

Tuberculose et test de détection de l'interféron gamma

Collection
Avis et Rapports

Commission spécialisée Maladies transmissibles

Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma

Rapport du groupe de travail

1^{er} juillet 2011

SOMMAIRE

SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	7
PARTIE 1 – ETAT DES LIEUX	9
1 - Aspects épidémiologiques	9
1.1 - Epidémiologie de la tuberculose parmi les principaux groupes à risque en France	9
1.2 - Epidémiologie chez les professionnels de santé	11
1.3 - Données sur la prévalence de l'ITL en France	12
1.3.1 - Définition du concept d'ITL récente et ancienne	12
1.3.2 - Prévalence de l'ITL en France	13
1.4 - Populations à risque	13
2 - Aspects immunologiques	16
2.1- Caractéristiques propres	16
2.1.1 - IDR à la tuberculine	16
2.1.2 - Tests IGRA : QFT TB gold IT® et Tspot TB®	17
2.2 - Caractéristiques communes	18
2.3 - Délai entre IDR et test IGRA	19
3 - Stratégies de dépistage dans certaines populations à risque	20
3.1 - Dans les populations migrantes originaires de pays d'endémie	20
3.2 - Chez les patients avant mise sous anti-TNF alpha	20
3.3 - Sujets contacts d'un cas index contagieux	21
3.4 - Professionnels de santé et autre professionnels exposés	23
3.5 - Personnes infectées par le VIH	24
4 - Recommandations internationales	27
4.1 - Un exemple d'utilisation des tests IGRA : usage des tests interféron en Suisse	27
PARTIE 2 - PROPOSITIONS DE RECOMMANDATIONS	29
1 - Pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL)	29
1.1 - Enquêtes autour des cas. Prise en charge des sujets contacts	29
1.1.1 - Enfants âgés de moins de 5 ans	29
1.1.2 – Enfants à partir de l'âge de 5 ans et adultes	29
1.1.3 – Sujets âgés et très âgés de plus de 80 ans	30
1.2 - Patients infectés par le VIH	30
1.3 - Patients avant la mise sous anti-TNF alpha	31

1.4 - Personnels de santé	31
1.4.1 – A l'embauche	31
1.4.2 – Surveillance des personnels affectés dans des services à risque	32
1.4.3 – Enquête autour d'un cas	32
1.5 - Migrants	32
2 - Pour le diagnostic de la tuberculose maladie (TM)	34
2.1 - Chez l'enfant	34
2.2 - Chez l'adulte	34
ANNEXES	35
GLOSSAIRE	44
TABLE DES MATIERES	45

SAISINE



Ministère de la Santé et des Sports



Direction générale de la Santé
Sous-direction Prévention des risques infectieux
Bureau Risques infectieux et politique vaccinale

18 MAR 2009

DGS/RI1 - N° 96
Personne chargée du dossier : Dr Marie-Claire Paty
Tél. : 01 40 56 55 75 ; Fax : 01 40 56 78.00
Mail : marie-claire.paty@sante.gouv.fr

La Ministre de la Santé et des Sports

à

**Monsieur le Président du
Haut Conseil de la Santé Publique**

18 place des cinq Martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) pour l'élaboration de recommandations pratiques d'utilisation des tests de détection de la production d'Interféron gamma.

Les tests de détection de la production d'interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses ont soulevé un grand intérêt car ils seraient nettement plus spécifiques (surtout en cas de vaccination antérieure par le BCG), aussi sensibles et plus reproductibles que l'IDR. Ils sont utilisés dans plusieurs pays industrialisés dans le cadre de recommandations officielles, qui diffèrent selon les pays. En France, suite à une saisine de la DGS dans le cadre d'une demande d'inscription à la nomenclature des actes médicaux, la Haute autorité de santé (HAS) a rendu en janvier 2007 un avis favorable à l'utilisation de ces tests dans 4 indications¹. Cet avis était assorti d'une recommandation de recueil obligatoire de données et devait être réévalué 2 ans après sa publication. L'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) n'a pas émis d'avis dans les suites de celui de la HAS. Ces tests ne sont donc pas inscrits à la nomenclature.

Ces tests soulèvent toutefois encore des questions et des discussions d'experts notamment sur leur sensibilité, leur valeur prédictive du développement d'une tuberculose maladie, l'interprétation des données discordantes avec l'IDR (en particulier Interféron positif - IDR négative) et leur rapport coût-efficacité. Afin de clarifier les données dans le contexte français, une étude médico-économique de grande envergure (dans le cadre des Programme de soutien des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses - STIC) financée par la DHOS vient de démarrer. Elle analysera le rapport coût-efficacité de ces tests dans 3 indications : surveillance des personnels de soins, suivi des patients VIH positifs et dépistage

¹ Dépistage de l'Infection Tuberculeuse Latente (ITL) (i) chez les sujets contacts d'un cas de tuberculose maladie (dans le cadre des enquêtes autour d'un cas), (ii) lors de l'embauche des professionnels exposés (définis dans les articles R 3112-1 et 2 du code de santé publique) en remplacement de l'IDR, (iii) avant traitement par des anti TNF α et enfin pour aider au diagnostic des tuberculoses maladies extra pulmonaires.

de l'infection tuberculeuse avant traitement par anti TNF alpha. Ses résultats ne seront pas disponibles avant 2 ans

Depuis la publication de l'avis de la HAS, diverses équipes hospitalières et des Centres de lutte antituberculeuse (CLAT) utilisent toutefois ces tests, en les finançant sur leur budget ou dans le cadre de protocoles d'étude. Le comité de suivi du programme de lutte contre la tuberculose en France a souhaité, lors de sa réunion du 10 décembre 2008, que le HCSP se prononce sur l'utilisation de ces tests.

Dans ce contexte, je souhaite que le HCSP élabore des recommandations pratiques d'utilisation de ces tests à la lumière des données scientifiques récentes concernant leur validité, l'impact de leur utilisation sur la prise en charge des patients, et leur coût efficacité. La valeur prédictive de développement d'une tuberculose maladie sera aussi analysée.

Ces recommandations prendront en compte l'apport de ces tests dans les situations dans lesquelles le diagnostic d'ITL constitue une indication de traitement, à savoir notamment :

- ITL récente, situation recherchée dans la démarche d'enquête autour d'un cas ou dans le suivi des professionnels exposés ;
- ITL de l'immunodéprimé (infection à virus VIH, immunosuppression iatrogène...), le caractère récent ou non de l'infection n'influant pas sur l'indication de traitement ;
- Recherche d'ITL avant immunosuppression (anti TNF alpha, greffe...).

Les recommandations du HCSP concerneront notamment les indications de ces tests et leur place par rapport à l>IDR : examen de confirmation d'une IDR positive ou substitution à l>IDR. Elles incluront une aide à l'interprétation des résultats en fonction du contexte clinique.

Mes services sont à votre disposition pour toute information complémentaire et pour présenter cette saisine lors de son inscription à l'ordre du jour de la commission concernée.

Le Directeur Général de la Santé

Pr Didier HOUSSIN

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Dominique ABITEBOUL, HCSP-CTV

Delphine ANTOINE, InVS

Fadi ANTOUN, Dases

François BLANC-JOUVAN, Clat de l'Isère

Elisabeth BOUVET-KOSKAS, Hôpital Bichat-Claude Bernard

Guislaine CARCELAIN, MCU-PH, Hôpital Pitié-Salpêtrière

Didier CHE, InVS

Catherine GUICHARD, DGS

Sylvie LARNAUDIE, HCSP-CSMT, présidente du groupe de travail

Vincent JARLIER, CNR des mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Christian PERRONNE, HCSP-CSMT, président de la CSMT

Nicolas VEZIRIS, CNR des mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux

Olivier SCEMAMA, HAS

Personnes auditionnées par le groupe de travail

Christophe DELACOURT, pneumologie pédiatrie, Hôpital Necker-Enfants malades, sur la pertinence et l'intérêt de l'utilisation des tests IGRA en pédiatrie.

Xavier MARIETTE, rhumatologie immunopathologie, Hôpital Bicêtre, sur le risque de tuberculose maladie (TM) chez les patients mis sous traitement anti TNF alpha ainsi que sur les recommandations françaises actuelles avant la mise sous traitement. Il a fait le point sur l'étude ETAT qui est en cours et sur l'évolution des pratiques prévisibles.

François PUISIEUX, gériatrie, CHU de Lille, HCSP, sur la tuberculose chez les personnes âgées et très âgées et les performances des tests IGRA dans cette population.

Jean-Pierre ZELLWEGGER, pneumologie, Lausanne, Suisse, sur les protocoles suisses de dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL) ainsi que les positions européennes.

Modalités de travail

La lettre de mission reposait sur l'actualisation des recommandations d'utilisation des tests IGRA. Les premières recommandations françaises datent de 2006 et avaient été élaborées par la HAS.

Les membres du groupe se sont réunis neuf fois autour des thèmes suivants :

- l'épidémiologie de la tuberculose en France notamment dans les populations à risque : sujets contact, migrants jeunes, patients sous anti TNF alpha, patients atteints par le VIH, professionnels de santé ;
- une analyse de la bibliographie relative aux performances des tests IGRA par rapport à celles des tests tuberculiniques, ainsi que dans les différentes populations étudiées ;
- une analyse des recommandations internationales notamment les recommandations européennes et nord américaines.

En tenant compte de leur expérience professionnelle, des données récentes de la littérature ainsi que des avis des experts auditionnés, les membres du groupe de travail ont précisé la notion d'infection tuberculeuse latente (ITL) récente et ancienne, le cadre d'utilisation des tests IGRA et les bénéfices attendus par rapport aux tests tuberculiniques. Par contre, il n'a pas été possible au groupe de donner un avis sur l'aspect coût-efficacité en l'absence des données de l'étude médico-économique qui est en cours.

Déclarations publiques d'intérêt

Pas de conflit d'intérêt déclaré au HCSP.

PARTIE 1 – ÉTAT DES LIEUX

En France, la tuberculose reste un problème de santé publique. C'est à ce titre que la lutte contre la tuberculose a été inscrite parmi les 100 objectifs prioritaires de la loi de santé publique du 9 août 2004, l'objectif 38 étant de « stabiliser » l'incidence globale de la tuberculose en renforçant la stratégie de lutte sur les groupes et zones à risque.

En 2007, le programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) a été lancé.

Ce programme a été conçu alors que la lutte contre la tuberculose était confrontée à plusieurs défis :

- l'existence de disparités d'incidence importantes entre territoires et groupes de population plus particulièrement exposés (migrants, détenus, SDF ; ...)
- la nécessité d'une adaptation aux nouvelles données épidémiologiques ;
- le risque d'augmentation des souches multirésistantes dans un contexte mondial préoccupant ;
- la recentralisation¹ de la lutte antituberculeuse effective au 1^{er} janvier 2006.

Son lancement a accompagné la suspension de l'obligation de vaccination des enfants par le BCG, au profit d'une recommandation forte pour tous les enfants à risque de tuberculose dont ceux résidant dans les régions Ile-de-France et Guyane (décret et circulaire d'application N° DGS/RI1/2007/318 en date du 14 août 2007).

La mise en œuvre opérationnelle de la lutte antituberculeuse est assurée au niveau local par les Centres de lutte antituberculeux (Clat) en lien désormais avec les Agences régionales de santé (ARS), afin d'harmoniser les pratiques et de réduire les disparités, tout en s'adaptant aux caractéristiques locales.

