



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Tests *in vitro* de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma

Juin 2015

Cet argumentaire est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations	4
Résumé	5
1. Demande d'évaluation	7
1.1 Saisine	7
1.2 Historique de la demande et problématique	7
2. Présentation du thème	9
2.1 Pathologie concernée : la tuberculose (TB).....	9
2.2 Tests diagnostiques de l'infection tuberculeuse latente (ITL).....	12
2.3 Populations à risque augmenté d'infection tuberculeuse et/ou de progression vers une TB maladie - ciblage du dépistage de l'ITL.....	17
2.4 Conditions actuelles de prise en charge des tests diagnostiques de l'ITL en France (dans les indications concernées par la demande).....	20
2.5 Identification des tests IGRA dans les nomenclatures étrangères	20
3. Méthode d'évaluation	22
3.1 Questions d'évaluation & critères d'évaluation	22
3.2 Recherche bibliographique et sélection documentaire	23
4. Evaluation	26
4.1 Analyse des recommandations de bonne pratique (RBP).....	26
4.2 Analyse de cohérence	35
Conclusions	39
Annexe 1. Avis HAS de Décembre 2006	40
Annexe 2. Recherche documentaire.....	42
Annexe 3. Tableau de sélection des recommandations de bonne pratique (critères méthodologiques)	44
Annexe 4. Analyse individuelle des recommandations de bonne pratique	49
Annexe 5. Echelle de gradation des niveaux d'évidence et de force des recommandations utilisée dans les recommandations de bonne pratique canadiennes	70
Annexe 6. Echelle de gradation des niveaux d'évidence et de force des recommandations utilisée par le <i>Department of Health and Human Services</i>	71
Annexe 7. Système GRADE : échelle de gradation des niveaux d'évidence et de force de recommandations	72
Annexe 8. Echelle de gradation des niveaux de preuves et recommandations du rapport du Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2013	73
Annexe 9. Liste des tableaux	74
Références	75
Fiche descriptive	79

Abréviations

AAP	Académie américaine de pédiatrie / <i>American Academy of Pediatrics</i>
BAAR	Bacille acido-alcool-résistant
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BK	Bacille de Koch (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Etats-Unis)
CLAT	Centre de lutte antituberculeuse
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
DHHS	<i>Department of Health and Human Services</i> (Etats-Unis)
DM-DIV	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
ECDC	<i>European Center for Disease Prevention and Control</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations</i>
HCSP	Haut conseil de la santé publique
IDR	Intradermoréaction à la tuberculine
IFN	Interféron
IGRA	<i>Interferon Gamma Release Assay</i>
InVS	Institut de veille sanitaire
ITL	Infection tuberculeuse latente
MERRI	Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> (Royaume-Uni)
NTAC	<i>National Tuberculosis Advisory Committee</i> (Australie)
OMS	Organisation mondiale de la santé
Patient VIH+	Patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine
PPD	<i>Purified Protein Derivatives</i>
QFT-G	QuantiFERON®-TB Gold
QFT-GIT	QuantiFERON®-TB Gold In-Tube
TB	Tuberculose
TBNET	<i>Tuberculosis Network European Trials group</i>
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPN	Valeur prédictive négative (de progression vers une TB maladie)
VPP	Valeur prédictive positive (de progression vers une TB maladie)

Résumé

Introduction

La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) demande l'inscription à la Liste des actes et prestations (LAP) pris en charge par le système d'assurance maladie français, des tests de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de la production d'interféron gamma, tests communément appelés « tests IGRA » (pour *Interferon Gamma Release Assays*). En outre, la CNAMTS propose de limiter l'utilisation de ces tests à certaines indications précises (cf. conclusions).

Objectif

L'objectif de ce travail est d'établir si les données issues de l'analyse critique des recommandations de bonne pratique sont cohérentes avec le contenu de la demande de la CNAMTS, et donc soutiennent cette demande en vue d'une inscription à la LAP des tests IGRA.

Méthode

La méthode retenue est une procédure courte qui se décline ainsi :

1. identification des recommandations de bonne pratique par une recherche documentaire exhaustive ;
2. sélection des recommandations présentant une qualité méthodologique d'élaboration suffisante ;
3. analyse de cohérence et rédaction d'un argumentaire court ;
4. soumission directe de l'argumentaire au Collège de la HAS pour validation.

Conclusion

Constatant qu'il y a cohérence entre les conclusions de l'analyse des recommandations et le contenu de la demande d'inscription des tests concernés par la CNAMTS, la HAS considère que les tests IGRA constituent une modalité diagnostique dans les indications suivantes proposées par la CNAMTS :

- chez les « enfants migrants de moins de 15 ans », sous réserve de l'ajout des deux mentions suivantes :
 - ajouter la provenance des sujets migrants : « enfant migrants de moins de 15 ans en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse »,
 - préciser que cette utilisation doit faire l'objet d'une discussion clinico-biologique préalable chez les enfants de moins de cinq ans, compte tenu des données limitées à ce jour disponibles concernant l'utilisation des tests IGRA chez ces enfants ;
- chez les patients infectés par le VIH pour le dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL) inclus dans le bilan initial de leur infection ;
 - avec possibilité de renouveler un test IGRA afin de contrôler un résultat indéterminé ou négatif obtenu par un premier test IGRA ;
- pour l'aide au diagnostic de tuberculose maladie en cas de forme extra-pulmonaire de tuberculose (TB) et de diagnostic difficile chez l'enfant.

La HAS est également en accord avec le demandeur concernant la nécessité de présenter conjointement les résultats quantitatifs et l'interprétation des tests IGRA dans les comptes-rendus.

Par ailleurs, conformément à la feuille de route de mars 2015, la HAS renouvelle sans nouvelle évaluation son avis favorable (émis en décembre 2006) concernant l'indication d'utilisation des tests IGRA avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF alpha.

1. Demande d'évaluation

1.1 Saisine

Il s'agit d'une demande datée de novembre 2014 émanant de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). La CNAMTS souhaite l'inscription des tests permettant de détecter la production d'interféron gamma sur la **Liste des actes et prestations (LAP)** mentionnés à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale en vue d'une prise en charge de cet acte par l'Assurance maladie. Cette inscription concerne plus spécifiquement la **Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)**.

Ces tests, plus communément appelés par leur dénomination anglaise « **Interferon Gamma Release Assays** » ou **tests IGRA**, sont des tests diagnostiques *in vitro* réalisés sur prélèvement sanguin, visant à **identifier les sujets qui présentent une infection tuberculeuse dite latente (ITL)** (infection asymptomatique et non contagieuse). Dépister une ITL permet d'envisager de la traiter et de diminuer le risque de développement d'infection active, ou tuberculose maladie. L'identification de ces patients est un enjeu pour le maintien de la faible incidence de la tuberculose en France.

L'**unique test actuellement pris en charge** par l'Assurance maladie pour ce diagnostic, est l'**intradermoréaction à la tuberculine (IDR)**, test peu sensible et peu spécifique (1).

En outre, la **CNAMTS propose un projet de modifications de la nomenclature** précisant :

- cinq contextes médicaux auxquels limiter la prise en charge de l'acte :
 - enfants migrants de moins de 15 ans,
 - patients infectés par le VIH,
 - avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF alpha,
 - aide au diagnostic de tuberculose (TB) en cas de diagnostic difficile chez l'enfant (TB paucibacillaire),
 - aide au diagnostic de forme extra-pulmonaire de TB (TB paucibacillaire) ;
- l'exclusion de certaines indications, ne relevant pas de l'Assurance maladie : dépistage du personnel médical et des sujets contacts autour d'un cas index¹.

1.2 Historique de la demande et problématique

Le dossier de demande rappelle que cet acte a déjà été évalué par la HAS, qui a rendu un avis favorable pour certaines indications en décembre 2006 (cf. Annexe 1) (1). Cet avis positif n'a pas été suivi d'une décision d'inscription de cet acte à la NABM par l'UNCAM. En réponse à des saisines de la Direction générale de la santé, des recommandations ont été émises par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) en juillet 2011 et octobre 2013 concernant les contextes d'utilisation à considérer pour les tests IGRA (seules celles de 2011 concernaient les indications relevant de l'Assurance maladie) (2, 3).

Le Tableau 1 présente les indications retenues par la HAS en 2006 et par le HCSP en 2011 ainsi que celles revendiquées par la CNAMTS dans sa demande de 2014. Les recommandations émises par le HCSP en juillet 2011 apparaissent différentes pour quatre indications sur cinq avec les conclusions de la HAS de décembre 2006. Néanmoins, la lecture de ces rapports montre que, pour trois de ces indications, il ne s'agit pas de discordances mais de la prise en compte d'un certain nombre de nouvelles données parues entre 2006 et 2011. Pour l'indication d'aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de TB, elle n'est pas évoquée clairement par le HCSP, mais

¹ Ces indications ne relevant pas des missions de l'Assurance maladie, et donc de la LAP, n'ont pas été traitées dans le cadre de ce présent travail.

ce dernier indique cependant que les tests IGRA peuvent « apporter une aide dans le cas de diagnostic difficile » [de TB maladie] sans toutefois mentionner explicitement la situation des formes extra-pulmonaires (qui sont de diagnostic difficile). Les propositions de la CNAMTS qui suivent sont quasi-superposables aux recommandations émises par le HCSP, à deux points près. Le premier est que la CNAMTS propose d'étendre l'indication de l'utilisation des tests IGRA chez les migrants aux enfants de moins de cinq ans. Le deuxième est qu'elle formule explicitement l'aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de TB maladie comme indication, ce qui correspond à une confirmation de l'avis initial favorable de la HAS en 2006.

En résumé, la HAS avait reconnu favorablement deux indications pour l'utilisation des tests IGRA suite à son évaluation en 2006. Le HCSP avait ensuite reconnu trois indications supplémentaires en 2011. La demande déposée par la CNAMTS en novembre 2014 propose l'inscription des cinq indications, assorties d'une modification.

Concernant la réalisation du test IGRA avant la mise en route des anti-TNF alpha, cette indication a reçu un avis favorable de la HAS en 2006, confirmé par le HCSP en 2011 et la CNAMTS la propose à l'inscription. Il n'y a donc *a priori* pas lieu de remettre en question ces avis favorables. Par conséquent, à l'initiation de ce présent travail (cf. feuille de route de mars 2015 (4)), il a été convenu que **la HAS ne procéderait pas à une nouvelle évaluation de cette indication et réitérerait son avis favorable à l'inscription des tests IGRA dans cette indication.**

Tableau 1. Indications des tests IGRA selon la HAS en 2006, le HCSP en 2011 puis la CNAMTS en 2014

Indications envisagées pour l'utilisation des tests IGRA	Avis HAS (2006)	Recommandations HCSP (2011)	Propositions CNAMTS (2014)
Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse ²	Non	Chez les enfants de 5 à 15 ans	Chez les enfants < 15 ans
Patients infectés par le VIH	Non	Dépistage systématique de l'ITL par test(s) IGRA inclus dans le bilan initial	Dépistage systématique de l'ITL par test(s) IGRA inclus dans le bilan initial
Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF alpha	Oui	Oui	Oui
Aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de TB maladie (formes paucibacillaires)	Oui	? (*)	Oui
Aide au diagnostic de TB maladie en cas de diagnostic difficile chez l'enfant (formes paucibacillaires)	Non	Oui	Oui

(*) Aide au diagnostic difficile de TB maladie : oui ; TB extra-pulmonaire non évoquée.

² L'indication du dépistage de l'ITL chez les individus « migrants » n'apparaît pertinente que chez les individus migrants en provenance d'une zone à forte endémie tuberculeuse. Cette précision avait été apportée par le HCSP en 2011 et elle paraît implicite dans la proposition de la CNAMTS.

2. Présentation du thème

2.1 Pathologie concernée : la tuberculose (TB)

2.1.1 Epidémiologie

La tuberculose est la **première cause de mortalité infectieuse dans le monde** (environ trois millions de décès par an). On estime qu'un tiers de la population mondiale est infecté. Dans leur grande majorité, les personnes infectées n'ont ni signes, ni symptômes de tuberculose et ne sont pas contagieuses, mais elles sont susceptibles de développer une tuberculose active et de devenir contaminantes, les sujets immunodéprimés et les jeunes enfants étant particulièrement à risque. On estime à plus de neuf millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose active par an (5). La majorité du poids de l'infection est portée par 22 pays à forte endémie, mais du fait de l'immigration et des déplacements internationaux en général, la tuberculose n'a pu à ce jour être éliminée d'aucun pays (6).

Avec un taux d'incidence inférieur à 10 nouveaux cas pour 100 000 ($10/10^5$) habitants par an, la **France** se situe selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) parmi les pays de faible incidence de la tuberculose (7). En France, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964. La surveillance est assurée par l'Institut de veille sanitaire (InVS). En 2012, 4 975 cas de tuberculose maladie ont été déclarés (soit 7,6 cas pour 100 000 habitants). Malgré une incidence nationale faible, les données épidémiologiques montrent que la tuberculose n'est pas encore maîtrisée partout en France avec des taux de déclaration de la maladie qui restent plus élevés en Île-de-France, en Guyane et à Mayotte, ainsi que dans certains groupes de population, particulièrement les personnes nées à l'étranger arrivées récemment en France et les patients infectés par le VIH (8).

La tuberculose maladie prend la forme de **tuberculose pulmonaire** dans environ trois quarts des cas, et/ou une forme extra-pulmonaire, souvent de diagnostic complexe, dans environ un quart des cas. En France, en 2012, les **tuberculoses pulmonaires** (associées ou non à d'autres localisations) ont représenté 74 % des cas renseignés. Les **localisations respiratoires autres que** pulmonaires (en particulier pleurale et ganglionnaire intra-thoracique) ont concerné 14 % des cas, et les **formes exclusivement extra-respiratoires** 12 % des cas (8). En Suisse en 2011, les tuberculoses pulmonaires ont représenté 71 % des cas (9). Les **formes disséminées** touchent principalement les personnes immunodéprimées, et les patients très jeunes ou très âgés.

2.1.2 Agent pathogène concerné, infectiosité et transmission

La tuberculose est une infection mycobactérienne chronique liée, dans la majorité des cas, à un bacille pathogénique du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* et *M. canettii*). On l'appelle également bacille de Koch (BK). Le bacille *M. tuberculosis* est **transmis par voie aérienne** via des microgouttelettes en suspension contenant le bacille vivant. Cette transmission est entretenue par les sujets malades ayant **une tuberculose respiratoire avec excrétion de bacilles**.

Le bacille de la tuberculose est très résistant : il reste virulent un mois dans les crachats desséchés et plusieurs mois dans la terre. Un micro-organisme est suffisant pour provoquer une infection. Après exposition à un aérosol infecté : 30 % des sujets, en moyenne, s'infectent, ce qui se manifeste le plus souvent uniquement par un virage des réactions cutanées tuberculiniques et/ou une positivité des tests *Interferon Gamma Release Assays* ou IGRA. Une personne non traitée et atteinte de tuberculose pulmonaire active contamine en moyenne 10 à 15 personnes par an.

En cas de tuberculose pulmonaire, une période de contagiosité de trois mois avant le diagnostic est retenue de façon consensuelle (10).

2.1.3 Infection tuberculeuse latente (ITL)

Lorsque des particules infectieuses sont inhalées, elles peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires, adhérer à la paroi cellulaire et être phagocytées par les macrophages tissulaires. *M. tuberculosis* peut **empêcher les macrophages d'exercer leur fonction de destruction** non spécifique de bacilles phagocytés. Les bacilles peuvent donc se multiplier dans le macrophage, puis être libérés par destruction de la cellule, provoquer une réponse inflammatoire locale, être absorbés par d'autres macrophages, et conduire à la **sensibilisation de lymphocytes**. Le plus souvent, la réponse immunitaire stoppe la multiplication du bacille, contient l'infection et *in fine*, la bactérie est le plus souvent éradiquée. Néanmoins, l'arrêt de multiplication du bacille peut être associé à la **formation de granulomes** où les **bacilles sont contenus mais peuvent rester vivants** sous forme latente, d'où le terme d'infection **tuberculeuse « latente » (ITL)** (9, 11).

D'un point de vue clinico-biologique, la phase d'incubation de l'infection est en général asymptomatique. Dans certains cas, elle peut se manifester par une fièvre modérée avec petite altération de l'état général. D'autres symptômes peuvent s'y associer : érythème noueux, kérato-conjonctivite... Elle dure de 4 à 12 semaines et se traduit par la positivation de l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou d'un test IGRA. Selon l'OMS, **l'ITL est « un état caractérisé par une réponse immunitaire persistante aux antigènes de *Mycobacterium tuberculosis* acquis antérieurement, sans signes cliniques manifestes d'une TB active »** (5). C'est un état non contagieux.

Le **risque global à vie de développement d'une tuberculose maladie après infection** par le bacille tuberculeux a été estimé de l'ordre de **10 %** *i.e.* environ **90 % des personnes infectées par le BK** et présentant une réponse positive à un test diagnostique de l'ITL ne développeront **jamais de tuberculose maladie ou tuberculose active** (12).

2.1.4 Tuberculose maladie (ou tuberculose active)

Le **risque de progression de l'infection tuberculeuse vers une tuberculose maladie** (c'est-à-dire la manifestation clinique et/ou radiologique de la maladie causée par *M. tuberculosis*) est **maximal au cours des deux premières années suivant l'infection**, puis il diminue. Ce risque est accru chez les enfants de moins de deux ans, à la phase de transition entre l'adolescence et l'âge adulte (cf. section « enfants »), et dans toute situation entraînant une diminution de l'immunité cellulaire, telle que la prise de traitements immunosuppresseurs et certaines maladies immunosuppressives (notamment l'infection par le VIH).

La tuberculose maladie dans sa forme respiratoire, qui est de loin la plus fréquente, se manifeste cliniquement par une altération de l'état général : fièvre surtout vespérale, sueurs nocturnes, amaigrissement, fatigue, et des signes respiratoires persistants : toux non ou peu productive, expectoration hémoptoïque, douleur thoracique. Elle est diagnostiquée sur la base de l'histoire médicale de l'individu, de ses symptômes cliniques, radiographies, ainsi que de l'identification microbiologique et moléculaire de *M. tuberculosis* (mise en évidence de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) dans les crachats, culture du bacille, amplification génique). Ce diagnostic est souvent difficile avec des résultats peu ou non concluants (par exemple, frottis de crachats BAAR négatifs), en particulier dans certains groupes à risque tels que les enfants et les sujets immunodéprimés (13).

2.1.5 Prévention vaccinale et traitement

► Prévention : le vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin)

Dans le monde

Le vaccin BCG, pour Bacille de Calmette et Guérin, issu d'un type de souche de *Mycobacterium bovis* nommé « *Mycobacterium bovis* BCG », a été introduit en 1921 et reste pour le moment le seul vaccin commercialisé pour prévenir la tuberculose. Après presque un siècle d'utilisation, c'est

un vaccin qui reste controversé, avec des variations connues des souches de BCG, de l'efficacité vaccinale, et des politiques et pratiques vaccinales dans le monde.

Ainsi, alors que la plupart des experts s'accordent pour reconnaître l'efficacité du BCG envers les formes sévères de TB maladie chez l'enfant, l'efficacité du vaccin contre la TB de l'adulte est beaucoup plus variable. Pour cette raison, des politiques vaccinales très différentes ont été développées d'un pays à l'autre. En outre, les pratiques de vaccination ont ensuite souvent évolué au sein d'un même pays. Les politiques vaccinales de 180 pays, et leurs évolutions, sont disponibles sur une base de données en ligne nommée « *BCG World Atlas : A Database of Global BCG Vaccination Policies and Practices* »³.

Parmi les 180 pays inclus dans cette base de données, 157 recommandent à l'heure actuelle la vaccination par le BCG de toute la population. Les 23 autres ont soit stoppé ce type de recommandation, c'est le cas de la France, soit ont toujours recommandé une vaccination limitée à des populations à risque.

En France

En France, cette vaccination a été obligatoire chez tous les enfants et adolescents avant leur entrée en collectivité jusqu'à la parution de la circulaire N°DGS/R11/2007/318 du 14 août 2007 qui a suspendu cette obligation au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants et adolescents les plus exposés au risque de TB. Cette suspension a été décidée sur la base d'une expertise française qui estimait que la vaccination des seuls enfants à risque (< 15 % des enfants) pouvait éviter les trois quarts des cas de tuberculose jusque-là évités par le BCG.

Sont considérés comme enfants « les plus exposés » :

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfant résidant en Île-de-France ou en Guyane ;
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux notamment enfant vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires, ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

La vaccination reste obligatoire pour les professionnels et étudiants des carrières sanitaires et sociales, qui restent soumis à l'obligation inscrite dans le Code de la santé publique (articles R 3112-1 et R 3112-2), bien que le HCSP dans son avis du 5 mars 2010 ait recommandé une levée de cette obligation.

► Traitement de la tuberculose infection latente

Trois protocoles sont validés (14) :

- monothérapie par isoniazide pendant neuf mois ;
- association d'isoniazide et rifampicine pendant trois mois (protocole le plus souvent utilisé en France) ;
- rifampicine seule pendant quatre mois (recommandation du *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) si souche résistante à l'isoniazide).

Un traitement de l'ITL permettra de réduire de 60 à 90 % le risque d'évolution vers une TB maladie (5).

Les effets secondaires sont principalement hépatiques.

³ Disponible en suivant le lien suivant : <http://www.bcgatlas.org/>

► Traitement standard de la tuberculose maladie (TB maladie)

Après vérification de l'absence de résistance de la souche à l'un ou plusieurs des quatre médicaments de première ligne suivants, le traitement standard d'une TB maladie consiste en une association d'isoniazide et rifampicine pendant six mois associés au pyrazinamide et l'éthambutol les deux premiers mois (9).

2.2 Tests diagnostiques de l'infection tuberculeuse latente (ITL)

2.2.1 Aspect immunologique de l'infection tuberculeuse

La réponse immunitaire contre le bacille de la tuberculose met en jeu une collaboration complexe, qui n'est pas entièrement comprise, entre différents types cellulaires au sein d'un granulome contenant les macrophages infectés. Des signaux antigène-spécifiques et non spécifiques issus des macrophages infectés stimulent l'immunité cellulaire T. Le rôle de la réponse T-helper (Th1), en particulier des lymphocytes T CD4+ et CD8+ producteurs d'interféron (IFN) gamma est considéré comme essentiel. La boucle interleukine 12 – IFN gamma, entre le macrophage et le lymphocyte T CD4+ semble en particulier jouer un rôle effecteur central (11, 15).

2.2.2 Principe des tests diagnostiques de l'ITL

Les **tests IGRA, comme l'IDR, visent à identifier les sujets qui présentent une infection tuberculeuse latente** - donc un **risque** accru d'évoluer vers une **TB maladie** - chez qui l'on pourra alors diminuer le risque de déclaration de la maladie grâce à un **traitement** de l'ITL.

Ces **tests diagnostiques** permettent de mettre en évidence la présence d'une **empreinte immunologique** laissée par la rencontre antérieure avec des antigènes mycobactériens ou l'infection antérieure par une mycobactérie (16). Cependant, ils ne permettent pas d'identifier directement une ITL associée à un bacille quiescent. Les tests IGRA, comme l'IDR, sont donc des tests « *surrogate* » de détection de l'ITL, c'est-à-dire qu'ils ne permettent pas de savoir :

- **si le bacille a été éradiqué ou s'il persiste des bacilles vivants.** Aucun des tests actuellement disponibles ne permet de déterminer si des bacilles vivants sont encore présents chez une personne en bonne santé suspectée de présenter une infection latente par *M. tuberculosis*. Or, le **risque de progression vers une TB maladie requiert** la présence de **bacilles vivants** ;
- **si l'ITL évoluera un jour vers une TB maladie et si oui, quand.** Lorsque les bacilles sont latents, ils peuvent rester contrôlés toute la vie. De plus, s'il y a évolution vers une TB maladie, la période d'incubation peut aller de quelques mois à des décennies, même si la probabilité diminue fortement deux ans après le contage. *In fine*, seulement 10 % des ITL environ évoluent vers une TB maladie.

