmi les études mentionnant à la fois le taux de sujets positifs et le taux d'achèvement de traitement, 6 652 étaient positifs et 3 289 achevèrent le traitement. Au total, 52% des migrants à résultat positif étaient traités complètement. Le taux d'achèvement des traitements était significativement plus élevé dans la région Europe de l'OMS que dans la régions Amériques et Pacifique occidental.

**Les demandeurs d'asile, réfugiés, migrations d'urgence en cas de guerre.**

*Résumé. Le rendement est faible, aux différentes étapes rapportées.*

| Référence | Population | Nombre théorique à dépister | Nombre connus de la filière | Nombre convoqués | Nombre venus | Nombre testés | Nombre de résultats connus | Nombre de positifs | Nombre de vus en consultation | Nombre de recommandations de traitement | Nombre d'acceptés | Nombre de commencés | Nombre ou % de terminés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Barry SM et al (12) | Pays de Galles<br>Arrivants d'Ukraine<br>Tous âges | NC | 2 395<br>(1 955 dossiers complets)<br>44% des arrivants | NC | NC | 2 277<br>(36% des arrivants) | 1 955<br>(85,8%) | 6,5% | NC | NC | NC | NC | NC |
| Harwood-Johnson E et al (13) | Canada<br>Clinique d'accueil de réfugiés en liaison avec un CLAT | NC | NC | NC | NC | NC | 535 | 125<br>(24%) | 78<br>(62%) | 66<br>(84,6%, non recommandation si dossier incomplet) | 56<br>(845%) | 45<br>(80%) | 42<br>(93%) |

### Le milieu carcéral.

*Résumé. Les effectifs des études sont maigres. Les rendements sont hétérogènes selon les pays et la population. Les pertes de vue représentent un défi.*

| Référence | Population | Nombre théorique à dépister | Nombre connus de la filière | Nombre convoqués | Nombre venus | Nombre testés | Nombre de résultats connus | Nombre de positifs | Nombre de vus en consultation | Nombre de recommandations de traitement | Nombre d'acceptés | Nombre de commencés | Nombre ou % de terminés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Matucci T et al (14) | Personnes incarcérées<br>Revue systématique de la littérature (11 études) | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | 7%-100% | 0-94% | 26%-100%<br>(74% chez les migrants) |

### Les patients atteints du VIH (PVVIH).

*Résumé. Le rendement de cette filière quand elle est bien organisée est particulièrement élevé.*

| Référence | Population | Nombre théorique à dépister | Nombre connus de la filière | Nombre convoqués | Nombre venus | Nombre testés | Nombre de résultats connus | Nombre de positifs | Nombre de vus en consultation | Nombre de recommandations de traitement | Nombre d'acceptés | Nombre de commencés | Nombre ou % de terminés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| White HA et al (15) | PVVIH avec facteurs de risque<br>Royaume-Uni | NC | 1 069 | NC | NC | NC | 1 053<br>(98%) | 118<br>(11%) | NC | 100% | NC | 100<br>(85%) | 96<br>(96%) |

## Les transplantés d'organe solide.

*Résumé. Le rendement intrinsèque d'une filière bien organisée est élevé. Mais l'efficience de cette filière est limitée par la faible prévalence des ITL. On note la faible valeur pronostique des tests positifs chez ces transplantés d'organes (cf chapitre 6.9). En Europe, les pratiques de dépistages sont hétérogènes : 62,9% des candidats à transplantation seulement sont testés et 36,9% des positifs sont traités.*

| Référence | Population | Nombre théorique à dépister | Nombre connus de la filière | Nombre convoqués | Nombre venus | Nombre testés | Nombre de résultats connus | Nombre de positifs | Nombre de vus en consultation | Nombre de recommandations de traitement | Nombre d'acceptés | Nombre de commencés | Nombre ou % de terminés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Chiu CY et al (16) | Candidats à transplantation d'organes solides aux USA.<br>17% nés en pays de haute incidence.<br>Étude rétrospective. | 13 008 | 13 008<br>(100%) | 13 008<br>(100%) | 13 008<br>(100%) | 13 008<br>(100%) | 13 008<br>(100%) | 629<br>(4,8%) | 587<br>(93%) | 478<br>(81%) | NC | 473<br>(99%) | 457<br>(97%) |
| Lange B et al (17) | Candidats à transplantation d'organes solides. Europe | | 1 961* | NC | NC | NC | 1 871<br>(95,4%) | 249<br>(12,7%)** | NC | NC | NC | NC | 92<br>(36,9%) |

* Sont considérées ici seulement les filières qui dépistent les ITL. ** 2 indéterminés.

### Les femmes enceintes.

*Résumé. Le rendement est variable, en particulier l'observance thérapeutique. Il est lié aux sous-populations. Mais les traitements ont été introduits à distance du dépistage, après l'accouchement.*

| Référence | Population | Nombre théorique à dépister | Nombre connus de la filière | Nombre convoqués | Nombre venus | Nombre testés | Nombre de résultats connus | Nombre de positifs | Nombre de vus en consultation | Nombre de recommandations de traitement | Nombre d'acceptés | Nombre de commencés | Nombre ou % de terminés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Campbell JI et al (18) | 87% nées à l'étranger<br>USA<br>Centre d'accueil, en lien avec un CLAT | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | 165 | 61<br>(62% des 98 convoqués) | NC | NC | 32<br>(52%) | 15<br>(47% des commencés et 9% des positives) |
| Arvidsson Å et al (19) | Femmes dont le traitement d'ITL était recommandé<br>Suède | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | 177 | NC | 137<br>(77%) | 112 (82%) |

## Les enfants et adolescents.

*Résumé. Les populations sont hétérogènes, reflétées par la diversité des rendements. Les freins au rendement sont bien caractérisés et avec des solutions appropriées.*

| Référence | Population | Nombre théorique à dépister | Nombre connus de la filière | Nombre convoqués | Nombre venus | Nombre testés | Nombre de résultats connus | Nombre de positifs | Nombre de vus en consultation | Nombre de recommandations de traitement | Nombre d'acceptés | Nombre de commencés | Nombre ou % de terminés |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Campbell JI et al (20) | Enfants et adolescents relevant d'un traitement d'ITL<br>Revue de la littérature | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | Non applicable | <90% des testés (IDR) | Non applicable | >90% | Non applicable | Non applicable | Non applicable | 65%-100%* |

*« Sortant de la filière de manière appropriée » cad après traitement complet ou en cas de test négatif. Voir le détail dans l'annexe (les freins à chaque étape de la filière, le rôle des soins de premier recours, les incitatifs).

## Références de cette annexe

1. Ku JH, Fischer H, Qian LX, Li K, Skarbinski J, Shaw S, et al. Latent Tuberculosis Infection Testing Practices in a Large US Integrated Healthcare System. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 mai 2024;78(5):1304-12. doi:10.1093/cid/ciae015 PubMed PMID: 38207124; PubMed Central PMCID: PMC11093665.