La surveillance de la tuberculose est assurée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) :

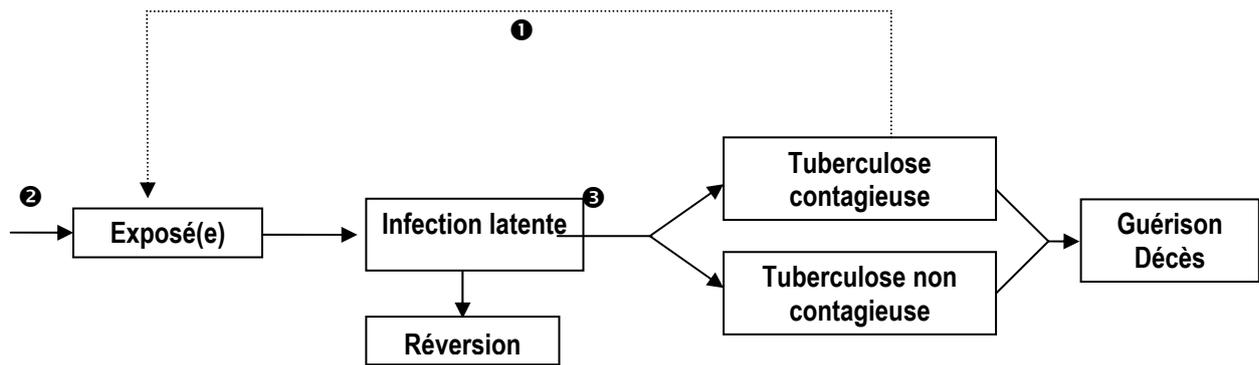
- Surveillance de la maladie par la déclaration obligatoire (DO) :
 - de la tuberculose maladie (TM), depuis 1964 ;
 - des infections tuberculeuses latentes (ITL) chez les enfants âgés de moins de 15 ans, depuis 2003.
- Surveillance de l'observance du traitement de la tuberculose maladie par la déclaration obligatoire des issues de traitement, depuis 2007.

1 - Aspects épidémiologiques

1.1 - Epidémiologie de la tuberculose parmi les principaux groupes à risque en France

La tuberculose maladie est une pathologie dont la déclaration est obligatoire depuis 1964. Les informations sur le dispositif de surveillance de la tuberculose en France sont consultables sur le site de l'InVS (www.invs.sante.fr) ainsi que les dernières données épidémiologiques disponibles. La France est un pays de faible incidence (<20/10⁵) et la dynamique de l'épidémie tuberculeuse montre une tendance à la baisse régulière du nombre de cas déclarés depuis plusieurs décennies. Cependant, certaines populations restent à risque élevé de tuberculose.

¹ Loi du 13 août 2004 relative aux libertés et aux responsabilités locales.



Reprenant le cycle naturel et l'histoire de la maladie (*ci-dessus*), les populations particulièrement à risque vis-à-vis de la tuberculose maladie sont :

- ❶ celles ayant été en contact récent avec un cas contagieux, particulièrement celles vivant sous le même toit ;
- ❷ - celles vivant ou ayant récemment vécu en zone de forte endémie tuberculeuse : migrants, et dans une moindre mesure celles vivant dans une grande agglomération ;
 - celles vivant dans des conditions d'hébergement favorisant la transmission : SDF, personnes vivant en établissement pénitentiaire ou dans un foyer d'hébergement collectif ;
- ❸ celles qui ont un risque accru de passage de l'ITL à la maladie : personnes, immunodéprimées, enfants.

Les enfants sont une population particulière : les taux de déclaration dans les tranches d'âges 0-5 ans ou 5-14 ans sont bas (respectivement $3,6/10^5$ et $1,9/10^5$ en 2008)[1], mais le risque de passage de l'ITL à la tuberculose maladie est bien supérieur à celui des adultes (environ 40 % chez les moins de 1 an *versus* 10 % chez l'adulte) [2], justifiant l'attention particulière qui leur est portée.

Les données disponibles sur l'ensemble de ces populations sont regroupées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 - Incidence de la tuberculose population générale et populations à risque, France

	Source de données	Nombre de cas / incidence	Références
France entière (2008)	DO	5758 – 9,0/10 ⁵	[1]
Personnes >65 ans (2008)	DO	1477 – 14,1/10 ⁵	[3]
Migrants (2008)	DO	2587 – 43,2/10 ⁵	[1, 4]
Immunodéprimées Anti-TNF α (2005-2008) VIH (2002)	Observatoire Ratio DO	116,7/10 ⁵ >400/10 ⁵	[5] [6]
Etude FHDH Inserm Cohorte VIH France	FHDH	0,81 pour 100 patients / an	[10]
Agglomération Ile de France (2008) Paris (2008)	DO	2086 - 17,9/10 ⁵ 605 - 27,5/10 ⁵	[1, 7]
Sans domicile fixe (2008)	DO	192 - > 200/10 ⁵	[1]
Prisons (2008)	DO	43 - 69/10 ⁵	[1, 8]
Entourage familial	Estimation*	> 1 000/10 ⁵	

* Les données issues de la déclaration obligatoire permettent depuis 2007 de distinguer les cas selon qu'ils ont été notifiés dans le cadre d'une enquête autour d'un cas, d'un dépistage ou suite à un recours spontané au système de soin. En 2008, 283 cas (soient 6,5 % de l'ensemble des cas notifiés) étaient déclarés suite à une investigation autour d'un cas. En tenant compte d'une estimation de 6 contacts par cas bacillifères [9], du nombre de cas bacillifères en France [1] et de la sous notification des cas (environ 35 %), on peut estimer le nombre de contacts à environ 20 000 par an. L'incidence de la tuberculose semble donc particulièrement élevée dans ce groupe de population (> 1000/10⁵).

1.2 - Epidémiologie chez les professionnels de santé

Il existe peu de données dans cette population. En 2008, 108 cas de tuberculose étaient déclarés chez des personnes travaillant dans un établissement de santé et 83 chez des personnes travaillant au contact d'enfants âgés de moins de 15 ans [1]. Ces éléments ont été ajoutés à la fiche de DO en 2007 et il n'est pour l'instant pas possible de tirer de conclusions quant à l'évolution du nombre de cas déclarés dans cette population. L'effectif moyen des professionnels de santé étant, en France, de 870 000 (médecins + paramédicaux ; privé + public), on peut néanmoins essayer d'estimer l'incidence de la tuberculose maladie parmi les personnels de santé : 12/10⁵. On peut également approcher l'incidence de la tuberculose chez les soignants en se référant aux déclarations de maladie professionnelle.

Concernant le secteur privé qui emploie environ 236 000 personnels de santé², la CnamTS (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés) a recensé en moyenne 36 cas de tuberculoses reconnues comme professionnelles entre 2004 et 2007, soit une incidence moyenne de 15/10⁵.

² Source Drees Panorama des établissements de santé : <http://www.sante.gouv.fr/drees/donnees/es2006/es2006.htm>

Ces données tant à partir de la DO que des déclarations de maladies professionnelles (MP) sont sous-estimées : sous-déclaration probable pour les maladies professionnelles, dénominateurs incluant beaucoup de personnes non ou très peu exposées.

Si l'on s'intéresse aux infirmières d'un grand groupe hospitalier comme Assistance publique-Hôpitaux de Paris, les données sont plus précises car les maladies professionnelles sont bien recensées et les effectifs précis. L'incidence moyenne estimée est de $17,3/10^5$ chez les infirmières entre 2004-2008, ce qui est deux à trois fois supérieur à l'incidence chez les femmes nés en France de même classe d'âge [11].

Deux revues de la littérature de Menzies *et al* en 2007 et de Seidler *et al* en 2005 portant sur des études menées entre 1991 et 2005, objectivent l'existence d'un sur-risque d'infection tuberculeuse et de tuberculose maladie chez les professionnels de santé dans des pays à faible incidence comme le notre. Le facteur de risque principal objectivé est la fréquence élevée des contacts avec des patients tuberculeux [12,13]. Ces études concordent pour estimer que le risque de tuberculose est environ deux à trois fois supérieur au risque de la population générale de même âge ce qui est convergent avec les données françaises citées.

Les mesures de contrôle de la transmission nosocomiale dans des proportions très variables selon les études [12] diminuent de façon importante le risque annuel d'infection de ces personnels

En résumé, il existe :

- un sur-risque probable chez les personnels en contacts répétés avec les patients ou les cultures de *Mycobacterium tuberculosis* mais les données et les études citées commencent à être anciennes ;
- une efficacité certaine des mesures de prévention (isolement et traitement précoce, ventilation, port de masques, postes de sécurité microbiologique en laboratoire...)

Néanmoins,

- les retards à l'isolement des patients sont encore fréquents ;
- les signalements de tuberculoses contagieuses chez les soignants sont loin d'être négligeables [14].

Une étude STIC sur l'intérêt des tests IGRA (QUANTIPS), menée en 2009-2010, a inclus plus de 900 soignants travaillant dans des services à risque pour la tuberculose (maladies infectieuses et pneumologie), surveillés pendant un an avec intradermoréaction (IDR) et test IGRA. Les données sont en cours de saisie et devrait apporter des éléments nouveaux notamment sur le risque annuel d'infection dans les services à risque.

1.3 - Données sur la prévalence de l'infection tuberculeuse latente (ITL) en France

1.3.1 - Définition du concept d'infection tuberculeuse latente (ITL) récente et ancienne

Le concept d'ITL recouvre deux situations très différentes en termes de potentiel évolutif vers la tuberculose maladie, et donc en termes de possibilité de prévention. Le potentiel évolutif global vers la tuberculose maladie est de 10 % en moyenne.

- L'infection récente survenant dans la foulée du contagion. A ce stade, une grande partie des cas qui, *in fine*, évolueront vers la maladie sont en fait en plein processus d'évolution. En effet, environ la moitié des infections qui évoluent vers la maladie le font durant la première année qui suit le contagion et un quart supplémentaire durant la deuxième année. Ce sont ces ITL récentes qui sont la cible principale des procédures de diagnostic en vue de mesures de prévention (thérapeutique) et de

- L'infection ancienne, stade de l'infection plus de deux ans après le contage, et qui n'a pas jusqu'alors évolué vers la maladie. Le potentiel évolutif de ces cas est alors très faible car seul un quart environ des ITL qui évoluent vers la maladie le font plus de deux ans après le contage, et ce jusqu'à la fin de la vie. Ces ITL peuvent être une cible des procédures de diagnostic en vue de mesures de prévention lorsque la survenue d'un état d'immunodépression profonde fait craindre une réactivation. Il peut s'agir d'une survenue délibérée (ex. traitement anti-TNF alpha, greffe d'organe) ou non (ex. : infection par le VIH).

Le groupe de rédaction des présentes recommandations s'est donné les principes de travail suivants :

- les tests IGRA sont exclusivement recommandés dans le cadre du diagnostic d'une infection tuberculeuse et non dans le cadre du diagnostic d'une tuberculose maladie, cadre dans lequel les tests IGRA ne sont pas conseillés en raison de leur manque de sensibilité et de leur défaut de spécificité ;
- le préalable à la réalisation d'un test IGRA est la décision de mise sous traitement en cas de positivité du test ;
- la décision finale de proposer un traitement en cas de résultat positif peut être affinée sur la base de données complémentaires (risque d'effets secondaires, nouvelles informations en faveur de l'ancienneté de l'ITL, etc.).

1.3.2 - Prévalence de l'infection tuberculeuse latente (ITL) en France

Les études permettant d'estimer la prévalence de l'infection tuberculeuse sont rares en France. Les estimations portent le plus souvent sur des cohortes d'enfants testés par IDR. Les enfants sélectionnés ne doivent être ni trop jeunes (faible prévalence de l'infection, influence du BCG) ni trop âgés (ancienneté de l'infection) et les enfants âgés de 5 à 15 ans sont pour cela souvent privilégiés dans les analyses [15]. Les estimations disponibles font état d'une prévalence de l'infection tuberculeuse comprise entre 1 et 6 % chez l'enfant selon les âges (PMI jusqu'à CM2) et seuils d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) retenus [16,17].

Autour d'un cas, la prévalence de l'infection a été estimée à 26 % dans une cohorte française récente [18] et lors d'une épidémie survenue dans un foyer parisien de migrants, 75 % des personnes avaient une IDR positive [19].

1.4 - Populations à risque

Après une infection par le bacille de la tuberculose, 5 à 10 % des adultes développeront une tuberculose au cours de leur vie. Ce risque est de 40 % pour les enfants âgés de moins de 5 ans. Il est majeur dans les deux premières années suivant l'infection, quel que soit l'âge.

La population à risque est définie par rapport au :

➤ **Risque d'infection tuberculeuse**

L'appartenance à un groupe exposé confère un risque de développer une infection puis la maladie, plus élevé que celui de la population générale :

- entourage étroit d'un cas de tuberculose contagieuse ;
- population précaire, personnes sans domicile fixe, Roms,...