Ainsi, les statuts clinico-biologiques « réels » associés au diagnostic d'une ITL sont variables. Il peut s'agir d'individus préalablement exposés et infectés par le bacille tuberculeux alors resté en état latent, comme d'individus précédemment exposés, infectés, mais dont les lésions primaires sont ensuite devenues stériles au cours du temps (13).

2.2.3 Intradermoréaction à la tuberculine

L'IDR, ou test de Mantoux, est un test cutané explorant l'hypersensibilité de type retardée induite *in vivo* par l'injection de tuberculine dans le derme à la face antérieure de l'avant-bras. La tuberculine contient un mélange de nombreux peptides mycobactériens différents (« *purified protein derivatives* », PPD) dont la plupart sont partagés entre *M. tuberculosis* et le vaccin BCG d'origine bovine et, dans une moindre mesure, avec plusieurs espèces de mycobactéries atypiques environnementales. Un sujet vacciné par le BCG peut donc présenter une réaction positive à l'IDR en l'absence de rencontre avec *M. tuberculosis*.

L'injection de tuberculine provoque 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 de l'IFN gamma, lequel recrute à son tour localement des macrophages activés. L'induration cutanée reflète directement l'infiltrat cellulaire au site de l'injection. Le diamètre de l'induration est mesuré (en millimètres) 48 à 72 heures après l'injection. La positivité du test dépend de valeurs seuils de 5, 10 ou 15 mm, définies comme optimales pour équilibrer au mieux les limites de sensibilité et spécificité du test en fonction du contexte de son utilisation. En général, la préférence est donnée à la sensibilité aux dépens de la spécificité si le risque encouru est particulièrement élevé, comme chez les patients immunodéprimés (9, 11, 15, 17).

En France, les recommandations générales pour l'interprétation du test ont été définies par l'arrêté du 13 juillet 2004, relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques, et la circulaire DGS/SD5C/2004/373 du 11 octobre 2004 (Tableau 2). L'article 3 de l'arrêté du 13 juillet 2004 définit les points suivants : « L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 ml de tuberculine PPD (dérivé protéinique purifié), soit cinq unités de tuberculine liquide. La lecture se fait 48 à 72 heures plus tard, par la mesure du diamètre de l'induration en millimètres. Le seuil de positivité est de 5 millimètres ; en dessous de 5 millimètres, l'intradermoréaction est considérée comme négative. Toute positivité de l'IDR ou toute augmentation d'au moins 10 millimètres du diamètre de l'induration par rapport à une IDR antérieure impose des investigations complémentaires à la recherche d'une tuberculose infection ou d'une tuberculose maladie. »

Tableau 2. Interprétation d'un résultat d'intradermoréaction à la tuberculine

Chez une personne de plus de 15 ans	
0-4 mm	IDR négative. Infection tuberculeuse peu probable.
5-9 mm	IDR positive. Réaction due à une vaccination BCG ancienne ou à une infection tuberculeuse latente, mais non en faveur d'une infection récente.
10-14 mm	IDR positive. Infection tuberculeuse latente probable, le contexte aide à définir l'ancienneté.
≥ 15 mm	IDR positive. Infection tuberculeuse latente probablement récente.
Chez un enfant de moins de 15 ans	
Si aucune vaccination BCG : une IDR ≥ 5 mm évoque une infection tuberculeuse latente.	
Si BCG datant de dix ans ou plus : une IDR ≥ 10 mm évoque une infection tuberculeuse latente (entre 5 et 9 mm, il peut s'agir d'une réaction due au BCG ou d'une infection tuberculeuse latente).	
Si BCG datant de moins de dix ans : une IDR ≥ 15 mm évoque une infection tuberculeuse latente. Entre 10 et 14 mm, il peut s'agir d'une réaction due au BCG ou d'une infection tuberculeuse latente. Entre 5 et 9 mm, il s'agit plutôt d'une réaction due au vaccin.	

D'après l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, 2009 (18)

2.2.4 Tests IGRA

► Généralités

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

phocytes T, préalablement sensibilisés à des antigènes du bacille tuberculeux, produisent des concentrations élevées d'interféron gamma lorsqu'ils sont réexposés aux mêmes antigènes (19).

Les antigènes peptidiques utilisés peuvent être présents chez *M. leprae*, mais ils sont absents des souches vaccinales du BCG et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses, à l'exception de *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. flavescens*. Ces tests sanguins ne sont donc **pas influencés par la vaccination préalable par le BCG (contrairement à l'IDR), ni par les mycobactéries environnementales les plus courantes**, incluant les espèces du complexe *M. avium* (13, 20).

► Tests diagnostiques disponibles - Deux types de techniques

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

Mesure de la production d'interféron gamma par technique ELISA

Le **premier type de test** repose sur une **technique immunoenzymatique de type ELISA** (*enzyme-linked immunospot assay*), réalisée **sur sang total**, et où la **quantité d'IFN gamma** produite par les lymphocytes T mis en contact avec les substrats antigéniques **est mesurée**, après incubation, **dans les surnageants**. Actuellement, un seul test de ce type est commercialisé sur le marché, le test **Quantiferon®-TB Gold in-tube (QFT-GIT ; Qiagen GmbH, Hilden, Allemagne⁴)**. Il a été précédé par deux autres générations de tests, le QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) et le QuantiFERON®-TB PDD, les substrats antigéniques utilisés pour stimuler les lymphocytes T ayant évolué. Le QFT-GIT utilise des peptides des antigènes ESAT-6, CFP-10 et TB7.7. En pratique, ce test utilise trois tubes distincts dans chacun desquels est prélevé 1 ml de sang total par ponction veineuse : un tube « contrôle négatif » (réalisé sans aucun stimulus et équivalent à la mesure de bruit de fond), un tube « contrôle positif » (réalisé avec une substance mitogène, la phytohémagglutinine, qui stimule les lymphocytes T et montre ainsi que le système immunitaire fonctionne) et un tube « antigène TB » dont les parois internes sont recouvertes de substrats antigéniques. La valeur obtenue pour le témoin négatif est déduite de celle des tubes « contrôle positif » et « antigène TB » pour obtenir le résultat final, rendu en UI/mL. Un sujet est considéré comme étant infecté par *M. tuberculosis* si la quantité d'IFN gamma produite en réponse aux antigènes de *M. tuberculosis* se situe au-delà de la valeur seuil de positivité (après soustraction de la quantité d'IFN gamma mesurée dans le témoin négatif). Il existe une zone grise d'incertitude autour de la valeur seuil requérant de contrôler le résultat en réitérant le test. *In fine*, le résultat obtenu est soit positif (infection tuberculeuse probable), soit négatif (infection tuberculeuse improbable), soit, plus rarement, indéterminé en fonction des valeurs données par les échantillons contrôles (11, 17, 19, 20).

Mesure de la production d'interféron gamma par technique ELISPOT

Le **second type de test** utilise une **technique immunoenzymatique de type ELISPOT** (*enzyme-linked immunospot*) réalisée **sur les cellules mononucléées du sang périphérique**, comprenant majoritairement des lymphocytes, séparées et comptées afin de standardiser le nombre de cellules mises en présence des stimuli. Le seul test actuellement commercialisé est le test **T-SPOT.TB®⁵** (Oxford Immunotec, Abingdon, Royaume-Uni). Il utilise des peptides des antigènes ESAT-6 et CFP-10. Les lymphocytes sont mis dans quatre puits différents en présence d'antigène ESAT-6 (puits panel A) d'antigène CFP-10 (puits panel B), d'un mitogène (puits témoin positif) ou d'aucun stimulus (puits témoin négatif). Après culture, la production d'IFN gamma par chaque cellule T est repérée sous forme d'un spot et les spots présents dans les différents puits sont alors comptés. Le nombre de spots obtenus dans le puits contrôle négatif est déduit de celui de chacun des panels A et B. Le résultat est exprimé en nombre de lymphocytes sensibles (cellules formant des « spots ») pour 250 000 cellules. Un sujet est considéré comme infecté par *M. tuberculosis* si le nombre de

⁴ Technologie initialement détenue par *Cellestis Limited* (Royaume-Uni), société rachetée par *Qiagen* en 2011.

⁵ Dans la suite du document, les tests seront nommés plus simplement sans symbole de marque déposé (R entouré).

spots dans les puits contenant les antigènes du bacille dépasse un seuil établi par rapport aux puits contenant les témoins. Comme pour le test ELISA, il existe une zone grise d'incertitude autour de la valeur seuil, requérant de contrôler le résultat en réitérant le test. Le résultat obtenu est soit positif (infection tuberculeuse probable), soit négatif (infection tuberculeuse improbable), soit, plus rarement, invalide en fonction des résultats donnés par les échantillons contrôles (17, 20).

► **Points complémentaires relatifs aux conditions de réalisation et à l'interprétation des résultats**

Parmi les **instructions techniques fournies par le fabricant**, deux méritent d'être rappelées ici :

- ne réaliser ces tests que trois mois après le début du contact connu ;
- ne pas interpréter les résultats sans savoir si une IDR a été réalisée dans le mois précédent (9, 11, 17).

Les tests IGRA peuvent produire des résultats ininterprétables, les termes plus exacts étant **indéterminés ou**, préférentiellement, **invalides** pour le T-SPOT.TB, liés à une réponse en production d'IFN gamma trop ou insuffisamment élevée au niveau du contrôle négatif ou positif respectivement. Le plus souvent, il s'agit de situations où l'échantillon testé est négatif avec un contrôle positif où l'activité est insuffisante (patients immunodéprimés). Les résultats indéterminés/invalides peuvent également être liés à des facteurs techniques tel que, le plus souvent, un secouement insuffisant des tubes après que l'échantillon du patient a été ajouté pour le test QFT-GIT (21).

2.2.5 Tests IGRA et IDR : caractéristiques communes, limites respectives et avantages relatifs des tests IGRA

► **Caractéristiques communes des tests IGRA et de l'IDR (HCSP 2011)**

- Un test immunologique négatif que ce soit une IDR ou un test IGRA, ne peut exclure ni une ITL, 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.
- Les performances diagnostiques de ces tests sont déterminées de façon indirecte et donc connues de façon peu précise (cf. section 2.2.6).

► **Inconvénients de l'IDR**

L'IDR est actuellement le test « de référence » pour le diagnostic de l'ITL ; il n'est néanmoins pas un *gold standard* car il présente des limites importantes (17) :

- manque de standardisation de réalisation, de lecture et d'interprétation ; l'IDR doit être réalisée par une personne entraînée ;
 - difficultés possibles lors de la réalisation du test : injection trop profonde, erreur de dose injectée,
 - difficulté de lecture, subjectivité du résultat ;
- nécessité de deux visites pour une lecture à 48-72h induisant de nombreux perdus de vue ;
- manque de spécificité (fausse positivité en cas d'infection à mycobactéries atypiques, en particulier du complexe *M. avium*, et de vaccination antérieure par le BCG) ;
- manque de sensibilité avec des résultats faussement négatifs dans de nombreuses situations : immunodépression (infection VIH, traitements immunosuppresseurs, âges extrêmes de la vie), tuberculose évoluée, maladies virales (rubéole, mononucléose..), infections bactériennes sévères, vaccination récente avec un vaccin vivant (fièvre jaune, poliomyélite..), corticothérapie, sarcoïdose, malnutrition, néoplasies, insuffisance rénale chronique ;
- absence de possibilité d'éliminer un faux négatif lié à une immunodépression ;
- possibilité d'une augmentation du diamètre d'induration liée à la répétition des IDR chez des sujets (soignants le plus souvent) vaccinés par le BCG ;

- effet *booster* : possible réactivation après réalisation du test par stimulation d'une réponse anamnétique faisant croire à un virage de l'IDR.

► Inconvénients des tests IGRA

- Tests de réalisation technique plus difficile que l'IDR : les deux tests nécessitent un laboratoire équipé avec un matériel défini et du personnel formé. De plus, du fait d'une réalisation sur des échantillons de sang frais, les étapes pré-analytiques et délais de transport sont critiques (conditions précisées par les fabricants dans les notices d'utilisation des dispositifs).
- Risque théorique de résultats faussement positifs, les gènes codant pour ESAT-6 et CFP-10 existant dans le génome de *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum* (peut concerner les personnes possédant un aquarium, les vétérinaires ou les cultivateurs de fleurs) (10).
- Risque possible de réaction croisée avec *M. leprae*.
- Phénomènes de « conversions » et de « réversions » liés à des intensités de production fluctuantes d'interféron gamma, non associés à une infection par *M. tuberculosis*, observables lors de suivis longitudinaux.

► Avantages relatifs des tests IGRA en comparaison de l'IDR

- Tests plus spécifiques, permettant de faire la différence entre une infection par *M. tuberculosis* et :
 - une vaccination par le BCG,
 - une infection par *M. avium*.
- Pas de deuxième consultation nécessaire pour la lecture du résultat du test *i.e.* peut limiter les perdus de vue à la lecture.
- Réalisation standardisée, objectivité de la lecture et de l'interprétation.
- Absence d'effet *booster* si les tests IGRA doivent être répétés.
- Présence d'un contrôle positif évaluant la réponse cellulaire T globale qui permet de discriminer les réponses faussement négatives liées à une anergie ou une immunodépression déclarée.

2.2.6 Performances des tests diagnostiques de l'ITL : absence de technique « *gold standard* » et méthodes indirectes utilisées

1. La détermination rigoureuse des performances diagnostiques d'un test requiert la comparaison des résultats de ce test à ceux d'un test de référence dit « *gold standard* ». Or, pour la détermination des performances des tests diagnostiques de l'ITL, il existe un problème majeur **puisqu'il n'existe** pas de méthode à ce jour permettant de déterminer si un individu est réellement porteur d'une infection tuberculeuse latente (présence de bacilles vivants) susceptible d'évoluer vers une TB maladie, *i.e.* **pas de méthode « *gold standard* »**.
2. Des **méthodes indirectes**, qui pourraient être qualifiées de méthodes « *surrogates* », ont donc été proposées dans la littérature pour l'étude des performances diagnostiques de ces tests. L'**alternative usuelle** consiste à **comparer directement les résultats des tests IGRA avec ceux de l'IDR**, bien que ce ne soit pas pleinement satisfaisant, au vu des propres limites de l'IDR. Une approche consiste alors à évaluer la **sensibilité** des tests IGRA dans une population de patients atteints de TB maladie (idéalement microbiologiquement) confirmée, en évitant d'inclure uniquement des patients immunodéprimés. Les études d'évaluation de **spécificité** sont conduites également indirectement, dans des populations de patients en bonne santé, à faible risque d'infection tuberculeuse, sans exposition connue à l'infection tuberculeuse et originaires de pays à faible incidence. Un autre paramètre couramment étudié est la **corrélation** entre les différentes techniques (un ou plusieurs tests IGRA et test IDR) dans une même population (tests réalisés en parallèle, ou parfois successivement, chez les mêmes patients).

2.3 Populations à risque augmenté d'infection tuberculeuse et/ou de progression vers une TB maladie - ciblage du dépistage de l'ITL

2.3.1 Les populations à risque augmenté d'infection tuberculeuse et/ou de progression vers une TB maladie

Les populations à risque augmenté d'infection tuberculeuse

Les personnes ayant ces caractéristiques ont un risque augmenté d'être infectées par *M. tuberculosis* en comparaison des personnes non porteuses de ces caractéristiques.

Ce sont en particulier :

- entourage étroit d'un cas de tuberculose contagieuse ;
- population précaire, personnes sans domicile fixe ;
- personnes migrantes nées dans de zones de forte endémie et personnes se déplaçant dans des zones de forte endémie, en particulier si leurs visites sont fréquentes ou prolongées ;
- personnes vivant en établissement pénitentiaire ou dans un foyer d'hébergement collectif (résidents et personnel) (22).

Les populations à risque augmenté de progression vers la TB maladie

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

- atteinte de l'intégrité du système immunitaire cellulaire :
 - ▶ pathologies délétères pour le système immunitaire : l'infection par le VIH, la silicose, le diabète, l'insuffisance rénale chronique sévère (hémodialyse), les leucémies et lymphomes, etc.,
 - ▶ traitements tels que les médicaments immunosuppresseurs, les anti-TNF alpha, la corticothérapie au long cours, etc. ;
- âge : enfants, en particulier de moins de cinq ans et personnes âgées de plus de 75 ans ;
- temps écoulé depuis que l'infection a été contractée : infection contractée dans les deux précédentes années (22).

▶ Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse

Les **migrants** originaires de zones à forte incidence de TB active (notamment Afrique, Asie, Europe de l'Est, Amérique Latine, Russie) et personnes effectuant des séjours fréquents et/ou prolongés dans ces zones géographiques ont un **risque supérieur d'avoir contracté l'infection et donc d'être porteurs d'une infection tuberculeuse** (22). Ainsi, la TB maladie des sujets migrants est le plus souvent liée à la réactivation de l'infection importée acquise dans le pays à forte endémie tuberculeuse, et très peu à l'infection contractée dans le pays d'accueil (2).

Le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) considère un pays comme à **haute incidence** d'infection tuberculeuse à partir d'un taux d'incidence de **40/10⁵ par an**.

En 2012, les taux de déclaration de tuberculose enregistrés par l'InVS ont été de 3,5/10⁵ parmi les personnes nées en France *versus* 35,3/10⁵ chez les personnes nées à l'étranger. Plus précisément, les taux de déclaration ont été de 103,4/10⁵ chez les personnes nées en Afrique subsaharienne, 59,3/10⁵ parmi celles nées en Asie, 23,8/10⁵ parmi celles nées en Afrique du Nord, 18,1/10⁵ parmi celles nées en Europe (sans la France) et 37,2/10⁵ parmi celles nées dans les autres régions (Amériques et Océanie) (8).

Il faut souligner que, dans une population d'adultes originaires de pays à forte incidence de tuberculose, le contagage est en forte majorité antérieur à deux ans d'ancienneté, donc le risque de progression vers une TB maladie faible. Pour cette raison, il est commun de considérer que le **risque**

augmenté de progression vers une TB maladie chez les migrants concerne très essentiellement les enfants.

► Enfants

Les enfants sont une population particulière, hétérogène et complexe du fait de leur processus de développement en cours. Ainsi, concernant l'infection tuberculeuse, le risque d'évolution vers une TB maladie et/ou le risque de sévérité de cette maladie varie en fonction de l'âge de l'enfant, les moins de cinq ans, adolescents et jeunes adultes ayant les risques les plus importants de progression tuberculeuse et/ou de formes graves.

Alors que 5 à 10 % des adultes infectés par *M. tuberculosis* développeront une TB maladie au cours de leur vie, ce risque s'élève à 30 - 40 % pour les enfants âgés de moins d'un an. Ce risque diminue à 10 - 20 % chez les enfants de 1 - 2 ans, risque similaire à celui des enfants de plus de 10 ans. *A contrario*, la période 4 - 9 ans est une période à moindre risque chez les enfants immunocompétents (Tableau 3). Néanmoins, ils peuvent contribuer significativement au nombre global de cas en fonction de l'âge moyen auquel est contractée l'infection dans les conditions épidémiologiques considérées. En effet, les facteurs épidémiologiques interviennent également dans le risque de l'enfant : les enfants nés et vivant ou ayant voyagé dans une zone du monde à forte prévalence de tuberculose, comme ceux ayant eu un membre de sa famille (entourage de vie) atteint de TB maladie, ont un risque supérieur d'ITL que la population générale (21).

De plus, les enfants, en particulier les plus jeunes, qui développent une TB maladie, sont plus susceptibles que les adultes de la présenter sous une forme extra-pulmonaire, difficile à diagnostiquer, ou disséminée. Les méningites tuberculeuses et tuberculoses miliaires sont redoutées chez les enfants en bas âge (1, 2, 23).

Toutes ces caractéristiques justifient de traiter toute tuberculose de l'enfant, qu'il s'agisse d'une tuberculose-infection latente ou d'une tuberculose-maladie.

Tableau 3. Risque de développer une tuberculose-maladie après infection par le BK chez des enfants immunocompétents

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

D'après Erkens et al. (23)

Diversité des manifestations cliniques et difficulté d'établissement du diagnostic de TB maladie chez l'enfant

Chez l'enfant, 20 à 60 % des TB maladie sont asymptomatiques. Pour les formes symptomatiques, le diagnostic est particulièrement difficile parce que les symptômes peuvent être confondus avec ceux d'autres maladies pédiatriques. De plus, les échantillons de crachats sont plus difficiles à obtenir chez les enfants, et seulement 10 à 15 % des TB maladies sont diagnostiquées par la détection de BAAR sur frottis (13).

Les manifestations cliniques de l'infection tuberculeuse évoluent beaucoup en fonction de l'âge de l'enfant (24) :

- **âge < 1 an** : risque le plus élevé de progression vers une TB maladie, mais également de manifestations sévères telles que forme disséminée (TB miliaire), méningite tuberculeuse ou infiltration pulmonaire extensive ;
- **âge 1-4 ans** : risque de progression vers une TB maladie et de formes disséminées de la maladie toujours substantiel, mais inférieur à celui des enfants de moins d'un an. Les enfants de moins de cinq ans sont à risque plus élevé de complications résultant d'une compression des voies respiratoires, du fait de leurs voies petites et souples et de leurs réponses ganglionnaires exubérantes. Les manifestations extra-thoraciques sont peu fréquentes ;
- **âge 5-9 ans** : période à moindre risque chez les enfants immunocompétents (risque estimé < 5 %). Dans ce groupe d'âge, le panel de manifestations de la maladie est large, incluant des formes de la pathologie observables chez l'adulte et chez les jeunes enfants. La maladie pulmonaire type de l'adulte, avec infiltration lobaire supérieure, cavitation et émission de crachats apparaît plus communément à partir de l'âge de huit ans, en particulier dans les pays à forte incidence d'infection tuberculeuse, et elle est plus fréquemment observée chez les adolescentes filles que chez les garçons.
- **âge > 10 ans** : la TB pulmonaire type de l'adulte est plus courante. Les enfants sont plus susceptibles de présenter des résultats positifs de présence de BAAR sur frottis de crachats, et ils doivent être considérés comme des sources potentielles contagieuses. Environ 25 % des enfants présentent des manifestations extra-thoraciques, les formes disséminées étant plus fréquentes chez les enfants infectés par le VIH.

► Patients infectés par le VIH

En 2013, le Ministère de la santé français a estimé le nombre de personnes infectées par le VIH en 2010 à environ 150 000 (25). L'incidence de la tuberculose chez ces patients est particulièrement élevée ($> 400/10^5$ par an) même chez les patients sans facteur de risque autre que leur VIH (2). Le risque relatif de progression vers une TB active à partir d'une ITL a été estimé entre 50 et 110 pour un patient infecté par le VIH avec une IDR positive, et entre 110-170 pour un patient au stade SIDA (3). Le dépistage de l'infection tuberculeuse latente et son traitement par isoniazide (la TB maladie chez les patients infectés par le VIH étant une infection opportuniste) 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. Un traitement de six mois par isoniazide diminuerait le risque de survenue de TB maladie de 64 % pendant les 6-24 mois suivant l'arrêt de l'isoniazide chez les patients infectés par le VIH et positifs pour l'IDR (26).

2.3.2 Intérêt du ciblage du dépistage de l'ITL

Un dépistage de l'ITL n'a lieu d'être réalisé que si, en cas d'obtention d'un résultat positif au test, IDR ou IGRA, un traitement est proposé au patient afin de réduire le risque de développement de TB maladie : « **intention to test is intention to treat** » (citation de Christoph Lange et Hans L. Rieder, 2011) (11, 27). Un traitement permettra de réduire de 60 à 90 % le risque d'évolution vers une TB maladie (5).

Cependant, comme évoqué précédemment, les tests diagnostiques ne permettent pas d'identifier les porteurs de bacilles vivants, donc *a fortiori* ceux qui ont réellement un potentiel d'évolution vers une TB maladie, ni globalement de prédire si l'ITL diagnostiquée évoluera un jour. Il existe donc un risque important de traiter préventivement des patients en réalité guéris et/ou qui n'évolueront jamais, qui plus est en leur administrant des traitements antituberculeux relativement toxiques, en particulier hépatotoxiques. **Cibler les populations affectées d'un (ou plusieurs) facteur(s) augmentant leur risque de progression vers une TB maladie permet de limiter les traitements préventifs administrés inutilement.** C'est le cas du ciblage des patients immunodéprimés.