2. Tang AS, Mochizuki T, Dong Z, Flood J, Katrak SS. Can Primary Care Drive Tuberculosis Elimination? Increasing Latent Tuberculosis Infection Testing and Treatment Initiation at a Community Health Center with a Large Non-U.S.-born Population. J Immigr Minor Health. août 2023;25(4):803-15. doi:10.1007/s10903-022-01438-1 PubMed PMID: 36652151; PubMed Central PMCID: PMC9847435.

3. Bruxvoort KJ, Skarbinski J, Fischer H, Li Z, Eaton A, Qian L, et al. Latent Tuberculosis Infection Treatment Practices in Two Large Integrated Health Systems in California, 2009-2018. Open Forum Infect Dis. mai 2023;10(5):ofad219. doi:10.1093/ofid/ofad219 PubMed PMID: 37265669; PubMed Central PMCID: PMC10230566.

4. Grijota-Camino MD, Pérez-Recio S, Trapero C, Luque MJ, Casellas M, Sabé-Fernández N, et al. Identifying gaps in the cascade of care for latent TB infection in a low-incidence setting. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 1 avr 2023;27(4):315-21. doi:10.5588/ijtld.22.0611 PubMed PMID: 37035981.

5. Holzman SB, Perry A, Saleeb P, Pyan A, Keh C, Salcedo K, et al. Evaluation of the Latent Tuberculosis Care Cascade Among Public Health Clinics in the United States. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 14 nov 2022;75(10):1792-9. doi:10.1093/cid/ciac248

6. Cochran J, Tibbs A, Haptu HH, Paradise RK, Bernardo J, Tierney DB. Scaling Up Latent Tuberculosis Infection Testing and Treatment for Non-US Born Patients in a Federally Qualified Community Health Center. J Immigr Minor Health. déc 2023;25(6):1482-7. doi:10.1007/s10903-023-01514-0 PubMed PMID: 37429968; PubMed Central PMCID: PMC10632217.

7. Shapiro AE, Gupta A, Lan K, Kim HN. Latent Tuberculosis Screening Cascade for Non-US-Born Persons in a Large Health System. Open Forum Infect Dis. juill 2023;10(7):ofad303. doi:10.1093/ofid/ofad303 PubMed PMID: 37426951; PubMed Central PMCID: PMC10323726.

8. Berrocal-Almanza LC, Harris RJ, Collin SM, Muzyamba MC, Conroy OD, Mirza A, et al. Effectiveness of nationwide programmatic testing and treatment for latent tuberculosis infection in migrants in England: a retrospective, population-based cohort study. Lancet Public Health. avr 2022;7(4):e305-15. doi:10.1016/S2468-2667(22)00031-7 PubMed Central PMCID: PMC8967722.

9. Baggaley RF, Martin CA, Eborall HC, Gohar M, Aziz K, Fahad M, et al. Community-based testing of migrants for infectious diseases (COMBAT-ID): observational cohort study measuring the effectiveness of routine testing for infectious diseases among migrants attending primary care. EClinicalMedicine. juin 2025;84:103253. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103253 PubMed PMID: 40687739; PubMed Central PMCID: PMC12273839.

10. Spruijt I, Erkens C, Suurmond J, Huisman E, Koenders M, Kouw P, et al. Implementation of latent tuberculosis infection screening and treatment among newly arriving immigrants in the Netherlands: A mixed methods pilot evaluation. PloS One. 2019;14(7):e0219252. doi:10.1371/journal.pone.0219252 PubMed Central PMCID: PMC6602457.

11. Rustage K, Lobe J, Hayward SE, Kristensen KL, Margineanu I, Stienstra Y, et al. Initiation and completion of treatment for latent tuberculosis infection in migrants globally: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 4 août 2021. doi:10.1016/S1473-3099(21)00052-9

12. Barry SM, Davies G, Barry TD, Evans J, Backx M, Brouns M, et al. Outcomes from a national screening program for Ukrainian refugees at risk of drug resistant tuberculosis in Wales. Thorax. 15 déc 2023;79(1):86-9. doi:10.1136/thorax-2023-220161 PubMed PMID: 37344177; PubMed Central PMCID: PMC10804008.

13. Harwood-Johnson E, Leis KS, Hanson J, Olfert J, Blonde Y, Brindamour M. Community treatment of latent tuberculosis in child and adult refugee populations: outcomes and successes. Front Public Health. 2023;11:1225217. doi:10.3389/fpubh.2023.1225217 PubMed PMID: 37942244; PubMed Central PMCID: PMC10629593.

14. Matucci T, Riccardi N, Occhineri S, Pontarelli A, Tiseo G, Falcone M, et al. Treatment of latent tuberculosis infection in incarcerated people: a systematic review. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. juin 2023;29(6):714-21. doi:10.1016/j.cmi.2023.02.016 PubMed PMID: 36868354.

15. White HA, Baggaley RF, Okhai H, Patel H, Stephenson I, Bodimeade C, et al. The impact, effectiveness and outcomes of targeted screening thresholds for programmatic latent TB infection testing in HIV: cohort study results. AIDS. 19 août 2022. doi:10.1097/QAD.0000000000003364

16. Chiu CY, Mahmood M, Brumble LM, Vikram HR, Theel ES, Beam E. The Cascade of Care in Management of Solid Organ Transplant Candidates With Latent Tuberculosis Infection. Transplant Direct. juill 2024;10(7):e1672. doi:10.1097/TXD.0000000000001672 PubMed PMID: 38911278; PubMed Central PMCID: PMC11191954.

17. Lange B, Brehm TT, Arend SM, Arias-Guillén M, Bakker M, Berastegui C, et al. Tuberculosis incidence in solid organ transplant recipients in Europe: A multicenter TBnet cohort study. J Infect. janv 2026;92(1):106668. doi:10.1016/j.jinf.2025.106668 PubMed PMID: 41429410.

18. Campbell JI, Lavache D, Garing A, Sabharwal V, Haberer JE, Dubois M, et al. Evaluation of the Tuberculosis Infection Care Cascade Among Pregnant Individuals in a Low-Tuberculosis-Burden Setting. Open Forum Infect Dis. sept 2024;11(9):ofae494. doi:10.1093/ofid/ofae494 PubMed PMID: 39238842; PubMed Central PMCID: PMC11376066.

19. Arvidsson Å, Lafta G, Sönnerbrandt M, Sundelin K, Paues J. The cascade of care for pregnant women with latent tuberculosis infection in a high-income country. Infect Dis Lond Engl. sept 2023;55(9):635-45. doi:10.1080/23744235.2023.2228406 PubMed PMID: 37389825.

20. Campbell JI, Sandora TJ, Haberer JE. A scoping review of paediatric latent tuberculosis infection care cascades: initial steps are lacking. BMJ Glob Health. mai 2021;6(5). doi:10.1136/bmjgh-2020-004836 PubMed Central PMCID: PMC8141435.