- migrants de pays de forte endémie ;
- personnes détenues en milieu carcéral ;
- personnes âgées de plus de 75 ans.

➤ **Risque élevé de progression de l'infection tuberculeuse latente vers la maladie**

Certains facteurs favorisent la progression de l'infection tuberculeuse latente vers la tuberculose maladie :

- des pathologies :
 - l'infection par le VIH et la tuberculose interagissent mutuellement sur leur évolution. Compte tenu de l'altération du système immunitaire lors de l'infection à VIH, une personne séropositive pour le VIH et co-infectée par le bacille tuberculeux (BK) a un risque de développer une tuberculose maladie beaucoup plus élevé qu'une personne séronégative pour le VIH ;
 - la silicose ; le diabète ;
 - l'insuffisance rénale chronique sévère (hémodialyse).
- des traitements tels que les médicaments immunosuppresseurs, les anti-TNF alpha, la corticothérapie au long cours, etc. ;
- des périodes de la vie :
 - enfants âgés de moins de 5 ans ;
 - adolescents.

➤ **Situations favorisantes**

- prisons ;
- foyers de migrants ;
- centres d'hébergement de SDF.

Des populations peuvent cumuler plusieurs facteurs de risque comme les personnes migrantes et/ou en grande précarité.

Références

- [1] Antoine D, Che D. Epidémiologie de la tuberculose en France: bilan des cas déclarés en 2008. Bull Epidemiol Hebd 2010; (27-28): 289-93.
- [2] Gaudelus J. Tuberculosis in children. Rev Prat 2002 Dec 1; 52(19):2133-8.
- [3] Che D, de Wazières B, Blanc-Jouvan F, Antoine D. Epidémiologie de la tuberculose chez le sujet âgé en France en 2008. Rev Geriatr 2010; 35(7): 475-80.
- [4] Che D, Antoine D. Migrants et tuberculose: données épidémiologiques récentes. Med Mal Infect 2009 Mar; 39(3):187-90.
- [5] Tubach F, Salmon D, Ravaud P, 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 2009 Jul; 60(7):1884-94.

- [6] Che D, Campese C, Decludt B. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2002. Bull Epidemiol Hebd 2004;(4):13-6.
- [7] Che D, Cailhol J, Campese C, Decludt B. Epidémiologie de la tuberculose en Ile de France en 2001. Rev Mal Respir 2004; 21:272-8.
- [8] Cochet A, Isnard H. Tuberculose dans les maisons d'arrêt d'Ile de France. Enquête prospective, 1er juillet 2005-30 juin 2006. 2007.
- [9] Aissa K, Madhi F, Ronsin N, et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects. Am J Respir Crit Care Med 2008 May 1; 177(9):1041-7.
- [10] Abgrall S, del Giudice P, Melica G, Costagliola D and FHDH-ANRS CO4 HIV associated tuberculosis and immigration in a high-income country :incidence , trends and risk factors in recent years AIDS 2010; 24:763-71.
- [11] Rapport du groupe de travail du Comité technique des vaccinations présenté aux séances du Comité technique des vaccinations du 18 février 2010 et de la Commission spécialisée maladies transmissibles du 5 mars 2010 Mars 2010 Pertinence du maintien de l'obligation de vaccination par le BCG des professionnels listés aux articles L3112-1, R.3112-1 C et R.3112-2 du Code de la santé publique Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20100305_BCG.pdf (consulté le 27 juin 2011).
- [12] Menzies D Joshi R, Pai. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11(6): 593-605.
- [13] Seidler A, Nienhaus A and Diel R. Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas. Respiration 2005; 72:431-46.
- [14] Miguères B, Carbonne A, Abiteboul D, Poirier C, Bouvet E, Astagneau P. Tuberculose pulmonaire chez les personnels de santé de l'inter-région Nord (2002-2007). Description des cas signalés et des campagnes de dépistage des sujets contact. Med Mal Infect. 2010 Sep; 40(9): 524-9.
- [15] Dye C, Bassili A, Bierrenbach AL, et al. Measuring tuberculosis burden, trends, and the impact of control programmes. Lancet Infect Dis 2008 Apr; 8(4):233-43.
- [16] 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 2008; 56: 253-9.
- [17] Rey F, Simonian C, Azas P. Estimation du risque annuel d'infection tuberculeuse dans les Bouches du Rhône chez les enfants vaccinés par le BCG. Rev Mal Respir 2006; 23(HS1): 42.
- [18] Aissa K, Madhi F, Ronsin N, et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects. Am J Respir Crit Care Med 2008 May 1; 177(9):1041-7.
- [19] Valin N, Antoun F, Chouaid C, et al. Outbreak of tuberculosis in a migrants' shelter, Paris, France, 2002. Int J Tuberc Lung Dis 2005 May; 9(5):528-33.

2 - Aspects immunologiques

Les réponses immunes contre le bacille de la tuberculose mettent en jeu des réponses immunes innées et spécifiques au sein d'un granulome contenant les macrophages infectés. Les réponses cellulaires T spécifiques du bacille sont composées de nombreux types cellulaires (cellules CD4 de type Th1, CD8 cytotoxiques, cellules $\gamma\delta$, cellules T régulatrices...), et en particulier la boucle IL-12- IFN- γ entre le macrophage et la cellule T CD4 joue un rôle effecteur central.

Il existe deux types de tests immunologiques explorant ces réponses immunes spécifiques :

- L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR).
- Les tests *in vitro* de sécrétion d'interféron : Quantiféron gold IT® (QFT TB gold IT ®) et Tspot TB® : tests IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*).

Chacun de ces tests a des caractéristiques propres et des propriétés communes.

2.1 - Caractéristiques propres

2.1.1 - IDR à la tuberculine

Ces réponses spécifiques sont classiquement explorées *in vivo* par l'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) ou test de Mantoux. Au cours d'une IDR, l'antigène - tuberculine ou PPD- est injecté dans le derme, provoquant l'afflux local de cellules de l'immunité innée. Ces cellules, si le sujet a déjà été en contact avec des antigènes contenus dans la tuberculine, recrutent sur le site même de l'injection des lymphocytes T CD4 mémoires qui se différencient vers un profil Th1 sécrétant majoritairement l'IFN γ , lequel recrute à son tour localement des macrophages activés. L'induration cutanée reflète directement l'infiltrat cellulaire au site de l'injection. La tuberculine qui est utilisée est le plus ancien des antigènes mycobactériens et est obtenue à partir de cultures de *M. tuberculosis* inactivées. Elle contient plus de 200 antigènes partagés entre *M. tuberculosis*, *M bovis*, le BCG et certaines mycobactéries environnementales.

Le seuil de positivité de l'IDR a été défini dans les recommandations de 2003 de la DGS en fonction des antécédents de vaccination par le BCG, l'ancienneté de cette vaccination ainsi que la proximité avec le cas index.

C'est ainsi que :

- chez l'enfant, le seuil est fixé en l'absence de BCG, à 10 mm voire 5 mm si le risque est très important. En cas de BCG, le seuil est ramené à 15 ou 10 mm ;
- chez l'adulte quel que soit l'antécédent de vaccination, le seuil choisi est de 15 mm, ramené à 10 mm en cas de contact très proche ;
- chez le patient immunodéprimé, le seuil est ramené à 5 mm afin de ne pas passer à côté d'une infection.

L'IDR est un outil imparfait par le manque de standardisation des modes de production de la tuberculine et par le fait que sa réalisation et son interprétation sont très dépendantes de l'opérateur. Elle nécessite deux visites avec une lecture à 72h. Par ailleurs, l'IDR manque de spécificité et peut être faussement positive en cas d'exposition massive aux mycobactéries environnementales, en particulier en population vaccinée par le BCG. Enfin, l'IDR est peu sensible avec des faux négatifs fréquents chez les sujets immunodéprimés (traitement ou pathologie immunosuppressifs), aux âges extrêmes de la vie et au cours des tuberculoses sévères évoluées.

Du fait de l'absence de gold standard pour la définition de l'infection tuberculeuse latente, la sensibilité de l'IDR peut être appréciée chez les patients ayant une tuberculose-maladie.

Globalement, chez l'adulte elle est autour de 70 % avec une large hétérogénéité selon les études (49-90 %). Chez l'enfant, elle est comprise entre 55 et 85 % [1,2,3]. La proportion de faux négatif chez l'adulte non immunodéprimé serait comprise entre 10 et 25 % en fonction du seuil choisi pour l'IDR. La spécificité de l'IDR varie entre 40 à 90 % selon la politique vaccinale et la prévalence des infections mycobactériennes non tuberculeuses (réactions croisées avec *M. Bovis* et avec les *M. Atypiques*).

2.1.2 - Tests IGRA : QFT TB gold IT® et Tspot TB®

D'apparition plus récente dans la lutte anti tuberculeuse, le principe des tests IGRAs est simple : il reproduit *in vitro* et de façon standardisée puisque à l'aide de kit commerciaux, la première étape de la réaction immunologique d'hypersensibilité retardée à *M. tuberculosis* réalisée *in vivo* au cours d'une IDR à la tuberculine. Au cours des tests IGRA, les cellules T sanguines sont stimulées *in vitro* par l'antigène tuberculeux, et la production d'IFN γ est mesurée le lendemain. Les deux tests IGRA commercialisés reposent sur des techniques différentes : le Quantiféron (QFT TB gold IT®, *Cellestis Limited, Canergie, Australia*) et le T-Spot.TB (Tspot TB®, *Oxford Immunotech, Oxford, UK*).

- Le test Quantiféron est réalisé sur sang total, l'IFN γ produit est dosé par une technique ELISA et le résultat est exprimé en unité internationale d'IFN γ par ml de plasma (UI/mL).
- Le test T-Spot.TB, est réalisé sur cellules mononucléées isolées et ajustées à concentration précise, le nombre de cellules T spécifiques sécrétant de l'IFN γ est quantifié par une technique ELISpot et le résultat est exprimé en cellules formant des spots (SFC) par puits.

La grande particularité de ces tests est d'utiliser non plus la tuberculine mais des antigènes de deux protéines de virulence - *Early Secretory Antigenic Target 6* (ESAT 6) et *Culture Filtrate Protein 10* (CFP 10)-, qui sont immunodominantes, c'est-à-dire qu'elles sont la cible principale du système immunitaire cellulaire de la grande majorité des individus infectés et spécifiques de région du génome de *M. tuberculosis* (RD1) non partagée par le BCG ou la plupart des mycobactéries atypiques. Un antigène de la protéine TB7.7 codée dans RD11 ayant les mêmes caractéristiques a été incorporé à la nouvelle génération de Quantiféron (QFN Gold-In-Tube® ou QFN-GIT, *Cellestis, Victoria, Australia*) pour augmenter la sensibilité du test.

Ces tests ont des avantages liés à leur technique. Ils nécessitent un simple prélèvement veineux, donc une seule visite, la méthode d'analyse est standardisée avec un contrôle positif du fonctionnement du système immunitaire. Ces tests sont indépendants du BCG car spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*.

Un test positif peut correspondre à deux situations :

- un vrai positif, qui traduit la présence dans le sang du sujet de cellules T effectrices mémoire ou effectrices spécifiques de *M. tuberculosis*, reflétant un contage par cette mycobactérie. Cependant, dans cette situation, le résultat du test ne permet pas de faire la différence entre une infection tuberculeuse latente et une tuberculose maladie, ni de définir l'ancienneté de l'infection ou le risque d'évoluer vers une tuberculose maladie ;
- un résultat positif est rarement un faux positif, Cette situation est principalement observée au cours des rares colonisations ou infections par *M. kansasii*, *M. marinum* ou *M. szulgai* (mycobactéries environnementales exprimant les gènes ESAT-6 et CFP-10).

Un résultat négatif traduit une fréquence nulle ou basse de cellules mémoires effectrices ou effectrices spécifiques des antigènes étudiés : vrai négatif (absence de contage par *M. tuberculosis*) ou faux négatif. Les faux négatifs peuvent tenir à l'ancienneté de l'exposition à *M. tuberculosis* (disparition ou diminution de la réponse mémoire effectrice), ou à une non-réponse du système immunitaire du sujet aux antigènes étudiés dans les tests par modification du répertoire antigénique des réponses mémoires spécifiques (dans certaines ethnies, gènes du CMH différents de ceux des sujets étudiés pour mettre au point les tests...). Ces situations sont très difficiles à identifier en pratique et limitent la sensibilité de ces tests.