Par ailleurs, la prévalence de l'infection tuberculeuse en France est faible en population générale. Or, lorsque la prévalence de l'infection tuberculeuse est ≤ 1 %, même en considérant une spécificité de test approchant les 99 %, la majorité des résultats positifs seront des faux positifs. Dans ces

conditions, **cibler les populations à risque augmenté d'être porteuses d'infection tuberculeuse permet également de limiter des traitements inutiles**. Ainsi, dans les groupes de patients où la prévalence est plus forte, ce qui est le cas des sujets migrants en provenance de zone à forte endémie tuberculeuse, le risque de résultats faussement positifs générant des décisions de traitements inutiles diminue également.

2.4 Conditions actuelles de prise en charge des tests diagnostiques de l'ITL en France (dans les indications concernées par la demande)

- L'**acte** de réalisation d'un test de détection de l'interféron gamma (technique ELISA et technique ELISPOT) dans le cadre du diagnostic de la tuberculose n'est **pas actuellement inscrit à la NABM**. Les DM-DIV Test QuantiFERON®-TB et Test T-Spot.TB® ont obtenu un marquage CE par automarquage.
- Un seul test tuberculinique est actuellement commercialisé sur le marché en France, et est **pris en charge par l'Assurance maladie** (Tubertest®) ; il a reçu un avis favorable de la Commission de la transparence.
- Pour les établissements de santé éligibles aux **financements MERRI**⁶, les tests IGRA peuvent être réalisés en tant qu'**acte hors nomenclature** (AHN). Leur mise en œuvre au moyen des DM-DIV suscités est en effet **inscrite à la Nomenclature de Montpellier** :
 - code G098 / Test QuantiFERON-TB : test ELISA pour le diagnostic de tuberculose mesurant la production spécifique d'interféron gamma (stimulation en sang total),
 - code G099 / Test T-Spot.TB : test ELISPOT pour le diagnostic de la tuberculose par numération des spots d'interféron gamma après stimulation spécifique.
- L'accès à ces tests peut également être pris en charge par la collectivité pour les patients hospitalisés *via* les **groupes homogènes de séjour**.
- Les **Centres de lutte antituberculeuse** (CLAT ; un CLAT par département *a minima*), en relation avec les **Agences régionales de santé**, assurent la mise en œuvre opérationnelle de la lutte antituberculeuse au niveau local. En lien avec l'Office français de l'immigration et de l'intégration, les CLAT ont notamment pour mission le **dépistage** de l'infection tuberculeuse des **primo-arrivants** pour lesquels ils assurent donc la prise en charge de l'**accès aux tests IGRA**. Les **CLAT** ont des financements dédiés au dépistage des ITL et peuvent donc financer sur leur budget, la réalisation des tests IGRA dans le cadre de leurs missions.

2.5 Identification des tests IGRA dans les nomenclatures étrangères

Le test de détection de l'interféron gamma a été identifié dans deux des quatre nomenclatures consultées (Tableau 4).

⁶ Le référentiel des AHN est ouvert à tous les établissements qui ont accès aux MERRI (Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation), *i.e.*, les CHU [29], les CHR [3] et les établissements ayant passé convention avec l'université (20 centres de lutte contre le cancer, 13 centres hospitaliers, 12 établissements privés à but non lucratif et l'Institut Catholique de Lille), soit 78 établissements.

Tableau 4. Comparaisons avec les nomenclatures étrangères (en cours en mai 2015)

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2011)	86480	<i>Tuberculosis test, cell mediated immunity measurement of gamma interferon antigen response.</i>
	86481	<i>Tuberculosis test, cell mediated immunity antigen response measurement; enumeration of gamma interferon-producing T-cells in cell suspension.</i>
Australienne (MBS 2011)	69471	<i>Test of cell-mediated immunity in blood for the detection of latent tuberculosis in an immunosuppressed or immunocompromised patient.</i>
Belge (2014)		Non identifié
Québécoise (2014)		Non identifié

3. Méthode d'évaluation

3.1 Questions d'évaluation & critères d'évaluation

3.1.1 Champ d'évaluation

L'**objectif** de l'évaluation est d'établir si les données issues de l'analyse critique des recommandations de bonne pratique sont cohérentes avec le contenu de la demande de la CNAMTS, et donc soutiennent cette demande en vue d'une inscription à la Liste des actes et prestations (LAP) des tests IGRA.

La **question principale** sous-jacente de l'évaluation est de déterminer si les tests IGRA apporteraient une valeur ajoutée au regard de l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse dans les indications proposées par la CNAMTS ou, en d'autres termes, si ces tests apporteraient un bénéfice pour les patients en remplacement ou complément de l'IDR dans ces indications.

Les **indications à évaluer** correspondent donc à celles proposées par la CNAMTS :

- **enfants migrants de moins de 15 ans** ;
- **patients infectés par le VIH** ;
- aide au diagnostic de la **tuberculose extra-pulmonaire** ;
- aide au **diagnostic difficile** de tuberculose **chez l'enfant**.

Sont **exclus du champ de l'évaluation** les indications :

- personnel professionnellement exposé et enquête autour d'un cas index (indications qui pourraient être médicalement justifiées mais qui ne relèvent pas de l'Assurance maladie) ;
- mise en route des anti-TNF alpha (avis favorables HAS 2006 (1) et HCSP 2011 (2)) (cf. feuille de route de mars 2015 (4)).

Les **tests évalués** sont les tests IGRA actuellement commercialisés et utilisés en France : QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) et T-SPOT.TB. Le **comparateur** est l'IDR.

3.1.2 Méthodologie d'évaluation

Conformément à la feuille de route, la méthode proposée pour répondre à la demande consiste en une **analyse de cohérence**, pour chaque indication proposée par la CNAMTS et incluse dans le champ d'évaluation, avec les données de la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique) parues depuis le rapport de la HAS de décembre 2006 et identifiées par une recherche exhaustive.

3.1.3 Critères de sélection de la littérature

Remarque préalable

Les indications proposées d'« aide au diagnostic difficile de tuberculose chez l'enfant » et d'« enfants migrants de moins de 15 ans » rappellent que les enfants ont des caractéristiques propres, distinctes des adultes. Ceci est particulièrement marqué pour les enfants très jeunes que la CNAMTS propose pour la première fois d'intégrer (les moins de cinq ans) à l'indication des sujets migrants, en élargissant l'indication des « enfants migrants de 5 à 15 ans », recommandée par le HCSP en 2011, aux « enfants migrants de moins de 15 ans ». En effet, **pour les enfants de moins de cinq ans, le facteur limitant pour l'utilisation des tests diagnostiques biologiques est souvent en premier lieu leur jeune âge**, leur développement étant encore très immature. Par conséquent, les recommandations pédiatriques générales (tous contextes) portant sur les tests IGRA ont également été sélectionnées.

Critères de sélection

- Recommandations de bonne pratique.
- Utilisation des tests IGRA dans le cadre de, *a minima*, une des indications du champ d'évaluation ; pour l'indication des « enfants migrants », seront retenues les recommandations concernant les individus migrants et les recommandations pédiatriques en général (cf. ci-dessus).
- Tests IGRA considérés : Quantiferon-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) et/ou T-SPOT.TB. Les publications associant Quantiferon-TB Gold et Quantiferon-TB Gold In-Tube ne seront pas exclues.

Critères de non sélection

- Version(s) antérieure(s) devenue(s) obsolète(s) de recommandations lorsqu'il existe une version plus récente.
- Publications portant sur des populations à incidence d'infection tuberculeuse moyenne ou élevée selon les critères de l'OMS ($>10/10^5$) dans un souci de comparabilité à la population française car la France est un pays à faible incidence tuberculeuse ; l'OMS a publié les taux d'incidence de nombreux pays dans des rapports récents sur la tuberculose dans le monde (5, 7).
- Publication non disponible en français ou anglais.

3.2 Recherche bibliographique et sélection documentaire

La recherche documentaire a été conduite de la manière suivante (Tableau 5). Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites Internet consultés figurent en Annexe 2. Conformément à la méthode d'évaluation retenue, seules les recommandations de bonne pratique ont été recherchées.

Tableau 5. Stratégie de recherche bibliographique

Sources interrogées	<i>Medline, Cochrane Library</i>
Recherches complémentaires	Sites Internet d'agences d'évaluation de technologies de santé, de structures gouvernementales et de sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (français et étrangers) ; références des publications identifiées
Période de recherche	Recherche initiale du 01/01/2007 au 01/01/15, puis veille jusqu'au 19/05/15

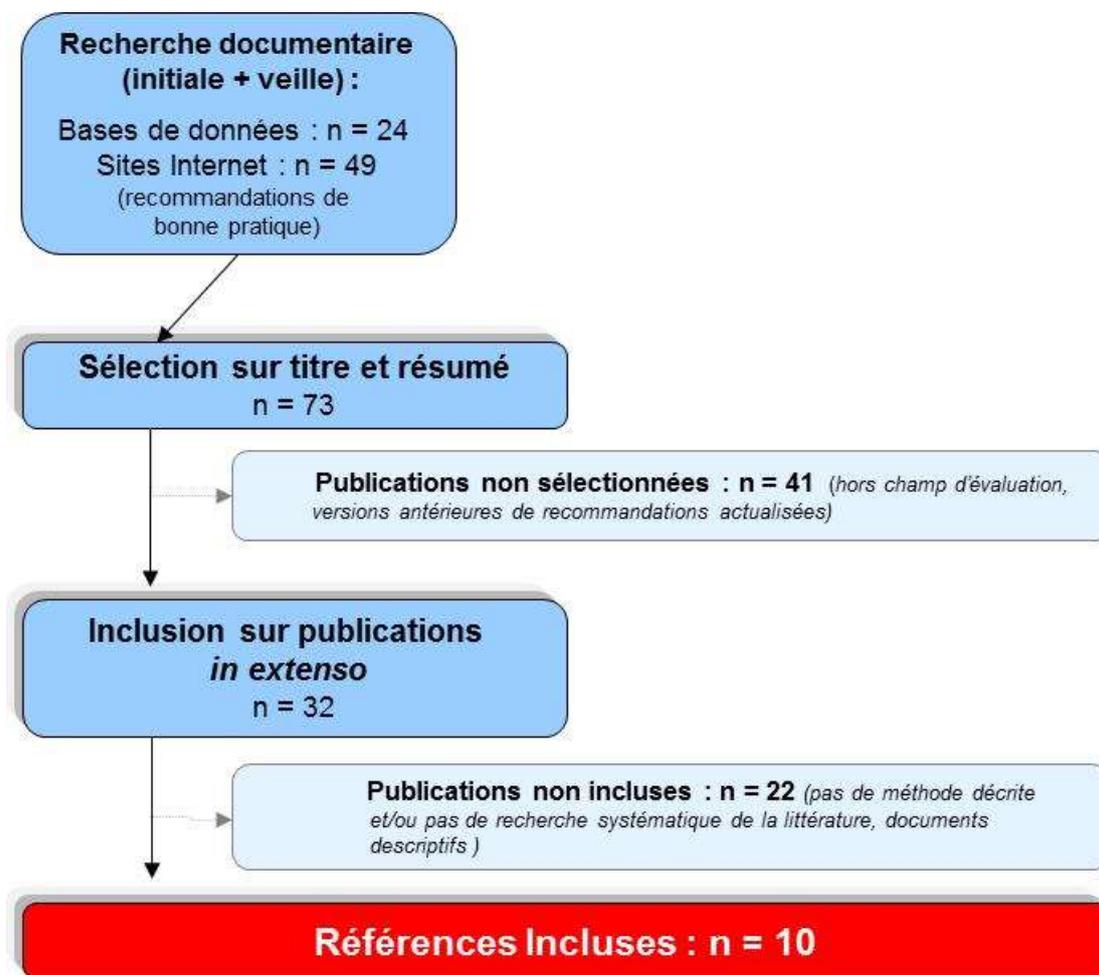
La recherche (recherche initiale et veille) a permis d'identifier 73 publications.

Une première sélection sur titre et résumé a permis d'écartier les recommandations sans lien avec le sujet, ainsi que des versions de recommandations devenues obsolètes du fait de la publication de versions actualisées. Ont ainsi été conservés 32 documents pour lecture *in extenso*.

Pour s'appuyer sur les recommandations les mieux élaborées, une seconde sélection (détaillée en Annexe 3) a été effectuée comme suit :

- les recommandations sans description de méthode, les documents descriptifs, les commentaires de recommandations ont été exclus ;
- pour qu'une recommandation soit sélectionnée, une recherche exhaustive de la littérature devait avoir été réalisée lors de son élaboration ; néanmoins, compte-tenu de la qualité méthodologique globalement modeste des recommandations dans le domaine et de la méthode adoptée pour ce travail (analyse de cohérence), si certains éléments suggéraient fortement la conduite d'une revue systématique sans description explicite, telle que la présence d'une gradation des niveaux de preuve et/ou des recommandations, le document a été retenu en considérant qu'il s'agissait d'une revue systématique « probable », avec les réserves qu'il convient d'y associer.

Cette seconde sélection a finalement abouti à retenir dix publications.



Ces dix publications sont, par indications concernées et ordre chronologique :

- **recommandations portant sur plusieurs indications évaluées :**
 - **Organisation mondiale de la santé, 2015** : « Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente » (5),
 - **Canada, 2014** - *Public Health Agency of Canada, Canadian Lung Association et Canadian Thoracic Society* : « Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse. 7^{ème} édition » (20),
 - **Australie, 2012** - *Australian Government Department of Health, National Tuberculosis Advisory Committee* : « Position statement on interferon-gamma release assays in the detection of latent tuberculosis infection » (12),
 - **Europe, 2011** - *European Center for Disease prevention and Control (ECDC)* : « Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis » (13),
 - **Royaume-Uni, 2011** - *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* : « Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control » (28),
 - **Etats-Unis, 2010** - *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* : « Updates guidelines for using Interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010 » (22),
 - **Espagne, 2010** - *Spanish Ministry for Health, Social Policy and Equality et de l'Agency for Information, Evaluation and Quality in Health of Catalonia (AIAQS)* : « Clinical practice guideline on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis » (29) ;

- **recommandations spécifiquement adressées aux patients infectés par le VIH :**
 - **France, 2013** - Ministère du travail, de l'emploi et de la santé : « Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013 » (dit « Rapport Morlat ») (25),
 - **Etats-Unis, 2013** - *Department of Health and Human Services*, avec endossement des recommandations par le *National Institutes of Health*, le *Centers for Disease Control and Prevention*, la *HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*, la *Pediatric Infectious Diseases Society* et l'*American Academy of Pediatrics* : « *Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children* » (24) ;
- **recommandations spécifiquement pédiatriques :**
 - **Etats-Unis, 2013** - *American Academy of Pediatrics (AAP)*, *Committee on infectious disease* : « *IGRA for diagnosis of TB infection and disease in children* » (21).

4. Evaluation

4.1 Analyse des recommandations de bonne pratique (RBP)

4.1.1 Analyse individuelle des documents : préconisations et argumentaires associés

Les **Tableaux 8 à 17** en Annexe 4 présentent, pour chaque document, les **principales préconisations** et conclusions essentielles de l'analyse bibliographique menée par les auteurs, relatives à l'utilisation des tests IGRA. Les **données majeures de la littérature**, présentées comme justifiant, tout ou partie, certaines recommandations ont également été relevées.

► Commentaires sur les éléments d'argumentaire et synthèse des éléments essentiels

Les **performances diagnostiques** sont le **critère de jugement principal** utilisé pour les **études sur lesquelles reposent les recommandations** d'utilisation des tests IGRA. Ces études consistent en des comparaisons des performances diagnostiques des tests IGRA et de l'IDR dans des sous-populations, de type vaccinées/non vaccinées, et/ou dans des populations à risque augmenté d'infection tuberculeuse et/ou de progression vers une TB active.

Il faut par conséquent **rappeler qu'il n'existe pas de méthode « gold standard »** pour la détermination rigoureuse des performances des tests diagnostiques de l'ITL et que les méthodes utilisées sont des **méthodes indirectes** très imparfaites (voir *supra* section 2.2.6). De ces méthodes résulte une **variabilité** observée parfois importante des résultats entre les études. Les estimations de performances varient ainsi significativement en fonction de la population d'étude (indépendamment de critères d'inclusion recherchés des patients), du taux d'erreur diagnostique pour l'identification d'une TB maladie, de l'utilisation de méthodes différentes (techniques maison et commerciales, différentes générations de tests commerciaux), de seuils d'interprétation des tests variables d'une étude à l'autre ou encore de l'exclusion des résultats indéterminés (échec du contrôle positif) qui optimise la sensibilité. *In fine*, les estimations de paramètres de performances rapportés dans la littérature sont souvent plus ou moins fluctuantes en fonction des études et difficiles à interpréter.

Les **méta-analyses** donnent des estimations de ces paramètres de performances. Ce sont les documents très essentiellement **utilisés comme fondement des recommandations** relatives à l'utilisation des tests IGRA et, en prenant en compte la date de publication de la RBP, on observe que **les recommandations reposent sur les mêmes méta-analyses**, donc sur les mêmes données. Les principales références sont citées dans les Tableaux 8 à 17. Il faut souligner que ces méta-analyses voient leur qualité limitée par l'agrégation de données très hétérogènes. Elles conduisent à des résultats encore sensiblement hétérogènes entre elles, surtout pour le QFT-GIT et l'IDR, les résultats étant plus stables pour le T-SPOT.TB (Tableau 6).

Tableau 6. Données de sensibilité des tests diagnostiques de l'ITL dans les recommandations analysées

	QFT-GIT (%)	T-SPOT.TB (%)	IDR (%)
ECDC Europe, 2011 (Tableau 10)	67 (56-78)	87 (78-95)	71 (65-74)
CDC Etats-Unis, 2010 (Tableau 12)	83	90	89
Agence de santé publique du Canada, 2014 (Tableau 8)	80	90	80
Ministère de la santé de l'Espagne, 2010 (Tableau 13)	70 (63-78)	90 (86-93)	77 (71-82)
Bornes limites des estimations	67-83	87-90	71-89

Les estimations fournies par les méta-analyses permettent néanmoins d'établir des **ordres de grandeur pour les paramètres de performances diagnostiques**, en fait suffisants pour déterminer les principaux intérêts et surtout les principales limites d'utilisation de ces tests. Les **points essentiels** concernant les performances diagnostiques des tests (chez les adultes) **peuvent alors être résumés ainsi** :

- la **spécificité des tests IGRA** est élevée (de l'ordre de 95 à 100 %) et elle n'est pas affectée par une vaccination antérieure par le BCG ;
- la **spécificité de l>IDR** est comparable à celle des tests IGRA chez les adultes non vaccinés mais sensiblement inférieure (de l'ordre de 60 %) et variable chez les sujets vaccinés par le BCG ;
- la **sensibilité** chez des sujets adultes affectés d'une TB active prouvée microbiologiquement est comparable pour les tests IGRA et l>IDR ; les ordres de grandeur sont d'environ 80 %, 90 % et 80 %, pour le QFT-GIT, le T-SPOT.TB et l>IDR respectivement ; elle est insuffisante pour exclure un diagnostic d'ITL comme de TB active ;
- comme pour l>IDR, la **sensibilité** des tests IGRA est affectée chez les **adultes immunodéprimés** ;
- **chez l'enfant > 5 ans**, les données sont peu nombreuses mais elles suggèrent une **sensibilité** semblable à celle de l'adulte et similaire pour les trois tests ; **chez l'enfant < 5 ans**, les données très rares et contradictoires ne permettent pas d'estimer l'impact potentiel de leur immaturité sur les performances des tests IGRA ;
- la **valeur prédictive positive de progression vers une TB active** est faible pour les trois tests (< 10 %) ;
- la **valeur prédictive négative de progression vers une TB active** est élevée mais elle ne peut permettre d'exclure un diagnostic ni d'ITL, ni de TB maladie, surtout chez les sujets immunodéprimés et les jeunes enfants.

4.1.2 Synthèse des recommandations par indication à évaluer

► Avant-propos

Une synthèse des recommandations par indication à évaluer, issues des publications analysées, est présentée dans le **Tableau 7**. La numérotation utilisée pour mentionner les recommandations est celle de ce tableau (R1 à R10).

Les indications « enfants migrants < 15 ans » et « patient VIH+ » ont été « scindées » car elles regroupent chacune sous une même indication des sous-populations à risques différents pour lesquels les recommandations émises peuvent donc également être différentes.

Ainsi, l'indication « enfants migrants < 15 ans » cumule en réalité deux facteurs d'augmentation de risque différents envers la tuberculose :

- un risque augmenté d'être porteur d'ITL, du fait du facteur « migrant en provenance d'une zone à forte endémie » ;
- un risque augmenté de développement de TB active du fait de ce risque accru chez l'enfant, particulièrement important chez l'enfant < 5 ans.

Il semble pertinent de prendre en compte les recommandations liées aux deux facteurs lorsque ces deux facteurs de risque sont réunis, en particulier si l'une des recommandations est plus restrictive que l'autre.

L'indication « patient infecté par le VIH » doit également, en toute logique, distinguer l'adulte et l'enfant.

Par ailleurs, le « sujet migrant en provenance d'une zone de forte infection tuberculeuse ET infecté par le VIH » a été inclus sélectivement dans l'évaluation du contexte « sujet infecté par le VIH ». En effet, il a été considéré que, à partir du moment où l'infection VIH a été diagnostiquée, le pa-

tient est suivi dans le cadre de son infection, ce facteur déterminant alors les recommandations le concernant. Les recommandations R7 et R8 sont concernées.

► **Enfant migrant de moins de 15 ans en provenance d'une zone de forte endémie d'infection tuberculeuse**

Dans la suite du texte, les « **sujets migrants en provenance d'une zone de forte endémie d'infection tuberculeuse** » ont été appelés « **sujets migrants** ».

Sujets migrants > 5 ans

- L'**Australie (R2)**, l'**Espagne (R6)**, l'**Organisation mondiale de la santé (OMS) (R10)** et le **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) au Royaume-Uni (R4)** ont émis des recommandations spécifiques aux sujets migrants. Le NICE distingue les enfants âgés entre 5 et 15 ans et les adultes. L'Australie, l'Espagne et l'OMS ne font pas de distinction entre adultes et enfants > 5 ans :
 - ▶ pour l'Australie et l'Espagne, les **tests IGRA** sont recommandés chez le sujet migrant > 5 ans **en complément de l'IDR** si le résultat de celle-ci en test initial est positif, l'objectif étant de détecter les résultats faussement positifs dus à la vaccination par le BCG,
 - ▶ chez l'enfant entre 5 et 15 ans, le NICE recommande également l'utilisation des **tests IGRA en complément de l'IDR** pour la détection des faux positifs potentiels de l'IDR. Au-delà de 15 ans, le NICE ajoute à cette recommandation celle d'utiliser alternativement les tests IGRA seuls,
 - ▶ l'OMS recommande l'utilisation **des tests IGRA ou de l'IDR** dans les pays à revenu élevé ou qui se situent dans la tranche supérieure du revenu intermédiaire, et dans lesquels l'incidence de l'infection tuberculeuse est inférieure à 100/10⁵.
- Au niveau européen, l'**European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) (R3)** a émis une recommandation sur les « **dépistages à large échelle** ». En considérant que le dépistage des sujets migrants entre dans ce cadre, les **tests IGRA** seraient alors recommandés **seuls ou en complément de l'IDR** pour la détection des résultats faussement positifs potentiels.
- Le **Canada (R1)**, le **Centers for Disease Control and Prevention (CDC) américain (R5)** et l'**Académie américaine de pédiatrie (AAP) (R9)** n'ont pas proposé de recommandations spécifiques pour les sujets migrants, adultes comme enfants > 5 ans, auxquels s'appliquent donc les recommandations générales des sujets immunocompétents de même classe d'âge. Les tests IGRA et l'IDR y sont recommandés indifféremment pour le dépistage de l'ITL, à l'exception de **deux situations où les tests IGRA sont préférés** : chez les sujets ayant des antécédents de **vaccination par le BCG** et/ou un **faible taux de retour pour une lecture de l'IDR**. Indirectement, cette recommandation **tend à préférer les tests IGRA chez les sujets migrants**, concernés à la fois par les antécédents de vaccination, fréquente dans les pays de forte endémie tuberculeuse (6), et le faible taux de retour en seconde consultation. En outre, l'AAP recommande chez les enfants le recours aux tests IGRA **pour contrôler les résultats positifs d'IDR** afin de détecter les potentiels résultats faussement positifs et de favoriser l'adhérence.