## Annexe 5. Approche médico-économique du dépistage des infections tuberculeuses latentes (chapitre 8).

### Annexe 5.1. De qui dépendent les étapes de la filière de dépistage ?

Il est important de considérer que certaines étapes dépendent de l'efficience intrinsèque de la filière de dépistage. Elles peuvent être optimisées en fonction des ressources disponibles et de leur organisation. Un conseil peut être adressé aux filières dans le présent avis à ce sujet :

- Le recrutement des sujets à dépister,
- La disponibilité pour les informer et les tester
- L'obtention des résultats des tests,
- Les incitations au traitement préventif,
- L'accompagnement pour favoriser son observance,
- Les bilans d'activité en vue d'améliorations.

Certaines de ces étapes et d'autres relèvent d'un réseau coordonné par le CLAT et généralement des sujets à dépister eux-mêmes.

- Réseau avec les adresseurs à la filière : les répertorier, les contacter, les informer, les motiver, les actualiser,
- Agences régionales d'hospitalisation : stratégies de dépistage, ressources allouées, appui en cas de crise,
- Soutien confraternel : le réseau national des CLAT,
- Sociétés savantes : ressources scientifiques et leurs recommandations,
- HCSP : avis
- Agence Santé publique France : données épidémiologiques adaptées au territoire du CLAT, aide en cas de crise.

Enfin d'autres étapes ne dépendent pas de l'efficience intrinsèque de la filière. Elles peuvent faire l'objet de conseils à qui de droit :

- Le périmètre des sujets à dépister (fixé par les recommandations existantes),
- La valeur pronostique des immunodiagnostics,
- Les politiques migratoires et concernant la précarité.

Ces étapes bénéficient d'une coordination et de partenariats entre des parties prenantes. C'est pourquoi la Feuille de route tuberculose 2019-2023 préconisait de « Mettre en place un groupe national d'interface et de coordination regroupant les parties prenantes pour assurer l'animation ; informer et promouvoir l'action des multiples acteurs institutionnels, associatifs et privés qui contribuent à l'atteinte des objectifs fixés. Ce groupe pourra initialement inventorier les actions locales particulièrement efficaces ou efficientes et faciliter les échanges d'expérience entre différents acteurs et territoires. » (1).

### Annexe 5.2. Comment construire un modèle de rendement ?

Construction de modèles de simulation de rendement. Méthode et généralités (les applications figurent dans le chapitre 8.2) et se déclinent selon les populations cibles dans le chapitre 6).

La cascade à évaluer est la suivante. Population cible --> Connus de la filière --> Convoqués par la filière --> Présents pour le test --> Test réalisé --> Résultat du test connu --> Résultat positif --> Consultation d'annonce --> Recommandation de traitement --> Traitement accepté --> Traitement commencé --> Traitement terminé.

**Le rendement des filières de dépistage de l'ITL dépend :**

- de la connaissance et du recrutement des sujets à dépister,
- de la cascade des étapes de prise en charge des sujets à dépister,
- de la performance pronostique des tests immunitaires (IDR et IGRA),
- et de l'efficacité intrinsèque des traitements préventifs.

**On veut ainsi savoir, pour chaque population cible du dépistage :**

- Le taux de recrutement,
- Le taux des dépistés avec résultat connu / nombre théorique ou connu de sujets à dépister (cf *infra*),
- Le nombre de sujets à recruter pour éviter 1 cas de tuberculose,
- Parmi les positifs, le nombre de sujets en intention de traiter pour éviter 1 cas de tuberculose,
- Le nombre de tuberculoses attendues au bout de la filière : total, chez les positifs (traités + pas traités), chez les négatifs (jamais traités) et chez les inconnus,
- Le nombre de tuberculoses évitées.

**Données entrantes** (elles varient selon les populations et l'efficience de la filière)

- La cascade de la filière résumée dans la figure ci-dessous (*Issue si possible du RAAP des CLAT, sinon de données publiées dans des pays d'incidence comparable à celle de la France*) :
    - le nombre (théorique) de sujets à dépister (si inconnu, = 1000 par hypothèse)
    - le taux de connus de la filière
    - le taux de convoqués par la filière
    - le taux de présents
    - le taux de testés
    - le taux de résultats connus
    - le taux de tests positifs
    - le taux d'indications de traitements
    - le taux de traitements commencés
    - le taux de traitements complets (les incomplets sont les connus comme incomplets + les perdus de vue).
- On se trouve devant 3 cohortes :
    - Les positifs,
    - Les négatifs,
    - Les inconnus (non connus + non convoqués + absents + non testés + résultats inconnus). Par hypothèse, ils se comportent comme les connus.
- Le comportement des sujets :
    - le taux de positifs qui évoluent spontanément vers la tuberculose (*cf chapitre 5.5. Valeur pronostique des immunodiagnostics*), qui dépend de la valeur pronostique intrinsèque des tests et de la vulnérabilité des sujets positifs,
    - le taux de positifs qui évoluent vers la tuberculose malgré le traitement. A cet égard, les évaluations sont souvent dichotomiques (traitement complet ou non) ; il est possible toutefois qu'un traitement même incomplet ait un impact sur la progression d'une ITL vers la tuberculose (*cf chapitre 7.2.2*)(2). Néanmoins nous considérons dans le modèle que les traitements incomplets sont inefficaces.

- le taux de négatifs qui évoluent vers la tuberculose (ils ne sont *a priori* pas traités) (*cf chapitre 5.5 Valeur pronostique des immunodiagnostics*).

- L'efficacité du traitement : le risque relatif d'évolution de l'infection latente vers la tuberculose sous l'effet du traitement, ici estimé en moyenne à 0,3 *(cf chapitre 7.2.1 Quelle est la réduction d'incidence ou de risque de développer une TM sous traitement d'une ITL ?).* Il pourrait être meilleur chez l'enfant, de l'ordre de 0,1(3).
-

## Annexe 5.3. Des indicateurs nationaux de rendement ont été proposés (4)

| | INDICATOR | NUMERATOR | DENOMINATOR | PURPOSE |
|---|---|---|---|---|
| CORE NATIONAL INDICATORS | | | | |
| 1 | Proportion of eligible individuals in at-risk populations tested for TBI | Number of individuals in at-risk populations tested for TBI during the reporting period | Number of individuals in at-risk populations who were eligible for testing during reporting period | Measures coverage of testing at-risk populations eligible for TPT |
| 2 | Proportion of eligible individuals in at-risk populations tested positive for TBI who started TPT | Number of individuals in at-risk populations who started TPT during the reporting period | Number of elegible individuals in at-risk populations tested positive for TBI during reporting period | Measures programme capacity to initiate treatment of individuals in at-risk populations eligible for TPT |
| 3 | Proportion of eligible individuals in at-risk populations tested positive for TBI who completed TPT | Number of individuals in at-risk populations who completed TPT during the reporting period | Number of individuals in at-risk populations tested positive for TBI who started TPT during reporting period | Measures programme capacity to ensure that individuals in at-risk populations adhere to the full course of TPT |

## Annexe 6. La cascade du dépistage de l'ITL dans les populations d'intérêt (chapitres 6 et 8).

### 6.1. Actualisation des études de rendements depuis la recommandation de 2019 (cf. Annexe 4 Principales études de la cascade de dépistage).