Enfin, un test est ininterprétable ou indéterminé dans deux situations :

- soit la réponse au témoin négatif est positive, ce qui correspond à une activation *in vivo* du système immunitaire avec sécrétion spontanée d'IFN γ ;
- soit la réponse au mitogène est négative, ce qui correspond à une incapacité du système immunitaire du sujet à développer une réponse T fonctionnelle. Ces tests indéterminés sont fréquents chez les sujets recevant une chimiothérapie ou une corticothérapie, les enfants âgés de moins de 2 ans, les personnes âgées de plus de 80 ans et les sujets immunodéprimés.

La variabilité biologique des tests, c'est-à-dire à plusieurs points chez une même personne, a été peu étudiée et pourrait être non négligeable [4]. Du fait de l'imprécision de cette variation biologique des tests, il n'est pas actuellement possible d'avoir une interprétation quantitative des résultats. De même certains auteurs recommandent l'utilisation de zones grises d'interprétation des tests autour du seuil de positivité [5,6].

Leur spécificité est comprise entre 88 et 99 %, même en population vaccinée par le BCG [7]. La sensibilité de ces tests est très dépendante du statut immunitaire et chez le sujet immunocompétent elle est comprise entre 80 et 88 % [7] et de fait un test négatif ne peut exclure le diagnostic d'infection. Cependant, leur valeur prédictive négative d'évolution vers la maladie dans les deux ans en pays de faible endémie est autour de 97 - 99 %.

Enfin, pour que ces tests soient « interprétables » il est important que la technique soit réalisée avec soin à toutes les étapes : prélèvement, conservation, acheminement et manipulation au laboratoire selon les recommandations des fournisseurs *Cellestis* et *Oxford Immunotech*.

2.2 - Caractéristiques communes

Un test immunologique négatif que ce soit une IDR ou un test IGRA, ne peut exclure ni une tuberculose infection ni une tuberculose maladie.

- Aucun de ces tests ne permet de différencier une infection ancienne d'une infection récente.
- Aucun de ces tests lorsqu'il est positif ne peut donner d'indication quant au risque d'évoluer vers une tuberculose maladie
- Ces tests sont dépendants du statut immunitaire du sujet.

2.3 - Délai entre IDR et test IGRA

Treize études ont analysé s'il existait un effet « boost » de l'IDR sur le résultat du test IGRA [4]. Cinq études ne retrouvent pas cet effet pour un test IGRA réalisé 28 jours à 9 mois après l'IDR alors que sept études retrouvent un effet possible si le test IGRA est réalisé dans les 21 jours suivant l'IDR. Cet effet n'est retrouvé que dans le cas d'IDR positive et ne concerne que des valeurs de positivité de l'IGRA proches du seuil. Les IDR négatives ne « boostent » pas les tests IGR. En pratique, le test IGRA pourra être réalisé à la lecture de l'IDR.

Références

- [1] Nicol MP, *et al.* Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):38-43.
- [2] Kampmann B, *et al.* Interferon-gamma release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur Respir J*. 2009 Jun; 33(6):1374-82
- [3] Detjen AK, *et al.* Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007 Aug 1; 45(3): 322-8. Epub 2007 Jun 15.
- [4] van Zyl-Smit RN, *et al.* Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS One*. 2009 Dec 30; 4(12):e8517. Review
- [5] Pai M, *et al.* Novel and improved technologies for tuberculosis diagnosis: progress and challenges. *Clin Chest Med*. 2009 Dec; 30(4): 701-16, viii. Review.
- [6] Schablon A, *et al.* Serial testing with an interferon- γ release assay in German healthcare workers. *GMS Krankenhhyg Interdiszip*. 2010 Sep 21; 5(2). pii: Doc05.
- [7] Diel R, *et al.* Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest*. 2009 Apr; 135(4): 1010-8. Epub 2008 Nov 18.

3 - Stratégies de dépistage dans certaines populations à risque

En France, il n'existe pas de stratégie de dépistage généralisé. Il existe des recommandations de dépistage de l'ITL ou de la TM dans certaines populations considérées à risque d'être infectées ou à risque d'être malades et/ou contagieuses. Le dépistage des sujets contacts autour d'un cas de tuberculose contagieuse fait l'objet de recommandations spécifiques.

3.1 - Dans les populations migrantes originaires de pays d'endémie

Les différentes études effectuées dans les pays développés basées sur le génotypage des souches (techniques RFLP ou Miru), semblent montrer que la TM des migrants est surtout liée à la réactivation de l'infection importée acquise dans le pays d'origine et très peu à l'infection contractée dans le pays d'accueil. De plus, le passage de la transmission de la TM de la population migrante vers la population autochtone se fait très peu.

De ce fait, la plupart des pays développés ont adopté une stratégie de dépistage de la tuberculose à l'entrée sur leur territoire et cela quel que soit l'âge. La majorité des pays recommande le dépistage de la TM par RP et le dépistage de l'ITL par IDR chez les enfants âgés de moins de 15 ans comme en France, ou au Canada, âgés de moins de 11 ans comme en Grande Bretagne, ou âgés de moins de 5 ans comme en Belgique. Seuls les Etats-Unis recommandent le dépistage des ITL auprès de tous les migrants.

En France, une RP est recommandée pour tous à partir de l'âge de 10 ans à la recherche d'une TM et une IDR est recommandée pour les enfants âgés de moins de 15 ans à la recherche d'une ITL. Si le résultat de l'IDR est supérieur à 10 mm, il est recommandé de pratiquer une RP (Arrêté du 11 janvier 2006³). L'apparition des tests IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) depuis cinq ans n'a pas modifié les stratégies sus mentionnées. En France, il n'est pas fait mention dans les dernières recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) de l'utilisation des tests IGRA dans les populations migrantes.

Aux Etats-Unis, le remplacement des IDR par les tests IGRA est autorisé dans toutes les indications de l'IDR et donc pour le dépistage des ITL chez les migrants. Les tests IGRA sont recommandés de préférence à l'IDR, dans les populations ayant bénéficié d'une vaccination antérieure [1].

Au Canada, l'utilisation des tests IGRA et des IDR est autorisée indistinctement dans le dépistage de l'ITL des migrants à risque d'évoluer vers la maladie : enfants âgés de moins de 15 ans, immunodéprimés, diabétiques [2].

3.2 - Chez les patients avant mise sous traitement par anti-TNF alpha

Les traitements par anti-TNF alpha sont associés à une augmentation du risque de TM multiplié par 20 par rapport à la population générale [3,4]. Ce risque est lié à une réactivation plutôt qu'à une tuberculose *de novo* [5]. La plupart des sociétés savantes dans le monde recommandent le dépistage de l'ITL avant la mise sous traitement. En 2005, l'Agence française de sécurité des produits de santé (Afssaps) préconise ce dépistage par :

³ Arrêté du 11 janvier 2006 relatif à la visite médicale des étrangers autorisés à séjourner en France <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000454126&fastPos=2&fastReqId=904959302&categorieLien=cid&oldAction=rechTexte>

- un interrogatoire à la recherche de facteurs de risque ;
- une IDR ayant un seuil à 5 mm (quand le BCG date de plus de 10 ans ou en l'absence de BCG) ; et si BCG < 10 ans le seuil est à 10 mm ;
- une radio pulmonaire (RP).

Si une ITL est diagnostiquée, il est recommandé de mettre en place un traitement prophylactique au minimum trois semaines avant la première prise d'anti-TNF alpha.

Différentes équipes ont étudié l'intérêt des tests IGRA par rapport à l'IDR dans cette population. Lioté H *et al.* [3] ont montré que les meilleures performances (sensibilité et spécificité) des tests IGRA permettent de diminuer le nombre de patients mis sous traitement chimioprophylactique et donc les effets secondaires liés à ces traitements. L'équipe de rhumatologie de Newcastle utilise ces tests depuis 2004 [5]. Une étude prospective a inclus 101 patients qui ont bénéficié d'un test Quantiféron avant la mise sous traitement par anti-TNF alpha. Sept patients avaient un test positif et ont reçu un traitement prophylactique. Le suivi a duré de 6 à 30 mois, aucune tuberculose maladie n'a été observée pendant cette période. Ces tests ont permis de diminuer le nombre de patients mis sous traitement et ne semblent pas être affectés par la diminution de l'immunocompétence. Dans le protocole que cette équipe a mis en place, l'utilisation de ces tests est coût-efficace.

L'étude de Laffitte [6] conduite auprès de 50 patients atteints de psoriasis, montre qu'une ITL a été dépistée par TSpot –TB et traitée chez 20 % d'entre eux.

En France, une étude a été conduite chez des patients d'un service de rhumatologie en 2010 et a montré que dans cette population majoritairement vaccinée, l'utilisation des tests IGRA permettait de traiter moins de patients (23 % *versus* 40 % avec l'IDR) (Données personnelles X. Mariette).

En 2006, la recommandation de la Haute Autorité de santé (HAS) donne la possibilité d'utiliser les tests IGRA à la place de l'IDR.

Actuellement une étude est en cours (Etude ETAT dans le cadre d'un STIC), dont l'objectif est d'évaluer les performances d'un test par rapport à l'autre (IDR *versus* tests IGRA).

3.3 - Sujets contacts d'un cas index contagieux

Les recommandations du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) qui datent de 2003 ont été complétées en 2006. Elles reposent sur le signalement et la DO du cas de tuberculose au Centre de lutte anti-tuberculeuse (Clat) depuis 2006 et à l'Agence régionale de santé (ARS) du lieu d'exercice du médecin déclarant.

Ce signalement donne lieu à une enquête auprès du patient dans le but de définir une liste de sujets contacts. Un sujet contact est défini comme une personne ayant passé au moins 8 heures en contact rapproché et/ou répété avec un malade contagieux. Les sujets contact les plus à risque étant ceux qui vivent sous le même toit que le cas index. Ces sujets pourront faire l'objet d'un dépistage dans le but de découvrir des TM secondaires ou des ITL. Ce dépistage est particulièrement important compte tenu de l'incidence élevée (>1000) dans cette population et se fait en trois temps : T0, T3mois et T 12-18 mois.

Il repose sur une radiographie pulmonaire et un examen clinique à la recherche d'une TM puis un test tuberculique : IDR dans la majorité des cas ou test IGRA chez les personnes âgées de plus de 15 ans depuis 2006 à la recherche d'une ITL.

Le nombre de perdus de vue dans cette population est important (autour de 30 %, données Clat 75) : pas de présentation au dépistage, perdus de vue entre le test IDR et la lecture, puis entre le 1^{er} et le 2^{ème}. Par conséquent, il semble que tout ce qui facilitera le dépistage améliorera l'adhésion des sujets contacts.

Deux études de suivi ont été réalisées sur les performances des tests IGRA dans l'enquête autour d'un cas dans des pays à faible incidence. Elles concernent principalement des adultes. Il y a peu de données publiées chez les enfants âgés de moins de 6 ans évaluant le risque de développement d'une tuberculose maladie quand la stratégie diagnostique dans l'enquête autour d'un cas repose sur les tests IGRA.

Une étude allemande [7] a porté sur les sujets contacts de tuberculeux ayant refusé la chimioprophylaxie. Sur une période de trois ans 954 cas contacts ont bénéficié d'une IDR et d'un Quantiferon-TB Gold-In-tube. Parmi ceux-ci 21 % avaient un Quantiferon positif contre 63 % pour l'IDR>5mm et 25 % pour l'IDR>10mm. Parmi les 19 qui ont développé une tuberculose maladie dans les deux ans de suivi, 100 % avaient un Quantiferon positif, 90 % avaient une IDR>5mm et 53 % une IDR>10mm.