Enfants migrants < 5 ans

Chez les enfants de moins de cinq ans, quel que soit le contexte, **l'IDR est le test recommandé unanimement préférentiellement**. Cette classe d'âge se distingue par son risque élevé de progression vers une TB active, associé à un risque augmenté de survenue de formes graves. Parallèlement, les données disponibles sur ces tests dans ce groupe d'âge sont encore très peu nombreuses. Par principe de précaution, il est donc généralement considéré qu'utiliser chez ces enfants, en tous les cas en 1^{ère} intention, un test aux données jugées insuffisantes n'est pas raisonnable. L'IDR, plus ancienne et mieux connue, est préférée.

Néanmoins, quatre recommandations (R2, R5, R6 et R9) donnent une place aux tests IGRA dans le dépistage de l'ITL chez les enfants de moins de cinq ans :

- l'Australie recommande d'envisager un test IGRA en complément de l'IDR lorsque le résultat de l'IDR est positif, pour détecter les potentiels résultats faussement positifs de l'IDR ;
- l'AAP recommande, en soulignant qu'il s'agit d'un avis d'experts, l'utilisation des tests IGRA en 1^{ère} intention chez les plus de deux ans, en particulier s'ils ont été vaccinés par le BCG ;
- le CDC et l'Espagne recommandent, également en notant qu'il s'agit d'un avis d'experts pour le CDC, d'envisager un test IGRA en complément de l'IDR lorsque le résultat de l'IDR est négatif afin d'augmenter la sensibilité de détection de l'ITL.

► Patients infectés par le VIH (patients VIH+)

Adultes

Les **tests IGRA** sont **unanimentement recommandés pour le dépistage de l'ITL chez les sujets adultes⁷ infectés par le VIH**, selon des stratégies variables, ayant néanmoins pour objectif commun de rechercher à optimiser la sensibilité du dépistage :

- le plus souvent, recommandation d'une réalisation séquentielle des tests :
 - réalisation de l'IDR en test initial, puis test IGRA à envisager si le résultat de l'IDR est négatif (R2 et R6),
 - IDR ou test IGRA réalisé indifféremment en test initial, puis réalisation du second type de test (test IGRA ou IDR alors respectivement) si le résultat du premier type de test réalisé est négatif (R1 et R5) ;
- test IGRA recommandé seul, et renouvelé si résultat indéterminé ou négatif (avec lymphocytes T CD4+ < 150/mm³) (R7) ;
- tests IGRA et IDR recommandés conjointement (R3) ;
- tests IGRA recommandés seuls (si lymphocytes T CD4+ > 500 voire 200/mm³) ou conjointement avec l'IDR (si lymphocytes T CD4+ < 200 voire 500/mm³) (R4).

L'OMS recommande « IDR ou test IGRA », sans plus de précision quant à un éventuel contrôle du résultat du test initial (R10). Il faut souligner que cette recommandation correspond en fait à une recommandation générale pour le dépistage de l'ITL, reposant sur les estimations globales de valeurs prédictives positives de l'IDR et des tests IGRA que l'OMS a évaluées comme similaires, toutes études (donc toutes populations) confondues. L'OMS a ensuite associé cette recommandation à toutes les populations qu'elle a recommandé de dépister et traiter systématiquement pour l'ITL. Cette recommandation générale ne tient donc pas compte de l'impact de la pathologie VIH, en l'occurrence de l'immunodépression, sur les résultats des tests diagnostiques de l'ITL. Elle ne sera par conséquent pas prise en compte pour l'analyse de cohérence dans le cadre de l'indication « patients infectés par le VIH ».

Il est à noter, en soulignant qu'il s'agit d'un avis d'experts, que **le groupe d'experts ayant établi les recommandations relevant du Ministère du travail, de l'emploi et de la santé français recommande le remboursement des tests IGRA (R7).**

Enfants

Trois recommandations concernent spécifiquement les enfants infectés par le VIH.

Le **NICE** recommande de « **se référer à un spécialiste** » pour le diagnostic de l'ITL chez l'enfant VIH+ (R4). Cette recommandation est peu informative en termes de choix de test diagnostique mais atteste que comme chez le sujet immunocompétent, les recommandations adaptées au sujet adulte ne le sont pas nécessairement chez l'enfant.

Les deux autres recommandations sont issues des publications américaines pédiatriques (R8 et R9).

⁷ Sont également intégrées dans les recommandations « adultes » celles qui ne précisent pas l'âge des sujets concernés par les recommandations.

Le **Department of Health and Human Services des Etats-Unis (DHHS) (R8)**, tout comme l'**AAP (R9)**, considèrent que l'IDR et les tests IGRA sont tous deux acceptables chez l'enfant VIH+. En outre, le DHHS recommande de préférence les tests IGRA chez l'enfant vacciné et/ou à faible taux de retour prévisible en consultation pour la lecture de l'IDR. Le DHHS recommande par ailleurs une combinaison des deux tests lorsqu'une augmentation de sensibilité est recherchée (R8). L'AAP recommande également une utilisation conjointe des deux tests si le patient présente a *minima* un facteur de risque particulier d'être porteur d'une ITL (R9). Chez l'enfant < 5 ans, l'IDR est recommandée de préférence, du fait des rares données disponibles pour les tests IGRA. Néanmoins, elle peut être combinée aux tests IGRA afin d'augmenter la sensibilité de détection, d'autant plus si un facteur de risque particulier d'être porteur d'ITL est présent.

4.1.3 Aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de TB maladie

Deux recommandations concernent le diagnostic des formes extra-pulmonaires de TB active. Elles sont toutes deux **favorables** à l'utilisation des tests IGRA comme aide au diagnostic. Cet avis favorable est explicitement énoncé dans les recommandations de l'ECDC (R3). Il est implicite pour le CDC qui recommande l'utilisation des tests IGRA comme aide au diagnostic dans les situations de « suspicion clinique de TB active » (R5).

4.1.4 Aide au diagnostic de TB maladie en cas de diagnostic difficile chez l'enfant

Cette indication est mentionnée dans la quasi-totalité des RBP analysées (R1, R2, R3, R6, R8, R9, R5), et toujours associée à un **avis favorable** (même remarque qu'en 4.1.3 pour la recommandation R5).

Tableau 7. Synthèse des recommandations identifiées dans le cadre des indications à évaluer pour l'utilisation des tests IGRA

N°	Nom de l'agence de santé, structure gouvernementale ou société savante	Pays	Date	Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse	Adulte VIH+	Enfant VIH+	Enfant < 5 ans	Aide au diagnostic de TB extra-pulmonaire	Aide au diagnostic difficile de TB maladie chez l'enfant
R1	<i>Public Health Agency of Canada (PHAC), Canadian Lung Association et Canadian Thoracic Society (20)</i>	Canada	2014	Absence de recommandations spécifiques donc application de celles des sujets immunocompétents (de même âge) : <ul style="list-style-type: none"> IDR et test IGRA tous deux acceptables ; néanmoins, test IGRA recommandé de préférence chez les sujets vaccinés par le BCG et/ou susceptibles de ne pas se présenter en seconde consultation pour la lecture de l'IDR. 	Test IGRA ou IDR en test initial. Si résultat négatif du premier type de test (IDR ou test IGRA), la réalisation du second type de test (test IGRA ou IDR respectivement) doit être considérée.	Non évoqué	Non évoqué	Non évoqué	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.
R2	<i>Australian Government Department of Health, National Tuberculosis Advisory Committee (12)</i>	Australie	2012	IDR en test initial, complétée par un test IGRA si résultat positif.	IDR recommandée ; test IGRA à envisager en complément si résultat de l'IDR négatif.	Non évoqué	Pour les enfants en général : IDR recommandée ; test IGRA à envisager en complément si résultat positif et volonté d'exclure un faux positif potentiel lié au BCG.	Non évoqué	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.
R3	<i>European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) (13)</i>	Europe	2011	Pour les « dépistages à large échelle » : test IGRA recommandé, seul ou en combinaison avec une IDR.	Utilisation combinée de l'IDR et des tests IGRA.	Non évoqué	IDR recommandée uniquement.	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.

Tests de détection de production d'interféron gamma - Argumentaire

N°	Nom de l'agence de santé, structure gouvernementale ou société savante	Pays	Date	Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse	Adulte VIH+	Enfant VIH+	Enfant < 5 ans	Aide au diagnostic de TB extra-pulmonaire	Aide au diagnostic difficile de TB maladie chez l'enfant
R4	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (28)	Royaume-Uni	2011	<ul style="list-style-type: none"> Entre 5 et 15 ans : IDR en test initial suivi d'un test IGRA si IDR positive. Entre 16 et 34 ans : test IGRA seul ou IDR en test initial suivi d'un test IGRA si IDR positive. > 35 ans : considérer le rapport bénéfice/risque d'un potentiel traitement avant de faire un dépistage. < 5 ans : IDR recommandée uniquement. 	<ul style="list-style-type: none"> Si taux de lymphocytes T CD4+ < 200/mm³ : test IGRA et IDR conjointement. Si taux de CD4+ compris entre 200 et 500/mm³ : test IGRA, ou test IGRA et IDR conjointement. Si taux de CD4+ > 500/mm³ : test IGRA seul si sujet vacciné par le BCG, ou IDR en test initial suivi d'un test IGRA si IDR positive. 	Se référer à un spécialiste	IDR recommandée uniquement.	Non évoqué	Non évoqué
R5	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (22)	Etats-Unis	2010	<p>Absence de recommandations spécifiques donc application de celles des sujets immunocompétents (de même âge) :</p> <ul style="list-style-type: none"> IDR et test IGRA tous deux acceptables ; néanmoins, test IGRA recommandé de préférence chez les sujets ayant un antécédent de vaccination par le BCG, chez les groupes de sujets connus pour un faible taux de retour pour une lecture de l'IDR et/ou pour favoriser l'adhérence au traitement. 	Test IGRA ou IDR en test initial. Si résultat négatif du premier type de test (IDR ou test IGRA), la réalisation du second type de test (test IGRA ou IDR respectivement) doit être considérée.	Non évoqué	IDR recommandée de préférence ; néanmoins, il peut être envisagé (avis d'experts) de compléter l'IDR par un test IGRA si le résultat de l'IDR est négatif.	Tests IGRA recommandés dans les situations de « suspicion clinique de TB active ».	Tests IGRA recommandés dans les situations de « suspicion clinique de TB active ».

Tests de détection de production d'interféron gamma - Argumentaire

N°	Nom de l'agence de santé, structure gouvernementale ou société savante	Pays	Date	Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse	Adulte VIH+	Enfant VIH+	Enfant < 5 ans	Aide au diagnostic de TB extra-pulmonaire	Aide au diagnostic difficile de TB maladie chez l'enfant
R6	<i>Spanish Ministry for Health, Social Policy and Equality et Agency for Information, Evaluation and Quality in Health of Catalonia</i> (29)	Espagne	2009	IDR recommandée ; si résultat positif chez une personne ayant été vaccinée par le BCG dans les 15 dernières années, envisager un test IGRA en complément.	IDR en test initial, complétée par un test IGRA si résultat négatif.	Non évoqué	IDR recommandée chez l'enfant de moins de 5 ans, à partir de l'âge de 6 mois ; si IDR négative, un test IGRA doit être envisagé en complément.	Non évoqué	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.
R7	Ministère du travail, de l'emploi et de la santé (25)	France	2014	Cf. recommandations de l'« adulte VIH+ ».	Test IGRA recommandé (T-SPOT.TB ou QFT-GIT, avec recommandation de combinaison de ces deux tests lorsque le premier test est indéterminé, ou négatif avec des lymphocytes T CD4+ < 150 mm ³).	Non évoqué	Non évoqué	Non évoqué	Non évoqué
R8	<i>Department of Health and Human Services</i> (DHHS) ⁸ (24)	Etats-Unis	2013	Cf. recommandations de l'« enfant VIH+ ».	Non concernés par des recommandations pédiatriques.	<ul style="list-style-type: none"> IDR ou test IGRA acceptables, sauf chez l'enfant < 5 ans pour lequel IDR recommandée préférentiellement. Test IGRA préféré chez les enfants vaccinés ou à faible taux de retour en consultation pour une lecture de l'IDR. 	IDR recommandée préférentiellement.	Non évoqué	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.

⁸ Recommandations endossées par le *National Institutes of Health*, le *Centers for Disease Control and Prevention*, la *HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*, la *Pediatric Infectious Diseases Society* et l'*American Academy of Pediatrics*.

Tests de détection de production d'interféron gamma - Argumentaire

N°	Nom de l'agence de santé, structure gouvernementale ou société savante	Pays	Date	Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse	Adulte VIH+	Enfant VIH+	Enfant < 5 ans	Aide au diagnostic de TB extra-pulmonaire	Aide au diagnostic difficile de TB maladie chez l'enfant
						<ul style="list-style-type: none"> IDR et test IGRA peuvent être réalisés simultanément si une augmentation de sensibilité est recherchée. 			
R9	American Academy of Pediatrics (AAP), Committee on infectious disease (21)	Etats-Unis	2014	<p>Absence de recommandations spécifiques donc application de celles des sujets immunocompétents (de même âge) :</p> <ul style="list-style-type: none"> IDR et test IGRA acceptables ; néanmoins, test IGRA préféré chez les sujets vaccinés par le BCG et/ou susceptibles de ne pas revenir en consultation pour la lecture de l'IDR ; contrôler un résultat positif d'IDR par un test IGRA peut être souhaitable pour favoriser l'adhérence au traitement. 	Non concernés par des recommandations pédiatriques.	<ul style="list-style-type: none"> IDR et test IGRA tous deux acceptables. Si l'enfant présente en plus un facteur de risque d'être porteur d'une ITL, l'utilisation conjointe des deux tests est recommandée. 	IDR recommandée préférentiellement ; néanmoins, chez les enfants entre 2 et 4 ans, il peut être envisagé (<i>avis d'experts</i>) d'utiliser les tests IGRA, en particulier s'ils ont été vaccinés par le BCG.	Non évoqué	Avis favorable pour l'utilisation des tests IGRA dans cette indication, quel que soit l'âge de l'enfant.
R10	Organisation mondiale de la santé (5)	Pays d'incidence TB < 100/10 ⁵	2015	IDR ou test IGRA (correspond à la recommandation générale, appliquée à tous les groupes à risque sans distinction).	IDR ou test IGRA (correspond à la recommandation générale, appliquée à tous les groupes à risque sans distinction).	Non évoqué	Non évoqué	Non évoqué	Non évoqué

4.2 Analyse de cohérence

4.2.1 Enfant migrant de moins de 15 ans en provenance d'une zone de forte endémie d'infection tuberculeuse

► Sujets migrants > 5 ans

L'ensemble des recommandations directement adressées ou indirectement associées aux sujets migrants montre un **intérêt consensuel donné à l'utilisation des tests IGRA pour le dépistage de l'ITL chez les sujets migrants de plus de cinq ans**, en tant que tests de 1^{ère} intention ou tests de détection des résultats faussement positifs de l'IDR. La place donnée aux tests IGRA dans ce contexte est essentiellement liée à deux avantages importants qu'ils présentent au regard de l'IDR : leur **spécificité envers le vaccin BCG** et **l'absence de nécessité d'une seconde consultation** pour la lecture du test. Ces avantages existent aussi bien pour l'adulte que pour l'enfant de plus de cinq ans, expliquant sans doute l'absence de distinction des individus au-dessus de cinq ans dans la plupart des recommandations.

► Enfants migrants < 5 ans

Chez les enfants de moins de cinq ans, les **recommandations** concernant l'utilisation ou non des **tests IGRA et la place à leur donner** dans la stratégie diagnostique de l'ITL sont **hétérogènes** : un peu plus de la moitié des instances de santé et sociétés savantes ne les recommandent pas tandis que l'autre moitié recommande leur utilisation **afin d'augmenter la sensibilité ou la spécificité de la détection**. En effet, l'Australie et l'AAP donnent une place aux tests IGRA pour le dépistage de l'ITL chez les enfants de moins de cinq ans du fait de leur avantage majeur de spécificité par rapport au vaccin BCG, reconnu chez les adultes et enfants plus âgés (R2, R9). Pour le CDC et l'Espagne, le principal rôle donné à ces tests est d'optimiser la sensibilité insuffisante de l'IDR dans le contexte de sujets très à risque de progression vers une infection active si porteurs d'une ITL (R5, R6). L'AAP et le CDC notent néanmoins que leurs recommandations d'utilisation des tests IGRA chez les enfants de moins de cinq ans reposent sur des avis d'experts, compte tenu du manque de données dans la littérature.

► Cohérence avec la proposition d'indication de la CNAMTS

L'ensemble des recommandations étudiées attribue un intérêt aux tests IGRA dans le contexte des sujets migrants quel que soit l'âge au-delà de cinq ans. Pour les enfants de moins de cinq ans, les recommandations divergent.

Parmi les sujets migrants de plus de cinq ans, la **CNAMTS propose de limiter l'indication d'utilisation des tests IGRA aux enfants migrants de moins de 15 ans. Elle propose également d'inclure les enfants de moins de cinq ans**. Ces deux points apparaissent comme les éléments de discussion essentiels pour l'indication des sujets migrants.

Concernant la limitation du dépistage par test IGRA à l'âge de 15 ans, restreignant l'utilisation du test chez les enfants

Aucune des recommandations analysées ne propose de restreindre l'utilisation des tests IGRA pour le dépistage des sujets migrants aux sujets de moins de 15 ans. Cependant, **la proposition de la CNAMTS est cohérente avec les recommandations françaises en vigueur** pour le dépistage de l'ITL chez les migrants. En effet, selon **l'arrêté du 11 janvier 2006** relatif à la visite médicale des étrangers autorisés à séjourner en France, le dépistage de l'ITL chez les sujets migrants par IDR est limité aux enfants de moins de 15 ans. Le **HCSP** a également recommandé en 2011 de limiter l'utilisation des tests IGRA chez les personnes de moins de 15 ans (et plus de cinq ans). La raison sous-jacente principale est liée au bénéfice/risque insuffisant d'un traitement de l'ITL chez les plus de 15 ans inhérent à **l'incapacité des tests** diagnostiques de l'infection tuberculeuse (IDR ou IGRA) **à permettre d'affirmer le caractère récent ou ancien de l'infection**. En effet, le bénéfice du traite-

ment d'une ITL chez l'adulte (immunocompétent) n'est évident que si l'infection est toute récente (< 2 ans). Si le risque qu'une infection évolue vers la TB maladie est globalement de 10 %, la plus grande partie des TB maladies se déclarent dans les deux premières années : environ la moitié la 1^{ère} année, un quart la 2^{ème} année et le quart restant durant le reste de la vie. En conséquence, si le bénéfice du traitement peut être au mieux, d'éviter un cas de TB maladie en traitant dix ITL récentes, ce bénéfice devient très faible ensuite. En clair, en dehors d'un facteur de risque d'évolution vers une TB maladie, et compte tenu de la toxicité non négligeable des antituberculeux, **le bénéfice/risque de traiter une ITL de plus d'un an voire, plus encore, de plus de deux ans est plutôt défavorable** (3). Or, l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* des sujets en provenance de zone à forte endémie tuberculeuse est majoritairement contractée pendant l'enfance, donc le plus souvent antérieure à un ou deux ans pour un sujet de plus de 15 ans.

En outre, l'**Espagne** ne recommande le **contrôle des résultats positifs de l'IDR** par un test IGRA **que chez les personnes vaccinées dans les 15 dernières années**, rappelant aussi que les réactions croisées de l'IDR avec le vaccin BCG diminuent avec l'ancienneté de la vaccination (R6). Il est considéré que cette réaction croisée disparaît environ dix ans après la vaccination (6). Ainsi, le principal avantage des tests IGRA au regard de l'IDR, leur spécificité envers le vaccin BCG, est moindre chez les adultes vaccinés pendant leur jeune enfance que chez les enfants récemment vaccinés. Limiter le dépistage par test IGRA aux enfants de moins de 15 ans est cohérent avec ce constat.

Concernant les enfants migrants de moins de cinq ans

La CNAMTS propose l'utilisation (possible) des tests IGRA chez les enfants migrants de moins de cinq ans. L'intégration des enfants de moins de cinq ans dans l'indication de dépistage de l'ITL par test IGRA est divergente en fonction des pays. La CNAMTS se positionne par sa proposition **en accord avec** les recommandations de l'Australie, du CDC, de l'Espagne et (pour les 2-5 ans) de l'AAP (R2, R5, R6, R9). Cette position n'était pas celle du HCSP en 2011, qui recommandait de limiter le dépistage aux enfants de 5-15 ans, et le dossier de demande n'apporte pas de justification. Néanmoins, un certain nombre d'éléments effectivement favorables à l'intégration des enfants de moins de cinq ans a été relevé au cours de l'analyse des recommandations.

Les organisations de santé se positionnant en faveur de l'utilisation des tests IGRA chez les enfants de moins de cinq ans voient en ces tests un moyen d'augmenter la spécificité ou la sensibilité de la détection dans cette catégorie d'âge. Or, **une augmentation de sensibilité** en combinant les tests pourrait présenter un intérêt du fait du haut niveau de risque d'évolution vers une TB maladie potentiellement grave, les enfants de moins de deux ans porteurs d'ITL et non traités ayant un risque de l'ordre de 30 à 40 % de développer une TB maladie dans l'année qui suit l'infection. De plus, les enfants ont tendance à mieux tolérer le traitement de l'ITL que les adultes, donc à avoir un meilleur bénéfice/risque du dépistage. Par ailleurs, l'objectif recherché peut aussi être en priorité d'améliorer la spécificité chez des **enfants vaccinés (ou de statut vaccinal non connu) par le BCG ou ayant possiblement été exposés à des mycobactéries non tuberculeuses dans leur environnement**, en particulier lorsque la prévalence de l'infection est faible, ce qui est le cas en France. Eviter des traitements inutiles à des enfants vaccinés paraît souhaitable (21). En outre, il semble intéressant de rappeler que sur les 180 pays documentés dans le *BCG World Atlas*, 157, la plupart d'incidence tuberculeuse moyenne à élevée, recommandent à l'heure actuelle la vaccination par le BCG de toute la population. Beaucoup de jeunes enfants migrants en provenance de pays à forte endémie tuberculeuse ont donc été vaccinés (6).

De plus, par son antériorité historique, l'IDR est estimée mieux connue et donc « plus rassurante » que les tests IGRA. Néanmoins, penser avoir une meilleure connaissance de ses performances diagnostiques n'est peut-être pas si certain. En effet, les études de détermination des performances de l'IDR ont été et sont impactées par les mêmes difficultés et biais que celles des tests IGRA. Ainsi, la plupart des enfants atteints de TB maladie n'ont pas de confirmation microbiologique, donc pas de preuve absolue d'infection, nécessaire pour évaluer la sensibilité des tests diagnostiques de l'ITL. Egalement, les recommandations variables d'un pays à un autre (voire d'une région à une autre) concernant la vaccination par le BCG chez les jeunes enfants sont une source d'hétérogénéité.

In fine, l'enjeu de réaliser correctement le diagnostic d'ITL chez un enfant de moins de cinq ans est essentiel alors que l'IDR est un test aux imperfections reconnues pour y parvenir. Les tests IGRA sont également imparfaits mais ils présentent certains avantages au regard de l'IDR reconnus chez l'adulte et l'enfant plus âgé. Ainsi, bien que les données spécifiques à leur classe d'âge soient encore rares, il existe des arguments tangibles pour penser qu'**inclure les enfants de moins de cinq ans** de ces tests diagnostiques, est pertinent. Dans ces conditions, il pourrait alors sembler approprié de **laisser aux professionnels de santé compétents le soin de décider de l'utilisation ou non d'un test IGRA**, seul ou en complément de l'IDR, chez l'enfant migrant de moins de cinq ans, **dans le cadre d'une concertation clinico-biologique**.