**Populations variées relevant d'un dépistage d'ITL.**

**La proportion des patients atteints de tuberculose, et qui n'auraient pas bénéficié antérieurement d'un test d'ITL**, a été étudiée en Californie (5). Au total 82,5 % des cas de tuberculose (1 057/1 289) n'avaient pas été dépistés pour une ITL antérieurement. Cela souligne le rôle crucial du taux de recrutement des filières de dépistage.

**En soins de premier recours** (maisons de santé, patients sans médecin traitant et majoritairement asiatiques) en Californie (6), parmi 124 695 patients consultants, 40 % ont bénéficié d'un test d'ITL. Ils furent positifs chez 20 % d'entre eux (39 % chez les sujets d'âge > 50 ans). Des processus d'amélioration de la qualité ont été mis en œuvre. Ils comprenaient calcul automatisé des facteurs de risque de tuberculose dans les dossiers informatiques, une inclusion d'ordonnances d'IGRA dans les menus des dossiers, des ordonnances de radiographie en cas de test positif, des lettres automatisées informant des résultats des tests, un guide d'information des usagers, un bilan régulier des interventions des prescripteurs, et les antécédents de tests ou de radiographie. Les praticiens étaient incités à informer les patients des facteurs de risque de tuberculose. Le taux de testés augmenta de 6% à 47 % ($p<0,001$), chez les adultes et de 23 % à 80 % chez les enfants ($p<0,001$). Les prescriptions de traitements chez les positifs augmentèrent. Les pédiatres prescrivaient davantage de test que les collègues adultes 80 % contre 47 %). Chez les 38 725 adultes suivis en prévention ou réguliers, 89 % étaient nés à l'étranger ; 61 % n'avaient pas été testés auparavant. Treize pour cent furent testés, donnant 27 % de positifs. Une radiographie thoracique fut prescrite dans 79 % des cas. Chez les radiographiés 59 % commencèrent un traitement (issue du traitement non mentionnée). Parmi les 11 309 enfants, les proportions étaient respectivement de 57 % ; 35 % ; 43 % ; 2 % ; 83 % et 67 %.

Une étude rétrospective, **aux USA en Californie**, a analysé **la pratique de tests d'ITL dans une population de 3 816 884 sujets adultes**, dont 1 221 971 remplissaient les conditions d'un test d'ITL (7). Seulement 17 % d'entre eux furent effectivement testés.

Une autre **étude en Californie** a rapporté **les étapes de la cascade à partir d'un test positif (IGRA ou IDR)** sur 79 302 individus adultes majeurs suivis dans des centres intégrés de soins (8). L'IDR était considérée comme positive à 10 mm d'induration (5 mm si immunodéprimé). Le traitement comportait majoritairement de l'isoniazide pendant en général 6 à 9 mois, sinon une association

rifampicine-isoniazide ou rifampicine-rifapentine plus courte. La prescription de traitement fut réalisée chez 33 % des sujets, 85,8 % de ces derniers commencèrent le traitement et 65,3 % d'entre eux le terminèrent. La prescription ou la complétude du traitement furent plus élevées chez les plus âgés, de sexe féminin, comorbides (39,1 %) ou immunodéprimés (5,5 %), nés dans le pays ou testés par IGRA (versus IDR).

Une étude espagnole a analysé **la cascade de dépistage dans une population variée** : 6 126 individus dont 2 369 TB contacts, 1 749 candidats à une biothérapie, et 2 008 candidats à une transplantation d'organe (9). Les patients étaient inclus dans un protocole d'action infirmier. Sont venus à la consultation 96,9 %, furent testés 98,9 %, et 87,9 % des positifs terminèrent le traitement. Cette filière fut donc très performante.

**Dispensaires antituberculeux.**

Une **étude multicentrique nord-américaine** a rapporté **le rendement de la cascade de dépistage des ITL de 23 885** sujets vus dans des **centres de lutte antituberculeuse** (10). Les sujets recrutés étaient nés à l'étranger, ou détenus, ou sans domicile ou immunodéprimés. Les tests étaient des IDR à la tuberculine (70%) ou un IGRA (37 %) ou plusieurs tests (5 %). La prévalence des tests positifs fut de 12 %, différente selon le lieu de naissance (3 % chez les sujets nés dans le pays et 23 % chez les nés à l'étranger). Seulement 1 073 sujets positifs (43 %) commencèrent un traitement, et 79 % de ces derniers le terminèrent.

**Population de personnes migrantes.**

**Une étude monocentrique aux USA** (Massachusetts) rétrospective a porté sur **8 827 migrants** dont 8 010 testés par IGRA et 817 par IDR (11). Ils étaient issus de 131 nationalités, majoritairement de République dominicaine et du Guatémala. Les tests furent positifs chez 1 368 sujets (15,5 %). Ensuite 1 036 (75,7 %) furent accueillis en consultation avec une radio thoracique (détectant 3 tuberculoses). Restaient 1 033 ITL, chez lesquelles 943 traitements furent recommandés (91,3 %), parmi ceux-ci 835 commencés (61 %) dont 645 terminés (88,5 %). Les principales raisons d'interruption de traitement furent la perte de vue (51,1 %) malgré des relances, les effets indésirables (29,5 %) ou la décision des patients (12,6 %).

Une étude monocentrique (Washington, USA) rétrospective a étudié **la cascade de dépistage chez 5 148 personnes d'âge >= 18 ans, nées à l'étranger**, à partir des données de 38 centres de santé universitaires, dont un dédié aux immigrants et un dédié aux PVVIH (12). Les pays d'origine étaient multiples, tous d'incidence > 20/100 000, et en général de haute incidence (Asie, Afrique, Europe de l'Est), 0,7 % seulement d'Europe occidentale. Les tests étaient l'IDR à la tuberculine ou un IGRA (QF TB Gold Plus). Parmi les 5 148 sujets à dépister, 1 012 sujets ont eu résultat de test connu (19,6 %), dont 296 positifs (29,2 %), deux testés par erreur. Le taux de tests pratiqués était

différent selon les sites d'accueil : 81 % dans le site dédié aux migrants, 66 % dans le site pour les PVVIH, 17 % dans la clinique universitaire, 15 % dans une clinique polyvalente et 0 sur le campus. Un traitement fut prescrit chez 140 d'entre eux (47,6 %). L'issue des traitements n'est pas rapportée. Cette étude souligne la faible proportion de sujets testés parmi les migrants, et la meilleure performance d'une filière dédiée aux migrants ou PVVIH.

Une étude rétrospective au Royaume-Uni a retenu 368 097 **sujets migrants de pays de haute incidence et âgés de 16 à 35 ans, entrés au R-U depuis moins de 5 ans** (13). Au total 37 268 sujets (10,1 %) furent testés pour ITL. Parmi ceux-ci, 6 640 avaient un IGRA positif (17,8 %). Un traitement fut commencé chez 1 740 (26,2 %) (pas de données sur la complétion). C'est le recrutement par la filière de dépistage qui est très faible dans cette configuration.