La proportion de patients ayant développé une tuberculose maladie ultérieure parmi ceux ayant un test positif était de 12,9 % (19/147) pour le Quantiferon, 3,1 % (17/555) pour l'IDR > 5mm et 4,8 % (10/207) pour l'IDR >10mm. La proportion de ceux ayant développé une tuberculose maladie ultérieure parmi ceux ayant un test négatif était de 0 % (0/756) pour le Quantiferon, 0,6 % (2/348) pour l'IDR<5mm et 0,8 % (7/903) pour l'IDR<10 mm.

Une étude néerlandaise [8] a porté sur des migrants, cas contacts de tuberculeux ayant refusé la chimioprophylaxie. Tout ceux ayant une IDR>5mm ont bénéficié d'un test IGRA. Seuls ceux ayant une IDR initiale <5mm ont bénéficié d'un second temps de dépistage. Parmi les 310 ayant une IDR>5mm, 146 (47 %) avaient un Quantiferon positif et 168 (60 %) un T-SPOT TB positif. Parmi les 9 qui ont développé une tuberculose maladie, 8 avaient une IDR positive (un avait une IDR connue positive auparavant qui n'avait pas été refaite), 5 un Quantiferon positif (1 cas n'a pas eu de Quantiferon) et 6 un T-SPOT TB positif (1 cas n'a pas eu de T-SPOT TB). Il faut noter que parmi les trois patients ayant développé une tuberculose maladie avec un ou les deux tests IGRA négatifs, aucun n'a eu de second temps de dépistage et le premier temps de dépistage avait eu lieu respectivement 5, 19 et 34 jours après le diagnostic du cas index.

La proportion de patients ayant développé une tuberculose maladie ultérieure parmi ceux ayant un test positif était de 2,8 % (5/178) pour le Quantiferon, 3,3 % (6/181) pour le T-SPOT TB, 3,8 % (7/184) pour l'IDR > 15mm et 3,1 % (9/288) pour l'IDR >10mm, 2,7 % (9/339) pour l'IDR >5mm. La proportion de ceux ayant développé une tuberculose maladie ultérieure parmi ceux ayant un test négatif était de 2 % (3/149) pour le Quantiferon, 1,7 % (2/118) pour le T-SPOT TB, 0,7 % (1/148) pour l'IDR<15mm et 0 % (0/51) pour l'IDR<10 mm.

Ces deux études ont donc des méthodologies très différentes puisque dans un cas IGRA et IDR sont fait de façon systématique et que dans l'autre la réalisation de l'IGRA dépend du résultat de l'IDR. De plus dans la seconde étude le délai de réalisation du premier temps de dépistage (qui peut être le seul) est très variable alors que dans la première étude il est fixé à neuf semaines. Enfin la seconde étude porte sur une population d'immigrés pour laquelle l'interprétation des tests IDR ou IGRA peut être délicate car une positivité peut ne pas être la conséquence du contagé à l'origine de l'enquête mais d'un contagé ancien dans le pays de provenance.

Il ressort que :

1. Le nombre d'études disponibles sur le suivi longitudinal des sujets dépistés positifs est réduit et qu'elles ont des méthodologies différentes. Les deux études présentées concernent des populations très différentes sur le plan épidémiologique.
2. La valeur prédictive négative de ces tests comme de l'IDR est excellente.
3. La valeur prédictive positive des tests IGRA paraît équivalente à celle de l'IDR dans une étude et supérieure dans l'autre.

4. Le nombre de patients ayant un test positif, et donc susceptibles d'être traités, est réduit avec les tests IGRA sans que l'on puisse dire toutefois qu'un test négatif exclut le développement d'une tuberculose maladie ultérieure.
5. Les deux études sont très différentes en termes de sensibilité puisque l'une retrouve une sensibilité de 100 % du test IGRA tandis que l'autre retrouve une sensibilité de 63 à 75 %.

Au total, ces premières données prospectives montrent que ces tests IGRA ont, dans l'enquête autour d'un cas, dans des pays de faible incidence de tuberculose, des performances au moins équivalentes à celles de l'IDR et certainement supérieures dans les populations vaccinées. Ils peuvent permettre d'envisager de proposer des traitements d'ITL à une population plus réduite que ne le permet l'IDR. Il semble par ailleurs que l'intérêt d'une prise de sang unique (*versus* IDR et lecture en deux séances) puisse permettre de réduire dans certains centres le nombre de sujets perdus de vue. Toutefois il faut noter que la négativité de ces tests ne semble pas exclure le développement ultérieur d'une tuberculose maladie.

3.4 - Professionnels de santé et autres professionnels exposés (y compris stagiaires et étudiants)

La surveillance des professionnels de santé fait l'objet de recommandations particulières compte tenu de leur risque d'exposition et du risque de transmission aux malades dont ils ont la charge. Elle a pour objectif :

- la protection de la collectivité hospitalière (patients et autres professionnels de santé) ;
- le bénéfice individuel du soignant :
 - en lui proposant si nécessaire une prophylaxie ou une surveillance en cas de dépistage d'une infection tuberculeuse ;
 - en actant par une déclaration de maladie professionnelle le lien avec le travail permettant sa protection médico-légale avec ouverture de droit à indemnisation éventuelle.

Les modalités de cette surveillance ont été rappelées dans l'avis du CSHPF du 15 novembre 2002⁴ qui vise non seulement les personnels de santé mais aussi d'autres professionnels exposés tels les foyers de migrants, le milieu pénitentiaire.

A l'embauche :

- un examen clinique de référence doit être effectué, complété systématiquement d'une radiographie pulmonaire et d'une IDR datant de moins de trois mois ;
- la radiographie recommandée par le CSHPF, n'est obligatoire que pour la fonction publique hospitalière [Article R 4626-23 du Code de Travail] ;
- en revanche, l'IDR de référence est obligatoire pour tous (Décret n°2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R. 3112-2 et R. 3112-4 du code de la santé publique (JO 152 du 2/07/04)) ;

En cours d'activité professionnelle, la surveillance est différente selon le niveau de risques :

- risque élevé : secteur géographique accueillant au moins 5 tuberculeux bacillifères par an : surveillance tous les 18 mois à 2 ans de la radiographie pulmonaire et de l'IDR si < 10 mm ;

⁴ http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_151102_tuberculose.pdf

- risque intermédiaire : secteur géographique accueillant de 2 à 4 tuberculeux bacillifères par an : selon l'évaluation du médecin du travail ;
- risque faible : secteur géographique accueillant au plus 1 tuberculeux par an chaque année : enquête autour d'un cas contagieux non isolé comme en population générale basée sur radio et IDR à T0, T 3mois et T 12-18 mois.

Depuis 2006 (recommandation HAS), les tests IGRA peuvent être utilisés en remplacement de l'IDR mais ils l'ont été de façon très inégale, sans indication ni conduite à tenir standardisées.

3.5 - Personnes infectées par le VIH

En France, 150 000 personnes sont actuellement infectées par le VIH. L'incidence de la tuberculose chez ces patients est particulièrement élevée (> 400/100 000) même chez les patients sans facteur de risque autre que leur VIH. Le dépistage et le traitement des ITL quelle soit anciennes ou récentes, diminue l'incidence de la TM dans cette population. Des données récentes sur la cohorte FHDH portant sur plus de 80 000 patients suivis en France montre que l'incidence de la tuberculose dans cette population a tendance à augmenter [9].

Le dépistage et le traitement des ITL quelle soit anciennes ou récentes, diminue l'incidence de la TM dans cette population [10,11,12].

Le dépistage de l'infection tuberculeuse si possible et le traitement au cours de l'infection VIH sont fortement recommandés par les organisations internationales car le traitement de l'infection latente est l'une des actions prouvées pour contrôler la tuberculose associée au VIH (*The HIV –associated tuberculosis epidemic –when will we act*) [13].

En France, le rapport d'expert (rapport Yeni 2010) insiste sur l'importance du risque de tuberculose dans la population infectée par le VIH et constate la faible performance de l'IDR dans cette population pour dépister l'infection latente. Le traitement de l'infection latente est recommandé mais la place des IGRA n'est pas précisée en l'attente des résultats d'études en cours en France, en particulier une étude ANRS (Quantispot) et l'étude STIC.

Récemment les recommandations anglaises NICE insistent sur la nécessité de dépister l'infection chez les patients VIH dont le chiffre de CD4 est inférieur à 500 par mm³. Les recommandations concernant l'outil de dépistage sont différentes selon que les CD4 sont inférieurs ou supérieurs à 200.

La fiabilité des tests de dépistage IDR et IGRA est affectée par l'infection par le VIH surtout en cas de CD4 inférieurs à 200. Plusieurs études montrent que les tests IGRA sont moins affectés que les tests tuberculiniques [14,15,16].

La réalisation systématique du tests QF Gold dans une cohorte de 830 patients adultes infectés par le VIH en Autriche a permis d'identifier 44 patients avec un test positif dont 7 avec une tuberculose active, 47 indéterminés et 739 négatifs. Huit cent vingt-deux patients ont été suivis pour une durée médiane de 20 mois : 3 ont développé une tuberculose maladie pendant cette période parmi les 37 positifs (8,1 %) tandis qu'aucun cas de tuberculose n'est survenu parmi les 738 négatifs. Dans cette étude réalisée dans un pays de faible incidence et à niveau économique élevé, donc de situation comparable à la France, la valeur prédictive négative était très élevée [17].

Références

- [1] Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection – United States, 2010. MMWR, 2010 ; 59, n° RR-5.
- [2] Comité canadien de lutte antituberculeuse. Recommandations sur les tests de libération d'Interféron Gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). *Rel Mal Transm Can*, 2010 ; 36 (DCC 5) : 1-21.
- [3] Lioté H. Organizing pneumonia associated with rituximab: Challenges raised by establishing causality. *Joint Bone Spine* 2008 May;75(3):260-2.
- [4] Tubach F, Salmon D, Ravaud P, *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* 2009 Jul; 60(7):1884-94.
- [5] Pratt A, Nicholl K, Kay L. Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun; 46(6):1035-6.
- [6] Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, Thielen AM, Barde C, Marazza G, Panizzon RG, Saurat JH. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumor necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol*. 2009 Oct; 161(4): 797-800.
- [7] Diel, R., Loddenkemper R., *et al.* (2010). "Negative and Positive Predictive Value of a Whole-Blood Interferon- γ Release Assay for Developing Active Tuberculosis: An Update." *Am J Respir Crit Care Med* 183(1): 88-95.
- [8] Kik, S. V., W. P. Franken, *et al.* (2010). "Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts." *Eur Respir J* 35(6): 1346-53.
- [9] Abgrall S, del Giudice P, Melica G, Costagliola D and FHDH-ANRS CO4 HIV associated tuberculosis and immigration in a high-income country :incidence , trends and risk factors in recent years *AIDS* 2010; 24 : 763-71.
- [10] Jonathan E. Golub *et al.* The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil *AIDS*. Author manuscript; available in PMC 2011 March 25. Published in final edited form as: *AIDS*. 2007 July 11; 21(11): 1441-48.
- [11] Heather J Zar, *et al.* Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ* 2007 January 20; 334(7585): 136.
- [12] Elzi L, Schlegel M, Weber R *et al.* Reducing tuberculosis incidence, by tuberculin skin testing, preventing treatment and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 94-102.
- [13] Harries AD, Zachariah R, Corbett E, Lawn SD, Santos-Filho E, Williams RB, De Cock KM . The HIV-associated tuberculosis epidemic—when will we act? *Lancet* 2010, 375:1906-19.
- [14] Davies MA, *et al.* Detection of tuberculosis in HIV-infected children using an enzyme-linked immunospot assay. *AIDS* 2009 May 15; 23(8): 961-9.
- [15] Hoffmann M, Ravn P. The Use of Interferon-gamma Release Assays in HIV-positive Individuals *European Infectious Disease* 2010 ;4(1): 23-9

- [16] Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, Marston BJ, Huang L, Hopewell PC, Pai M. 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*. 2011 Mar 1; 56(3): 230-8. Review.
- [17] Aichelburg MC, Rieger A, Breitenecker F, Pfistershammer K, Tittes J, Eltz S, Aichelburg AC, Stingl G, Makristathis A, Kohrgruber N. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr 1; 48(7): 954-62.

4 - Recommandations internationales

Les recommandations internationales sont très variables. Cependant, la majorité des pays utilisent les tests IGRA dans les enquêtes d'entourage chez les adultes. Ces tests sont utilisés seuls ou en confirmation d'un test tuberculinique positif.

Certains pays comme le Canada, le Danemark, le Japon, les USA, la Suisse et la Corée autorisent l'utilisation des tests IGRA seuls ou en complément d'un test tuberculinique chez les enfants âgés de plus de 5 ou 6 ans.

La Suisse, la France, la Norvège, le Japon et les USA autorisent l'utilisation des tests IGRA à l'embauche ou dans le cadre de la surveillance des personnels de santé exposés.

Enfin, la majorité des pays utilisent également les tests IGRA avant la mise des patients sous traitement par anti-TNF alpha soit dans le cadre d'une procédure en deux temps (IDR puis test IGRA), soit d'emblée.

Seules la Slovaquie et l'Australie ont une politique de dépistage des populations migrantes par un test IGRA en vue de proposer un traitement de l'ITL. Le Canada et les USA ne préconisent le dépistage dans ces populations que lorsqu'il existe une pathologie associée favorisant un passage de l'ITL à la TM.

L'utilisation des tests IGRA en dépistage chez les sujets atteints par le VIH et/ou immunodéprimés n'est pas systématique et la stratégie est variable selon les pays.

Le Canada, le Japon, la France, la Suisse, la Tchéquie et la Slovaquie autorisent l'utilisation des tests IGRA comme aide au diagnostic des tuberculoses extra pulmonaires.

Les recommandations européennes 2011 autorisent l'utilisation des tests IGRA dans le diagnostic des TM extra pulmonaires chez l'adulte et chez l'enfant.

Dans le cadre du dépistage de l'ITL, les experts européens soulignent que les tests IGRA ne doivent être utilisés que dans le cas où un traitement est envisagé. Dans les enquêtes autour des cas, chez les enfants âgés de moins de 5 ans, les IDR restent recommandées. Pour les sujets contact âgés de plus de 5 ans ces tests peuvent être utilisés seuls ou après une IDR positive. Pour les patients immunodéprimés y compris les patients VIH, l'utilisation de deux tests IDR et IGRA sont recommandés.

Enfin, pour les professionnels de santé, les données apparaissent insuffisantes pour recommander le dépistage systématique des professionnels par les tests IGRA seuls mais l'utilisation d'une approche en deux temps (IDR puis confirmation par IGRA) peut accroître la spécificité notamment pour les professionnels vaccinés exposés.

4.1 - Un exemple d'utilisation des tests IGRA : usage des tests interféron en Suisse

La politique de dépistage de la tuberculose en Suisse est une responsabilité cantonale. Dans la majorité des cantons, les enquêtes d'entourage font l'objet d'une procédure en deux temps :

- une IDR à 8 semaines après le dernier contact ;
- puis une confirmation des tests >10 mm (sauf pour les enfants âgés de moins de 15 ans et pour les personnes immunodéprimées) par un test IGRA : QFT TB gold IT® (15 laboratoires accrédités) ou Tspot TB® (1 laboratoire).

Le seuil de l'IDR vient d'être ramené à 5 mm.

Toute cette procédure réalisée par une infirmière diplômée d'Etat (IDE) est intégralement prise en charge.

Les traitements des ITL ne peuvent être prescrits chez un adulte qu'à la suite d'un test IGRA positif.

Une étude médico-économique a évalué trois stratégies de dépistage en fonction du nombre de faux négatifs :

- stratégie 1 : IDR seule ;
- stratégie 2 : TspotTB® seul ;
- stratégie 3 : IDR suivi de TspotTB®.

Les stratégies 2 et 3 sont pratiquement équivalentes en termes de coût et surtout en termes de faux négatifs évités.

Suivant les stratégies adoptées, entre 10 et 21 % d'ITL sont dépistés (moyenne 13 %).

Le personnel de santé exposé (pneumologues, personnels des urgences, bactériologistes,...) ainsi que celui des centres qui accueillent les migrants font l'objet d'une prise en charge particulière associant un test à l'embauche suivi d'une surveillance annuelle en cas de test négatif.

Depuis 2004, les tests IGRA sont utilisés en Suisse dans le cadre d'une étude pilote. Leurs indications ont été précisées en 2007 :

- enquêtes d'entourage (confirmation des tests tuberculiques positifs) ;
- surveillance du personnel exposé ;
- bilan des immunodéprimés ;
- aide au diagnostic des formes atypiques de tuberculose (enfants, TB extrapulmonaire, immunodéprimés).

PARTIE 2 - PROPOSITIONS DE RECOMMANDATIONS

1 - Pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL)

Sauf cas particulier, les tests immunologiques dont les tests IGRA, ne sont utilisés que pour le diagnostic de l'ITL et dans un but thérapeutique.

Le traitement de l'ITL s'inscrit dans la stratégie de baisse de l'incidence de la tuberculose et de contrôle de la maladie car cette prise en charge permet de réduire le réservoir de patients infectés.

Dans ce cadre, il faut distinguer :

- les enquêtes autour des cas dont l'objectif est le dépistage d'infections récentes ;
- les dépistages avant mise sous traitement par anti-TNF alpha ou chez des patients infectés par le VIH afin de rechercher des infections anciennes qui pourraient être réactivées du fait de l'immunodépression ;
- les actions de dépistage et de surveillance qui rentrent dans un cadre réglementaire : personnels de santé et migrants récents.

1.1 - Enquêtes autour des cas. Prise en charge des sujets contacts

Les recommandations actuelles méritent d'être actualisées.

Le groupe recommande que dans ce cadre une radiographie pulmonaire soit réalisée le plus tôt possible pour les sujets contacts, afin d'éliminer une TM.

1.1.1 - Enfants âgés de moins de 5 ans

Chez l'enfant âgé de moins de 5 ans, le nombre de tests indéterminés est augmenté et le prélèvement veineux est difficile à réaliser [1]. Le risque accru de développement d'une tuberculose maladie à cet âge et le peu de données prospectives sur l'utilisation des IGRA dans cette classe d'âge conduit le groupe à ne pas recommander l'utilisation des tests IGRA chez l'enfant de moins de 5 ans.

Le groupe recommande de ne pas modifier la stratégie diagnostique actuelle (IDR chez les sujets contact le plus tôt possible, puis à 3 mois).

1.1.2 - Enfants à partir de l'âge de 5 ans et adultes

Chez l'enfant à partir de l'âge de 5 ans et l'adulte, les performances des tests IGRA sont intéressantes surtout en population vaccinée (spécificité et sensibilité >85 %). Les tests IGRA peuvent peut-être permettre de proposer un traitement à une population plus restreinte. Il semble par ailleurs que l'intérêt d'une prise de sang unique (*versus* IDR et lecture en deux séances) puisse permettre de réduire dans certains centres le nombre de sujets perdus de vue.

Le groupe propose que la stratégie diagnostique de l'ITL dans l'enquête autour d'un cas chez l'enfant à partir de 5 ans et l'adulte repose soit sur l'IDR soit sur un des tests IGRA.

Le groupe ne recommande pas l'utilisation préférentielle de l'un ou l'autre des tests IDR ou IGRA.

Sur un plan pratique et compte tenu d'une couverture vaccinale importante par le BCG en France, les tests IGRA pourraient être privilégiés, cependant cette recommandation nécessite des études médico-économiques et prospectives supplémentaires.

1.1.3 - Sujets âgés et très âgés de plus de 80 ans

Cette population est majoritairement vaccinée et a souvent déjà été infectée. Par ailleurs, les tests tuberculiques sont difficiles à réaliser et à interpréter (manque de sensibilité). Il est également légitime de s'interroger sur l'intérêt d'un traitement prophylactique dans cette classe d'âge compte tenu des risques de toxicité.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations de surveillance systématique des sujets âgés à leur entrée en collectivité et le groupe n'en recommande pas.

Dans le cadre des enquêtes autour d'un cas, le groupe recommande de ne rechercher que les TM par une radiographie pulmonaire et un examen clinique. Pour les sujets contacts très proches comme le conjoint ou le voisin de chambre, un test IGRA pourrait être proposé de préférence à l'IDR compte tenu de ses meilleures performances dans cette classe d'âge [2].

Une étude a été réalisée sur le délai de « conversion » des tests IGRA après le dernier contact. Ce délai va de quelques jours à trois mois. Il est de deux mois dans la majorité des cas. D'une façon pratique, dans le cadre d'une enquête autour d'un cas le test IGRA pourra être réalisé entre huit et dix semaines après le dernier contact avec le cas index.

1.2 - Patients infectés par le VIH

Les recommandations sont les suivantes.

Il faut dépister systématiquement la tuberculose infection chez les patients infectés par le VIH surtout s'il existe des facteurs de risque d'exposition (origine d'un pays d'endémie, précarité socio économique,) et que les CD4 sont inférieurs à 500 par mm³.

Ce dépistage doit faire partie du bilan initial de la découverte du VIH et doit être répété si négatif au départ et risque d'exposition et si le résultat du test est indéterminé initialement du fait du taux de CD4 très bas.

Le dépistage sera préférentiellement effectué par un test IGRA dont le résultat est objectif, chiffré, et dont la traçabilité est meilleure que celle de l'IDR et dont les performances sont moins affectées que celle de l'IDR.

Si le résultat du test IGRA initialement utilisé est négatif et les CD4 sont bas (inférieurs à 200 /mm³), il est possible d'utiliser le deuxième test IGRA disponible sur le marché. Si les deux tests sont négatifs, il faudra les répéter lorsque le chiffre des CD4 sera remonté au dessus de 200/mm³.

Un test positif signifie qu'il existe une infection tuberculeuse et doit impérativement faire rechercher une tuberculose maladie par l'examen clinique, la radiographie pulmonaire et éventuellement d'autres explorations en fonction de la symptomatologie et du chiffre de CD4

Si la recherche de tuberculose maladie est négative, un traitement de l'ITL est justifié afin de diminuer l'incidence de la TM chez ces patients. Il convient de tenir compte du fait que le patient est ou non traité pour son infection VIH et donc des éventuelles interactions médicamenteuses avec les ARV et de la toxicité hépatique cumulative des antirétroviraux et des antituberculeux.

Ces recommandations seront réévaluées à la lumière des résultats des études en cours (ANRS et STIC) dans les mois à venir.

1.3 - Patients avant la mise sous traitement par anti-TNF alpha

Les recommandations sont de dépister systématiquement tous les patients avant la mise sous traitement par anti-TNF alpha. Ce dépistage peut être réalisé par un test tuberculinique mais compte tenu des meilleures performances des tests IGRA dans cette population en particulier si les sujets ont été vaccinés par le BCG, le groupe recommande l'utilisation préférentielle d'un test IGRA. En cas de diagnostic d'ITL, il est recommandé d'initier un traitement d'infection tuberculose latente au minimum trois semaines avant la première prise d'anti-TNF alpha.

1.4 - Personnels de santé

L'intérêt des tests IGRA dans le dépistage des infections tuberculeuses chez les personnels de santé a été souligné dès les premières recommandations d'utilisation de ces tests en remplacement de l'IDR [3,4]. Les pays ayant fait des recommandations d'utilisation de ces tests chez les professionnels de santé soulignent leur intérêt, particulièrement en population vaccinée par le BCG.

C'est la cas en France où ces tests sont apparus tout particulièrement intéressants du fait de leur meilleure spécificité que l'IDR chez des personnels vaccinés voire revaccinés à l'âge adulte par le BCG et de la très mauvaise adhérence des soignants des services à risque à la répétition de ces IDR tout au long de la carrière. Dans les enquêtes autour d'un cas, le nombre de perdus de vue est élevé (environ 50 % de perdus de vue à trois mois (D. Abiteboul, données personnelles). L'adhésion à la pratique de ces tests est meilleure : un prélèvement sanguin au lieu d'une injection intradermique, une visite au lieu de deux.

Compte-tenu des recommandations actuelles de surveillance des personnels de santé détaillées au paragraphe 3.4 [5], la question de l'utilisation des tests IGRA se pose dans trois circonstances.

1.4.1 - A l'embauche

Rappelons que la réalisation d'une IDR reste à l'heure actuelle obligatoire (Arrêté du 13/07/04) avec deux objectifs : servir de test de référence en cas d'exposition ultérieure et éliminer une infection tuberculeuse. Dans cette population vaccinée par le BCG, les résultats des tests tuberculiques sont positifs dans plus de 90 % des cas positives (IDR > 5mm). Dans ces cas, si le personnel est susceptible d'être en contact répété avec des patients tuberculeux ou avec des prélèvements potentiellement contaminés par *Mycobacterium tuberculosis*, la pratique d'un test IGRA, en complément de l'IDR positive, permettrait :

- s'il est négatif de servir de référence en cas de contagion ultérieure ;
- s'il est positif de confirmer la préexistence d'une infection et de traiter au cas par cas si existent des arguments en faveur d'une infection récente.

En l'absence de traitement, l'accent doit être mis sur l'importance d'une surveillance régulière de la personne infectée afin de dépister au plus tôt une éventuelle tuberculose maladie, particulièrement dans les services accueillant des patients fragiles (immunodéprimés, jeunes enfants).

1.4.2 - Surveillance des personnels affectés dans des services à risque (accueillant plus de cinq patients bacillifères par an ou laboratoires de bactériologie)

Pour ces personnels, dont la surveillance est basée sur l'IDR, le test IGRA pourrait se substituer à l'IDR pour une meilleure acceptabilité.

Toutefois une méta-analyse de 10 études longitudinales menées chez des personnels de santé de pays de faible incidence a montré des variations des taux de conversion (de 1,8 % à 14 %) sans preuve d'une association avec une exposition professionnelle à des patients contagieux. Parallèlement, les taux de réversion spontanée sont importants de 33 à 53 % dans cinq études, variant avec le seuil choisi [6]. Ces fluctuations des tests IGRA (conversion et réversion) rendent leur interprétation délicate et pourraient ne pas permettre de prendre de décision de mise sous traitement (compte-tenu du risque de réversion spontanée).

Compte tenu de ces incertitudes et de l'existence de mesures de protection qui ont fait la preuve de leur efficacité et ont fait chuter le risque annuel d'infection dans les services à risque, le groupe ne recommande pas la pratique des tests IGRA en dépistage régulier pour ces services. Cette position pourra être revue à la lumière des résultats de l'enquête QUANTIPS qui permettra de disposer de données récentes sur le risque annuel d'infection dans des services à risque. En l'attente, conformément aux recommandations du CSHPF de 2002 toujours en vigueur, l'IDR reste l'outil, bien que très imparfait de la surveillance. En cas d'IDR >15 mm, la pratique d'un test IGRA de confirmation afin d'aider au diagnostic d'ITL peut être intéressant.

1.4.3 - Enquêtes autour d'un cas

Lorsqu'une enquête autour d'un cas doit être réalisée en l'absence d'isolement correct du patient contagieux, l'intérêt des tests IGRA est le même qu'en population générale (cf paragraphe 1.1). Un test IGRA de référence à T0, si et uniquement si le premier contage date de moins de trois semaines, est intéressant dans cette population où la prévalence des personnes déjà infectées n'est pas négligeable. D. Tripodi *et al.* [7] chez des soignants français vaccinés par le BCG trouve 19 % d'IGRA positifs lors d'un screening systématique, Pai 18 % [8], Pollock 18 % [9], Nienhaus 10 % [10]. Sinon le résultat du test réalisé à l'embauche pourra être utilisé comme référence.

En résumé, le groupe propose :

- de réaliser un test IGRA de référence lors de l'embauche si l'IDR est > 5 mm ;
- de limiter la réalisation de tests IGRA en surveillance, quel que soit le niveau de risque d'exposition d'un service à la tuberculose, aux seuls cas d'exposition documentée, c'est-à-dire ceux où il y a eu un défaut manifeste d'isolement respiratoire d'un patient contagieux.

1.5 - Migrants

Le groupe estime qu'il n'y a pas lieu de modifier les recommandations actuelles qui sont :

- radio pulmonaire à l'entrée en France par l'OFII ;
- dépistage de l'infection chez les enfants âgés de moins de 15 ans. Pour les enfants âgés de 5 à 15 ans, ce dépistage pourrait être pratiqué avec un test IGRA ce qui limiterait les perdus de vue à la lecture.

Ce dépistage de 10 à 12 000 enfants permettrait aux Clat de prendre en charge et de traiter 200 à 500 ITL.

Références

- [1] Bergamini BM, Losi M, Vaienti F, D'Amico R, Meccugni B, Meacci M, De Giovanni D, Rumpianesi F, Fabbri LM, Balli F, Richeldi L. [Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents](#). *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):e419-24.
- [2] Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, Obase Y, Miyashita N, Okimoto N, Matsushima T, Kageoka T, Oka M. Clinical evaluation for diagnosing active TB disease and transitional change of two commercial blood tests. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(8):629-34.
- [3] CDC. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR* 2005; 54(RR-15): 49-55.
- [4] Haute Autorité de santé – Test de détection de la production d'Interferon γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses –Service évaluation des actes professionnels- Décembre 2006 www.has-sante.fr.
- [5] Avis du CSHPF du 15 novembre 2002 relatif à la revaccination par le BCG et aux modalités de surveillance des professionnels exposés à la tuberculose accessible à : http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_151102_tuberculose.pdf
- [6] Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, *et al*. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review *Thorax* published online January 12, 2011 <http://thorax.bmj.com/content/early/2011/01/09/thx.2010.143180.full.html#ref-list-1>
- [7] Tripodi D, Brunet-Courtois B, Virginie Nael V *et al*. Evaluation of the tuberculin skin test and the interferon- γ release assay for TB screening in French healthcare workers. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2009 <http://www.occup-med.com/content/4/1/30>
- [8] Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendriatta D, Narang P, Kalantri S, Reingold A, Colford J, Riley L, Menzies D (2006b) Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon- γ assay. *AJRCCM* 174(3):349–355.
- [9] Pollock NR, Campos-Neto A, Kashino S, *et al*. Discordant QuantiFERON-TB Gold Test Results Among US Healthcare Workers With Increased Risk of Latent Tuberculosis Infection: A Problem or Solution? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 ; 29 : 878-86.
- [10] Nienhaus A, Loddenkemper R, Hauer B, *et al*. [Latent tuberculosis infection in healthcare workers--evaluation of an Interferon-gamma release assay]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2007;61:219-23.

2 - Pour le diagnostic de la tuberculose maladie (TM)

Les tests IGRA ne sont pas indiqués dans le diagnostic de la TM, et ils ne doivent pas être utilisés en pratique courante. Ils pourraient toutefois apporter une aide dans le cas de diagnostic difficile.

2.1 - Chez l'enfant

La tuberculose chez l'enfant notamment avant l'âge de 5 ans, peut être difficile à diagnostiquer car il s'agit souvent de formes pauci bacillaires.

Les tests IGRA peuvent alors être utilisés comme aide au diagnostic en complément des autres investigations.

2.2 - Chez l'adulte

Le HCSP ne recommande pas l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.

Il existe des recommandations faites par la HAS (décembre 2006) qui laissaient une place aux tests IGRA pour l'aide au diagnostic [1].

Références

[1] Haute Autorité de santé – Test de détection de la production d'Interferon γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses – Service évaluation des actes professionnels - Décembre 2006. www.has-sante.fr.

ANNEXE 1 – RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

Tableau 2 – Recommandations internationales pour le dépistage de l'ITL chez l'adulte

Tableau 3 - Recommandations internationales pour le dépistage de l'infection tuberculeuse chez l'enfant

Tableau 4 – Recommandations internationales pour le diagnostic de TM

Tableau 2 - Recommandations internationales pour le dépistage de l'ITL chez l'adulte

	Enquête d'entourage	Personnel de santé	ID/VIH	Anti-TNF α	Migrants/SDF
Canada 2010	- en confirmation d'1 TST + si faible risque de contamination - si contact étroit : TST ou IGRA		-TST en 1 ^{er} , si + : diagnostic ITL posé -si TST –et en fonction du risque, un test Igra peut être prescrit (Tspot intéressant dans cette population)		- Pas de dépistage systématique des migrants non recommandé ; - Dépistage ciblé si risque de réactivation et si pathologie associée (VIH, transplantation, diabète ...)
UK 2008/ Nice 2011	-TST doit être utilisé en 1 ^{er} - si + : confirmation par IGRA - IGRA seul si vaccination par BCG	A l'embauche : - IGRA si IDR + chez non vaccinés BCG - IGRA d'emblée si originaire de pays de forte endémie ou si a travaillé dans service à haut risque	- si risque de faux négatif : faire IGRA - si CD4 < 200 : TST + IGRA - si CD4 de 200 à 500 : test IGRA seul ou TST + IGRA	Test IGRA seul	- Migrants : 16-35 ans : test IGRA >35 ans : en fonction des cas
Australie2007/ 2009	-TST en 1 ^{er} sauf si BCG - seuil TST : 10 mm		- seuil TST =5mm - migrants infectés par VIH, faire 2TST, si négatif orienté vers spécialiste		- tester pour traiter ITL - indifféremment IGRA ou TST
Suisse 2010	- IGRA en confirmation TST + (seuil 10 mm/5 mm en 2011)	IGRA : surveillance régulière	- IGRA en bilan initial	- RP + IGRA	
France HAS 2006	- IGRA possible	- embauche - surveillance si service à risque		Interrogatoire, clinique, RP, IGRA/IDR	

Allemagne 2007/2009/2011	- 2 étapes : TST puis IGRA seuil TST : 5mm - IGRA seul si BCG, risque faux + ou faux-, risque d'inobservance	IGRA à l'embauche et pour le diagnostic d'ITL	Si risque de faux négatif, faire un test IGRA	IGRA	
Italie 2009	TST = test référence Si TST + et BCG : faire IGRA		Faire un test IGRA chez tous les sujets ID ou HIV+ avec un TST négatif		
Espagne 2008	TST = test référence				
Danemark 2010	Faire IGRA chez adultes ou si BCG		Pas de guide	Préférer IGRA, mais faire TST si IGRA impossible	
Hollande 2007	TST initial si >5mm, faire IGRA Groupes à risque TST ou IGRA			Faire TST et s'appuyer sur la clinique	
Norvège 2010	TST, si >6mm, faire IGRA (QFT puis Tspot)	Préférer test IGRA	Si ID, préféré TspotTB		
Japon 2006	-18-49 ans : QFT préféré au TST >50ans : QFT ou TST mais utilisation limitée - dépistage de masse QFT préféré mais TST fait (coût)	Préférer QFT à TST	Dans les groupes à haut risque, préférer le QFT	Préférer QFT	
Corée 2009	IGRA en confirmation TST+ Seuil : 5mm sans BCG , 10mm avec BCG Si TST -, IGRA peut être fait				
Tchéquie 2006	IGRA et groupes à risque			IGRA avant le traitement et en surveillance	
Pologne 2008				IGRA	

Slovaquie 2008	Deux étapes : TST puis IGRA (quand TST +)	En 2 étapes - personnels exposés - militaires		2 étapes : - avant mise sous traitement - puis surveillance annuelle	En 2 étapes pour réfugiés et minorités
USA 2010	- IGRA ou TST sans préférence - dans le cas de vaccination antérieure par BCG : préférer IGRA - quand risque élevé de progression vers la maladie ou pour faciliter l'observance au traitement : faire les 2 tests	IGRA ou TST sans préférence IGRA de préférence si vaccinés BCG	- TST+IGRA : quand risque élevé de progression vers la maladie		- chez les SDF ou usagers drogues : préférer IGRA

Tableau 3 - Recommandations internationales pour le dépistage de l'infection tuberculeuse chez l'enfant

	Enquête autour des cas et migrants		Patients Immunodéprimés
Canada 2010	IGRA en confirmation d'un TST +, évaluer le risque en fonction de la durée et du degré du contact		TST initial, si négatif le clinicien peut décider IGRA
Australie 2009	Tester dans l'intention de traiter, tous les migrants avec TST ou IGRA <5ans seuil TST à 5mm ; >5ans, seuil TST 10mm		Si migrants infectés par VIH ; dépistage en 2 étapes Seuil TST à 5mm
Suisse 2007 / Tchéquie / Pologne / Slovaquie / Allemagne 2007 / Italie 2009 / Espagne 2008 / France 2006 / UK 2008	Pas de recommandation particulière chez l'enfant		
Danemark 2009	Chez les contacts : utiliser indifféremment TST ou IGRA sauf si BCG		
Hollande 2007	Enfants migrants âgés de 4 semaines à 12 ans : faire un TST, si >5mm faire IGRA		
Norvège 2007	2 étapes : TST puis confirmation par IGRA si TST >6mm		
Japon 2006	Non recommandé sauf si aide diagnostic TM	Sujets contacts - 5-12ans : TST ou QFT - 12-18 ans : QFT>TST	
Corée 2009		Contact >6 ans, faire TST Seuil à 5 mm et à 10 mm chez vaccinés par BCG . Si TST+, faire IGRA	
USA 2010	TST de préférence, certains pensent faire TST + IGRA car risque élevé de passage d'ITL vers TM	TST ou IGRA sans préférence	TST+IGRA quand risque élevé de passage ITL vers TM
Royaume-Uni 2011	Migrants âgés de 5 à 15 ans : TST, si positif IGRA Contacts autour d'un cas âgés de 2 à 5 ans : TST		

Tableau 4 - Tests IGRA et diagnostic de TM

	<5 ans	5 ans et plus
Canada 2010		<18 ans : aide au diagnostic de TM
Japon 2006	Aide au diagnostic	
Tchéquie Slovaquie 2008	Diagnostic différentiel de TM pulmonaire et extra pulmonaire	
France HAS 2006 Suisse 2010	Aide au diagnostic de tuberculose extrapulmonaire	

ANNEXE 2 – INDICATIONS ET TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (ITL)

INDICATIONS

➤ **Indications chez l'enfant**

- Tout enfant présentant une ITL définie selon les critères précédemment cités doit être traité.
- Tout enfant âgé de moins de 2 ans exposé, mais sans critère initial d'infection, doit bénéficier d'un traitement prophylactique jusqu'à la deuxième évaluation qui permettra de statuer sur la réalité de l'infection.

➤ **Indications chez l'adulte immunocompétent**

Les personnes primo infectées récemment (depuis moins de 2 ans)⁵.

TRAITEMENT

➤ **Protocoles**

Trois protocoles ont fait l'objet d'évaluations rigoureuses et peuvent être considérés comme validés en 2011 [1] :

1. Monothérapie isoniazide (INH) à la dose de 5 mg/kg/jour pendant 9 mois (régime le mieux évalué, traitement de première intention pour l'OMS et le CDC) [2].
2. Association INH à la dose de 5mg/kg/jour et rifampicine (RMP) à la dose de 10 mg/kg/jour pendant 3 mois (protocole est le plus souvent utilisé en France, validé par une méta-analyse récente) [3].
3. RMP seule à la dose de 10 mg/kg/jour pendant 4 mois (recommandations CDC si souche résistante à l'INH) [4].

L'efficacité de ces régimes dans les différentes études oscille entre 25 et 92 %, une observance correcte représente un facteur clé de réussite [1,5].

La bithérapie RMP et pyrazinamide à la dose de 20 mg/kg/jour n'est plus recommandée compte tenu d'un taux inacceptable d'effets indésirables hépatiques sévères (hépatites fulminantes) [6].

➤ **Surveillance et effets indésirables**

Les effets secondaires concernent principalement le foie. Le risque d'hépatotoxicité augmente nettement après 65 ans, et en présence des co-facteurs suivants: alcoolisme, autres hépatotoxiques, état nutritionnel, hépatopathie chronique préexistante (dont hépatites virales) [1,5,7]. L'association INH + RMP ne semble pas majorer le risque d'hépatotoxicité³.

Le dosage des transaminases est recommandé dans les populations à risque (âge > 65 ans, autres hépatotoxiques, hépatopathie préexistante), à J15, J30 et tous les mois pendant le traitement de l'ITL [8].

⁵ Avis du CSHPF du 14 mars 2003 relatif au traitement de la tuberculose-infection.

http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_140303_tbc_traitement.pdf

SPLF. Recommandations de la société de pneumologie de langue française sur la prise en charge de la tuberculose en France. Rev Mal Respir 2004; 21:414-20.

Prendre en compte les interactions médicamenteuses avec la RMP : anticoagulants, contraception orale, antirétroviraux (surtout inhibiteurs de protéase, contre-indiqués en association à la RMP).

➤ **Observance**

Elle représente la clé de l'efficacité, et est favorablement influencée par un traitement plus court, le rôle de l'entourage, une équipe de santé convaincue du bien fondé de la démarche préventive, l'information des migrants au mieux dans la langue parlée, l'intervention de médiateurs de prise en charge culturelle et de différents acteurs infirmiers, sociaux et d'État.

➤ **Cas particuliers**

- **Enfants** : recommandations identiques à celles de l'adulte.
- **Patients infectés par le VIH** : les mêmes régimes thérapeutiques s'appliquent, en rappelant la contre-indication formelle de l'association rifampicine-inhibiteur de protéase [9].
- **Autres immunodéprimés** : recommandations identiques à celles de l'immunocompétent.
- **ITL après contagage avec souches résistantes et multirésistantes** : pour les souches résistantes uniquement à l'INH, la monothérapie par RMP pendant 4 mois est recommandée. Pour les souches multirésistantes, l'abstention thérapeutique est la règle vis-à-vis de l'ITL, sous surveillance rapprochée durant les 2 années suivant le contagage (avis d'experts).

Références

- [1] Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology* 2010;15: 603-22.
- [2] Blumberg HM, Leonard MK, Jr., Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005; 293: 2776-84.
- [3] Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 670-6.
- [4] Centers for Disease Control and prevention. Treatment of tuberculosis, American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2003; 52: 1-77.
- [5] Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1352-64.
- [6] Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. *MMWR* 2003; 52: 735-9.
- [7] Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 1374-81.
- [8] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Prévention et prise en charge de la Tuberculose en France. *Rev Mal Respir* 2003; 20: 7S3-7S4.
- [9] Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD000171.

ANNEXE 3 – LES AXES DU PLAN NATIONAL

Le programme national de lutte contre la tuberculose 2007 – 2009

Un programme national de lutte contre la tuberculose a été élaboré afin de consolider la diminution progressive de l'incidence de la maladie et de réduire les disparités épidémiologiques. Il s'articule autour de six axes et a été mis en place en même temps suspension de l'obligation vaccinale par le BCG. Il doit accompagner le processus de recentralisation et contribuer à une harmonisation des pratiques sur le territoire :

- **Axe 1** : Assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de tuberculose maladie.
- **Axe 2** : Améliorer le dépistage de la tuberculose :
 - A - Renforcer le dépistage actif de la tuberculose maladie notamment les formes contagieuses.
Formaliser et diffuser des recommandations nationales de dépistage de la tuberculose maladie
 - B - Systématiser les enquêtes autour d'un cas
 - Adapter les moyens aux politiques de dépistage de la tuberculose et aux besoins estimés dans chaque région.
 - Former les acteurs de la lutte antituberculeuse à l'enquête autour d'un cas et informer les professionnels de santé.
 - Adapter les moyens en fonction des besoins estimés dans chaque région.
- **Axe 3** : Optimiser la stratégie vaccinale par le BCG.
- **Axe 4** : Maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau.
- **Axe 5** : Améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose.
- **Axe 6** : Améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse.

GLOSSAIRE

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANRS	Agence nationale de recherche en santé
ARS	Agence régionale de santé
CHU	Centre hospitalier universitaire
Clat	Centre de lutte anti-tuberculeuse
CnamTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNR	Centre national de référence
CSPHF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations
Dases	Direction de l'action sociale, de l'enfance et de la santé
DGS	Direction générale de la santé
DO	Déclaration obligatoire
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
IDR	Intradermoréaction à la tuberculine
IGRA	<i>Interferon Gamma Release Assays</i>
InVS	Institut de veille sanitaire
ITL	Infection tuberculeuse latente
MP	Maladie professionnelle
OMS	Organisation mondiale de la santé
PMI	Protection maternelle et infantile
PNLT	Plan national de lutte contre la tuberculose
RP	Radiographie pulmonaire
SDF	Sans domicile fixe
TM	Tuberculose maladie
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	3
SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	7
PARTIE 1 – ETAT DES LIEUX	9
1 - Aspects épidémiologiques	9
1.1 - Epidémiologie de la tuberculose parmi les principaux groupes à risque en France	9
1.2 - Epidémiologie chez les professionnels de santé	11
1.3 - Données sur la prévalence de l'ITL en France	12
1.3.1 - Définition du concept d'ITL récente et ancienne	12
1.3.2 - Prévalence de l'ITL en France	13
1.4 - Populations à risque	13
2 - Aspects immunologiques	16
2.1- Caractéristiques propres	16
2.1.1 - IDR à la tuberculine	16
2.1.2 - Tests IGRA : QFT TB gold IT® et Tspot TB®	17
2.2 - Caractéristiques communes	18
2.3 - Délai entre IDR et test IGRA	19
3 - Stratégies de dépistage dans certaines populations à risque	20
3.1 - Dans les populations migrantes originaires de pays d'endémie	20
3.2 - Chez les patients avant mise sous anti-TNF alpha	20
3.3 - Sujets contacts d'un cas index contagieux	21
3.4 - Professionnels de santé et autre professionnels exposés	23
3.5 - Personnes infectées par le VIH	24
4 - Recommandations internationales	27
4.1 - Un exemple d'utilisation des tests IGRA : usage des tests interféron en Suisse	27

PARTIE 2 - PROPOSITIONS DE RECOMMANDATIONS	29
1 - Pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL)	29
1.1 - Enquêtes autour des cas. Prise en charge des sujets contacts	29
1.1.1 - <i>Enfants âgés de moins de 5 ans</i>	29
1.1.2 - <i>Enfants à partir de l'âge de 5 ans et adultes</i>	29
1.1.3 - <i>Sujets âgés et très âgés de plus de 80 ans</i>	30
1.2 - Patients infectés par le VIH	30
1.3 - Patients avant la mise sous anti-TNF alpha	31
1.4 - Personnels de santé	31
1.4.1 - <i>A l'embauche</i>	31
1.4.2 - <i>Surveillance des personnels affectés dans des services à risque</i>	32
1.4.3 - <i>Enquête autour d'un cas</i>	32
1.5 - Migrants	32
2 - Pour le diagnostic de la tuberculose maladie (TM)	34
2.1 - Chez l'enfant	34
2.2 - Chez l'adulte	34
ANNEXES	35
ANNEXE 1 - Recommandations internationales	35
ANNEXE 2 - Indications et traitement de l'infection tuberculeuse latente	41
ANNEXE 3 - Les axes du plan national	43
GLOSSAIRE	44
TABLE DES MATIERES	45
TABLEAUX	
TABLEAU 1 - Incidence de la tuberculose population générale et populations à risque, France	11
TABLEAU 2 - Recommandations pour le dépistage de l'ITL chez l'adulte	36
TABLEAU 3 - Recommandations internationales pour le dépistage de l'infection tuberculeuse chez l'enfant	39
TABLEAU 4 - Tests IGRA et diagnostic de TM	40

Tuberculose et test de détection de l'interféron gamma

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi par la Direction générale de la santé afin d'élaborer des recommandations pratiques d'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma (tests IGRA).

Dans ce rapport, le groupe de travail de la Commission Maladies transmissibles du HCSP fait le point sur la situation épidémiologique de la tuberculose en France, présente les caractéristiques des deux tests de dépistage actuellement disponibles, l'intradermoréaction (IDR) et les tests IGRA, et rappelle que le dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL) et son traitement sont des éléments essentiels de la lutte antituberculeuse.

Le HCSP émet des recommandations pour l'utilisation de ces tests de dépistage et en particulier des tests IGRA, pour dépister l'ITL dans le cadre de la prise en charge des sujets contact d'un cas de tuberculose, des patients infectés par le VIH ou devant être mis sous traitement par anti-TNF alpha, des migrants ou des professionnels de santé. Le HCSP précise que sauf cas particulier, les tests IGRA ne sont pas indiqués dans le diagnostic de la tuberculose maladie et ne doivent pas être utilisés en pratique courante.