En résumé

La proposition de la CNAMTS d'indication d'utilisation des tests IGRA pour le dépistage de l'ITL chez les sujets migrants en provenance de zones à forte endémie d'infection tuberculeuse est **cohérente** avec toutes les recommandations étudiées. La limitation aux enfants de moins de 15 ans est **cohérente** avec les recommandations nationales en vigueur. L'intégration des enfants de moins de cinq ans dans l'indication est une **position commune cohérente avec celle de certaines autres organisations de santé** favorables à l'intégration de ces enfants dans l'indication.

4.2.2 Patients infectés par le VIH

La proposition de la CNAMTS d'indication des tests IGRA chez les « sujets infectés par le VIH » est **cohérente** avec les recommandations portant sur les patients adultes et enfants infectés par le VIH.

Par ailleurs, **deux éléments** complémentaires concernant les **sujets immunodéprimés** ont également été proposés par la CNAMTS. Le premier consiste à préciser que le dépistage de l'ITL chez les sujets infectés par le VIH doit être un dépistage systématique inclus dans le bilan initial de son infection. Le deuxième donne un avis favorable au contrôle par un second test IGRA d'un résultat indéterminé ou négatif obtenu par un premier test IGRA chez le sujet immunodéprimé.

Ces deux éléments sont cohérents avec les recommandations nationales pour la prise en charge médicale des sujets infectés par le VIH **publiées par le Ministère de la santé français (R7)** qui recommande de rechercher une ITL **lors du bilan de prise en charge initiale du patient infecté**. Il est pour cela recommandé de réaliser un test IGRA quel qu'il soit puis :

- **en cas de positivité**, une tuberculose maladie doit être recherchée, quel que soit le niveau de lymphocytes T CD4+. En l'absence d'arguments pour une tuberculose maladie, le traitement de l'infection latente doit être envisagé ;
- **en cas de test IGRA négatif** chez un sujet avec des lymphocytes T CD4+ < 150/mm³, il est conseillé de réaliser un 2^{ème} test (T-SPOT.TB si QFT-GIT négatif, ou inversement) ;
- **en cas de test indéterminé**, il est conseillé de faire le test IGRA qui n'a pas été réalisé en première intention (T-SPOT.TB si QFT-GIT, ou inversement).

En outre, le **CDC** considère également utile de **répéter un test IGRA** ou réaliser une IDR **lorsque le résultat du test IGRA initial est indéterminé** et qu'il persiste une raison d'obtenir le résultat de ce test (R5) (22).

4.2.3 Aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de TB maladie et de TB maladie en cas de diagnostic difficile chez l'enfant

Les **propositions de la CNAMTS** pour l'utilisation des tests IGRA dans ces deux indications sont **cohérentes** avec les recommandations identifiées.

4.2.4 Élément complémentaire concernant le rendu des résultats des tests IGRA

Dans son projet de modification de la NABM, la CNAMTS propose l'ajout de la **mention « Les comptes rendus doivent comporter les résultats quantitatifs de ces tests IGRA et leur interprétation »**.

Cette **proposition** est **similaire à** une recommandation formulée par le **CDC** : « L'**interprétation** standard qualitative et les **mesures quantitatives** des tests doivent être **rendues ensemble**, associées aux critères utilisés pour l'interprétation » (R5) (22).

Le rendu des résultats chiffrés apparaît effectivement souhaitable en plus de l'interprétation qualitative du fait de l'existence pour les deux tests de phénomènes de conversions et réversions spontanées amenant à considérer l'existence de « zones grises » d'interprétation à proximité du seuil de positivité du test. Ces zones grises, comprises entre 0,35 et 0,7 UI/mL pour le QFT-GIT (valeur seuil : 0,35 UI/mL) et entre 5 et 7 spots (valeur seuil : 6 spots) pour le T-SPOT.TB, justifient un contrôle immédiat ou à distance en fonction du contexte (17).

Conclusions

Constatant qu'il y a **cohérence** entre les conclusions de l'analyse critique des recommandations et le contenu de la demande d'inscription des tests concernés par la CNAMTS, la HAS considère que **les tests IGRA constituent une modalité diagnostique dans les indications suivantes proposées par la CNAMTS** :

- **chez les « enfants migrants de moins de 15 ans »**, sous réserve de l'ajout des deux mentions suivantes :
 - ajouter que les enfants migrants de moins de 15 ans concernés sont ceux provenant de zone de forte endémie tuberculeuse,
 - indiquer que cette utilisation doit faire l'objet d'une discussion clinico-biologique préalable chez les enfants de moins de cinq ans, compte tenu des données limitées à ce jour disponibles chez ces enfants concernant l'utilisation des tests IGRA ;
- **chez les patients infectés par le VIH** pour le dépistage de l'ITL inclus dans le bilan initial de leur infection, le niveau d'immunodépression devant être connu pour interpréter le test ;
- **pour l'aide au diagnostic** de tuberculose maladie en cas de **forme extra-pulmonaire** de tuberculose et de **diagnostic difficile chez l'enfant**.

La HAS est **également en accord avec** les éléments complémentaires suivants :

- possibilité de **renouveler un test IGRA** afin de contrôler un résultat indéterminé ou négatif obtenu par un premier test IGRA ;
- nécessité de **présenter** conjointement les **résultats quantitatifs et l'interprétation** des tests IGRA dans les comptes-rendus.

Par ailleurs, conformément à la feuille de route de mars 2015 (4), la HAS renouvelle sans nouvelle évaluation son avis favorable (1) concernant l'indication d'utilisation des tests IGRA **avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF alpha**.

Annexe 1. Avis HAS de Décembre 2006

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

<i>Libellé transmis pour évaluation :</i>	Dosage sanguin de l'Interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses
<i>Libellé proposé par la HAS :</i>	Test de détection de la production d'Interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses
<i>Classement NABM :</i> non classé	<i>Code :</i> non codé

Date de l'avis : 13 décembre 2006

Le service attendu est considéré suffisant, et l'avis de la HAS sur l'inscription de l'acte à la liste des actes, prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est favorable, sous réserve d'un recueil obligatoire de données supplémentaires.

1. Indications principales

- pour réaliser l'enquête (diagnostic de tuberculose-infection latente) autour d'un cas, uniquement chez les adultes (de plus de 15 ans) ;
- lors de leur embauche, pour les professionnels de santé, et pour ceux travaillant dans un service à risque (listés dans les articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du Code de la santé publique), c'est-à-dire dans les mêmes conditions que celles préconisées par les recommandations sur l'intradermoréaction (IDR) ;
- pour aider au diagnostic des formes extrapulmonaires de la tuberculose-maladie souvent difficiles à étiqueter ;
- avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF α dans les mêmes conditions que les recommandations de l'Afssaps de 2005.

2. Gravité de la pathologie

Le risque lié à la méconnaissance d'une tuberculose-infection latente est de laisser évoluer l'infection vers une tuberculose-maladie.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Acte diagnostique.

4. Place dans la stratégie diagnostique

En remplacement de l'IDR ; si le résultat du test est positif, la conséquence est la possible mise en route d'un traitement antituberculeux en fonction des autres éléments disponibles.

5. Amélioration du service attendu

Non déterminée.

6. Population cible

Estimée à 68 000 patients par an.

7. Modalités actuelles de mise en œuvre

- le rendu actuel est qualitatif ;
- test à ne pas utiliser chez l'enfant (de moins de 15 ans) ;
- test à ne pas utiliser en cas d'immunodépression ;
- test à ne réaliser que trois mois après le début du contact connu ;
- résultat à ne pas interpréter sans savoir si IDR n'a pas été réalisée dans le mois précédent ;
- test à réserver à des équipes médico-biologiques connaissant bien la pathologie dans ces différentes composantes.

8. Exigences de qualité et de sécurité

- bien respecter le délai maximum de 12 heures entre le prélèvement sanguin et son utilisation ;
- bien garder le prélèvement sanguin à la température ambiante jusqu'à son utilisation ;
- la réalisation de cet acte doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA).

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Le service attendu et l'avis favorable de la HAS sont conditionnés au recueil obligatoire de données supplémentaires sur ce test.

La mise à disposition de ce test ne saurait en effet avoir lieu sans l'acquisition de nouvelles connaissances absolument nécessaires, au vu, d'une part, du peu de données actuellement disponibles sur ce test, et d'autre part, de l'enjeu de santé publique qu'il représente dans la prise en charge de la tuberculose. Cette acquisition de données nouvelles devrait recevoir le soutien des différents acteurs, en particulier : professionnels, pouvoirs publics et Assurance maladie. La nature de ces données et les modalités de leur recueil sont à définir précisément par ces acteurs. Parmi les données aujourd'hui manquantes, et qu'il serait intéressant d'obtenir, on peut notamment citer :

- définir plus précisément les indications, en particulier celle du diagnostic de la tuberculose pulmonaire quand la détection bactérienne est mise en défaut ;
- avoir des résultats comparatifs avec les autres moyens de détection de *M. tuberculosis* (amplification génique, cultures...) ;
- connaître les résultats des tests de détection de l'IFN γ en cas d'infection par *M. avium*, *M. marinum* ou *M. kansasii* ;
- connaître la concordance entre les deux tests de détection de l'IFN γ actuellement sur le marché ;
- avoir des données dans les différentes situations cliniques (en particulier enfant et infection à VIH) ;
- connaître l'impact d'une IDR réalisée peu de temps avant le prélèvement sanguin ;
- avoir des données sur des résultats quantitatifs qui pourraient être corrélés avec le degré d'exposition au risque ;
- avoir des études longitudinales ;
- avoir des données de contrôle du marché et de réactovigilance.

Ce test est à réévaluer dans deux ans.

10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Motif de proposition de modification de libellé

Ce test n'est pas un dosage sanguin à proprement parler. L'IFN γ est produit suite à une stimulation antigénique *in vitro* de lymphocytes T contenus dans un prélèvement sanguin.

Annexe 2. Recherche documentaire

Stratégie de recherche dans la base de données *Medline*

Type d'étude / sujet Termes utilisés		Période
Détection de la tuberculose par les tests IGRA		01/2007 - 05/2015
Etape 1	(Tuberculosis! OR Mycobacterium tuberculosis)/de OR (tuberculosis OR tuberculoses OR Kochs disease OR Koch disease OR Koch's disease OR mycobacterium tuberculosis)/ti,ab NOT ((Tuberculosis, Avian OR Tuberculosis, Bovine)/de OR (hepatitis OR vaccin*)/ti)	
ET		
Etape 2	(Interferon-gamma OR Interferon-gamma Release Tests)/de OR (IGRA OR interferon-gamma OR interferon γ)/ti,ab	
ET		
Etape 3	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR Health Planning Guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt	

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; ta : journal title ; pt : publication type ; !: explosion du terme générique

Sites Internet consultés

Bibliothèque médicale Lemanissier
 Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
 Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques - CEDIT
 Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD
 Expertise collective INSERM
 Fédération française d'infectiologie
 Haut conseil de la santé publique - HCSP
 Ministère des affaires sociales et de la santé
 Société française de médecine générale - SFMG
 Société française de pneumologie de langue française - SPLF

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
 AIDSinfo
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR
Alberta Medical Association
American Academy of Pediatrics - AAP
American College of Physicians - ACP
Australia and New Zealand Horizon Scanning Network
Australasian Society for Infectious Diseases
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical - ASERNIPS
Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center
BMJ Clinical Evidence
British Thoracic Society
California Technology Assessment Forum - CTAF
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Canadian Task Force on Preventive Health Care
Centers for Disease Control and Prevention
 Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE

Centre for Clinical Effectiveness - CCE
Centre for Reviews and Dissemination databases
Clinical Practice Guidelines Portal
CMA Infobase
Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
Department of Health
Euroscan
Global Laboratory Initiative
Guideline Advisory Committee - GAC
Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
Guidelines International Network - GIN
Health and Safety Executive Horizon Scanning
Health Services Technology Assessment Text - HSTAT
Infectious Diseases Society of America - IDSA
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institute for Health Economics Alberta - IHE
International Network of Agencies for Health Assessment - INAHTA
Ligue pulmonaire suisse
Medical Services Advisory Committee - MSAC
Minnesota Department of Health
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Health Services - NHS
National Health Services Scotland
National Horizon Scanning Centre - NHSC
National Institutes of Health - NIH
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
New Zealand Guidelines Group - NZGG
New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
NHS Evidence
Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
Organisation mondiale de la santé - OMS
Public Health Agency of Canada
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health
Société canadienne de thoracologie
TBnet
Tripdatabase
U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA

Annexe 3. Tableau de sélection des recommandations de bonne pratique (critères méthodologiques)

Nom de l'institution de santé, structure gouvernementale, société savante...	Date	Titre du document	Méthode	Inclusion dans l'évaluation
<i>American Academy of Pediatrics (AAP) Committee on infectious disease (21)</i>	2014	<i>IGRA for diagnosis of TB infection and disease in children.</i>	Pas de description de méthode mais une revue systématique de la littérature est très probable compte tenu des actualisations fréquentes réalisées par l'AAP concernant l'utilisation des tests IGRA (2009, 2012, 2014). Le document ne présente pas de gradation formelle des niveaux de preuve, ni des recommandations mais lorsqu'il s'agit uniquement d'un avis d'experts, cela est précisé.	Oui
<i>Amicosante et al. (30)</i>	2010	<i>Rational use of immunodiagnostic tools for tuberculosis infection: guidelines and cost effectiveness studies.</i>	Commentaires de recommandations.	Non
<i>Australasian Society for Infectious Diseases (31)</i>	2009	<i>The Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis, management and prevention of infections in recently arrived refugees: an abridged outline.</i>	Aucune information sur la méthode de recherche bibliographique. Gradation des niveaux de preuve revendiquée mais quasi-absente. Pas de gradation des recommandations.	Non
<i>Australian Government Department of Health, National Tuberculosis Advisory Committee (NTAC) (12)</i>	2012	<i>Position statement on interferon-gamma release assays in the detection of latent tuberculosis infection.</i>	Revue systématique de la littérature (actualisation de recommandations publiées en 2009) + groupes de travail (experts) ; absence de gradation que le comité d'experts a justifié par la disparité de qualité des études et le manque d'applicabilité de certaines études à un pays de faible incidence TB comme l'Australie.	Oui
<i>Blue Cross Blue Shield of Alabama (32)</i>	2014	<i>IGRA for diagnostic of ITL.</i>	Commentaires de recommandations.	Non
<i>Canadian Tuberculosis Committee (33)</i>	2010	Recommandations sur les tests de libération d'interféron-gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente – mise à jour 2010	Recommandations officiellement remplacées par celles de la <i>Public Health Agency of Canada</i> 2014 (20).	Non

Tests de détection de production d'interféron gamma - Argumentaire

Nom de l'institution de santé, structure gouvernementale, société savante...	Date	Titre du document	Méthode	Inclusion dans l'évaluation
<i>Centers for Disease Control and Prevention (22)</i>	2010	<i>Updated guidelines for using Interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010.</i>	Revue systématique de la littérature + comité d'experts, pas de gradation des niveaux de preuve, ni des recommandations ; noter que la fin de période de recherche est assez ancienne : août 2008.	Oui
Conseil supérieur d'hygiène, Section des maladies transmissibles (34)	2011	Diagnostic de l'ITL par les tests IGRA.	Document sans méthode de recherche bibliographique décrite, ni références bibliographiques dans le texte.	Non
Dinnes <i>et al.</i> (35)	2007	<i>A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection.</i>	Rapport d'évaluation technologique dont la méthode est bien décrite mais la borne supérieure de recherche bibliographique est mars 2004, soit antérieure à celle du rapport HAS 2006.	Non
Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (ETSAD) (36)	2014	Tests de détection de la production d'interféron gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses.	Commentaires de recommandations.	Non
<i>European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) (13)</i>	2011	<i>Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis.</i>	Elaboration de recommandations par un panel d'experts sur la base de deux revues systématiques et méta-analyses de bonne qualité portant sur les performances diagnostiques de l>IDR et des tests IGRA, réalisées par une collaboration TBNET/ECDC, et de littérature complémentaire quand requise, en privilégiant les méta-analyses et études clés [TBNET : <i>TB Network European Trial Group</i>] ; pas de gradation des niveaux de preuve, ni des recommandations.	Oui
<i>Health Protection Agency (37)</i>	2012	<i>HPA position statement on the use of IGRA tests for TB.</i>	Commentaires de recommandations.	Non
<i>Health Protection Surveillance Centre (38)</i>	2010	<i>Guidelines on the Prevention and Control of Tuberculosis in Ireland 2010 (avril 2010).</i>	Commentaires de recommandations.	Non
<i>Japanese Society for Tuberculosis (39)</i>	2013	<i>Treatment guidelines for latent TB infection.</i>	Revue descriptive.	Non
Kekkaku <i>et al.</i> (40)	2013	<i>Guidelines for using QuantiFERON TB Gold In-tube.</i>	Document descriptif. Aucune méthode identifiable.	Non

Tests de détection de production d'interféron gamma - Argumentaire

Nom de l'institution de santé, structure gouvernementale, société savante...	Date	Titre du document	Méthode	Inclusion dans l'évaluation
Ligue pulmonaire suisse et Office fédéral de la santé publique (9)	2014	Tuberculose en Suisse. Guide à l'usage des professionnels de la santé.	Document descriptif qui « complète et met à jour le manuel de la tuberculose 2012 ». Aucune méthodologie bibliographique décrite, aucune référence bibliographique dans le texte.	Non
Ligue pulmonaire suisse et Office fédéral de la santé publique (41)	2012	Manuel de la tuberculose.	Ouvrage descriptif.	Non
<i>Medical Services Advisory Committee</i> (42)	2012	<i>Pathology tests for latent mycobacterial infection.</i>	Rapport d'évaluation technologique fondé sur la réalisation de méta-analyses au sein desquelles les sous-populations concernées par cette demande (immunodéprimés, immigrants, enfants...) n'ont pas pu être distinguées du fait de trop faibles effectifs.	Non
Ministère de la santé et des services sociaux du Québec (43)	2012	Guide d'intervention pour la tuberculose.	Commentaires de recommandations.	Non
Ministère du travail de l'emploi et de la santé (25)	2014	Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. (« Rapport Morlat »).	Revue systématique de la littérature probable (pas de description précise de la méthode de recherche bibliographique) + groupes de travail (experts), avec gradation des niveaux de preuve et des recommandations ; ces recommandations sont régulièrement actualisées (versions antérieures dites "rapports Yéni" en 2006, 2008 et 2010).	Oui
<i>Minnesota Department of Health</i> (44)	2014	<i>Use of Interferon Gamma Release Assays to Detect Latent Tuberculosis Infection in Foreign-Born Persons – Recommendations</i>	Commentaires de recommandations.	Non
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> (NICE) (28)	2011	<i>Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control.</i>	Revue systématique de la littérature avec description de la méthode de recherche relativement précise, gradation des niveaux de preuve, pas de gradation des recommandations ; noter que la fin de période de recherche est assez ancienne : décembre 2009.	Oui

Tests de détection de production d'interféron gamma - Argumentaire

Nom de l'institution de santé, structure gouvernementale, société savante...	Date	Titre du document	Méthode	Inclusion dans l'évaluation
<i>National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society and American Academy of Pediatrics (24)</i>	2013	<i>Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children.</i>	Revue systématique de la littérature + groupes de travail (experts), gradation des niveaux de preuves et des recommandations.	Oui
<i>National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society and American Academy of Pediatrics (45)</i>	2013	<i>Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents.</i>	Pas de méthode décrite. Document de type revue descriptive.	Non
Organisation mondiale de la santé (5)	2015	Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente.	Revue systématique de la littérature + groupes de travail (experts), gradation des niveaux de preuves et des recommandations. De plus, critère essentiel vérifié pour des recommandations de l'OMS : celles-ci concernent les pays à revenus élevés ou intermédiaires (tranche supérieure) [taux d'incidence estimatif de la TB < 100/10 ⁵ habitants] donc la France.	Oui
Perez-Velez et al. (46)	2012	<i>Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations.</i>	Commentaires de recommandations.	Non
<i>Public Health Agency of Canada (PHAC), Canadian Lung Association et Canadian Thoracic Society (20)</i>	2014	Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse. 7 ^{ème} édition.	Revue systématique de la littérature probable (examen dit « de toutes les données publiées ») et groupe de travail (experts), gradation des niveaux de preuve et recommandations.	Oui
Revue médicale de Bruxelles (47)	2013	Le dépistage de la tuberculose.	Aucune méthode identifiable justifiant les recommandations présentées.	Non

Tests de détection de production d'interféron gamma - Argumentaire

Nom de l'institution de santé, structure gouvernementale, société savante...	Date	Titre du document	Méthode	Inclusion dans l'évaluation
<i>Royal Netherlands Tuberculosis Association [KNCV] / European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (EuroTB programme) (48)</i>	2006	<i>Use of Gamma-interferon assays in low- and medium-prevalence countries in Europe: a consensus statement of a Wolfheze Workshop organised by KNCV/EuroTB, Vilnius Sept 2006.</i>	Commentaires de recommandations.	Non
Société canadienne de pédiatrie (49)	2010	La tuberculose chez les enfants : de nouvelles analyses sanguines diagnostiques.	Commentaires de recommandations.	Non
<i>Spanish Ministry for Health, Social Policy and Equality; Agency for Information, Evaluation and Quality in Health of Catalonia (29)</i>	2009	<i>Clinical practice guideline on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis.</i>	Revue systématique probable (pas de description précise de la méthode de recherche bibliographique), consensus d'experts, gradation des niveaux de preuve et des recommandations.	Oui
<i>Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (50)</i>	2010	<i>Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis.</i>	Aucune méthode bibliographique décrite et revue systématique peu probable. Présence d'une gradation des niveaux de preuve avec des exigences excessivement limitées pour le niveau le plus élevé.	Non

Annexe 4. Analyse individuelle des recommandations de bonne pratique

Les abréviations utilisées dans les Tableaux 8 à 15 sont détaillées dans la Section Abréviations en début de document.

Les « éléments d'argumentaire » correspondent à des conclusions ou données présentées par les auteurs des recommandations.