Un étude réalisée à Leicester (R-U) rapporte les résultats d'une **offre groupée de dépistages (IGRA, VIH, hépatites)** en soins de premier recours pour les sujets âgés de 16 à 65 ans, provenant de pays d'incidence > 150/100 000 ou d'Afrique sub-saharienne ou demandeurs d'asile, au R-U depuis moins de 5 ans, dès leur enregistrement dans le système de santé(14). Parmi les 4 004 migrants, 2 560 ont été testés par IGRA (63,9 %), dont 496 positifs (19,3 %). Quatre-cents trente-sept se rendirent à la consultation spécialisée (88,1%) et on porta le diagnostic d'ITL chez 403 d'entre eux (sinon 31 tuberculoses), dont 397 nouveaux diagnostics d'ITL. Un traitement fut recommandé chez 390 sujets (98,2 %), commencé chez 366 d'entre eux (93,8 %) et terminé chez 346 (94,5 %). L'excellent rendement de cette filière suggère l'intérêt d'une offre intégrée dans une démarche administrative programmée (ici l'inscription à un médecin généraliste par capitation), tout au moins pour les migrants ayant une couverture sociale. En revanche, la co-infection VIH+IGRA+ était très rare (3 patients soit 0,14 %), l'intérêt de proposer une sérologie VIH aux sujets atteints d'ITL ne ressort pas de cette étude.

Les **migrations d'urgence en cas de guerre** ou chez des **demandeurs d'asile/réfugiés** mettent les filières sous tension. Une étude sur l'ensemble du Pays de Galles a concerné 1 955 arrivants d'Ukraine (15). Il semble que seulement 44 % des arrivants aient été connus de la filière et 36 % testés. D'après leurs tests IGRA, 112 étaient considérés comme ITL (6,5 %). Les sujets positifs étaient surtout de sexe masculin (une minorité parmi les arrivants) et plus âgés (âge médian 40,5 ans). Le taux de débuts ou de fins de traitements n'est pas rapporté.
Ce bilan est d'autant plus important qu'une étude en épidémiologie moléculaire (16) a déterminé que la plupart des tuberculoses survenant chez des réfugiés venant de l'Est européen résultait de la réactivation d'ITL acquises avant la migration.
Une étude rétrospective monocentrique dans une **clinique d'accueil de réfugiés** a été réalisée au Canada (17). Cette clinique médico-sociale travaille équipe pluridisciplinaire (guichet unique) et en réseau (interprètes en santé, foyers d'hébergement, spécialistes du psycho-traumatisme, ONG) au

bénéfice de réfugiés, et en collaboration avec le dispositif de lutte antituberculeuse. Les tests étaient l'IDR à la tuberculine (positive si >=10mm ou 5-9mm dans certaines populations) ou un IGRA (QF Gold-Plus 4 tubes). Parmi 535 sujets testés, 125 s'avéraient positifs (23,9 %). Le traitement fut commencé chez 84,8 % et terminé chez 93,3 % d'entre eux. Seuls des sujets âgés de plus de 18 ans refusèrent le traitement. Aucune différence ne fut significative selon le sexe, la catégorie des réfugiés, la région d'origine, la date d'arrivée au Canada ni le régime thérapeutique proposé 9h, 4R, 3HP ou 3HR). Cette étude démontre qu'un accompagnement adapté obtient des résultats très performants.

Le rendement de **5 centres d'accueil sanitaires a été étudié aux Pays-Bas** (18). Les personnes provenaient de pays d'incidence > 50 000. Sur un total de 588 sujets relevant d'un dépistage, celui-ci fut réalisé chez 566 (96%), 94 (17 %) étaient positifs, 49 (52 %) d'entre eux entreprirent un traitement et 34 (69 %) le terminèrent. Les raisons d'un non-dépistage étaient les refus, les échecs de prises de sang, le refus de prise de sang après un premier IGRA non conclusif, ou inconnues. Le taux de traitements commencés variait selon le centre (de 29 % à 86 %), suggérant l'intérêt de protocoles harmonisés (les centres qui dépistaient dans le but de traiter étaient plus performants). Une contre-indication au traitement n'était présente que dans 18 % des non-débuts de traitements. Les sujets plus jeunes commençaient mois souvent le traitement, à l'inverse ceux d'un moindre niveau éducatif ou séjournant aux Pays-Bas depuis plus longtemps entreprenaient plus souvent le traitement. Les effets indésirables étaient le motif le plus fréquent d'interruptions de traitements (47 % des traités signalaient un effet indésirable). Les auteurs préconisent une préparation des sujets à dépister par une information centrée sur leurs culture, car les feuillets d'information ou une communications brève leur semblent insuffisants..

**Patients atteints du VIH (PVVIH).**

Une étude prospective menée à Leicester (R-U) **chez des PVVIH** (19). Elle a comparé le rendement (% d'IGRA positifs, nombre de tests pour dépister 1 ITL) selon la recommandation du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (tester tous les PVVIH) ou de la British HIV Association (BHIVA) (ne tester que les sujets avec un autre facteur de risque si leur pays d'origine avait une incidence < 40). Le QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFN-GIT) fut utilisé, puis progressivement le QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ; quand le nombre de CD4 était < 200/mm3, le T-Spot était conjointement pratiqué en cas de QF négatif. Mille soixante-neuf sujets étaient éligibles pour le dépistage (soit 49,5 % des PVVIH connus). Les tests furent pratiqués chez 1 053 PVVIH (98,5 % des connus) et positifs chez 118 (11,2 %) d'entre eux (dont 1 cas de tuberculose), donc 117 ITL. Le régime thérapeutique était en général de l'isoniazide durant 6 mois. Un traitement était recommandé chez 100 % des positifs, commencé chez 100/117 recommandés (85,5 %) et terminé chez 96 de ces derniers (96 %). Tester seulement les sujets

provenant de pays d'incidence > 150/100 000 ou d'un pays d'Afrique sub-saharienne identifiait 89,8 % de tous les cas positifs, en économisant 46,1 % des tests.

**Candidats à transplantation d'organes solides.**

Une étude rétrospective de la Mayo Clinic (plusieurs établissements, USA) a rapporté les étapes de la cascade à partir d'un résultat de test Quantiferon connu (20). Les 13 008 patients ont tous été explorés. Les tests furent positifs chez 629 patients (4,8 %), d'où 587 (93 %) vus en consultation spécialisée, 478 (81 %) traitements recommandés, 473 (99 %) commencés et 457 (97 %) achevés. Seuls 125 patients (20 %) positifs avaient un facteur de risque reconnu d'exposition au bacille tuberculeux. Les non-recommandations de traitements étaient motivées par un antécédent d'ITL déjà traitée, de tuberculose déjà traitée, ou parce que le clinicien jugeait le résultat du test comme un faux positif du fait de l'absence d'exposition antérieure (12 patients). Les traitements consistaient en une monothérapie par isoniazide (434 sujets), 4 mois de rifampicine (22 sujets), 3 mois de rifapentine-isoniazide (17 sujets). Des effets indésirables furent constatés que 29 patients (dont 13 élévations des transaminases hépatiques), et le traitement fut interrompu chez 16 ce ces malades. En ce qui concerne les 109 candidats à transplantation hépatique, le traitement comporta essentiellement de l'isoniazide ; 90 % entreprirent le traitement, soit avant soit après la greffe ; 25 durent interrompre le traitement, en raison d'effets indésirables.

Une étude rétrospective européenne a été menée par la cohorte multicentrique TBnet sur des patients transplantés d'organes solides entre les années 2007 et 2012, et suivies jusqu'en 2018 (21). Parmi 5 805 patients, 1 961 (33,8 %) bénéficièrent d'un test de dépistage de l'ITL. Les tests furent l'IDR à la tuberculine (75,5 %), des IGRA (13,3 %) ou la combinaison des deux (5,7 %), ailleurs test non renseigné (5,5 %). Parmi les 249 patients positifs, 92 (36,9 %) reçurent un traitement. Parmi 157 patients à immunodiagnostic positif et sans traitement, 2 développèrent une tuberculose (1,3 %). Parmi les 1 599 patients à tests négatifs et non traités, 3 développèrent une tuberculose (0,2 %). Parmi les 1 620 patients négatifs, 21 (1,3 %) reçurent un traitement et il n'en résulta aucune tuberculose. Chez les 1 599 patients négatifs sans traitement, on observa 3 cas de tuberculose (0,3 %). L'incidence de la tuberculose était significativement plus haute chez les patients vivant en Europe du Sud (Portugal, Espagne), ou migrants de pays de haute incidence. Du fait de la disparité des politiques de dépistage, seulement 33,6 % des candidats à la transplantation furent dépistés. Les auteurs concluent qu'une politique de dépistage personnalisée selon le risque d'exposition serait envisageable : préférentielle en faveur des personnes vivant (ayant vécu) en pays de moyenne ou haute incidence ou ayant des antécédents de contacts. La valeur pronostique des tests dans cette cohorte est traitée dans le chapitre 6.9. du présent rapport.

**Femmes enceintes.**

**Le traitement de l'ITL chez les femmes enceintes** est abordé dans le chapitre 7. Deux études étaient consacrées à la cascade chez les femmes enceintes. Une étude **rétrospective monocentrique à Boston** (USA) a considéré 165 femmes à immunodiagnostic positif, dont 87 % nées à l'étranger, particulièrement en pays d'incidence > 100 000 (62 %) et 52% non anglophones (22). Cent-cinquante-deux (92 %) bénéficièrent d'une radiographie thoracique, 98 (59 % du total) furent adressée pour consultation spécialisée, 61 (37 % du total) se rendirent à la consultation, dont 32 (19 % du total) commencèrent le traitement et 15 (9 % du total) le terminèrent. Soit 9 % de traitements terminés parmi ces 165 femmes à test positif. Il semble qu'aucun traitement n'ait été prescrit pendant la grossesse.
En Suède, une étude a enrôlé **177 femmes dont le traitement d'ITL était recommandé** (23). Cent-trente-sept d'entre elles (77 %) commencèrent le traitement (toujours après l'accouchement) et 112 (82 %) de celles-ci le terminèrent. En analyse multivariée, la recommandation d'un traitement était moins fréquente chez les plus âgées, les personnes arrivées plus anciennement en Suède et les multipares (>2 grossesses). Aucune de ces relations ne fut trouvée concernant les interruptions de traitement. Les arrêts de traitement furent majoritairement liés à des effets indésirables pour la moitié hépatiques.
NB. Il est à noter que les antibiotiques utilisés en traitement des ITL ne sont pas formellement contre-indiqués durant la grossesse (moyennent la vitamine B6 avec l'INH et la vitamine K avec la rifampicine selon les modalités décrites par le CRAT) par le CRAT qui se prononce toutefois seulement sur le traitement d'une tuberculose maladie [accessible sur le site https://www.lecrat.fr/].

**Les enfants et adolescents.**

Une revue de la littérature (146 études) s'est attachée à **la cascade de prise en charge de enfants et adolescents** (24). La proportion des enfants quittant la cascade de manière « appropriée », c'est à dire après traitement de leur ITL ou après un test négatif, s'étendait de 65 % à 100 % (une seule étude limitée australienne). L'étape initiale de recrutement des sujets à dépister est la moins bien étudiée. Les facteurs freinateurs des premières étapes de la cascade étaient la mobilité géographique des familles, la peur des tests (prise de sang) de la part des parents ou des enfants, la sous-estimation du risque de la part des parents. Dans les pays à hauts revenus, le niveau des soins primaires semblait être moins performant que celui d'une filière spécialisée. Le retour pour lecture de l'IDR était globalement > 90 %. Les frais de transport pouvaient limiter la venue aux rendez-vous, alors que la lecture de l'IDR à domicile améliorait l'exhaustivité aux USA. La venue à la consultation pour envisager un traitement était généralement > 90 %, elle était freinée en cas de déplacements familiaux ou de refus des familles. La durée du traitement et le délai entre le

diagnostic d'ITL et la recommandation de traitement influençaient négativement leur complétion, qui était améliorée en cas de supervision directe, de visites infirmières à domicile ou de suivi programmé en clinique, dans une étude par la délivrance d'un cadeau aux enfants observants (quoique les résultats d'études ad hoc soient hétérogènes). Dans une étude au Canada, la complétion était moindre en cas de suivi en soins primaires.

**Milieu carcéral.**

Une analyse systématique de la littérature a rapporté les résultats de 11 études (dont 10 en pays à hauts revenus, dont 7 aux USA) (25). Le sex ratio était de 9/1. L'origine des prisonniers était étrangère dans 6,7 % à 76,7 % (africaine dans 7,6 % à 97 %. Le traitement consistait en 6 à 9 mois d'isoniazide dans 9 études. Le taux de refus de commencer le traitement s'élevait entre 0 % et 93 % (4 études). Les taux d'observance selon le régime thérapeutique sont représentés dans la Figure. Chez les migrants, l'observance cumulée était de 74 %.

Figure. Taux d'observance selon le régime thérapeutique, dans l'analyse de Matucci et al(25).

| Régime thérapeutique | INH 6 ou 9 mois (%) | Rifampicine 4 mois | INH + rifampicine 3 mois | Pyrazinamide + rifampicine 2 mois | INH + rifapentine 3 mois |
|---|---|---|---|---|---|
| Taux de complétude des traitements | 25,5 - 92,9 | 61 | 85,4 | Non utilisé en France | Non utilisé en France |
| % effets indésirables parmi les causes d'arrêt | 2,3 – 18,48 | 0 - 2 | ? | | |

Les causes d'arrêt de traitement furent le transfert vers une autre prison, la libération ou la perte de vue dans 0 à 74 % des cas ; les effets indésirables (0 – 18 %) ; la décision du patient (0 – 16 %).