Tableau 8. Recommandations de bonne pratique de la *Public Health Agency of Canada (PHAC)*, la *Canadian Lung Association* et la *Canadian Thoracic Society*, 2014, Canada

Intitulé : « Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse. 7^{ème} édition » (20)

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Recommandations transversales</p>	<p>L'IDR et les tests IGRA sont tous deux acceptables pour le diagnostic de l'ITL. Les deux tests peuvent être utilisés dans toute situation dans laquelle le dépistage de l'ITL est indiqué, exceptions faites de certaines préférences et certaines situations identifiées.</p> <p>Bien que l'usage systématique combiné (séquentiel) des deux tests ne soit pas recommandé, il existe des situations dans lesquelles les deux résultats peuvent être utiles pour augmenter la sensibilité globale (<i>recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • lorsque le risque d'infection, le risque d'évolution vers la maladie et le risque d'une issue défavorable sont élevés ; • dans le cas des enfants chez lesquels on soupçonne une TB active ; • la répétition d'un test IGRA, ou l'exécution d'une IDR, peut être utile lorsque le résultat du premier test IGRA était indéterminé, équivoque ou non valide et lorsque la raison pour laquelle le test a été réalisé est toujours manifeste. <p>Situations dans lesquelles les tests IGRA sont préférables pour le dépistage, mais l'IDR est acceptable (<i>recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée</i>) (échelle de gradation en Annexe 5) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • personnes qui ont reçu le vaccin BCG après la première année de vie ou l'ont reçu plus d'une fois ; • personnes appartenant à des groupes dans lesquels, dans le passé, le pourcentage de sujets qui se présentaient pour la lecture du résultat de l'IDR était faible. 	<p>Principales sources des données de performances diagnostiques (méta-analyses) : Menzies <i>et al.</i>, 2007, Pai <i>et al.</i>, 2008 (diagnostic d'ITL) (51, 52) / Sester <i>et al.</i>, 2011, Metcalfe <i>et al.</i>, 2011 (diagnostic de TB active) (53, 54) / Mandalakas <i>et al.</i>, 2011, Machingaidze <i>et al.</i>, 2011 (enfants) (55, 56) / Cattamanchi <i>et al.</i>, 2011, Santin <i>et al.</i>, 2012, Chen <i>et al.</i>, 2011 (patient VIH+) (57-59) / Rangaka <i>et al.</i>, 2012 (valeur prédictive d'évolution vers TB active) (60).</p> <p>Principales conclusions présentées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les tests IGRA sont plus spécifiques que l'IDR pour le diagnostic d'ITL dans les populations vaccinées par le BCG, en particulier si le vaccin a été reçu après la 1^{ère} année de vie ou à plusieurs reprises. Avec pour critère substitutif de référence la TB active, les tests IGRA ont une spécificité > 95 %, et la vaccination par le BCG n'a pas d'incidence sur leur spécificité. La spécificité de l'IDR est élevée dans les populations non vaccinées par le BCG (97 %) mais elle est beaucoup plus faible, quoique variable, dans les populations vaccinées (environ 60 %) ; • la sensibilité pour le diagnostic d'ITL du T-SPOT.TB a été estimée par Pai <i>et al.</i> légèrement supérieure à celle du QFT-GIT et de l'IDR (environ 90 %, 80 % et 80 %, respectivement) ; • la valeur prédictive positive de progression vers une TB active est faible pour les tests IGRA et l'IDR. Rangaka <i>et al.</i> ont calculé, à partir de cinq études transversales, un risque relatif de 2,1 (IC 95 % : 1,42-3,08) pour l'association d'un résultat positif de test IGRA au développement d'une TB active, risque faible et similaire à celui de l'IDR au seuil de 10 mm, estimé à 1,60 (IC 95 % : 0,94-2,72). <p>Au final, ni les tests IGRA, ni l'IDR ne peuvent prédire avec exactitude le potentiel de progression vers une TB active mais l'utilisation des tests IGRA peut dans certaines populations réduire le nombre de personnes traitées inutilement du fait de leur meilleure spécificité.</p>

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse	Il n'y a pas de recommandation spécifique pour le choix du ou des tests diagnostiques à utiliser pour le dépistage d'un individu migrant. L'IDR et les tests IGRA sont donc tous deux acceptables pour le diagnostic de l'ITL (<i>recommandation transversale « toute situation », cf. supra</i>). Néanmoins, deux recommandations transversales susceptibles de concerner les sujets migrants sont plutôt favorables aux tests IGRA : <ul style="list-style-type: none"> • les tests IGRA sont préférables chez les sujets susceptibles d'avoir été vaccinés ; • les tests IGRA sont préférables chez les sujets susceptibles de ne pas revenir en consultation pour la lecture de l'IDR. 	Les migrants issus de nombreux pays européens et de la plupart des pays en développement ont souvent reçu le BCG à leur entrée sur le territoire.
Patients VIH+	La réalisation conjointe (séquentielle) des deux tests peut être utile pour augmenter la sensibilité globale (<i>recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée</i>). Un résultat indéterminé à un test IGRA devrait être répété pour s'assurer qu'il n'est pas dû à un problème technique ou à une erreur du laboratoire.	Sensibilité des tests chez le patient VIH+ Chez les personnes infectées par le VIH atteintes d'une TB active, les estimations poolées de la sensibilité des tests IGRA sont plus élevées pour le T-SPOT.TB que pour le QFT-GIT mais hétérogènes . En l'occurrence, Santin <i>et al.</i> ont rapporté dans la même méta-analyse des valeurs substantiellement différentes en fonction du niveau de revenus des pays ⁹ . De plus, aucun des tests IGRA n'apparaît systématiquement plus sensible que l'IDR lors des comparaisons directes. Le T-SPOT.TB était pressenti pour être moins affecté par l'immunosuppression que le QFT-GIT et l'IDR, mais, globalement, les différences entre les trois tests sont faibles ou ne permettent pas de tirer de conclusions. Au final, il est conclu que les tests IGRA et l'IDR ont une efficacité similaire pour identifier les personnes infectées par le VIH porteuses d'une ITL. Nombre de résultats indéterminés La probabilité d'obtenir un résultat indéterminé augmente parallèlement à la baisse du nombre de lymphocytes T CD4+ chez les personnes infectées par le VIH. L'immunosuppression semble moins influencer sur le T-SPOT.TB que sur le QFT-GIT, probablement parce que la technique d'analyse exige qu'un nombre adéquat de cellules mononuclées du sang périphérique soit placé dans chaque puits.
Aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de TB maladie	Il n'est recommandé d'utiliser ni l'IDR, ni les tests IGRA pour le diagnostic de TB active (pulmonaire et extra-pulmonaire) chez les adultes (<i>recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée</i>) mais l'utilisation comme « aide au diagnostic » n'est pas évoquée .	Concernant la recommandation de ne pas utiliser les tests IGRA pour le diagnostic de TB active chez les adultes : la sensibilité de ces tests n'est pas assez élevée pour permettre d'exclure une TB et, ne distinguant pas une TB active d'une ITL (spécificité à l'égard de la TB active faible), ils ne peuvent pas servir à établir la présence de la maladie.

⁹ Sensibilité pour le T-SPOT.TB de 72 % (IC 95 % : 62-81 %) et pour le QFT-GIT de 61 % (IC 95 % : 47-75 %) dans les pays à bas revenus, versus 94 % (IC 95 % : 73-100 %) et 67 % (IC 95 % : 47-83 %) respectivement dans les pays à revenus élevés.

Tests de détection de production d'interféron gamma - Argumentaire

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Aide au diagnostic difficile de TB maladie chez l'enfant</p>	<p>Dans le cas des enfants chez qui l'on soupçonne une TB active, les tests IGRA peuvent être utilisés comme outil complémentaire d'aide au diagnostic de TB, en association avec l'IDR, d'autres épreuves et les données cliniques.</p> <p>Néanmoins, un test IGRA (ou IDR) négatif ne permet pas d'écarter un diagnostic de TB active chez les patients de tous âges, en particulier les jeunes enfants.</p> <p><i>(recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée).</i></p>	<p>Les sensibilités et spécificités de l'IDR et des tests IGRA chez les enfants pour la détection de la TB maladie semblent globalement similaires à celles de l'adulte. Les deux types de tests présentent donc une capacité sous-optimale pour établir ou exclure une TB active. Ils peuvent néanmoins être utiles comme outils complémentaires (uniquement) pour ce diagnostic.</p>
<p>Enfants < 5 ans</p>	<p>Pas de recommandations spécifiques.</p>	

Tableau 9. Recommandations de bonne pratique de l'Australian Government Department of Health, National Tuberculosis Advisory Committee (NTAC), 2012, Australie

Intitulé : « *Position statement on interferon-gamma release assays in the detection of latent tuberculosis infection* » (12)

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Recommandations transversales</p>	<p>L'IDR reste le test préféré pour le diagnostic de l'ITL dans la plupart des groupes de patients.</p> <p>Néanmoins, les tests IGRA peuvent être utilisés en tests complémentaires pour améliorer la spécificité dans le dépistage des sujets immunocompétents et, également, en complément de l'IDR chez les patients immunodéprimés à risque élevé d'ITL pour améliorer la sensibilité.</p>	<p>Principales sources des données de performances diagnostiques (méta-analyses) :</p> <p>Mandalakas <i>et al.</i>, 2011, Machingaidze <i>et al.</i>, 2011 (enfants) (55, 56) / Metcalfe <i>et al.</i>, 2011 (diagnostic de TB active) (53) / Cattamanchi <i>et al.</i>, 2011 (patient VIH+) (57) / Diel <i>et al.</i>, 2011 (diagnostic de l'ITL) (61) / Rangaka <i>et al.</i>, 2012 (valeur prédictive d'évolution vers TB active) (60).</p> <p>Au vu de son analyse des nouvelles données publiées depuis ses précédentes recommandations datant de 2009, le NTAC australien conclut globalement que les études ne démontrent pas clairement de supériorité des tests IGRA en comparaison de l'IDR.</p> <p>Valeur prédictive positive (VPP) de progression vers une TB active : l'association entre un résultat positif à un test IGRA et le développement d'une TB active est associée par Rangaka <i>et al.</i> à un risque relatif de 2,1 (IC 95 % : 1,42-3,08), soit faible et similaire à celui de l'IDR, estimé à 1,60 (IC 95 % : 0,94-2,72) pour un seuil de 10 mm.</p>
<p>Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse</p>	<p>Une évaluation par IDR, complétée par un test IGRA lorsque le résultat de l'IDR est positif, est recommandée comme stratégie diagnostique chez les immigrants immunocompétents en provenance de pays où la TB est hautement prévalente.</p>	<p>Le NTAC s'appuie sur la recommandation de dépistage en deux étapes proposée par le NICE en 2011 pour le sujet migrant adulte entre 16 et 34 ans (cf. Tableau 4).</p>
<p>Patients VIH+ (ou immunodéprimés en général en fonction des recommandations)</p>	<p>L'IDR reste le test de choix pour la détection de l'ITL chez les patients infectés par le VIH. Cependant, du fait de la sensibilité diminuée de l'IDR chez les patients immunodéprimés, un test IGRA peut être utilisé en test complémentaire.</p> <p>Un patient sera considéré diagnostiqué positivement pour une ITL si l'un ou l'autre des tests est positif.</p>	<p>Le NTAC relève que, bien que certaines études aient suggéré que les tests IGRA (en particulier le T-SPOT.TB) puissent être moins affectés que l'IDR par des taux de lymphocytes T CD4+ faibles, Cattamanchi <i>et al.</i> n'ont pas retrouvé de supériorité ou infériorité des tests IGRA en comparaison de l'IDR. Par ailleurs, la comparaison des performances entre les tests QFT-GIT et T-SPOT.TB n'est pas non plus claire. Enfin, chez les patients VIH+ atteints de TB active, la même méta-analyse a déterminé une sensibilité pour le T-SPOT.TB de 72 % (IC 95 % : 62-81 %) et pour le QFT-GIT de 61 % (IC 95 % : 47-75 %) dans les pays à bas revenus <i>versus</i> 94 % (IC 95 % : 73-100 %) et 67 % (IC 95 % : 47-83 %) respectivement dans les pays à revenus élevés.</p>

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
Aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de TB maladie	Les formes extra-pulmonaires ne sont pas évoquées .	
Aide au diagnostic difficile de TB maladie chez l'enfant	Les tests IGRA, comme l'IDR, ne permettent pas d'exclure un diagnostic de TB active. Ils ne distinguent pas TB active et ITL. Néanmoins, des résultats de test IGRA (et/ou IDR) peuvent apporter un élément additionnel pour étayer le diagnostic d'infection par <i>M. tuberculosis</i> chez un enfant suspecté de TB active .	<ul style="list-style-type: none"> • Dans des conditions de faible endémie tuberculeuse, les tests IGRA et l'IDR auraient une sensibilité similaire entre 50 et 90 % chez les enfants présentant une TB maladie. • Néanmoins, établir le diagnostic de TB active chez les enfants est particulièrement difficile. L'agent infectieux n'est souvent pas isolé. Les techniques diagnostiques indirectes peuvent alors aider au diagnostic.
Enfants < 5 ans	<p>Non distingués des autres enfants.</p> <p>Les tests IGRA ne remplacent pas l'IDR pour la détection de l'ITL chez les enfants et (comme l'IDR) ne peuvent pas être utilisés pour exclure une ITL : l'IDR reste le test de choix.</p> <p>Néanmoins, les tests IGRA peuvent avoir un intérêt en complément de l'IDR chez les enfants ayant été vaccinés par le BCG après la 1^{ère} année de vie.</p>	Le NTAC relève que les résultats discordants entre IDR et test IGRA semblent plus fréquents dans les études de performances chez les enfants (le plus souvent de type IDR positive/IGRA négatif en conditions de faible endémie TB). Il note également qu'un taux élevé de résultats indéterminés de tests IGRA a été rapporté chez les moins de cinq ans dans plusieurs études.

Tableau 10. Recommandations de bonne pratique de l'European Center for Disease prevention and Control (ECDC), 2011, Europe

Intitulé : « *Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis* » (13)

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Recommandations transversales</p>	<p>Dans les pays à faible incidence d'infection tuberculeuse, une approche en deux étapes est recommandée pour l'utilisation des tests IGRA : IDR en 1^{er} lieu, puis test IGRA si le résultat de l'IDR est positif.</p> <p>Les tests IGRA présentent un avantage clair pour le diagnostic de l'ITL en comparaison de l'IDR chez les sujets vaccinés par le BCG.</p> <p>Les tests IGRA, comme l'IDR, ne permettent d'exclure ni un diagnostic d'ITL, ni un diagnostic de TB active.</p>	<p>Principales références bibliographiques : deux revues systématiques / méta-analyses issues d'une collaboration de l'ECDC avec le <i>TB Network European Trial group</i> (TBNET) portant sur les performances des tests IGRA et de l'IDR pour le diagnostic de l'ITL (Diel <i>et al.</i>, 2011) (61) et de la TB active (Sester <i>et al.</i>, 2011) (54) ; les données de sensibilité diagnostique pour l'ITL ont été extraites d'une 3^{ème} méta-analyse (Menzies <i>et al.</i>, 2007)¹⁰ (51).</p> <p>Principaux résultats des méta-analyses précitées :</p> <p>Sensibilité des tests IGRA pour le diagnostic d'ITL (mesurée chez des patients atteints de TB active ou en contact avec une personne atteinte de TB active) : insuffisante pour exclure un diagnostic.</p> <ul style="list-style-type: none"> • QFT-GIT : 67 % (IC 95 % : 56-78 %) ¹¹ • T-SPOT.TB : 87 % (78-95 %) • IDR : 71 % (65-74 %) <p>Spécificité des tests IGRA pour le diagnostic d'ITL (mesurée chez des patients à risque minimal d'être infectés par <i>M. tuberculosis</i>) : élevée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • QFT-GIT : 99,4 % (97,9-99,9 %) • T-SPOT.TB : 98 % (86,8-99,9 %) • IDR : 88,7 % (84,6-92 %) <p>Vaccination par le BCG : réaction croisée (fausse positivité) de l'IDR, absente avec les tests IGRA.</p> <p>Odd ratio (OR) mesurant la « valeur prédictive » (risque) de la vaccination par le BCG envers la positivité du test :</p> <ul style="list-style-type: none"> • QFT-GIT et T-SPOT.TB : 0 (<i>i.e.</i> pas de corrélation) • IDR : 3,8 (1-13,9) à 24,7 (11,7-52,5)

¹⁰ Il faut noter que cette méta-analyse a poolé d'une part, des études conduites en pays de basse et haute incidence d'infection tuberculeuse et d'autre part, des tests « maison » et une version commerciale d'Elispot (le T-SPOT.TB), et différentes versions commerciales des tests QuantiFERON (QuantiFERON-TB Gold et QuantiFERON-TB Gold In-Tube). Compte tenu de l'hétérogénéité des populations et techniques poolées, les valeurs de sensibilité avancées sont à considérer avec réserves.

¹¹ Sauf mention contraire, tous les intervalles de confiance présentés à la suite dans le Tableau 10 sont des IC 95 %.

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
		<p>Valeur prédictive positive de progression vers une TB active (évaluée chez des individus testés positivement avec un test IGRA mais refusant d'être traités, ensuite suivis pendant deux ans) : les résultats sont variables mais globalement les tests IGRA, comme l'IDR, sont peu prédictifs de la progression vers une TB active.</p> <ul style="list-style-type: none"> • QFT-GIT : 2,8 % (0,9-6,4 %) à 14,6 % (6-29 %) • T-SPOT.TB : 3,3 % (1,2-7 %) à 10 % (1,2-32 %) • IDR : 2,3 (0,7-5,2 %) à 3,1 % (1,4-5,8 %) <p>Valeur prédictive négative (VPN) de progression vers une TB active (évaluée chez des individus sains en pays de faible incidence, suspectés d'être atteints d'ITL mais testés négativement avec un test IGRA, ensuite suivis pendant deux ans) : la VPN est élevée pour les tests IGRA comme pour l'IDR.</p> <ul style="list-style-type: none"> • QFT-GIT : 99,8 % (99,4-100 %) • T-SPOT.TB : 97,8 % (94-99 %) • IDR : 97,8 % (94-99 %)
<p>Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse</p>	<p>Pas de recommandations spécifiques aux populations migrantes.</p> <p>Néanmoins, concernant les « dépistages à large échelle », la recommandation est l'utilisation des tests IGRA seuls ou en combinaison avec l'IDR, en fonction des contextes identifiés pouvant être rapprochés de recommandations existantes.</p>	<p>Une réflexion portant sur les « dépistages à large échelle » souligne que la population considérée est alors généralement hétérogène en termes d'âge, de statut vaccinal pour le BCG, d'incidence tuberculeuse du pays d'origine, de statut immunitaire... Une telle hétérogénéité requiert l'acquisition de données spécifiques. Il existe peu de données sur l'intérêt prédictif des tests IGRA dans des situations de dépistage à large échelle.</p> <p>Cette réflexion conclut, sans explication précise, que dans les dépistages à large échelle, il est plutôt recommandé d'utiliser des tests IGRA seuls ou en combinaison avec l'IDR. Dans ce contexte, les raisons principales sont probablement la spécificité des tests IGRA envers la vaccination par le BCG et l'obtention des résultats permis par ces tests après une seule visite médicale.</p>
<p>Patients VIH+</p>	<p>L'utilisation combinée de l'IDR et des tests IGRA peut optimiser l'identification de l'ITL en maximisant la sensibilité. Tout résultat positif, IDR ou IGRA, doit alors être pris en compte pour décider de la mise en place d'un traitement, dans le cadre d'une évaluation globale des risques.</p>	<p>Maximiser la sensibilité chez les patients immunodéprimés doit permettre d'identifier correctement autant de patients réellement infectés que possible.</p> <p>Il est souligné la valeur ajoutée apportée par la présence d'un contrôle positif lors de la réalisation d'un test IGRA, qui permet d'évaluer la capacité des cellules T du patient à produire de l'interféron gamma. Cette fonction peut être altérée chez les patients immunodéprimés et conduire à l'obtention de résultats faussement négatifs par déficit de l'immunité cellulaire.</p>

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Aide au diagnostic de TB maladie pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les formes extra-pulmonaires ; • le diagnostic difficile chez l'enfant. 	<p>Les tests IGRA sont de faible intérêt dans la plupart des situations cliniques pour le diagnostic de la TB maladie : un test IGRA négatif n'exclut pas la présence d'une TB active et ils ne distinguent pas une TB active d'une ITL.</p> <p>Cependant, dans certaines situations cliniques où le diagnostic de TB active est particulièrement difficile, notamment les formes extra-pulmonaires de TB et le diagnostic de TB chez l'enfant, les tests IGRA peuvent être utilisés pour aider au diagnostic de TB active en tant qu'outil complémentaire.</p>	<p>Sensibilité de l'IDR et des tests IGRA pour le diagnostic de TB active (évaluée chez des patients ayant une suspicion clinique de TB active pulmonaire et, idéalement, une confirmation microbiologique de leur infection tuberculeuse¹²) : faible.</p> <ul style="list-style-type: none"> • QFT-GIT : 80 % (75-84 %) • T-SPOT.TB : 81 % (78-84 %) • IDR : 65 % (61-68 %) <p>Spécificité de l'IDR et des tests IGRA pour le diagnostic de la TB active (évaluée chez des patients ayant une suspicion de TB active mais pour lesquels un autre diagnostic est en fait posé) : faible.</p> <ul style="list-style-type: none"> • QFT-GIT : 79 % (75-82 %) • T-SPOT.TB : 59 % (56-62 %) • IDR : 75 % (72-78 %)
<p>Enfant < 5 ans</p>	<p>L'utilisation des tests IGRA n'est pas recommandée chez les enfants de moins de cinq ans.</p>	<p>Le constat est fait qu'il existe peu de données spécifiques à l'enfant et qu'elles ne permettent pas d'établir des conclusions « fiables » (résultats sur une seule étude, âges non stratifiés, effectifs faibles).</p> <p>Les données sont considérées par l'ECDC comme insuffisantes pour les enfants de moins de cinq ans alors qu'ils présentent un risque élevé de progression vers une TB active, parfois de forme grave. Le test « mieux connu » est donc préféré.</p>

¹² Sester *et al.* ont exclu les études pour lesquelles moins de 50 % des patients avaient une confirmation microbiologique de TB active ; 23 études sur 27 n'incluaient que des adultes.

Tableau 11. Recommandations de bonne pratique du *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, 2011, Royaume-Uni

Intitulé : « *Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control* » (28)

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Recommandations transversales</p>	<p>L'utilisation des tests IGRA est recommandée chez les individus ayant obtenu un résultat d'IDR positif, et chez les sujets pour lesquels l'IDR est susceptible d'être moins fiable, tels que les sujets vaccinés par le BCG.</p>	<p>Sources de données bibliographiques utilisées :</p> <p>Seules des études comparatives ont été utilisées et certaines études ont fait l'objet de méta-analyses produites par le NICE.</p> <p>Il faut noter que la revue systématique du NICE a inclus les études de performances diagnostiques réalisées avec le QFT-TB Gold In-Tube mais également avec le QFT-TB Gold.</p>
<p>Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse</p>	<p>Pour les nouveaux entrants en provenance de pays à forte incidence tuberculeuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • entre 5 et 15 ans : proposer une IDR suivi d'un test IGRA si l'IDR est positive (stratégie séquentielle) ; • entre 16 et 34 ans : proposer soit un test IGRA seul, soit une stratégie séquentielle (cf. <i>supra</i>) ; • ayant 35 ans ou plus : considérer les bénéfices et risques individuels d'un potentiel traitement avant de proposer un dépistage. <p>Agé de moins de 5 ans : proposer une IDR en test initial. Si le résultat est positif, et en prenant en compte l'historique de vaccination BCG, se référer à un médecin spécialiste de la TB pour exclure une TB active et envisager un traitement de l'ITL.</p>	<p>Le NICE a identifié dix études portant sur des populations en provenance de pays à forte incidence de TB. Il les a gradées de faible à très faible qualité selon la méthodologie GRADE (<i>Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations</i>) (Annexe 7).</p> <p>Conclusions de l'analyse des études identifiées par le NICE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la vaccination par le BCG interfère avec les résultats de l'IDR mais elle n'affecte pas ceux des tests IGRA (<i>niveau de preuve faible</i>) ; • concernant la valeur prédictive positive (VPP) de progression vers une TB active des tests IGRA, les résultats disponibles sont variables. Une étude montre que les tests IGRA détecteraient mieux que l'IDR la progression sur deux ans vers une TB maladie (VPP : 14,6 vs 2,3 % respectivement ; <i>niveau de preuve faible</i>), alors qu'une autre rapporte des VPP similaires sur deux ans : VPP : 3,1 ; 3,8 ; 2,8 ; 3,3 % pour IDR seuil 10 mm, IDR seuil 15 mm, QFT-GIT et T-SPOT.TB respectivement ; cette même étude rapporte les valeurs prédictives négatives (VPN) de progression vers une TB active suivantes, élevées et similaires entre les tests : 100 ; 99,3 ; 98 ; 98,3 % respectivement (<i>niveau de preuve faible</i>). <p>Le NICE a conduit une étude médico-économique qui a conclu que la stratégie diagnostique la plus coût-efficace pouvait être l'utilisation des tests IGRA seuls ou la stratégie séquentielle, en fonction des valeurs « en vie réelle » des paramètres plus ou moins justement estimés pour la conduite de l'étude médico-économique. Cette étude explique vraisemblablement la proposition de ces deux alternatives chez les sujets adultes entre 16 et 34 ans.</p> <p>La recommandation de l'IDR en test unique chez l'enfant de moins de cinq ans est expliquée dans la section « enfant < 5 ans » du tableau.</p>

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
		<p>S'agissant de la recommandation préférentielle de l'IDR en test initial chez l'enfant entre 5 et 15 ans, elle n'est pas explicitée mais vraisemblablement justifiée par le manque de données pédiatriques concernant les tests IGRA. La stratégie séquentielle aurait pour objectif de repérer les faux positifs résultant de la vaccination par le BCG.</p>
<p>Patients VIH+</p>	<p>Enfants Si une ITL est suspectée chez des enfants ou jeunes individus immunodéprimés, se référer à un spécialiste.</p> <p>Adultes Pour les individus infectés par le VIH et dont le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 200/mm³, réaliser un test IGRA et une IDR conjointement. Si l'un des tests est positif, exclure une TB active, et envisager un traitement de l'ITL.</p> <p>Pour les individus infectés par le VIH et dont le taux de lymphocytes T CD4+ est compris entre 200 et 500/mm³, réaliser un test IGRA ou un test IGRA et une IDR conjointement. Si l'un des tests est positif, exclure une TB active, et envisager un traitement de l'ITL.</p> <p>Les patients infectés par le VIH ayant un taux de lymphocytes T CD4+ supérieur ou égal à 500/mm³ doivent être dépistés selon les mêmes modalités que les sujets immunocompétents.</p>	<p>Cinq études ont été identifiées par le NICE et gradées de faible niveau de preuve. Une seule incluait (pas uniquement) des enfants (effectif, n = 23).</p> <p>Conclusions de l'analyse de ces études Sur la base de cinq études (environ 1 000 patients VIH+), le niveau de discordances entre les tests IGRA et l'IDR chez les patients VIH+ a été estimé entre 0 et 30 % pour la combinaison « IDR négative/test IGRA positif » comme pour la combinaison « IDR positive/test IGRA négatif » (<i>niveau de preuve faible</i>). Néanmoins, en général, les tests IGRA identifiaient plus de vrais positifs que l'IDR. L'intérêt de ces tests dépend cependant du degré d'immunodépression. Sur la base de trois études, le taux de résultats indéterminés chez 837 patients VIH+ était compris entre 2 et 18 % (<i>niveau de preuve faible</i>). Un taux de lymphocytes T CD4+ inférieur à 200 cellules/mm³ était significativement associé à un nombre augmenté de résultats indéterminés (<i>niveau de preuve faible</i>).</p>
<p>Aide au diagnostic de TB maladie pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les formes extra-pulmonaires ; • le diagnostic difficile chez l'enfant. 	<p>Non évoqués</p>	

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Enfant < 5 ans</p>	<p>Chez les enfants de moins de cinq ans, l'IDR est recommandée et les tests IGRA ne le sont en général pas.</p> <p>Néanmoins, bien que l'indication de dépistage des cas contact autour d'un cas index de TB active avec expectorations bacillifères soit hors champ d'évaluation, il est intéressant de relever que la stratégie recommandée pour le dépistage des enfants contact entre 2 et 5 ans est la suivante : l'IDR est recommandée en test initial ; si l'IDR est négative, il est recommandé de réaliser un test IGRA et une seconde IDR après six semaines pour exclure les faux négatifs potentiels.</p>	<p>Les tests IGRA ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de cinq ans pour plusieurs raisons qui sont détaillées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les enfants de moins de cinq ans sont plus susceptibles de développer une TB active, avec un risque supérieur de formes sévères, s'ils sont porteurs d'une ITL ; • il y a consensus sur le fait que la plupart des pédiatres choisiraient de traiter un enfant à risque élevé présentant une IDR positive et un test IGRA négatif du fait du niveau de preuve limité qu'un test IGRA puisse exclure totalement une infection (deux études japonaises ayant suivi 281 enfants de 8-16 ans ont rapporté une VPN de progression de 100 % mais elles sont considérées de <i>niveau de preuve faible</i>) ; • la difficulté de réalisation de prélèvement sanguin et d'obtenir un volume sanguin suffisant est un obstacle, en particulier chez les enfants de moins de deux ans ; • les données disponibles suggèrent que les résultats indéterminés de tests IGRA seraient plus fréquents chez les jeunes enfants.

Tableau 12. Recommandations de bonne pratique du *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, 2010, Etats-Unis

Intitulé : « *Updated guidelines for using Interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010* » (22)

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Recommandations transversales</p>	<p>Contextes généraux d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> Les tests IGRA peuvent être utilisés en remplacement de l'IDR (non en addition) dans toutes les situations où le CDC recommande l'utilisation de l'IDR pour le diagnostic d'une ITL. Lorsqu'un antécédent de vaccination par le BCG est connu ou suspecté, un test IGRA est préféré à l'IDR afin d'optimiser la spécificité du diagnostic et l'acceptance du traitement d'une possible ITL. Réaliser en routine une IDR et un test IGRA conjointement n'est pas recommandé sauf lorsque le résultat du test initial (IDR ou IGRA) est négatif et que le risque d'infection, de progression ou d'évolution délétère est augmenté¹³ (cas des patients VIH et enfants de moins de cinq ans exposés à une personne infectée contagieuse) ou qu'il existe une suspicion clinique de TB active. Un test IGRA est préféré à l'IDR (en remplacement) pour tester les personnes de groupes ayant historiquement de faibles taux de retour pour une lecture de l'IDR. <p>Mise en œuvre et rendu des résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> Répéter un test IGRA ou réaliser une IDR peut être utile lorsque le résultat du test IGRA initial est indéterminé et qu'il persiste une raison d'obtenir le résultat de ce test. L'interprétation standard qualitative et les mesures quantitatives des tests doivent être rendues ensemble, associées aux critères utilisés pour l'interprétation. 	<p>Le CDC a procédé à des calculs d'estimations poolées des paramètres diagnostiques des tests IGRA (QFT-GIT et T-SPOT.TB) et de l'IDR, en « population générale » et dans les différents sous-groupes / contextes à partir de la revue systématique de la littérature qu'il a réalisée.</p> <p>Sensibilité poolée des tests diagnostiques de l'ITL :</p> <p>Les valeurs estimées de sensibilité des tests QFT-GIT et T-SPOT.TB, mesurées chez des adultes atteints de TB active confirmée par culture, sont substantiellement variables en fonction des études. De manière générale, les sensibilités des tests QFT-GIT et T-SPOT.TB sont considérées comme similaires à celle de l'IDR, et les sensibilités poolées calculées par le CDC s'accordent avec cette considération :</p> <ul style="list-style-type: none"> QFT-GIT : 83 % T-SPOT.TB : 90 % IDR : 89 % <p>Spécificité poolée des tests diagnostiques de l'ITL (évaluée chez des sujets à très faible risque d'être infectés par <i>M. tuberculosis</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> QFT-GIT : 99 % IDR : 85 % T-SPOT.TB : données insuffisantes pour une estimation interprétable <p>Valeur prédictive positive de progression vers une TB active :</p> <p>Pour une personne ayant une IDR positive, le risque à vie de développer une TB active est estimé à 5-10 %. Pour les tests IGRA, le CDC disposait de trois études longitudinales pour estimer leur capacité à prédire ce risque. Ces études montraient des valeurs du même ordre que celles de l'IDR pour le QFT-GIT, comprises entre 2 et 15 %. Il n'y avait pas de données disponibles pour le T-SPOT.TB.</p>

¹³ Au regard de la population générale.

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse</p>	<p>Pas de recommandations spécifiques aux sujets migrants. L'IDR et les tests IGRA sont donc tous deux acceptables pour le diagnostic de l'ITL (recommandation transversale « toute situation », cf. <i>supra</i>).</p> <p>Néanmoins, deux recommandations transversales susceptibles de concerner les sujets migrants sont plutôt favorables aux tests IGRA :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un test IGRA est préféré à l'IDR (en remplacement) chez les groupes de personnes ayant historiquement de faibles taux de retour pour une lecture de l'IDR ; • lorsqu'un antécédent de vaccination par le BCG est connu ou suspecté, un test IGRA est préféré à l'IDR. 	
<p>Patients VIH+</p>	<p>Test IGRA ou IDR en test initial. Si le résultat du premier type de test (IDR ou test IGRA) est négatif, la réalisation du second type de test (test IGRA ou IDR respectivement) doit être considérée (cf. recommandations transversales).</p>	<p>Le CDC relève que peu d'études sont disponibles pour évaluer les performances diagnostiques des tests IGRA en comparaison de l'IDR chez les patients VIH+.</p> <p>Conclusions du CDC sur ces études : les performances diagnostiques des tests IGRA chez les patients VIH+, et leur niveau relativement à celles de l'IDR, sont incertaines. Néanmoins, globalement, les données ne suggèrent pas de différence de sensibilité entre le test QFT-GIT et l'IDR. Concernant le T-SPOT.TB, les comparaisons entre ce test et l'IDR aboutissent généralement soit à des proportions similaires de résultats positifs, soit à plus de résultats positifs avec le T-SPOT.TB. Enfin, le nombre de résultats indéterminés avec le QFT-GIT semble augmenter quand le nombre de lymphocytes T CD4+ baisse.</p>
<p>Aide au diagnostic de TB maladie pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les formes extra-pulmonaires • le diagnostic difficile chez l'enfant 	<p>Ces indications ne sont pas spécifiquement évoquées.</p> <p>Néanmoins, si l'on considère que ces situations peuvent être intégrées aux « situations de suspicion clinique de TB active » (cf. recommandations transversales), alors il est recommandé de réaliser un test IGRA ou une IDR en test initial puis, si le test initial est négatif, d'envisager la réalisation conjointe du second type de test (IDR ou test IGRA respectivement).</p>	

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Enfant < 5 ans</p>	<p>L'IDR est préférée pour tester les enfants de moins de cinq ans.</p> <p>La réalisation conjointe des deux tests peut néanmoins être envisagée pour optimiser la sensibilité dans cette classe d'âge (<i>avis d'experts</i>).</p>	<p>Les tests IGRA ne sont pas recommandés en 1^{ère} intention chez les enfants de moins de cinq ans pour plusieurs raisons détaillées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ces enfants ont un risque élevé de progression vers une TB active, et de forme sévère. Or, les données de performances diagnostiques sont très rares dans ce groupe d'âge. Il est jugé peu raisonnable d'utiliser chez eux un test aux données insuffisantes alors qu'il existe une alternative plus ancienne mieux connue ; • les rares études de performances diagnostiques qui comparent les tests IGRA et l'IDR chez l'enfant ne permettent aucune conclusion fiable pour les enfants de moins de cinq ans (elles ne distinguent pas les classes d'âge, les effectifs sont faibles et les résultats variables). <p>Les rares données disponibles suggèrent que la sensibilité des tests IGRA pourrait être inférieure et le nombre de résultats indéterminés supérieur chez les moins de cinq ans en comparaison des enfants plus grands et des adultes.</p>

Tableau 13. Recommandations de bonne pratique du Spanish Ministry for Health, Social Policy and Equality et de l'Agency for Information, Evaluation and Quality in Health of Catalonia, 2010, Espagne

Intitulé : « *Clinical practice guideline on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis* » (29)

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Recommandations transversales</p>	<p>L'IDR est toujours recommandée pour diagnostiquer une ITL (<i>recommandation de niveau élevé</i>).</p> <p>Si l'IDR est positive chez une personne ayant été précédemment vaccinée par le BCG (en particulier dans les 15 dernières années), un test IGRA peut être envisagé en complément (<i>recommandation de niveau faible</i>).</p>	<p>Principales méta-analyses sources de données : Pai <i>et al.</i>, 2008 (52) et Menzies <i>et al.</i>, 2007 (51). La qualité des éléments de preuve et la force des recommandations ont été, autant que possible, évaluées par la méthodologie GRADE (Annexe 7).</p> <p>Sensibilité des tests pour le diagnostic de l'ITL (mesurée chez des patients atteints de TB active) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • QFT-GIT : 70 % (IC 95 % : 63-78 %) ¹⁴ • T-SPOT.TB : 90 % (86-93 %) • IDR : 77 % (71-82 %) <p>Spécificité des tests pour le diagnostic de l'ITL (mesurée chez des patients à risque minimal d'être infectés par <i>M. tuberculosis</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • QFT-G et QFT-GIT, estimations poolées : 99 % (98-100 %) et 96 % (94-98 %) chez des individus non vaccinés et vaccinés respectivement ; • T-SPOT.TB : 93 % (86-100 %) en population vaccinée (100 % en population non vaccinée mais sur une seule étude) ; • IDR : 97 % (95-99 %) et 59 % (46-73 %) chez des individus non vaccinés et vaccinés respectivement. <p>Sur ce point, il est conclu que les tests IGRA ont une spécificité élevée en particulier chez les sujets ayant été vaccinés par le BCG. Le <i>niveau de preuve</i> est qualifié de <i>faible</i>.</p> <p>Chez l'enfant, il est relevé qu'il existe peu d'études et que les caractéristiques des enfants y sont si hétérogènes que leur regroupement ne peut aboutir qu'à des calculs de performances diagnostiques aux résultats ininterprétables.</p>
<p>Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse</p>	<p>Le dépistage des immigrants originaires de pays à fort taux d'incidence tuberculeuse ainsi que des individus ayant réalisé un séjour dans une zone de forte endémie d'infection tuberculeuse dans les cinq dernières années est considéré comme une indication de l'IDR.</p> <p>Néanmoins (recommandation transversale), si l'IDR est positive chez une personne ayant été précédemment vaccinée par le BCG, un test IGRA peut être envisagé en complément.</p>	

¹⁴ Sauf mention contraire, tous les intervalles de confiance présentés à la suite dans le Tableau 13 sont des IC 95 %.

Tests de détection de production d'interféron gamma - Argumentaire

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
Patients VIH+	Une IDR est recommandée comme test initial . Si l'IDR est négative chez un sujet immunodéprimé, un test IGRA doit être envisagé en complément (<i>recommandation de niveau faible</i>).	Des résultats faussement négatifs peuvent survenir avec l'IDR dans diverses situations d'altération de l'immunité, en particulier chez les sujets infectés par le VIH (<i>niveau de preuve modéré</i>). Bien que les tests IGRA soient peut-être plus sensibles que l'IDR chez ces sujets (T-SPOT.TB en particulier), les performances diagnostiques des tests IGRA restent faibles (<i>niveau de preuve faible</i>).
Aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de TB maladie	Indication non évoquée .	
Aide au diagnostic difficile de TB maladie chez l'enfant	Une IDR et/ou un test IGRA peut (peuvent) être utilisé(s) au sein d'un faisceau d'arguments pour faire le diagnostic d'une TB active chez les enfants (<i>recommandation de niveau faible</i>).	Il est difficile de faire un diagnostic de TB active chez l'enfant, en particulier d'obtenir une confirmation bactériologique. Un test indirect peut aider au diagnostic.
Enfants < 5 ans	L' IDR est recommandée à partir de l' âge de six mois (<i>pas de niveau de recommandation</i>). Si l'IDR est négative chez un enfant de moins de cinq ans , un test IGRA doit être envisagé en complément (<i>recommandation de niveau faible</i>).	Les performances diagnostiques de l'IDR et des tests IGRA chez les enfants de moins de six mois ne sont pas fiables (<i>niveau de preuve faible</i>).

Tableau 14. Recommandations de bonne pratique chez les personnes infectées par le VIH du Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2013, France

Intitulé : « Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013 » (dit « Rapport Morlat ») (25)

Indication	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Patients VIH+</p>	<p>Lors de la prise en charge initiale d'un patient infecté par le VIH, la recherche d'une tuberculose latente doit se faire par la réalisation d'un test IGRA quel qu'il soit (AII)¹⁵ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en cas de positivité, une tuberculose maladie doit être recherchée, quel que soit le niveau de lymphocytes T CD4+, en particulier chez les migrants provenant de zones à forte prévalence d'infection tuberculeuse. En l'absence d'arguments pour une tuberculose maladie, le traitement de l'infection latente doit être envisagé (BII) ; • en cas de test IGRA négatif chez un sujet avec des lymphocytes T CD4+ < 150/mm³, il est conseillé de réaliser un 2^{ème} test (T-SPOT.TB si QFT-GIT négatif, ou inversement) ; • en cas de test indéterminé, il est conseillé de faire le test IGRA qui n'a pas été réalisé en première intention (T-SPOT.TB si QFT-GIT, et inversement). <p>Le groupe d'experts recommande le remboursement des tests IGRA.</p> <p>Il n'y a aucune mention concernant l'applicabilité ou non aux enfants de ces recommandations. Compte tenu des références bibliographiques incluant strictement des patients adultes, et des particularités de l'enfant, ces recommandations ne concernent en toute logique que les patients adultes.</p>	<p>Références bibliographiques : aucune revue systématique/méta-analyse n'est mentionnée. Deux études comparatives de performances diagnostiques (patients adultes uniquement) sont seulement citées en référence.</p> <p>La préférence donnée aux tests IGRA au regard de l'IDR s'appuie sur deux arguments : leur spécificité supérieure à celle de l'IDR (aucun résultat quantitatif mentionné) et l'obtention de résultats permise par une seule consultation médicale.</p>

¹⁵ Système de gradation en Annexe 8.

Tableau 15. Recommandations de bonne pratique chez les enfants infectés par le VIH du *Department of Health and Human Services (DHSS)*, endossées par le *National Institutes of Health*, le *Centers for Disease Control and Prevention*, la *HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*, la *Pediatric Infectious Diseases Society* et l'*American Academy of Pediatrics*, 2013, Etats-Unis

Intitulé : « *Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children* » (24)

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Patients VIH+ - Enfants</p>	<p>Le dépistage d'ITL chez l'enfant infecté par le VIH peut être réalisé par IDR ou test IGRA, à l'exception de l'enfant de moins de cinq ans chez lequel l'IDR est recommandé préférentiellement (BII)¹⁶.</p> <p>Un test IGRA est préféré pour le dépistage des patients vaccinés par le BCG, ou lorsque le taux de retour pour lecture de l'IDR est faible (pas de gradation) [les enfants migrants en provenance de zones fortement endémiques pour l'infection tuberculeuse sont très susceptibles d'être concernés par cette recommandation].</p> <p>Lorsqu'une augmentation de sensibilité est recherchée pour le diagnostic d'infection par <i>M. tuberculosis</i>, IDR et test IGRA peuvent être réalisés simultanément, tout résultat positif concluant au diagnostic d'infection (pas de gradation).</p> <p>L'IDR comme les tests IGRA ne permettent pas d'exclure ni un diagnostic d'ITL, ni un diagnostic de TB maladie (AII).</p> <p>Compte tenu de la complexité du diagnostic de TB active chez l'enfant, infecté par le VIH ou non, les résultats positifs d'IDR ou tests IGRA font partie des éléments supports du diagnostic de TB active (pas de gradation).</p>	<p>Les études de performances diagnostiques des tests IGRA chez les enfants infectés par le VIH sont résumées ainsi : rares, résultats parfois contradictoires et données de sensibilité et spécificité inexistantes chez les enfants de moins de cinq ans.</p> <p>Une revue (Ling <i>et al.</i> 2011) est citée qui conclut que le jeune âge, l'infection VIH et un faible taux de lymphocytes T CD4+ sont trois facteurs qui augmentent le nombre de résultats indéterminés avec les tests IGRA (62).</p> <p>Il faut noter que l'avantage apporté par les tests IGRA en termes de spécificité envers le vaccin BCG est un peu moins important que dans d'autres populations du fait que la vaccination par le BCG est proscrite chez l'enfant infecté par le VIH.</p>

¹⁶ Système de gradation en Annexe 6.

Tableau 16. Recommandations de bonne pratique chez les enfants de l'American Academy of Pediatrics (AAP), Committee on Infectious Disease, 2013, Etats-Unis

Intitulé : « *IGRA for diagnosis of TB infection and disease in children* » (21)

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
<p>Recommandations transversales</p>	<p>L'IDR comme les tests IGRA sont des méthodes imparfaites. Par conséquent, seuls les enfants ayant un facteur de risque d'ITL, une maladie ou des conditions à l'origine d'un état d'immunosuppression, ou une TB active suspectée, doivent être dépistés. Un résultat négatif (quel que soit le test) n'exclut pas la présence d'une TB active.</p> <p>Principes de base pour le choix du type de test :</p> <ul style="list-style-type: none"> • lorsque la spécificité est privilégiée (enfant vacciné à faible risque), les tests IGRA sont préférés ; • en termes de sensibilité, aucune des méthodes n'a d'avantage clair. Si la sensibilité est le paramètre privilégié, un résultat positif avec l'IDR ou un test IGRA doit être considéré comme indicatif d'une infection tuberculeuse. Si la sensibilité est essentielle (forte suspicion de TB maladie ou dépistage d'un enfant qui a un facteur de risque en plus d'un état d'immunosuppression), un test IGRA et une IDR doivent être réalisés conjointement. <p>Pour un dépistage d'ITL chez les enfants de cinq ans et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'IDR comme les tests IGRA peuvent être utilisés ; • un test IGRA est préféré si l'enfant a été vacciné par le BCG et/ou s'il est peu probable que l'enfant revienne en consultation pour la lecture de l'IDR ; • un contrôle de résultat positif d'IDR par un test IGRA peut être souhaitable pour favoriser l'adhérence au traitement. <p>Pour un dépistage d'ITL chez les enfants de moins de cinq ans, la recommandation générale est d'utiliser l'IDR. Néanmoins, chez les enfants entre deux et quatre ans, certains experts recommandent l'utilisation des tests IGRA, en particulier s'ils ont été vaccinés par le BCG. Par contre, la plupart des experts ne recommandent pas l'utilisation des tests IGRA chez les enfants de moins de deux ans du fait du manque de données chez ces enfants et de leur risque élevé de progression vers une forme active.</p>	<p>Principales méta-analyses sources de l'argumentaire :</p> <p>Mandalakas <i>et al.</i>, 2011 ; Machingaidze <i>et al.</i>, 2011 ; Sun <i>et al.</i>, 2011 ; Chiappini <i>et al.</i>, 2012 (enfants) (55, 56, 63, 64) / Santin <i>et al.</i>, 2012 (sujets infectés par le VIH) (58).</p> <p>Sensibilité des tests IGRA et de l'IDR</p> <p>Sun <i>et al.</i> ont rapporté une sensibilité diagnostique pour tout type de TB active (microbiologiquement prouvée ou seulement cliniquement diagnostiquée) chez les enfants de 70 % pour les tests ELISA (valeurs comprises entre 57 et 96 %), 62 % pour les tests ELISPOT (valeurs entre 40 et 100 %), et 71 % pour l'IDR (valeurs entre 43 et 100 %)¹⁷.</p> <p>Globalement, l'ensemble des études publiées suggère que les tests IGRA ne sont pas plus sensibles que l'IDR chez l'enfant et que ces tests ne permettent pas d'exclure une TB active.</p> <p>Spécificité des tests IGRA et de l'IDR</p> <p>Bien que les résultats soient variables entre les études, le résultat le plus solide et le plus constant est que les tests IGRA ont une spécificité plus élevée que l'IDR pour l'ITL, en particulier dans les pays de faible incidence tuberculeuse et chez les enfants vaccinés par le BCG.</p> <p>Dans leur méta-analyse, Sun <i>et al.</i> ont inclus sept études qui ont évalué la spécificité des tests IGRA dans des populations avec des taux de vaccination entre 0 et 100 %. La spécificité poolée était de 100 % avec les tests ELISA, 90 % avec les tests ELISPOT et 56 % avec l'IDR. La spécificité de l'ELISPOT était de 89 % chez les enfants vaccinés par le BCG et de 95 % chez les enfants non vaccinés, en comparaison d'une spécificité pour l'IDR de 49 % chez les enfants vaccinés et de 93 % chez les enfants non vaccinés.</p>

¹⁷ La méta-analyse a poolé des tests « maison » et commerciaux (les tests QUANTIFERON sont intégrés dans les tests ELISA) ; les résultats sont donc à interpréter avec réserve.