## 6.2 . Les paramètres connus et utilisés pour les estimations de rendements.

Cf Chapitre 5.5. pour le taux de progression vers la tuberculose en cas de test positif ou négatif. Cf chapitre 7.2.1. pour la réduction d'incidence attendue grâce au traitement des ITL.

- Les sujets contact en France âgés d'au moins 18 ans (d'après les RAP des CLAT) :
  - Sujets dont les résultats sont connus. 67 % des sujets ont un résultat de test connu, 9% des résultats connus sont positifs, 71 % des positifs commencent le traitement et 74 % terminent le traitement (donnée du CLAT Alsace). Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les positifs non traités est présumé de 4% (meilleure valeur de la littérature) (26,27). Le traitement réduit le risque de tuberculose de 70 %. Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les négatifs est présumé de 0,6 % (28).
  - Sujets dont les résultats ne sont pas connus. On présume que les 33 % de sujets à résultat inconnu se décomposent en 9 % de positifs comme les connus, et 91 % de négatifs. Les 9 % positifs évoluent

vers la tuberculose au même taux de 4% que les connus non traités. Aucun sujet à résultat inconnu n'est traité. Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les présumés négatifs est de 0,6 %.

- Les sujets contact âgés de moins de 18 ans (d'après les RAP des CLAT) :

  - Sujets dont les résultats sont connus. 78 % des sujets ont un résultat de test connu, 8 % des résultats connus sont positifs, 81 % des positifs commencent le traitement et 74% terminent le traitement (donnée du CLAT Alsace). Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les positifs non traités est de 10 % (10 % en moyenne pour(3) et 2,3 % à 7,2 % d'après (26). Le traitement réduit le risque de tuberculose de 70 %. Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les négatifs est de 0,6 % (28).

  - Sujets dont les résultats ne sont pas connus. On présume que les 22 % de sujets à résultat inconnu se décomposent en 8 %de positifs comme les connus, et 92 % de négatifs. Les 8 % positifs évoluent vers la tuberculose au même taux de 4 % que les connus non traités. Aucun sujet à résultat inconnu n'est traité. Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les négatifs est de 0,6 %.

- Les sujets contact âgés de moins de 5 ans (d'après les RAP des CLAT) :

  - Sujets dont les résultats sont connus. 78 % des sujets ont un résultat de test connu, 7 % des résultats connus sont positifs, 87 % des positifs commencent le traitement et 74 % terminent le traitement. Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les positifs non traités est de 19,3 % (3). Le traitement réduit le risque de tuberculose de 90 % (3). Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les négatifs est présumé de 0,6 % (28).

  - Sujets dont les résultats ne sont pas connus. On présume que les 22 % de sujets à résultat inconnu se décomposent en 7 % de positifs comme les connus, et 93 % de négatifs. Les 7 % présumés positifs évoluent vers la tuberculose au même taux de 19,3 % que les connus non traités. Aucun sujet à résultat inconnu n'est traité. Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les négatifs est présumé de 0,6 %.

- Les sujets mineurs non accompagnés (d'après les RAP des CLAT) :

  - Sujets dont les résultats sont connus. 93 %des sujets ont un résultat de test connu, 19 % des résultats connus sont positifs, 79 %des positifs commencent le traitement et 74 % terminent le traitement (donnée du CLAT Alsace). Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les positifs non traités est de 3 % (1,7 à 3,1 % d'après Campbell et al(26) et 2,6 % d'après (13). Le traitement réduit le risque de tuberculose de 70 %. Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les négatifs est présumé de 0,6 % (28).

  - Sujets dont les résultats ne sont pas connus. On présume que les 7 % de sujets à résultat inconnu se décomposent en 19 %de positifs comme les connus, et 81 % de négatifs. Les 19 % présumés positifs évoluent vers la tuberculose au même taux de 3 % que les connus non traités. Aucun sujet à résultat inconnu n'est traité. Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les négatifs est de 0,6 %.

- La filière optimale : 95 % des sujets à dépister sont connus du CLAT, 100 % sont convoqués, 95 % sont présents, 100 % sont testés, 100 % des résultats sont connus, le taux de positivité est de 10 %, tous les positifs sont vus en consultation, une indication de traitement est portée chez 95 % d'entre eux, 100 % le commencent et 95 % le terminent. Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les positifs non traités est de 0,04 (26). Le traitement réduit le risque de tuberculose de 70 %. Le taux d'évolution vers la tuberculose chez les négatifs est de 0,006 (28).

## Références de cette annexe.

1. Ministère de la santé. Feuille de route tuberculose 2019-2023. 2019;1-23.

2. Chien YC, Chang CH, Shu CC, Wang HC, Yu CJ. Adherence to tuberculosis infection treatment and its impact on prevention of tuberculosis reactivation: A retrospective cohort study from Taiwan. J Infect Public Health. nov 2025;18(11):102917. doi:10.1016/j.jiph.2025.102917 PubMed PMID: 40782767.

3. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Pediatric TBCSC. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Lancet. 21 mars 2020;395(10228):973-84. doi:10.1016/S0140-6736(20)30166-5 PubMed Central PMCID: PMC7289654.

4. Matteelli A, Lovatti S, Sforza A, Rossi L. Programmatic management of tuberculosis preventive therapy: Past, present, future. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. mai 2023;130 Suppl 1:S43-6. doi:10.1016/j.ijid.2023.02.016 PubMed PMID: 36889577; PubMed Central PMCID: PMC10186937.

5. Fischer H, Qian L, Li Z, Garba S, Bruxvoort KJ, Skarbinski J, et al. Prior Screening for Latent Tuberculosis Among Patients Diagnosed With Tuberculosis Disease: Missed Opportunities? Open Forum Infect Dis. nov 2023;10(11):ofad545. doi:10.1093/ofid/ofad545 PubMed PMID: 38023560; PubMed Central PMCID: PMC10651207.

6. Tang AS, Mochizuki T, Dong Z, Flood J, Katrak SS. Can Primary Care Drive Tuberculosis Elimination? Increasing Latent Tuberculosis Infection Testing and Treatment Initiation at a Community Health Center with a Large Non-U.S.-born Population. J Immigr Minor Health. août 2023;25(4):803-15. doi:10.1007/s10903-022-01438-1 PubMed PMID: 36652151; PubMed Central PMCID: PMC9847435.

7. Ku JH, Fischer H, Qian LX, Li K, Skarbinski J, Shaw S, et al. Latent Tuberculosis Infection Testing Practices in a Large US Integrated Healthcare System. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 mai 2024;78(5):1304-12. doi:10.1093/cid/ciae015 PubMed PMID: 38207124; PubMed Central PMCID: PMC11093665.

8. Bruxvoort KJ, Skarbinski J, Fischer H, Li Z, Eaton A, Qian L, et al. Latent Tuberculosis Infection Treatment Practices in Two Large Integrated Health Systems in California, 2009-2018. Open Forum Infect Dis. mai 2023;10(5):ofad219. doi:10.1093/ofid/ofad219 PubMed PMID: 37265669; PubMed Central PMCID: PMC10230566.

9. Grijota-Camino MD, Pérez-Recio S, Trapero C, Luque MJ, Casellas M, Sabé-Fernández N, et al. Identifying gaps in the cascade of care for latent TB infection in a low-incidence setting. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 1 avr 2023;27(4):315-21. doi:10.5588/ijtld.22.0611 PubMed PMID: 37035981.

10. Holzman SB, Perry A, Saleeb P, Pyan A, Keh C, Salcedo K, et al. Evaluation of the Latent Tuberculosis Care Cascade Among Public Health Clinics in the United States. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 14 nov 2022;75(10):1792-9. doi:10.1093/cid/ciac248

11. Cochran J, Tibbs A, Haptu HH, Paradise RK, Bernardo J, Tierney DB. Scaling Up Latent Tuberculosis Infection Testing and Treatment for Non-US Born Patients in a Federally Qualified Community Health Center. J Immigr Minor Health. déc 2023;25(6):1482-7. doi:10.1007/s10903-023-01514-0 PubMed PMID: 37429968; PubMed Central PMCID: PMC10632217.

12. Shapiro AE, Gupta A, Lan K, Kim HN. Latent Tuberculosis Screening Cascade for Non-US-Born Persons in a Large Health System. Open Forum Infect Dis. juill 2023;10(7):ofad303. doi:10.1093/ofid/ofad303 PubMed PMID: 37426951; PubMed Central PMCID: PMC10323726.

13. Berrocal-Almanza LC, Harris RJ, Collin SM, Muzyamba MC, Conroy OD, Mirza A, et al. Effectiveness of nationwide programmatic testing and treatment for latent tuberculosis infection in migrants in England: a retrospective, population-based cohort study. Lancet Public Health. avr

2022;7(4):e305-15. doi:10.1016/S2468-2667(22)00031-7 PubMed Central PMCID: PMC8967722.

14. Baggaley RF, Martin CA, Eborall HC, Gohar M, Aziz K, Fahad M, et al. Community-based testing of migrants for infectious diseases (COMBAT-ID): observational cohort study measuring the effectiveness of routine testing for infectious diseases among migrants attending primary care. EClinicalMedicine. juin 2025;84:103253. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103253 PubMed PMID: 40687739; PubMed Central PMCID: PMC12273839.

15. Barry SM, Davies G, Barry TD, Evans J, Backx M, Brouns M, et al. Outcomes from a national screening program for Ukrainian refugees at risk of drug resistant tuberculosis in Wales. Thorax. 15 déc 2023;79(1):86-9. doi:10.1136/thorax-2023-220161 PubMed PMID: 37344177; PubMed Central PMCID: PMC10804008.

16. Dohál M, Dvořáková V, Šperková M, Pinková M, Ghodousi A, Omrani M, et al. Tuberculosis in Ukrainian War Refugees and Migrants in the Czech Republic and Slovakia: A Molecular Epidemiological Study. J Epidemiol Glob Health. mars 2024;14(1):35-44. doi:10.1007/s44197-023-00166-5 PubMed PMID: 38048026; PubMed Central PMCID: PMC11043285.

17. Harwood-Johnson E, Leis KS, Hanson J, Olfert J, Blonde Y, Brindamour M. Community treatment of latent tuberculosis in child and adult refugee populations: outcomes and successes. Front Public Health. 2023;11:1225217. doi:10.3389/fpubh.2023.1225217 PubMed PMID: 37942244; PubMed Central PMCID: PMC10629593.

18. Spruijt I, Erkens C, Suurmond J, Huisman E, Koenders M, Kouw P, et al. Implementation of latent tuberculosis infection screening and treatment among newly arriving immigrants in the Netherlands: A mixed methods pilot evaluation. PloS One. 2019;14(7):e0219252. doi:10.1371/journal.pone.0219252 PubMed Central PMCID: PMC6602457.

19. White HA, Baggaley RF, Okhai H, Patel H, Stephenson I, Bodimeade C, et al. The impact, effectiveness and outcomes of targeted screening thresholds for programmatic latent TB infection testing in HIV: cohort study results. AIDS. 19 août 2022. doi:10.1097/QAD.0000000000003364

20. Chiu CY, Mahmood M, Brumble LM, Vikram HR, Theel ES, Beam E. The Cascade of Care in Management of Solid Organ Transplant Candidates With Latent Tuberculosis Infection. Transplant Direct. juill 2024;10(7):e1672. doi:10.1097/TXD.0000000000001672 PubMed PMID: 38911278; PubMed Central PMCID: PMC11191954.

21. Lange B, Brehm TT, Arend SM, Arias-Guillén M, Bakker M, Berastegui C, et al. Tuberculosis incidence in solid organ transplant recipients in Europe: A multicenter TBnet cohort study. J Infect. janv 2026;92(1):106668. doi:10.1016/j.jinf.2025.106668 PubMed PMID: 41429410.

22. Campbell JI, Lavache D, Garing A, Sabharwal V, Haberer JE, Dubois M, et al. Evaluation of the Tuberculosis Infection Care Cascade Among Pregnant Individuals in a Low-Tuberculosis-Burden Setting. Open Forum Infect Dis. sept 2024;11(9):ofae494. doi:10.1093/ofid/ofae494 PubMed PMID: 39238842; PubMed Central PMCID: PMC11376066.

23. Arvidsson Å, Lafta G, Sönnerbrandt M, Sundelin K, Paues J. The cascade of care for pregnant women with latent tuberculosis infection in a high-income country. Infect Dis Lond Engl. sept 2023;55(9):635-45. doi:10.1080/23744235.2023.2228406 PubMed PMID: 37389825.

24. Campbell JI, Sandora TJ, Haberer JE. A scoping review of paediatric latent tuberculosis infection care cascades: initial steps are lacking. BMJ Glob Health. mai 2021;6(5). doi:10.1136/bmjgh-2020-004836 PubMed Central PMCID: PMC8141435.

25. Matucci T, Riccardi N, Occhineri S, Pontarelli A, Tiseo G, Falcone M, et al. Treatment of latent tuberculosis infection in incarcerated people: a systematic review. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur

Soc Clin Microbiol Infect Dis. juin 2023;29(6):714-21. doi:10.1016/j.cmi.2023.02.016 PubMed PMID: 36868354.

26. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. BMJ. 10 mars 2020;368:m549. doi:10.1136/bmj.m549 PubMed Central PMCID: PMC7190060.

27. Gao QH, Chen HB, Huang Y, Cai SL, Chen LP, Yi YN, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test for latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparative tests. J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi. 14 nov 2025;S1684-1182(25)00196-3. doi:10.1016/j.jmii.2025.11.003 PubMed PMID: 41266157.

28. 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. oct 2018;18(10):1077-87. doi:10.1016/S1473-3099(18)30355-4

Haut Conseil de la Santé Publique

**Haut Conseil de la santé publique**
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
Téléphone : 01 40 56 79 80

Site : www.hcsp.fr
Courriel : hcsp-secr-general@sante.gouv.fr