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
	<p>Lorsqu'un résultat de test IGRA est indéterminé/invalidé, il est recommandé de soit répéter un test IGRA (le même test ou l'autre type de test), en s'assurant de la bonne conduite de la réalisation technique du test, soit de réaliser une IDR.</p>	<p>Résultats indéterminés/invalides chez les enfants</p> <p>Les taux de résultats indéterminés/invalides rapportés dans les études chez les enfants ont varié entre 0 et 35 % mais la plupart des études ont rapporté des taux entre 0 et 10 %.</p> <p>Enfants < 5 ans</p> <p>Les premières études ont suggéré que la sensibilité des tests IGRA était diminuée chez les jeunes enfants, mais les résultats étaient contradictoires. Puis, des études plus récentes ont démontré de meilleures performances avec les tests commerciaux actuellement disponibles. Il serait nécessaire néanmoins de confirmer ces résultats.</p> <p>Beaucoup d'études, mais pas toutes, ont trouvé que les enfants de moins de cinq ans étaient plus susceptibles d'obtenir des résultats indéterminés/invalides que les enfants plus âgés.</p>
<p>Enfants migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse</p>	<p>Il n'y a pas de recommandations spécifiques aux « enfants migrants ». Les recommandations à appliquer sont donc vraisemblablement les recommandations transversales proposées pour les enfants de cinq ans et plus et les enfants de moins de cinq ans (cf. recommandations transversales).</p>	<p>La vaccination par le BCG est administrée dans beaucoup de pays où l'incidence tuberculeuse est élevée car elle diminue le risque de TB maladie, en particulier de forme disséminée et neurologique. Parmi les enfants migrants originaires des pays à forte incidence tuberculeuse, beaucoup ont donc été vaccinés par le BCG et sont susceptibles d'obtenir des résultats faussement positifs avec l'IDR.</p>
<p>Enfant VIH+</p>	<p>Pour les enfants immunodéprimés, un dépistage d'ITL est recommandé par IDR ou test IGRA même en l'absence de facteur de risque.</p> <p>Si l'enfant présente en plus un facteur de risque d'être porteur d'une ITL, l'utilisation conjointe des deux tests est recommandée.</p>	<p>Des résultats faussement négatifs sont susceptibles de résulter de la capacité limitée des enfants immunodéprimés à produire une réponse d'hypersensibilité retardée à l'IDR.</p> <p>Les taux de résultats indéterminés/invalides aux tests IGRA sont généralement plus élevés chez les sujets infectés par le VIH.</p>
<p>Aide au diagnostic difficile de TB maladie chez l'enfant</p>	<p>Pour une aide au diagnostic de TB active quel que soit l'âge de l'enfant, une IDR en association avec l'un des deux ou les deux types de tests IGRA peut être utilisée afin d'optimiser la sensibilité. Néanmoins, aucune de ces méthodes ne peut être utilisée pour exclure le diagnostic de TB maladie.</p>	

Tableau 17. Recommandations de bonne pratique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 2015

Intitulé : « Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente » (5)

Indications	Recommandations et conclusions majeures	Principaux éléments de l'argumentaire
Recommandations transversales	Dans les pays à revenus élevés ou dans la tranche supérieure du revenu intermédiaire, et dans lesquels l'incidence estimative de la TB est inférieure à 100/10 ⁵ habitants, l>IDR ou les tests IGRA peuvent être utilisés pour le dépistage de l'ITL (<i>recommandation forte, éléments de preuve de qualité faible</i>).	Méthode : analyses systématiques de la littérature menées sur différents items définis, dont certains portants sur l'ITL et ses tests diagnostiques. La qualité des éléments de preuve et force des recommandations ont été, autant que possible, évaluées par la méthodologie GRADE (Annexe 7) Parmi ces analyses, trois analyses systématiques ont eu pour objectif de déterminer quels groupes de population exposés au risque devaient être priorités en vue du dépistage et du traitement de l'ITL.
Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse	Il doit être envisagé de rechercher et traiter systématiquement une ITL chez les immigrants en provenance de pays où la charge de morbidité tuberculeuse est élevée. Le dépistage devra se faire au moyen d'un test IGRA ou d'une IDR (<i>recommandation conditionnelle, éléments de preuve de qualité faible à très faible</i>).	Une autre analyse a servi de support pour des calculs d'estimations groupées des valeurs prédictives positives (VPP) de progression vers une TB active des tests IGRA et de l'IDR. En se limitant aux études comparatives directes (n=8), l'analyse a conclu à une estimation globale des VPP ¹⁸ de 2,58 (IC à 95 % : 1,72-3,88) pour l'IDR et de 4,94 (IC à 95 % : 1,79-13,65) pour les tests IGRA , soit une absence de différence entre les tests. Il n'y avait pas suffisamment de données pour estimer la valeur prédictive dans les sous-populations « à risque » (migrants, patients VIH...). La recommandation générale « IDR ou test IGRA indifféremment » a été appliquée à toutes les sous-populations (d'où la recommandation similaire pour les migrants et les patients VIH+) ¹⁹ .
Patients VIH+	Il faut rechercher et traiter systématiquement une ITL chez les sujets vivant avec le VIH. Le dépistage doit se faire soit au moyen des tests IGRA, soit au moyen d'une IDR (<i>recommandation forte, éléments de preuve de qualité faible à très faible</i>).	
Aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de TB maladie	Non évoqué	
Aide au diagnostic difficile de TB maladie chez l'enfant	Non évoqué	

¹⁸ Calculées ainsi comme des rapports des risques : rapport des incidences de TB maladie associées à un résultat positif *versus* un résultat négatif de test diagnostique chez des individus non soumis à une thérapie préventive.

¹⁹ Ce point est critiqué dans l'analyse des recommandations (section 4.1.2/patients VIH+)

Annexe 5. Echelle de gradation des niveaux d'évidence et de force des recommandations utilisée dans les recommandations de bonne pratique canadiennes

Echelle utilisée dans les recommandations de bonne pratique de la *Public Health Agency of Canada*, *Canadian Lung Association* et *Canadian Thoracic Society*, 2014 ; intitulé des recommandations : « Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse. 7^{ème} édition » (20).

Qualité des preuves	
Élevée	Données obtenues dans le cadre de multiples essais comparatifs randomisés (ECR – preuves thérapeutiques) ou d'études de cohortes (preuves étiologiques) dont les plans ont été très bien conçus et dont les résultats concordent.
Modérée	Données obtenues dans le cadre d'un seul ECR, de multiples ECR dont le nombre de participants était insuffisant ou dont les résultats ne concordent pas, ou de multiples études d'observation dont les plans ont été très bien conçus et dont les résultats concordent.
Faible	Données obtenues au moyen d'études analytiques d'observation dont le plan était déficient, dont les effets ont été mal estimés ou dont les résultats ne concordent pas, ou généralisation dans laquelle les résultats d'un essai randomisé mené sur un type de patients sont appliqués à un groupe différent de patients.
Très faible	Données obtenues au moyen de séries de cas publiées et/ou opinions d'auteurs ou d'experts.

Fermeté des recommandations	
Forte	La recommandation signifie que les effets désirables l'emportent manifestement sur les effets indésirables, elle repose sur des preuves de qualité élevée ou modérée, et il est peu probable qu'elle soit modifiée lorsque davantage de données seront publiées.
Conditionnelle	La recommandation signifie que les effets indésirables sont à peu près équivalents, elle repose sur des preuves de qualité modérée, faible ou très faible, et il est probable qu'elle sera modifiée lorsque davantage de données seront publiées.

ECR : essai contrôle randomisé

Annexe 6. Echelle de gradation des niveaux d'évidence et de force des recommandations utilisée par le *Department of Health and Human Services*

Echelle utilisée dans les recommandations de bonne pratique chez les enfants infectés par le VIH du *Department of Health and Human Services* (Etats-Unis), endossées par le *National Institutes of Health*, le *Centers for Disease Control and Prevention*, la *HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*, la *Pediatric Infectious Diseases Society* et l'*American Academy of Pediatrics*, 2013 ; intitulé : « *Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children* » (24)

Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation
<p>A: Strong recommendation for the statement</p>	<p>I: One or more randomized trials <u>in children</u>[†] with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints</p> <p>I*: One or more randomized trials <u>in adults</u> with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints with accompanying data <u>in children</u>[†] from one or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes</p>
<p>B: Moderate recommendation for the statement</p>	<p>II: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies <u>in children</u>[†] with long-term clinical outcomes</p>
<p>C: Optional recommendation for the statement</p>	<p>II*: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies <u>in adults</u> with long-term clinical outcomes with accompanying data <u>in children</u>[†] from one or more smaller non-randomized trials or cohort studies with clinical outcome data</p> <p>III: Expert opinion</p>

[†] Studies that include children or children/adolescents, but not studies limited to post-pubertal adolescents

Note: In circumstances where there is level I or level II evidence from studies in adults with accompanying data in children that come only from small, non-randomized trials or cohort studies with clinical outcomes, experts assigned a rating of I* or II*, respectively, if they judged the evidence from children sufficient to support findings from adult studies. In circumstances where there is level I or level II evidence from studies in adults with no or almost no accompanying data in children, experts assigned a rating of III.

Annexe 7. Système GRADE : échelle de gradation des niveaux d'évidence et de force de recommandations

Echelle utilisée dans les recommandations du NICE, de l'OMS et du Ministère de la santé espagnol (5, 28, 29).

Niveaux de preuve selon la méthode GRADE

Niveau de qualité	Définition
Élevé	Nous avons une confiance élevée dans l'estimation de l'effet : celle-ci doit être très proche du véritable effet.
Modéré	Nous avons une confiance modérée dans l'estimation de l'effet : celle-ci est probablement proche du véritable effet, mais il est possible qu'elle soit nettement différente.
Faible	Nous avons une confiance limitée dans l'estimation de l'effet : celle-ci peut être nettement différente du véritable effet.
Très faible	Nous avons très peu confiance dans l'estimation de l'effet : il est probable que celle-ci soit nettement différente du véritable effet.

Source : Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, HAS, 2013 (65)

Gradation des recommandations selon la méthode GRADE

Recommandation	Description
Forte	Quand le groupe de travail est confiant dans le fait que les effets favorables de l'adhésion à une recommandation l'emportent sur les effets défavorables.
Faible	Indique que les effets favorables de l'adhésion à une recommandation l'emportent probablement sur les effets défavorables, mais le groupe de travail est moins confiant (*).

(*) Les raisons de ce manque de confiance sont les suivantes : absence d'éléments de preuve de qualité suffisante (les données à l'appui de la recommandation sont maigres) ; les estimations relatives aux effets bénéfiques ou préjudiciables sont imprécises (de nouveaux éléments de preuve sont susceptibles de modifier le rapport risques/avantages) ; il y a des incertitudes ou des variations au sujet de la valeur que les différentes personnes attribuent aux résultats (valables uniquement pour un groupe, une population ou un contexte déterminés) ; effets bénéfiques faibles ou qui pourraient ne pas justifier le coût de la recommandation (notamment le coût de sa mise en œuvre) (5).

Source : Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, HAS, 2013 (65)

Annexe 8. Echelle de gradation des niveaux de preuves et recommandations du rapport du Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2013

Echelle utilisée dans les recommandations de bonne pratique du Ministère du travail, de l'emploi et de la santé français, 2013 ; intitulé : « Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013 » (25).

Gradation des recommandations

Échelle	Définition
A	Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé
B	Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire
C	Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation

Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

Échelle*	Définition
I	Au moins un essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés
II	Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle
III	Analyse d'experts sur la base d'autres données disponibles

* Nous n'avons retenu pour les échelles que les données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture.

Annexe 9. Liste des tableaux

Tableau 1. Indications des tests IGRA selon la HAS en 2006, le HCSP en 2011 puis la CNAMTS en 2014	8
Tableau 2. Interprétation d'un résultat d'intradermoréaction à la tuberculine	13
Tableau 3. Risque de développer une tuberculose-maladie après infection par le BK chez des enfants immunocompétents	18
Tableau 4. Comparaisons avec les nomenclatures étrangères (en cours en mai 2015)	21
Tableau 5. Stratégie de recherche bibliographique	23
Tableau 6. Données de sensibilité des tests diagnostiques de l'ITL dans les recommandations analysées.....	26
Tableau 7. Synthèse des recommandations identifiées dans le cadre des indications à évaluer pour l'utilisation des tests IGRA	31
Tableau 8. Recommandations de bonne pratique de la <i>Public Health Agency of Canada (PHAC)</i> , la <i>Canadian Lung Association</i> et la <i>Canadian Thoracic Society</i> , 2014, Canada	49
Tableau 9. Recommandations de bonne pratique de l' <i>Australian Government Department of Health, National Tuberculosis Advisory Committee (NTAC)</i> , 2012, Australie	52
Tableau 10. Recommandations de bonne pratique de l' <i>European Center for Disease prevention and Control (ECDC)</i> , 2011, Europe	54
Tableau 11. Recommandations de bonne pratique du <i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i> , 2011, Royaume-Uni.....	57
Tableau 12. Recommandations de bonne pratique du <i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i> , 2010, Etats-Unis	60
Tableau 13. Recommandations de bonne pratique du <i>Spanish Ministry for Health, Social Policy and Equality et de l'Agency for Information, Evaluation and Quality in Health of Catalonia</i> , 2010, Espagne	63
Tableau 14. Recommandations de bonne pratique chez les personnes infectées par le VIH du Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2013, France.....	65
Tableau 15. Recommandations de bonne pratique chez les enfants infectés par le VIH du <i>Department of Health and Human Services (DHSS)</i> , endossées par le <i>National Institutes of Health</i> , le <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> , la <i>HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America</i> , la <i>Pediatric Infectious Diseases Society</i> et l' <i>American Academy of Pediatrics</i> , 2013, Etats-Unis.....	66
Tableau 16. Recommandations de bonne pratique chez les enfants de l' <i>American Academy of Pediatrics (AAP), Committee on Infectious Disease</i> , 2013, Etats-Unis	67
Tableau 17. Recommandations de bonne pratique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 2015	69

Références

1. Haute Autorité de santé. Test de détection de la production d'interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_detection_de_linterferon-gamma.pdf
2. Haut conseil de la santé publique, Ministère du travail de l'emploi et de la santé, Commission spécialisée maladies transmissibles. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma. Paris: HCSP; 2011.
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=r=221>
3. Haut conseil de la santé publique. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. 25 octobre 2013. Paris: HCSP; 2013.
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=r=391>
4. Haute Autorité de santé. Tests de détection de la production d'interféron gamma pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse. Feuille de route. Proposition de traitement de la demande. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/fdr_igra_vd.pdf
5. Organisation mondiale de la santé. Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Genève: OMS; 2015.
6. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med* 2011;8(3):e1001012.
7. World Health Organization. Towards tuberculosis elimination : an action framework for low-incidence countries. Geneva: WHO; 2014.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/132231/1/9789241507707_eng.pdf?ua=1n
8. Institut de veille sanitaire, Antoine D, Belghiti F, Guthmann JP, Campese C, Lévy-Bruhl D, *et al.* Les cas de tuberculose déclarés en France en 2012. *BEH* 2014;20.
9. Ligue Pulmonaire Suisse, Office Fédérale de la Santé Publique. Tuberculose en Suisse. Guide à l'usage des professionnels de la santé. Berne: LPS; 2014.
10. Tattevin P, Carcelain G, Fournier A, Antoun F, Quelet S. Tuberculose et santé au travail. *Références en santé au travail* 2012;132:15-31.
11. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, *et al.* The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012;40(4):990-1013.
12. National Tuberculosis Advisory Committee. Position statement on interferon-gamma release assays in the detection of latent tuberculosis infection. *Commun Dis Intell Q Rep* 2012;36(1):125-31.
13. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. ECDC guidance. Ad hoc scientific panel opinion. Stockholm: ECDC; 2011.
http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/1103_gui_igra.pdf
14. Bouvet E. Traitement de l'infection tuberculeuse latente. *Rev Prat* 2012;62(4):498-9.
15. Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma. Paris: HCSP; 2011.
http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/hcsp/2011_tuberculose_HCS P.pdf
16. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, *et al.* LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33(5):956-73.
17. Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux. Surveillance des personnels de santé vis à vis du risque de tuberculose. Place des tests IGRA et des autres examens complémentaires. Propositions de recommandations pour les médecins du travail. Paris: GERES; 2014.
<http://www.geres.org/docpdf/GuidelIgraMT.pdf>
18. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. La tuberculose. Dépistage et diagnostic précoce. Saint-Denis: INPES; 2009.
<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/detaildoc.asp?numfiche=1183>

19. Comité québécois sur la tuberculose, Direction générale de la santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux, l'Institut national de santé publique du Québec. La tuberculose. Guide d'intervention. Québec: Gouvernement du Québec; 2012.
<http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/b640b2b84246d64785256b1e00640d74/88c7fc56081c2ae7852579f30070ba19?OpenDocument>
20. Agence de la santé publique du Canada, L'association Pulmonaire, Société canadienne de Thoracologie. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse. Ottawa: Ministre de la Santé; 2014.
http://www.lignesdirectricesrespiratoires.ca/sites/all/files/NCLA_FR_7_edition.pdf
21. Starke JR. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014;134(6):e1763-73.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using Interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *Morb Mortal Weekly Report* 2010;59(RR-5).
23. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, *et al.* Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010;36(4):925-49.
24. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society, American Academy of Pediatrics. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. Washington: NIH; 2013.
http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf
25. Ministère du travail de l'emploi et de la santé, Conseil national du Sida, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. Paris: La documentation française; 2013.
26. Harries AD, Zachariah R, Corbett EL, Lawn SD, Santos-Filho ET, Chimzizi R, *et al.* The HIV-associated tuberculosis epidemic--when will we act? *Lancet* 2010;375(9729):1906-19.
27. Lange C, Rieder HL. Intention to test is intention to treat. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(1):3-4.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: NICE; 2011.
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg117>
29. Spanish National Healthcare System of the Spanish Ministry for Health Social Policy and Equality, Centro Cochrane Iberoamericano. Clinical practice guideline on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. Quality Plan for the Spanish National Healthcare System of the Spanish Ministry for Health, Social Policy and Equality. Madrid: Ministry of Science and Innovation; 2010.
http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl_en.pdf
30. Amicosante M, Ciccozzi M, Markova R. Rational use of immunodiagnostic tools for tuberculosis infection: guidelines and cost effectiveness studies. *New Microbiol* 2010;33(2):93-107.
31. Australasian Society for Infectious Diseases. Diagnosis, management and prevention of infections in recently arrived refugees. Sydney: Dreamweaver Publishing Pty Ltd; 2009.
<https://www.asid.net.au/documents/item/134>
32. Blue Cross and Blue Shield of Alabama. Gamma interferon blood test for diagnosis of latent tuberculosis. Montgomery: BCBSA; 2014.
<https://www.bcbsal.org/providers/policies/final/186.pdf>
33. Comité canadien de lutte antituberculeuse (CCLA). Recommandations sur les tests de libération d'interféron-gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente - mise à jour de 2010. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2010;36(DCC-5).
34. Conseil supérieur d'hygiène. Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente par les tests de détection de la production d'interféron gamma (Interferon- γ release ou IGRAs). Luxembourg: CSH; 2011.
<http://www.sante.public.lu/fr/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/tuberculose/2011-diagnostic-infection-tuberculeuse/2011-tuberculose-tests-detection.pdf>
35. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Vaughn N, *et al.* A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess* 2007;11(3):1-196.
36. Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision. Tests de détection de la production d'IFN γ (interféron gamma) pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Paris: ETSAD; 2014.

37. Health Protection Agency. Health Protection Agency position statement on the use of Interferon Gamma Release Assay (IGRA) tests for tuberculosis (TB). Draft interim HPA guidance. HPA tuberculosis programme board. London: HPA; 2012.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/325610/HPA_IGRA_Position_Statement_November_f_2012.pdf
38. Health Protection Surveillance Centre, National TB Advisory Committee. Guideline on the prevention and control of tuberculosis in Ireland 2010. Dublin: HPSC; 2010.
<https://www.hpsc.ie/AboutHPSC/ScientificCommittees/Publications/File.4349.en.pdf>
39. Japanese Society for Tuberculosis. Treatment guidelines for latent tuberculosis infection. *Kekkaku* 2014;89(1):21-37.
40. Japanese Society for Tuberculosis. Guidelines for using QuantiFERON TB Gold in-tube. *Kekkaku* 2013;88(1):33-7.
41. Ligue Pulmonaire Suisse. Manuel de la tuberculose. Berne: LPS; 2012.
http://www.tbinfo.ch/uploads/media/Handbuch_Tuberculose_2012_fr.pdf
42. Medical Services Advisory Committee. Pathology tests for latent mycobacterial infection. Assessment Report. Canberra: Commonwealth of Australia; 2012.
[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/0D65C175916CBF78CA2576AA00031416/\\$File/1144%20-%20Assessment%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/0D65C175916CBF78CA2576AA00031416/$File/1144%20-%20Assessment%20Report.pdf)
43. Comité québécois sur la tuberculose, Rivest P, Abdelaziz N, Déry S, Isler M, Lacroix C, *et al.* Guide d'intervention pour la tuberculose. Montreal: Direction des communications du ministère de la santé et des services sociaux; 2012.
<http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/b640b2b84246d64785256b1e00640d74/88c7fc56081c2ae7852579f30070ba19?OpenDocument>
44. Minnesota Department of Health. Use of interferon gamma release assays to detect latent tuberculosis infection in foreign-born persons. Recommendations from the Minnesota Department of Health : MDH; 2014.
<http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/diseases/tb/igrarecs.pdf>
45. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Atlanta: CDC; 2015.
http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
46. Perez-Velez CM. Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(3):319-28.
47. Van Vooren JP, Schepers K. Le dépistage de la tuberculose. *Rev Med Brux* 2013;34:301-5.
48. Drobniowski F, Cobelens F, Zellweger JP. Use of Gamma-interferon assays in low- and medium-prevalence countries in Europe: a consensus statement of a Wolfheze Workshop organised by KNCV/EuroTB, Vilnius Sept 2006. *Euro Surveill* 2007;12(7):E070726.2.
49. Société canadienne de pédiatrie, Kakkar F, Allen UD, Ling D, Pai M, Kitai IC. La tuberculose chez les enfants : de nouvelles analyses sanguines diagnostiques. *Paediatr Child Health* 2010;15(5):299-302.
50. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, *et al.* [Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis]. *Arch Bronconeumol* 2010;46(5):255-74.
51. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146(5):340-54.
52. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149(3):177-84.
53. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC, *et al.* Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2011;204 Suppl 4:S1120-9.
54. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, *et al.* Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37(1):100-11.
55. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(8):1018-32.

56. Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Angulo Y, Hatherill M, Moyo S, Hanekom W, *et al.* The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(8):694-700.
57. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, *et al.* Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56(3):230-8.
58. Santin M, Munoz L, Rigau D. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(3):e32482.
59. Chen J, Zhang R, Wang J, Liu L, Zheng Y, Shen Y, *et al.* Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(11):e26827.
60. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, *et al.* Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(1):45-55.
61. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, *et al.* Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37(1):88-99.
62. Ling DI, Zwerling AA, Steingart KR, Pai M. Immune-based diagnostics for TB in children: what is the evidence? *Paediatr Respir Rev* 2011;12(1):9-15.
63. Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, Boddi V, Galli L, Biggeri A, *et al.* Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25(3):557-64.
64. Sun L, Xiao J, Miao Q, Feng WX, Wu XR, Yin QQ, *et al.* Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011;63(2):165-73.
65. Haute Autorité de santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations. Etat des lieux. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Argumentaire
Date de mise en ligne	Juin 2015
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	La CNAMTS a demandé l'inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale des tests de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de la production d'interféron gamma dans certaines indications limitées. L'objectif de cet argumentaire est d'établir si les données issues de l'analyse des recommandations de bonne pratique sont cohérentes avec le contenu de la demande, et donc soutiennent cette demande, afin de proposer un avis pour l'inscription de ces tests dans ces indications.
Professionnel(s) concerné(s)	Biologistes médicaux, infectiologues, pneumologues, pédiatres, médecins généralistes, médecins internistes, rhumatologues
Demandeur	CNAMTS
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Carole GIRAUD, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID). Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Carole GIRAUD, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : juin 2015
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Feuille de route (mars 2015) et avis HAS (juin 2015) disponibles sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr