



DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE

GUIDE PRATIQUE DESTINÉ
AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Ce guide pratique en français est une version simplifiée de la version anglaise rédigée par un comité scientifique d'experts sous la coordination de la Belgian Lung and Tuberculosis Association (BELTA), publiée en 2019 et revue en 2025 pour inclure les traitements préventifs courts avec rifampicine dès lors que cette molécule est remboursée pour le traitement de l'infection tuberculeuse aux mêmes conditions que pour le traitement de la tuberculose (avec l'accord du médecin conseil), depuis mai 2024 :

Belgian Guidelines on the Diagnosis and Management of Tuberculosis Infection, 2025 (2nd Edition)
<https://www.fares.be/documentation/tuberculose>

Cette nouvelle version s'aligne également sur la terminologie récente de l'OMS qui recommande de parler d'infection tuberculeuse (IT) plutôt que d'infection tuberculeuse latente (ITL). Cette nouvelle terminologie reconnaît que l'infection tuberculeuse s'inscrit dans un continuum depuis l'infection tuberculeuse asymptomatique à la tuberculose maladie, sans démarcation claire entre état latent et état maladie. Le terme «IT» inclut toutes les formes d'infection tuberculeuse, indépendamment des manifestations cliniques et la définition OMS actuelle de l'infection tuberculeuse est «un état de réponse immunitaire persistante à la stimulation par les antigènes de *M. Tuberculosis* sans évidence de manifestations cliniques de la maladie (1). Cette nouvelle terminologie est utilisée dans cette 2^e édition.

Auteurs

Dr Maryse Wanlin, FARES/BELTA
Dr Vinciane Sizaire, FARES/BELTA
Mme Julie Renard, FARES
Mme Martine Spitaels, FARES
Mme Lilas Weber, FARES

Édition

Éditeur responsable : Pr Jean-Paul Van Vooren – FARES asbl
Rue Haute 290 807A, 1000 Bruxelles
Tél. : 02/512 29 36
LTBI@fares.be

FARES, septembre 2025, Bruxelles, Belgique
N° de dépôt légal : D/2025/5052/2

Graphisme : Nathalie da Costa Maya CDCS asbl
Couverture : shutterstock / blau ananas

Pour citation

Diagnostic et traitement de l'infection tuberculeuse – Guide pratique destiné aux professionnels de la santé, FARES, juillet 2025, Bruxelles, Belgique



TABLE DES MATIÈRES

FICHES TECHNIQUES	3
ABRÉVIATIONS	4
1. PRÉAMBULE : L'INFECTION TUBERCULEUSE, UN NOUVEL ENJEU DANS LE CONTRÔLE DE LA TUBERCULOSE	5
2. L'INFECTION TUBERCULEUSE : DE QUOI S'AGIT-IL ?	6
2.1 Pathogenèse	6
2.2 Statut du bacille pendant la phase d'infection tuberculeuse	7
3. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION TUBERCULEUSE	8
3.1 Généralités	8
3.2 Qui cibler ?	8
3.2.1 Considérations générales	8
3.2.2 Position de l'OMS	10
3.2.3 Concrètement, en Belgique	10
3.3 Les tests de diagnostic de l'IT	14
3.3.1 Quels sont les tests de diagnostic de l'IT ?	14
3.3.2 Quels tests choisir ?	17
3.3.3 Comment interpréter les résultats du TCT et des IGRAs ?	20
4. MISE AU POINT À RÉALISER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT DE L'IT	26
4.1 Résultat positif	26
4.2 Résultat négatif	26
4.3 Résultat douteux / borderline (ou indéterminé/invalidé)	27
4.4 Résultats discordants TCT et IGRA	27

5.	TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE	29
5.1	Généralités	29
5.2	Concrètement, qui traiter ?	29
5.2.1	En présence d'un test positif	29
5.2.2	Si le test est négatif pendant la phase ante-allergique	31
5.2.3	S'il y a discordance entre les résultats du TCT et de l'IGRA	32
5.3	Schémas thérapeutiques recommandés	32
5.3.1	De manière générale	32
5.3.2	Cas particuliers	33
5.3.3	Récapitulatif	34
5.4	Conditionnement des médicaments et dosage	34
5.5	Effets secondaires et interactions médicamenteuses	35
5.5.1	Toxicité hépatique	36
5.5.2	Neurotoxicité	36
5.5.3	Coloration orangée des fluides	36
5.5.4	Interactions avec d'autres médicaments	36
5.6	Surveillance médicale	37
5.6.1	Avant l'instauration du traitement de l'IT	37
5.6.2	En cours de traitement	38
5.6.3	En fin de traitement et après	40
ANNEXES		41
	Annexe 1 : Modalités techniques du test cutané tuberculinique	41
	Annexe 2 : Modalités techniques des tests IGRA	44
RÉFÉRENCES		47

FICHES TECHNIQUES

Les fiches techniques, accompagnant ce guide, reprennent l'essentiel des notions à connaître pour le dépistage et la prise en charge de l'IT et sont un outil pratique pour le personnel de terrain.

INVENTAIRE DES FICHES TECHNIQUES RELATIVES AU DÉPISTAGE ET AU TRAITEMENT DE L'IT

1. Qui et quand dépister ?	Fiche 1A	Chez qui et quand dépister l'IT ?
	Fiche 1B	Algorithme du dépistage systématique de l'IT chez les PVVIH
2. Comment dépister ?	Fiche 2A	Quel(s) test(s) choisir pour dépister l'IT ?
	Fiche 2B	Algorithme du choix des tests pour dépister l'IT chez l'enfant (≤15ans)
3. Comment interpréter ?	Fiche 3A	Quels sont les critères d'interprétation du TCT chez l'adulte ?
	Fiche 3B	Quels sont les critères d'interprétation du TCT chez l'enfant (≤15ans) ?
	Fiche 3C	Quels sont les critères d'interprétation des tests IGRA ?
4. Qui et comment traiter ?	Fiche 4A	Suivi du test de dépistage de l'IT en «un seul tour»
	Fiche 4B	Suivi du test de dépistage de l'IT en «2 tours»
	Fiche 4C	Quels sont les régimes de traitement de l'IT ?
	Fiche 4D	Prise en charge globale en cas de traitement IT
	Fiche 4E	Quels sont les effets secondaires et interactions médicamenteuses du traitement IT ? Comment les gérer ?
	Fiche 4F	Comment gérer une interruption du traitement de l'IT ?

ABRÉVIATIONS

AG	Antigène
BCG	Bacille Calmette et Guérin = Vaccin contre la tuberculose
BELTA	Belgian Lung and Tuberculosis Association (ou Fondation Belge contre la Tuberculose et les maladies respiratoires)
BK	Bacille de Koch
Co	Comprimé
CD4+ et CD8+	Cluster de Différenciation 4 et 8
DOT	Traitement directement supervisé (Directly Observed Therapy)
DPI	Demandeur de Protection Internationale
ECDC	European Centre for Diseases Prevention and Control
ED	Examen Direct
EMB	Ethambutol
FARES	Fonds des Affections respiratoires
FQ	Fluoroquinolone
Gel	Gélule
GR	Groupe à risque
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
INH	Isoniazide
IT	Infection Tuberculeuse
IV	Intra-Veineuse
MNT	Mycobactérie Non Tuberculeuse
MR	Multi-résistant
MTB	Mycobacterium Tuberculosis
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAA	Période ante-allergique
PHP	Pays à Haute Prévalence
PVVIH	Patient vivant avec le VIH
PZA	Pyrazinamide
RMP	Rifampicine
RX	Radiographie
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TAR	Traitement antirétroviral
TBC	Tuberculose
TCT	Test Cutané Tuberculinique
TNF	Tumor Necrosis Factor
TT	Traitement
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

1. PRÉAMBULE : L'INFECTION TUBERCULEUSE, UN NOUVEL ENJEU DANS LE CONTRÔLE DE LA TUBERCULOSE

Selon l'OMS, l'incidence de la tuberculose (TBC) devrait diminuer de 90 % entre 2015 et 2035 (2). Il s'agit d'un défi important qui demande une adaptation de la stratégie actuelle basée essentiellement sur le diagnostic précoce et le traitement des malades. Pour éliminer un jour la TBC, il est nécessaire de cibler non seulement les malades mais aussi les personnes infectées par le bacille qui, toutefois, n'ont pas encore développé la maladie. On estime qu'elles représentent un quart de la population mondiale. Eviter que ces individus ne deviennent malades devient donc un nouvel objectif stratégique. Cela signifie que l'approche de ce groupe doit être plus systématisée et qu'il faut faire appel à tous les moyens disponibles à l'heure actuelle en termes de détection et de prévention. Par ailleurs, comme les moyens actuels de diagnostic et de prise en charge ne sont pas optimaux, la recherche doit aussi se focaliser sur la découverte de nouvelles technologies plus performantes pour diagnostiquer l'infection tuberculeuse (IT) et expérimenter des traitements plus courts pour améliorer l'adhésion des patients.

En Belgique, où environ 1.000 cas de TBC ont été déclarés annuellement au cours de la dernière décennie, un effort particulier doit être réalisé pour atteindre les objectifs fixés par l'OMS. Il faudrait en effet que nous puissions diminuer l'incidence de 20 % par an d'ici 2035. Or, actuellement, elle a tendance à se stabiliser dans notre pays. Pour éliminer la TBC en Belgique, il est donc nécessaire d'adapter la stratégie actuelle. Le diagnostic et le traitement de l'infection tuberculeuse deviennent un des axes majeurs de ce nouvel enjeu.

Contrairement à la tuberculose maladie, la prise en charge de l'infection tuberculeuse est moins bien intégrée dans la pratique des professionnels de la santé et pour cause, la plupart des évidences sont faibles comme le pointe l'ECDC dans son dernier avis scientifique sur le management de l'IT dans l'Union Européenne.

Pour cette raison, obtenir un consensus sur les pratiques à recommander en Belgique a été un processus long et complexe. Un comité d'experts de la Fondation contre la TBC (BELTA) a finalement émis un avis basé sur les évidences décrites dans différentes publications et guidelines internationales mais aussi sur sa propre expertise. Ce document rédigé en anglais en 2019 et revu en juin 2025 pour intégrer la rifampicine dans le traitement préventif de la tuberculose, a servi de base pour élaborer ce guide pratique destiné aux professionnels de la santé.

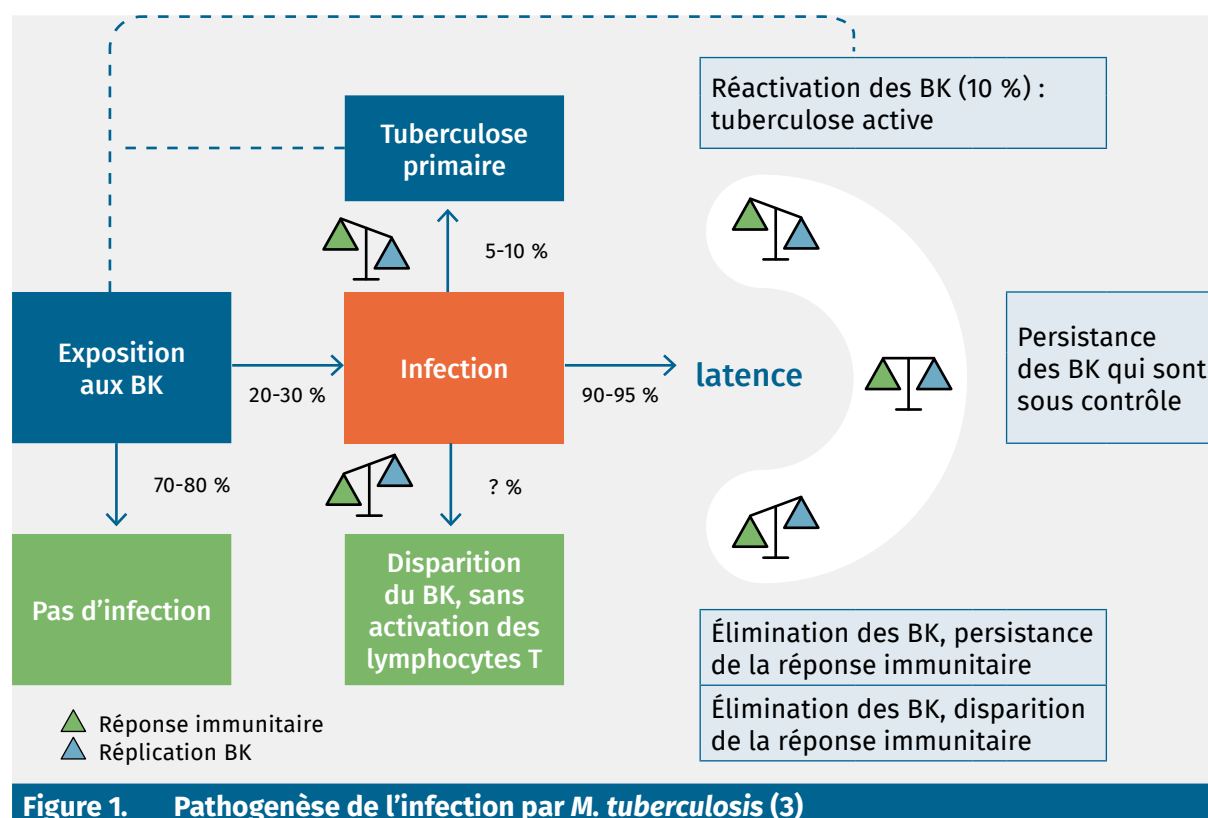
Lors de l'utilisation de ces lignes directrices, il faut garder à l'esprit que les décisions relatives au diagnostic et au traitement de l'infection tuberculeuse reposent principalement sur une **évaluation globale de l'individu**. Il s'agit de prendre en considération tous les éléments disponibles, les tests et leurs résultats ne constituant qu'un facteur parmi d'autres.

2. L'INFECTION TUBERCULEUSE : DE QUOI S'AGIT-IL ?

2.1 PATHOGENÈSE

L'Infection Tuberculeuse (IT) résulte d'une contamination après exposition aux bacilles tuberculeux (BK) disséminés dans l'air ambiant par un malade contagieux. Le fait d'inhaler des BK n'entraîne pas toujours une infection puisque dans 70 à 80 % des cas, ils vont être éliminés au niveau de la voie d'entrée pulmonaire par des mécanismes locaux de défense immunitaire. Lorsque les bacilles restent dans l'organisme, deux scénarios sont possibles. Dans une faible proportion de cas, ils se multiplient et une TBC dite primaire se développe assez rapidement. Dans la majorité des cas, ils restent en état dit de «latence» et donnent lieu à ce qu'on appelle l'«infection tuberculeuse». À ce stade, les bacilles sont sous contrôle et ce n'est que dans environ 10 % des cas (dont plus de la moitié durant les 2 premières années suivant la contamination (4)) qu'il peut y avoir progression vers une TBC maladie au cours de la vie. Cette réactivation est nettement plus fréquente chez les sujets immunodéprimés ; elle est de l'ordre de 10 % par an chez ceux vivant avec le VIH et non traités par une thérapie antirétrovirale (TAR).

La figure 1 ci-après résume les éléments principaux de la pathogenèse.



2.2 STATUT DU BACILLE PENDANT LA PHASE D'INFECTION TUBERCULEUSE

Comme l'illustre le schéma précédent, la réponse immunitaire de l'hôte est importante pour contrôler la réplication du bacille. Ce qui se passe effectivement pendant la phase d'IT est cependant encore mal connu. Le statut du bacille est dynamique : il peut se répliquer en se maintenant à un niveau subclinique, il peut être «dormant» (pas de réplication), voire même être éliminé tout en laissant une trace mémorielle ou pas. Ces différents états dynamiques du bacille peuvent expliquer des réponses immunitaires qui varient dans le temps et des résultats discordants entre le test cutané tuberculinique (TCT) et les tests IGRA (Interferon Gamma Release Assay), qui mesurent des réponses immunitaires différentes correspondant à des états différents du bacille au stade d'IT.

Ce n'est que lorsque la réplication bacillaire n'est plus contrôlée par la réponse immunitaire que la tuberculose se manifeste cliniquement.

➤ Un individu au stade de l'infection tuberculeuse **n'a pas de symptômes et n'est pas contagieux.**

➤ L'IT ne peut être mise en évidence que de manière indirecte grâce à un **test d'immunodiagnostic.**

➤ La majorité des TBC **se manifestent rapidement** après l'infection, plus de la moitié dans les 2 ans qui suivent.

➤ L'instauration d'un **traitement préventif** peut limiter le risque de développer une tuberculose maladie.

3. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION TUBERCULEUSE

3.1 GÉNÉRALITÉS

Les particularités du diagnostic et de la prise en charge de l'IT sont les suivantes :

- À ce stade, le BK est impossible à mettre en évidence et le diagnostic ne peut se faire que de manière indirecte par des tests d'immunodiagnostic.
- Il existe 2 types de tests ; l'un in vivo (TCT) et l'autre in vitro (IGRAs).
- Ces tests ne sont pas optimaux et ils mesurent des états différents du bacille ce qui peut expliquer des résultats discordants entre eux. Il n'y a pas de gold standard.
- Selon l'OMS «Intention to screen is intention to treat» car l'objectif final du dépistage est de prendre la décision de traiter ou non la personne infectée de manière à limiter le risque qu'elle ne développe ultérieurement une TBC.
- Il est important d'utiliser les tests d'immunodiagnostic de manière ciblée en tenant compte du risque de développer une TBC si l'infection se confirme mais aussi de la probabilité qu'un test positif soit le reflet d'une véritable IT.
- Le dépistage de l'IT peut être envisagé de manière ponctuelle (contacts) ou répétée (tests en série).
- La probabilité d'avoir été infecté récemment est importante à évaluer car cette situation génère un risque majoré de développer une TBC.
- TCT et IGRAs ne sont pas des tests de diagnostic de la tuberculose ; mais en cas de résultat positif, ils peuvent constituer une aide au diagnostic de la maladie.

3.2 QUI CIBLER ?

Fiches 1A et 1B

3.2.1 Considérations générales

L'IT est pertinente à rechercher, lorsqu'il y a un risque majoré de développer une TBC, c'est-à-dire en cas de :

- **Probabilité d'une infection récente :**
 - Personnes récemment exposées à un malade contagieux.
 - Sujets ayant un risque professionnel d'expositions plus ou moins fréquentes aux BK.
- **Présence de facteurs de risque favorisant la progression vers une tuberculose après infection.** Le tableau 1 les répertorie en les classant en fonction d'un risque relatif décroissant. L'immunodépression par maladie ou traitement est en tête de liste. Le tableau 2 montre que chez les enfants infectés, le risque de développer des TBC graves (méningites, miliaires) est plus élevé chez les plus jeunes, surtout s'ils sont âgés de moins de 2 ans.

Tableau 1. Risque de développer une TBC maladie chez les personnes infectées par *M. tuberculosis* (5,6)

Facteurs de risque	Risque relatif de développer une TBC par rapport à une personne sans ce facteur de risque
Risque élevé	
SIDA	110 – 170
VIH-positif, sans traitement antirétroviral	50 – 110
Transplantation d'organes (solides) nécessitant un traitement immunosuppresseur	20 – 74
Bypass jéjuno-iléal	27 – 63
Silicose	30
Insuffisance rénale chronique/hémodialyse	10 – 25
Cancer(s) hématologique(s) (leucémie, lymphome)	16
Contact étroit et récent (≤ 2 ans) avec un cas de TBC contagieuse	15
Lésions fibro-nodulaires ou autres lésions fibrotiques apicales à la RX thorax	6 – 19
Enfant(s) < 3 ans	> 10
Carcinome de la tête, du cou ou du poumon	2,5 – 6,3
(Sous) traitement anti-TNF α	1,5 – 17
Risque modéré	
Corticostéroïdes si la dose équivaut à > 15 mg de prednisone /jour durant au moins 2 - 4 semaines	4,9
Diabète mellitus	2 – 3,6
Enfant(s) de 3 - 4 ans	> 3
Risque très modéré	
Fumeur	2 – 3
Abus d'alcool	3
Insuffisance pondérale	2.0 – 2,6
Lésion solitaire à la RX thorax	2 – 2,6

Tableau 2. Risque de développer une TBC maladie chez les enfants après infection par *M. tuberculosis* (7)

Âge de la primo-infection	Risque de TBC pulmonaire ou ganglionnaire intra thoracique %	Risque de TBC 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

3.2.2 Position de l'OMS

Dans ses dernières recommandations, l'OMS établit un classement des personnes chez qui le dépistage de l'IT devrait être réalisé systématiquement, pourrait être envisagé ou n'est pas justifié (tableau 3).

Tableau 3. Dépistage systématique de l'IT selon l'OMS (8)		
Recommandé	À envisager	Non justifié*
Personnes infectées par le VIH	Prisonniers	Diabétiques
Contacts avec TBC contagieuse (adultes/ enfants)	Immigrants de pays endémiques	Alcooliques
Initiation d'anti-TNF α	Sans-abri	Fumeurs (tabac)
Préparation à une transplantation d'organe/ hématologique	Toxicomanes	Personnes dénutries
Dialyse	Professionnels de santé	
Silicose		
* sauf si appartient à une des 2 autres catégories.		

3.2.3 Concrètement, en Belgique

- Le comité d'experts de la Fondation contre la Tuberculose (BELTA) recommande que la **recherche systématique de l'IT** soit organisée parmi les individus/groupes suivants, selon des modalités spécifiques détaillées ci-après:

Personnes vivant avec le VIH (PVVIH) :

Fiche 1B

Qui cibler ?

- PVVIH avec des CD4+ < 200 cellules/mm³ ET une histoire d'immigration récente en Belgique (< 2 ans) à partir d'un pays à haute incidence.
- PVVIH ayant au moins 1 risque élevé d'exposition aux BK ou de progression vers une TBC.

Quand ?

- Dépistage à envisager 6 mois après l'initiation du traitement antirétroviral (TAR).
- Pour ceux déjà sous TAR et qui n'ont jamais été dépistés auparavant : n'envisager un test IT qu'en présence de nouveaux facteurs de risque de TBC tels que définis au tableau 1.



Un contact documenté avec un malade atteint de TBC contagieuse, justifie une **recherche systématique de l'IT** (voir ci-après) **et un traitement immédiat** (quel que soit le résultat du test) sans attendre que 6 mois de TAR aient été administrés.

Avant l'initiation d'un traitement immunosuppresseur (anti-TNF α , anti-CD52, anti-CD20, corticoïdes à forte(s) dose(s)) : en cas de pathologie auto-immune, de transplantation d'organe ou de dialyse.

Contacts de malades TBC contagieux : à cibler en fonction du degré de contagiosité du cas index (expectorations avec examen direct (ED) positif ou négatif au microscope), du type de contact (fréquence, étroitesse). C'est le principe des cercles concentriques.

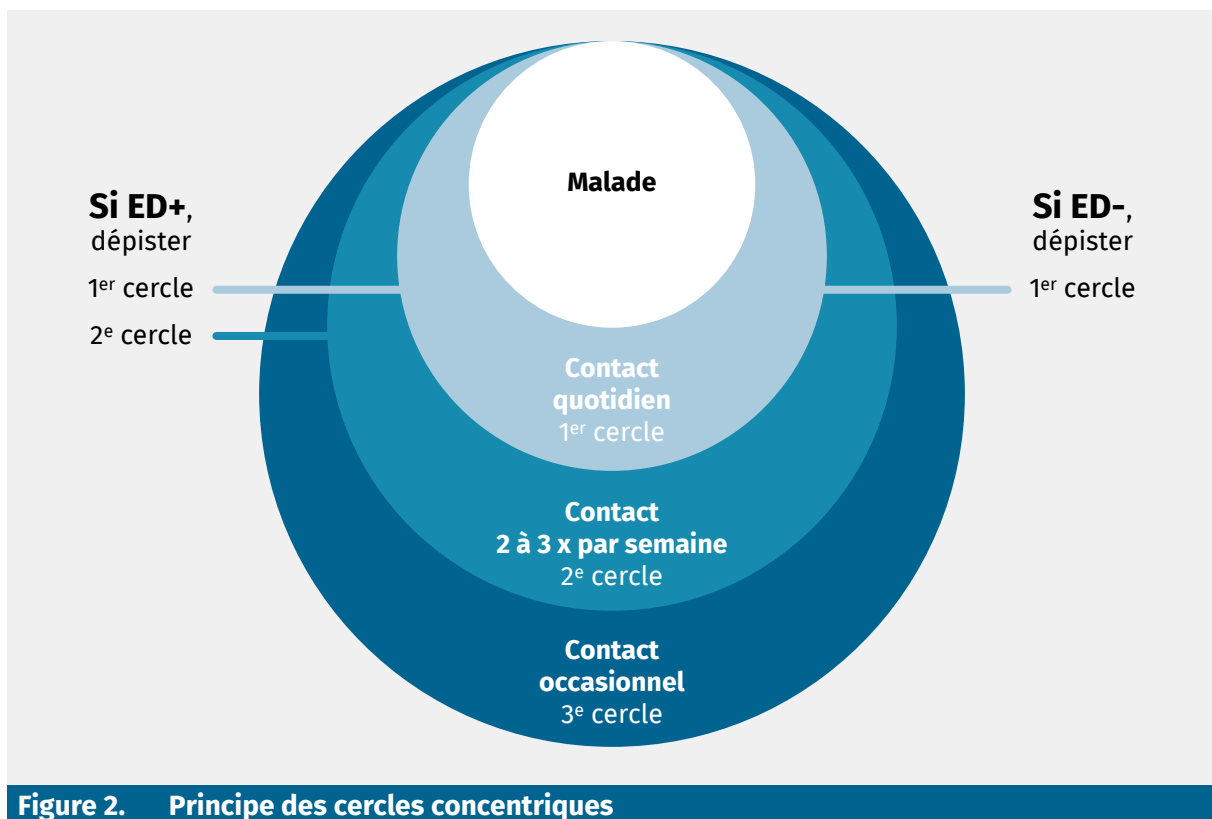


Figure 2. Principe des cercles concentriques



Une **attention particulière** doit être portée aux jeunes enfants < 5 ans et aux personnes immunodéprimées. Dans de telles situations, envisager le dépistage IT sans tenir compte du cercle auquel ces individus appartiennent.

Le dépistage de l'IT peut être envisagé dans les situations suivantes :

- **Chez les patients atteints de silicose ou présentant des lésions fibrotiques** à la radiographie du thorax, après évaluation individuelle. Pour ces derniers^[1] le risque de réactivation va dépendre de différents facteurs dont la taille des lésions et leur extension ainsi que de l'âge du patient.
- **Parmi certains groupes à risque** selon les stratégies nationales appliquées actuellement :
 - *Prisonniers* : systématiquement à l'entrée en cas d'incapacité de réaliser une radiographie du thorax ou 3 mois plus tard et une fois par an pour ceux qui restent incarcérés si leur statut IT initial est négatif.
 - *Demandeurs de protection internationale (DPI)* : systématiquement à l'entrée en Belgique lorsque la radiographie du thorax n'est pas indiquée. , c'est-à-dire chez les enfants de moins de 5 ans^[2], les femmes enceintes et les personnes en chaise roulante, quel que soit leur pays d'origine.
- **Chez les professionnels ayant un risque majoré d'être exposés à *M. tuberculosis*** (contacts avec groupes à risque, malades TBC, échantillons infectés). Ce risque doit être réévalué régulièrement en tenant compte notamment des résultats objectifs des dépistages antérieurs. Le dépistage est programmé à l'embauche pour obtenir un statut IT de départ puis de manière répétée à la fréquence de 1 à 2x/an selon l'importance du risque. Lorsqu'un contact avec un cas de TBC contagieuse survient, il est inutile de refaire un test IT complémentaire chez les non infectés si le dépistage est organisé 2x/an.
- **Chez les voyageurs ou expatriés** en fonction de la durée, du type de voyage ou de travail et de l'incidence de la TBC dans le(s) pays de destination. Les critères suivants peuvent être appliqués :
 - ≥ 1 mois dans un contexte augmentant le risque d'exposition, en particulier être en contact fréquent avec des groupes à risque tels que patients, prisonniers, sans-abri ou réfugiés ;
 - ≥ 3 mois dans une région dont l'incidence de la TBC est > 400/100.000 habitants ;
 - ≥ 6 mois dans une région dont l'incidence est entre 200 et 399/100.000 habitants ;
 - ≥ 12 mois dans une région dont l'incidence est entre 100 et 199/100.000 habitants ;

Il est indiqué de réaliser le test IT avant le départ. Si le résultat est négatif, refaire le test au moins 2 à 3 mois après le retour^[3].

Un autre groupe à considérer est celui des enfants nés en Belgique et qui voyagent régulièrement dans des pays endémiques pour raisons familiales, quelle que soit la durée de leur séjour.

1 Les lésions fibrotiques peuvent être la conséquence d'une tuberculose qui a guéri spontanément sans traitement ou après traitement incomplet. Leur potentiel de réactivation est important ce qui justifie la mise en place d'une surveillance. Il s'agit essentiellement d'un diagnostic radiologique. Les lésions de différents types peuvent évoquer d'autres pathologies. La présence d'une IT peut orienter le diagnostic vers une éventuelle origine tuberculeuse dont la forme active doit être écartée. Il s'agit plus particulièrement de lésions > 5 mm bien définies et radiologiquement denses, sous forme de nodules, images linéaires de type fibrose avec ou sans rétraction, de bronchiectasies dans les lobes supérieurs, sans évidence d'une composante alvéolaire et/ou de cavernes.

2 Les DPI entre 6 et 12 ans ne reçoivent plus de RX depuis mi-2024 mais aucun dépistage IT systématique n'est prévu actuellement.

3 Dépister des voyageurs à très faible risque avec le TCT peut résulter en un test faussement positif, amenant à des examens diagnostiques et traitements inutiles. Il est donc prudent de confirmer un TCT + par un test IGRA afin d'augmenter la spécificité.

- › **Un dépistage systématique n'est pas indiqué en cas** de diabète, de toxicomanie ou d'alcoolisme et chez les personnes dénutries, sauf si les patients rentrent dans les 2 catégories précitées.

Cas particuliers

- › **Les enfants**, surtout les plus jeunes, ont un risque majoré de TBC s'ils sont infectés (cf. tableau 2). Ils requièrent une attention particulière, lors du dépistage de l'entourage. En Belgique, plus de 50 % des TBC chez les moins de 5 ans sont diagnostiquées à cette occasion. Par ailleurs, il faut toujours s'assurer que la source de contamination a été identifiée parmi les proches si un diagnostic de TBC pulmonaire ou extra-pulmonaire est posé chez un petit enfant.
- › **Les femmes enceintes** ont un risque majoré de développer une tuberculose, et en post-partum, de développer une forme sévère. Il est donc intéressant de profiter de leur état pour diagnostiquer l'IT chez celles qui ont des facteurs de risque de TBC et qui n'ont pas accès au système de soins. En tous cas, elles doivent aussi être soumises au dépistage si elles ont été en contact avec un patient contagieux selon les mêmes règles générales qu'exposées plus haut.
- › **Les personnes âgées** (≥ 65 ans) sont considérées comme un groupe à risque plus particulièrement lorsqu'elles résident en collectivité. L'incidence de la TBC dans ce groupe tend toutefois à diminuer dans le temps à la suite d'un effet cohorte puisque de moins en moins d'individus âgés sont contaminés et vont donc réactiver une ancienne IT. Les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé (2014) ne préconisent pas de dépister systématiquement l'IT chez les résidents de Maisons de Repos / Maisons de Repos et de Soins mais recommandent d'exclure une tuberculose à l'entrée dans l'institution. La recherche d'une IT est toutefois possible dans le cadre de contacts avec un cas index contagieux mais la pertinence de ce type de dépistage doit être évaluée en tenant compte notamment du bien-fondé d'un traitement préventif dont les effets secondaires sont majorés chez les plus âgés.

3.3 LES TESTS DE DIAGNOSTIC DE L'IT

3.3.1 Quels sont les tests de diagnostic de l'IT ?

Les tests IT ne détectent pas directement les BK mais mettent indirectement en évidence une réponse immunitaire retardée de type cellulaire aux antigènes de *M. tuberculosis*. Il existe 2 tests d'immunodiagnostic : le TCT (Test Cutané Tuberculinique) et les IGRAs (Interferon Gamma Release Assays).

3.3.1.1 Test cutané tuberculinique (intradermo-réaction ou test de Mantoux)

Il s'agit d'un test in vivo qui consiste à injecter de la tuberculine, un lyophilisat de protéines issues de BK dont les antigènes (AG) sont communs au BCG et aux mycobactéries non tuberculeuses (MNT). L'injection des AG provoque localement une réaction immunitaire retardée de type cellulaire (figure 4) qui n'apparaît que 48 h à 72h plus tard, c'est pourquoi deux visites sont nécessaires : une pour l'injection et l'autre pour la lecture. Après le contact infectant, il faut entre 2-12 semaines (médiane 6-8 semaines) pour que l'hypersensibilité à la tuberculine se développe ; c'est ce qu'on appelle la période ante-allergique (PAA) durant laquelle un TCT peut s'avérer faussement négatif. Les principaux éléments techniques liés au matériel à utiliser, à la réalisation du test et à sa lecture sont décrits en détails dans l'annexe 1.

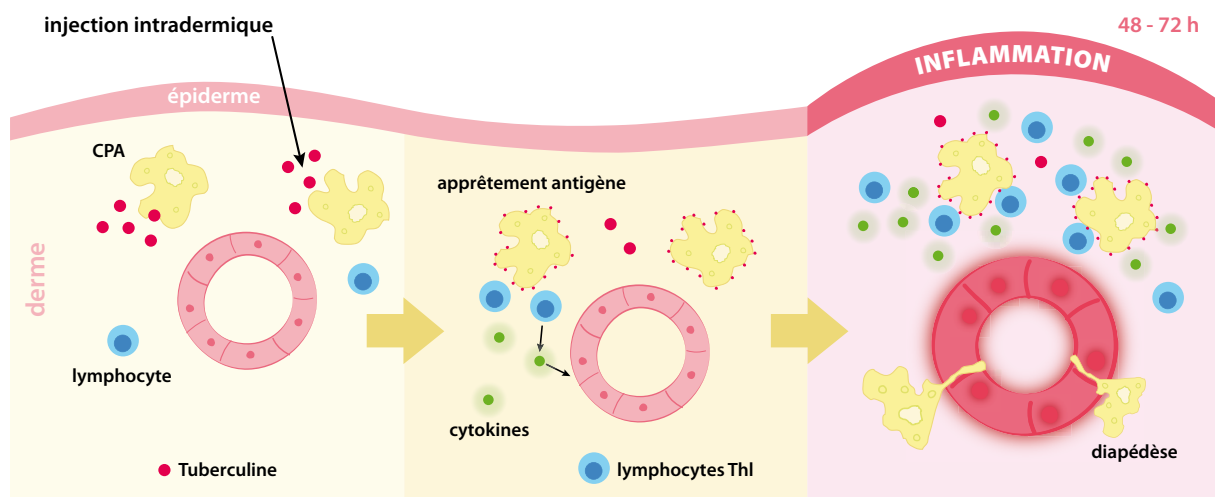


Figure 3. Réaction immunitaire après injection de tuberculine

Les Ag injectés localement sont dégradés localement par des APC (ou CPA) = cellules présentatrices d'Ag qui, après apprêtement (processus par lequel les macrophages transforment les Ag injectés pour qu'ils soient reconnaissables par les lymphocytes), présentent ces Ag aux lymphocytes Thelper pour qu'ils produisent des cytokines afin de stimuler la réponse immunitaire (cellulaire retardée), se traduisant par une réaction inflammatoire locale.

Ce test est en principe sans danger.

- Un réflexe vagal est observé dans un pourcentage non négligeable de cas. Il est donc recommandé que le test soit effectué sur une personne en position assise et qu'une prise en charge puisse être organisée sans délai.
- Les effets secondaires sont peu fréquents ; ils sont le plus souvent locaux et limités à une réaction plus ou moins importante au niveau du lieu d'injection : érythème avec ou sans prurit, vésicules, nécrose. Il peut s'avérer nécessaire de protéger la zone par un pansement sec sans ajout de crème.
- Dans de très rares cas, des réactions générales de type allergique peuvent survenir rapidement après l'injection de la tuberculine ce qui nécessite une prise en charge médicale urgente.

Il n'y a pas de contre-indications formelle à la réalisation du TCT y compris chez les personnes allergiques.

- Le TCT peut être administré chez la femme enceinte sans danger pour le fœtus. La grossesse n'a aucune répercussion sur la réaction tuberculinique et l'interprétation du test.
- Un TCT peut être réalisé chez une personne vaccinée par le BCG bien que celui-ci puisse influencer l'interprétation du test dans certains cas. Pour rappel, le BCG n'empêche pas l'infection par *M. tuberculosis* mais limite le risque de TBC grave chez le jeune enfant.
- En cas de vaccination par un virus vivant atténué, il est recommandé de réaliser le TCT avant celle-ci, voire simultanément ou au moins 6 semaines plus tard. De même, en présence de fièvre ou d'un état grippal, il est pertinent de postposer l'administration du test.
- Il n'est pas indiqué de refaire un TCT dont le résultat positif est avéré ; par contre, si les informations sur le test antérieur ne sont pas claires il vaut mieux le contrôler sauf si la réaction précédente était localement importante voire généralisée. Le simple réflexe vagal n'entre pas en ligne de compte dans la décision de refaire ou non un TCT.

Le TCT est une prestation technique de l'art infirmier de type B2 (avec prescription médicale). Il s'effectue sous la responsabilité d'un médecin dans le cadre d'un plan de soins ou d'une procédure. Toutefois, le médecin ne doit pas obligatoirement être présent lors de la réalisation de l'acte^[4].

4 18 JUIN 1990 (dernière modification en mai 2019) - Arrêté royal portant fixation de la liste des prestations techniques de l'art infirmier et de la liste des actes pouvant être confiés par un médecin à des praticiens de l'art infirmier, ainsi que les modalités d'exécution relatives à ces prestations et à ces actes et les conditions de qualification auxquelles les praticiens de l'art infirmier doivent répondre.

3.3.1.2 IGRAs (Interferon Gamma Release Assays)

Il s'agit de tests sanguins qui évaluent in vitro la réponse des lymphocytes (CD4+ et CD8+) après stimulation par des AG spécifiques du bacille tuberculeux (ESAT-6 et CFP-10). Ces derniers ne sont pas communs avec le BCG, ni avec la plupart des MNT. A l'heure actuelle, deux tests sont disponibles en Belgique : le QuantiFERON®-TB Gold-Plus (QFT®-Plus) et le T-SPOT®.TB.

Ces tests sont réalisés sur du sang prélevé dans des tubes et ne nécessitent qu'une seule visite. Le QFT®-Plus est un test de type ELISA ; la quantité d'interferon- γ libérée par les CD4+ et CD8+ est mesurée dans le plasma ; le résultat est exprimé en UI/ml. Le T-SPOT®.TB utilise une méthode d'immunofluorescence pour identifier les lymphocytes (CD4+ et CD8+) qui ont produit de l'interferon- γ après stimulation par les AG spécifiques. Le résultat est exprimé en nombre de «spots». Les 2 tests utilisent des contrôles positif et négatif. Bien que standardisée, la technique peut poser certains problèmes de reproductibilité. Pour plus d'informations, se référer à l'annexe 2.

Il n'y a pas d'effets secondaires spécifiques liés aux IGRAs à part ceux inhérents à la réalisation de tout test sanguin.

Il n'y a pas de contre-indications à proprement parlé mais plutôt des limitations lors de la réalisation des tests IGRA :

- Faire une prise de sang peut être problématique chez les petits enfants.
- Les laboratoires ne sont pas tous équipés d'une des 2 techniques IGRA et le transport dans les temps impartis peut poser problème.
- En cas de vaccination avec un virus vivant atténué, il est conseillé de postposer le test IGRA 6 semaines plus tard (ou de le réaliser en même temps).
- Lors d'un dépistage «2-step», l'IGRA doit être réalisé moins de 72 heures après le TCT ou plus de 3 mois après celui-ci pour éviter un effet booster (cf. 3.3.3.2).
- Enfin, le coût de l'IGRA est plus élevé et peut s'avérer prohibitif pour le patient d'autant que, de manière générale, les tests de dépistage de l'IT ne sont actuellement pas remboursés par la sécurité sociale.

3.3.2 Quels tests choisir ?

Fiches 2A et 2B

Si les tests IGRA sont assez récents sur le marché et présentent encore certaines zones d'ombre, le TCT est connu depuis plus de cent ans et ses limites sont mieux cernées. Ils ont chacun leurs avantages et désavantages résumés dans le tableau 4 ci-après.

Tableau 4. Avantages et désavantages du TCT et des tests IGRA (9) (10)

Caractéristiques	TCT	IGRA
Nombre de visites	2	1
Délai de lecture des résultats	48-120 h	24 h
Personnel correctement formé	oui	oui
Echantillon sanguin nécessaire	non	oui
Injection intradermique nécessaire	oui	non
Equipement de laboratoire requis	non	oui
Cross-réactivité avec le BCG	oui	non
Cross-réactivité avec les MNT	oui	peu probable
Conversions / réversions	oui	oui
Diagnostic différentiel entre infection et maladie	non	non
Effets secondaires	rare	non
Risque d'effet booster si on répète le test	oui	non
Utilisation de contrôles positif/négatif	non	oui
Facteurs influençant l'interprétation	Variations entre lecteurs, effet booster, utilisation de différents seuils de positivité en fonction du type de populations	Absence de consensus sur le seuil optimal de positivité
Coût du matériel	faible	élevé
Sensibilité chez les adultes immunocompétents	70-80 %	75-90 %
Sensibilité chez les enfants	84 %	84 % globalement 83 % QFT assay 84 % T-SPOT
Spécificité chez les adultes	98 % en l'absence de vaccination BCG 90-98 % si vacciné dans l'enfance 60-80 % si vacciné après l'âge de 1 an	93-98 %
Spécificité chez les enfants	88 % globalement (TCT + à 10 mm) 93 % chez les non vaccinés par BCG 49 % chez les vaccinés par BCG	92 % globalement 91 % QFT assay 94 % T-SPOT

Selon les dernières recommandations de l'OMS, le TCT et l'IGRA peuvent être utilisés indifféremment pour diagnostiquer l'IT dans les populations ayant un risque majoré d'exposition à *M. tuberculosis* ou de progression vers une TBC.

En Belgique, le comité d'experts de BELTA a pris position en tenant compte de différentes situations; ses conclusions sont résumées dans le tableau 5, ci-dessous.

Tableau 5. Récapitulatif : choix TCT et/ou test IGRA dans différentes situations			
Situation	TCT	IGRA	TCT et IGRA
Dépistage des contacts	Oui	Oui	
Enfants < 5 ans	Oui, de préférence	Non, surtout si < 2 ans	2-step : ↑ sensibilité ou spécificité (Fiche 2B)
Enfants ≥ 5 ans	Oui	Oui	2-step : ↑ sensibilité ou spécificité (Fiche 2B)
Femmes enceintes	Oui	Oui	
Personnes ≥ 65 ans	Oui	Non	
PVVIH	(Oui)*	(Oui)*	2-step : ↑ sensibilité → Si TCT – faire IGRA ou 2 tests simultanés
Immunodépression autre	(Oui)*	(Oui)*	2-step : ↑ sensibilité → Si TCT – faire IGRA ou 2 tests simultanés
Dépistage dans un groupe à risque	Oui	Oui (sauf si tests en série)	
Tests en série si exposition continue aux BK	Oui	Pas recommandé	
BCG	Oui - <i>adultes</i> : nuancer résultat si BCG administré après l'âge d'un an, répété ou récent (< 12 mois) - <i>enfants</i> : ne pas tenir compte du BCG	Oui, de préférence sauf si enfants < 5 ans	2-step : ↑ spécificité → Si TCT + faire IGRA
Lésions fibrotiques/silicose	Oui	Oui	
Voyageurs/expatriés	Oui	Oui	2-step : ↑ spécificité → Si TCT + faire IGRA
* faible sensibilité du test			

L'IGRA seul n'est pas recommandé dans 2 situations, à savoir :

- dans le cadre de tests en série vu la difficulté d'interprétation due aux conversions/réversions fréquentes^[5],
- chez les enfants de moins de 5 ans chez qui son efficacité n'a pas encore été clairement démontrée surtout chez les plus jeunes < 2 ans.

Par contre, il peut être intéressant, en cas de BCG vu sa plus grande spécificité.

5 Dans le cadre du dépistage périodique organisé chez les travailleurs, les personnes infectées (TCT et/ou IGRA +) toujours exposées ne doivent pas être soumises à une RX annuelle sauf si un virage a été mis en évidence. Dans ce cas, une RX est indiquée immédiatement et ensuite chaque année pendant une période de maximum 2 ans.

De manière générale, si l'on veut augmenter la spécificité pour optimiser le diagnostic de l'IT, il est recommandé de réaliser un IGRA en cas de TCT positif. Par contre, pour augmenter la sensibilité, il faut faire un IGRA en cas de TCT négatif. Pour éviter un résultat IGRA faussement positif, ce test ne peut être réalisé que maximum 72h après le TCT ou au moins 3 mois plus tard. Pour des raisons pratiques, on peut envisager de faire les 2 tests simultanément.

Dans le cas particulier de l'enfant, la sensibilité doit être optimale chez ceux qui ont un risque important d'infection et/ou de progression vers la TBC. Le recours à l'approche 2-step peut être justifié dans certaines conditions, à définir individuellement, comme le montre l'algorithme repris dans la **Fiche 2B**.

3.3.3 Comment interpréter les résultats du TCT et des IGRAs ?

Fiches 3A 3B et 3C

3.3.3.1 Interprétation du TCT

1. SEUILS DE POSITIVITÉ

La particularité du TCT est que l'on peut fixer différents seuils de positivité selon que l'on veuille augmenter sa sensibilité (seuil plus bas, notamment en présence d'immunodéficience) ou augmenter sa spécificité (seuil plus haut) en fonction du contexte du dépistage, de l'âge et de l'état immunitaire de l'individu.

Table 6a. Critères généraux d'interprétation du TCT chez les adultes

Diamètre de l'induration	Interprétation	
< 5 mm	Négatif	
≥ 5 mm	Positif	<ul style="list-style-type: none"> • Infection par le VIH (indépendamment du nombre de CD4+ et d'un traitement antirétroviral éventuel) • Immunodépression sévère en raison d'un traitement immunosuppresseur (dont l'anti-TNF α), d'une transplantation d'organe, d'un stade terminal d'insuffisance rénale avec ou sans dialyse
5-9 mm	Douteux	<ul style="list-style-type: none"> • Contact récent avec un cas de TBC contagieuse • Âge ≥ 65 ans
≥ 10 mm	Positif	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition directe à un patient tuberculeux contagieux ou à du matériel infecté • Risque élevé de développer une TBC maladie (tableau 1) • Risque majoré d'exposition aux BK
10-14 mm	Douteux	<ul style="list-style-type: none"> • En l'absence de facteur de risque • Vaccination BCG au cours des 12 derniers mois • Vaccination répétée par le BCG • Vaccination BCG après l'âge de 1 an
≥ 15 mm	Positif	

S'il n'est pas nécessaire d'être très sensible, la limite de 10 mm est en principe utilisée si la population a un risque majoré d'exposition aux BK (contacts récents, groupes à risque) ou de progression vers la TBC (présence de facteurs de risque). Il existe toutefois des zones pour lesquelles il est plus difficile de se positionner clairement ; on parle alors de résultats douteux qui nécessitent un complément d'information pour être interprétés valablement.

L'interprétation chez les enfants (≤ 15 ans) est différente de celle des adultes comme le montrent le tableau suivant ^[6] :

Tableau 6b. Critères généraux d'interprétation du TCT chez les enfants (≤ 15 ans)		
Diamètre de l'induration	Interprétation	
< 5 mm	Négatif	
≥ 5 mm	Positif	<ul style="list-style-type: none"> • Contact récent avec un cas de TBC contagieuse • Immunodépression, y compris VIH • Traitements immunosuppresseurs tels qu'anti-TNF α ou fortes doses de corticostéroïdes
≥ 10 mm	Positif	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun des risques précités chez enfant < 5 ans • Risque élevé de développer une TBC maladie (affections telles que maladie de Hodgkin, lymphome, diabète mellitus, insuffisance rénale chronique ou malnutrition) • Risque élevé d'exposition aux BK : <ul style="list-style-type: none"> – être né ou avoir des parents nés dans une région à forte incidence (> 100/100,000 habitants) – voyager dans une région à forte incidence
≥ 15 mm	Positif	

2. FAUX POSITIFS

- Le **BCG** est l'une des causes de TCT faussement positif en raison de la présence dans la tuberculine d'AG communs à ceux du vaccin. Son influence, toutefois, dépend du moment où il a été administré. S'il a été réalisé avant l'âge d'un an, la réaction au TCT (qui n'est pas présente systématiquement après la vaccination) disparaît progressivement et 10 ans après, seulement 1 % des individus auraient encore un test positif (≥ 10 mm) alors que si le BCG a été effectué après l'âge d'un an ce pourcentage serait encore de 21 %. La répétition du BCG peut aussi fausser le résultat du TCT.

6 De manière à standardiser les limites de positivité avec les recommandations internationales, le comité d'experts a décidé de remplacer le seuil de 18 mm utilisé préalablement par celui de 15 mm (tableaux 6 a et b). D'autres ajustements ont été opérés par rapport aux recommandations antérieures ; ils concernent plus spécifiquement les enfants chez qui il est recommandé d'être particulièrement sensible en cas de contact récent avec une TBC contagieuse (seuil de 5 mm) ; cette option a pour conséquence la disparition de la catégorie « douteux » ; un tableau spécifique (6b) leur est dédié.



CONCRÈTEMENT, quel est l'impact du BCG sur l'interprétation du TCT ?

Chez l'adulte (cf. tableau 6a) :

- BCG effectué avant l'âge d'un an → ne pas en tenir compte
- BCG réalisé après l'âge d'un an ou répété ou administré au cours des 12 mois précédents → en tenir compte dans l'interprétation du TCT.

Toutefois, si la probabilité d'infection est élevée ^[7] et que le risque de développer une TBC est important, il faut être plus sensible et donc privilégier l'interprétation du test en faisant abstraction du BCG.

Chez l'enfant (cf. tableau 6b)

Selon les recommandations internationales, dans les pays à basse incidence où les enfants sont majoritairement non vaccinés, l'interprétation du TCT devrait être identique qu'ils aient été vaccinés ou non.

Cette position a été adoptée en Belgique où il est recommandé d'être plus sensible chez les enfants lors de l'interprétation du test et donc de ne pas tenir compte du BCG (11).

Pour toute information sur les **modalités d'administration du BCG** dans les différents pays : se référer à l'atlas mondial édité par l'Université Mac Gill au Canada : www.bcgatlas.org

- Les **MNT** sont également une cause de TCT faussement positif puisque qu'elles ont des AG communs avec la tuberculine. Leur impact sur l'interprétation du TCT est toutefois relativement limité même dans les populations où leur prévalence est élevée. Les réactions dues aux MNT ne sont donc à considérer que si la probabilité d'une réelle infection est très faible.
- Les **erreurs liées à la technique** comme le fait d'utiliser une dose supérieure à celle recommandée (plus de 0,1 ml) ou de confier la lecture à une personne inexpérimentée peuvent entraîner un résultat faussement positif. Celui-ci peut résulter également d'une erreur d'encodage.

7 La probabilité qu'une réaction au TCT résulte d'une réelle infection (et non du BCG) est élevée si au moins 1 des critères suivants est présent :

- augmentation de la taille de l'induration ;
- durée importante entre le BCG et le TCT ;
- contact avec un cas contagieux ;
- appartenance à un groupe à haut risque de TBC ;
- originaire d'un pays à haute prévalence (PHP).

3. FAUX NÉGATIFS

Les causes de TCT faussement négatif sont reprises dans le tableau 7 ci-après. En premier lieu, il faut toujours penser à une mauvaise administration du test (réalisation en sous-cutané plutôt qu'en intradermique) ou à d'autres problèmes liés à la technique. La lecture doit toujours être confiée à un professionnel expérimenté.

Tableau 7. Causes de TCT faussement négatifs	
Problèmes techniques (rectifiables)	
Tuberculine et matériel	<ul style="list-style-type: none"> • Stockage inapproprié (cf. annexe 1) • Contamination, dilution inappropriée ou dénaturation chimique
Administration	<ul style="list-style-type: none"> • Injection d'une dose de tuberculine trop faible ou trop profonde (doit être intradermique) • TCT réalisé dans les 2 à 12 semaines qui suivent l'exposition à un cas de TBC contagieuse (phase ante-allergique)
Lecture	<ul style="list-style-type: none"> • Lecteur inexpérimenté ou biaisé • Erreur d'encodage
Problèmes médicaux	
Infections	<ul style="list-style-type: none"> • TBC maladie (surtout si forme sévère telle qu'une méningite ou une maladie disséminée chez l'enfant) • Autre infection bactérienne (fièvre typhoïde, brucellose, typhus, lèpre, coqueluche) • Infection par le VIH (surtout si $CD4^+ < 200$ cellules /mm³) • Autre infection virale récente ou concomitante (grippe, rougeole, oreillons, varicelle)
Vaccination récente par un virus vivant atténué*	<ul style="list-style-type: none"> • Rougeole, rubéole, oreillons, polio, varicelle, fièvre jaune
Médicaments immunosuppresseurs	<ul style="list-style-type: none"> • Corticostéroïdes à dose élevée, anti-TNF α, anti-CD52, anti-CD20 et autres traitements similaires
Maladies métaboliques	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète incontrôlé, insuffisance rénale chronique, malnutrition sévère, stress (chirurgie, brûlures)
Maladies des organes lymphoïdes	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome, leucémie lymphoïde chronique, sarcoïdose
Âge	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants < 6 mois ; personnes âgées (≥ 65 ans)
* Après vaccination attendre au moins 6 semaines avant de réaliser un TCT (12).	

4. CONVERSION / RÉVERSION

Le fait qu'un test négatif devienne positif (selon les critères de positivité définis dans les tableaux 6 a,b) endéans les 2 ans est assimilé à une conversion ou virage si la différence d'induration est ≥ 10 mm (la même dose de tuberculine ayant été utilisée). Un virage signe une infection récente et est un indicateur de risque majoré de progression vers une TBC.

A l'inverse, un test positif qui devient négatif est assimilé à une réversion. Toute réaction du TCT peut s'estomper progressivement au fil du temps mais si initialement, il s'agissait d'un faux positif, cette diminution peut être plus rapide. Le phénomène de réversion pourrait être mis en relation avec des variations de l'immunité (âge, maladie, traitement) mais son origine n'est pas toujours connue notamment lors des tests en série. Il faut toujours exclure un éventuel faux négatif.

5. EFFET BOOSTER

Il s'agit du passage d'un test négatif à un test positif avec une augmentation de l'induration d'au moins 6 mm. L'effet booster résulte d'une stimulation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire qui était affaiblie (test faussement négatif au départ) chez un sujet infecté par le BK, par une MNT ou vacciné par le BCG dans le passé. La probabilité de rencontrer un effet booster augmente avec l'âge du patient. L'effet booster est plus fréquent si le deuxième TCT est réalisé 1 à 5 semaines après le premier test mais l'est beaucoup moins si l'intervalle entre les 2 tests est < 48 heures ou > 60 jours.

Il est important de faire la différence avec un virage ; en principe, plus l'induration est grande et plus l'augmentation de celle-ci est importante, plus la probabilité qu'il s'agisse d'un virage est élevée. Le contexte doit également être pris en compte ; le boosting est plus fréquent dans les situations où il n'y a pas d'exposition directe récente aux BK. Afin d'éviter d'interpréter le phénomène de boosting comme un virage chez la personne âgée ou lors de tests en série, il est recommandé de répéter le TCT 2 à 5 semaines après le premier et de tenir compte du résultat de ce deuxième test.

Il ne faut pas confondre l'effet booster avec de simples variations inhérentes à la lecture du test (≤ 3 mm).



Pratiquement : **s'il y a un doute sur la présence effective d'une IT** : se référer à l'algorithme élaboré par l'université de Mac Gill pour calculer la probabilité de celle-ci (<http://www.tstin3d.com/fr/calc.html>)

3.3.3.2 Interprétation du test IGRA

La technique étant totalement automatisée pour les 2 tests, le laboratoire peut détecter si le résultat obtenu dans les tubes contrôles permet une interprétation adéquate de l'IGRA. Si ce n'est pas le cas, le protocole envoyé au médecin mentionne que le résultat est «indéterminé» ou «invalidé» et avertit qu'il faut recommencer le test.

1) SEUILS DE POSITIVITÉ

Après validation des contrôles par le laboratoire, le résultat donné dans le protocole représente la quantité d'interféron- γ produite en UI/ml pour le QFT®-Plus ou le nombre de spots émis lors du T-SPOT®.TB.

Les firmes ont fixé un seuil de positivité (0,35 UI/ml pour le QFT®-Plus et 8 spots pour le T-SPOT®.TB) mais il s'avère que les résultats qui frôlent cette valeur sont plus souvent sujet à des fluctuations dans le temps et doivent être considérés comme «borderline». Contrairement à l'argument souvent évoqué pour justifier la facilité d'interprétation des IGRAs, il n'y a pas, en réalité, de résultat de type binaire, c'est à dire positif ou négatif. Les tableaux 8 et 9 ci-dessous mentionnent les différents seuils dont il faut tenir compte pour l'interprétation des 2 tests IGRA.

Si le résultat est compris dans la zone borderline, le test doit être recommencé.

Tableau 8. Interprétation du test QFT®-Plus					
	Valeur observée dans les tubes TB1 ou TB2				
	< 0,2	0,2 – 0,35	0,35	0,35 – 0,7	> 0,7
Interprétation	Négatif	Borderline négatif	Cut-off	Borderline positif	Positif

Tableau 9. Interprétation du test T-SPOT®.TB			
Panel A minus Nil	Panel B minus Nil		Interprétation
L'un ou les deux ont ≥ 8 spots		→	Positif
Le score le plus élevé dans l'un ou l'autre est 5, 6 ou 7 spots		→	Borderline
Les deux ont ≤ 4 spots		→	Négatif

2) FAUX POSITIFS

Contrairement au TCT, le BCG n'interfère pas avec les tests IGRA puisqu'il n'y a pas d'AG communs.

Seules 4 MNT, pourraient être à l'origine de faux positifs ; il s'agit de *Mycobacterium marinum*, *kansasii*, *szulgai* et *flavescens*.

Par ailleurs, des phénomènes immunologiques ou techniques (conditions non optimales lors du transport des tubes ou lors de la réalisation des tests IGRA) pourraient aussi donner un résultat erroné.

3) FAUX NÉGATIFS

Des causes techniques (y compris lors du transport des tubes) peuvent affecter la reproductibilité des tests IGRA et être à l'origine de faux négatifs.

Il en est de même si les tests sont réalisés pendant la phase ante-allergique.

La sensibilité des tests IGRA peut être affectée en cas d'anergie présente lors d'une tuberculose maladie ou d'une immunodépression. Un nombre bas de CD4+ est clairement associé avec des résultats ambigus.

Bien que les données soient limitées à ce sujet, les vaccins contenant des virus vivants atténués pourraient interférer. C'est pourquoi il est conseillé d'attendre au moins 6 semaines après la vaccination pour réaliser un test IGRA.

4) CONVERSION / RÉVERSION

Comme pour le TCT, la conversion est le passage d'un test négatif à positif, la réversion étant le phénomène inverse.

Bien que le temps de conversion juste après exposition ne soit pas clairement défini, on considère en général, que la phase ante-allergique est de durée équivalente à celle du TCT.

Au cours de dépistages en série, la fréquence des variations des résultats (conversions/réversions) est plus élevée pour les tests IGRA que pour le TCT, surtout en présence de résultats discordants (TCT positif et IGRA négatif) ou lorsque les résultats sont situés dans la zone limite au-dessus du seuil.



En raison de la variabilité des résultats en cas d'IGRAs réalisés de façon répétitive, cette technique n'est pas recommandée pour les tests en série.

5) EFFET BOOSTER

La répétition des tests IGRA n'entraîne pas de phénomène de booster.

Une amplification du résultat du test IGRA peut toutefois se produire lorsqu'il est effectué plus de 72 heures jusqu'à 3 mois après un TCT (13). C'est pourquoi en cas de 2-step, il est recommandé d'envisager dès le départ de faire les 2 tests simultanément ou de réaliser l'IGRA au maximum dans les 72 h qui suivent le TCT (idéalement au moment de la lecture) ou, à défaut, de le postposer après 3 mois [8].

8 Dans les situations où l'IGRA a été réalisé entre 72 h et 3 mois, un résultat positif peut s'avérer faussement positif ; il faut donc répéter l'IGRA 3 mois après le TCT. Par contre, si le résultat est négatif on peut considérer qu'il s'agit d'un vrai négatif.

4. MISE AU POINT À RÉALISER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT DE L'IT

Fiches 4A et 4B

En cas de positivité d'un des deux tests, une mise au point s'avère nécessaire pour vérifier qu'il s'agit bien d'une IT et non d'une TBC maladie et ainsi, se positionner sur un traitement préventif éventuel. Ce qui suit est valable qu'il s'agisse d'un TCT ou d'un test IGRA.

4.1 RÉSULTAT POSITIF

Exclure la présence d'une TBC maladie via :

- l'anamnèse (absence de symptômes suggestifs)
- l'examen clinique (pour éliminer notamment une TBC extra-pulmonaire de type ganglionnaire)
- la réalisation systématique d'une RX thorax (pour éliminer la forme pulmonaire de la TBC qui est la plus fréquente et celle qui est contagieuse).

Si ces éléments ne sont pas contributifs, le diagnostic d'IT est posé et un traitement préventif peut être envisagé (cf. 5.2.).

4.2 RÉSULTAT NÉGATIF

En principe, ce résultat exclut une IT et marque la fin des investigations de suivi.

Dans le cas particulier du **dépistage des contacts**, un faux négatif est possible si le test est effectué au cours de la phase ante-allergique.

Dans cette situation, il faut répéter le test 8 à 12 semaines^[9] après le dernier contact potentiellement infectant :

- si ce deuxième test est négatif, stopper le suivi sauf chez les enfants immunodéprimés.
- s'il est positif (virage) appliquer le même suivi que celui évoqué plus haut pour les positifs.

Pendant cette période, une «window prophylaxie» est à envisager chez les enfants de moins de 5 ans (cf. 5.2.1.2.1).

9 Si PVIH, le test ne doit pas être répété et le traitement instauré doit être continué pour la durée prédéfinie (cf. 5.3). Par ailleurs, chez les enfants de moins de 6 mois, le test est à répéter quand ils ont 6 mois d'âge.

4.3 RÉSULTAT DOUTEUX/BORDERLINE (OU INDÉTERMINÉ/INVALIDE)

Dans certains cas, le résultat du test ne permet pas de tirer de conclusions claires quant à la probabilité qu'il s'agisse d'une IT. Afin d'aider le professionnel de santé à prendre une décision quant à l'instauration d'un traitement, d'autres tests doivent être programmés

En ce qui concerne le TCT, 2 attitudes sont possibles :

- Faire un IGRA dans les 72 h qui suivent le TCT douteux (idéalement au moment de la lecture) ou 3 mois plus tard.
- Recommencer le TCT 2 mois plus tard :
 - si positif : se référer au suivi des positifs
 - si négatif : stop
 - si toujours douteux tenir compte de la variation de l'induration entre les 2 tests :
 - ≤ 3 mm : considérer que ce résultat est lié à la technique
 - 4-9 mm : exclure une TBC active et référer à un spécialiste.

En ce qui concerne l'IGRA : recommencer le test si le résultat se situe dans la zone borderline. Si le résultat du deuxième test est positif ou négatif appliquer le même suivi que pour le TCT. S'il est toujours borderline, exclure une TBC maladie et référer à un spécialiste.

Si les contrôles ne sont pas valides (résultat indéterminé/invalidé), le test IGRA doit être recommencé. Si la valeur du contrôle positif est trop basse, il est recommandé de contrôler la charge lymphocytaire afin d'exclure une vraie anergie.

4.4 RÉSULTATS DISCORDANTS TCT ET IGRA

Le TCT et l'IGRA peuvent être réalisés l'un à la suite de l'autre (2-step) voire en même temps. Il s'avère que dans une certaine proportion de cas, les résultats peuvent être discordants. Face à cette situation, la question est de savoir quel résultat prendre en compte pour déterminer si l'IT est probable et s'il faut envisager un traitement préventif. Il faut rappeler que les 2 tests mesurent des réactions immunitaires liées à des états différents du bacille tuberculeux et donc qu'une discordance est tout à fait possible.

L'histoire médicale est importante pour guider l'interprétation des résultats et exclure d'éventuels faux positifs ou négatifs.

Le risque de progression vers la TBC est déterminant pour choisir quel suivi effectuer. **Si ce risque est élevé** (cf. tableau 1), il convient d'être particulièrement sensible. Cela veut donc dire qu'il faut prendre en compte la positivité de l'un ou l'autre test. En termes de suivi, la procédure décrite en cas de résultat positif est d'application. À l'inverse **si le risque est faible**, le résultat négatif de l'IGRA sera pris en compte bien que le TCT soit positif. Le contexte est donc extrêmement important pour gérer ce type de situation. Le tableau 10 donne une idée des différents cas de figure

y compris en présence de résultats douteux. La répétition des tests est à envisager dans certaines situations.

Tableau 10. Interprétation lorsque les résultats du TCT et de l'IGRA sont tous les deux disponibles (14)

	Risque de développer une TBC active une fois infecté par <i>M. tuberculosis</i>						
	Élevé			Faible			
	IGRA positif	IGRA négatif	IGRA borderline	IGRA positif	IGRA négatif		IGRA borderline
					Adultes	Enfants	
TCT positif	Probabilité élevée d'IT*			Probabilité élevée d'IT*	TT de l'IT pas nécessaire	Considérer MNT. Avis d'un spécialiste	Répéter IGRA ou baser interprétation sur résultat TCT
TCT douteux	Probabilité élevée d'IT*	Répéter TCT	Probabilité élevée d'IT*	Probabilité élevée d'IT*	TT de l'IT pas nécessaire		Répéter IGRA
TCT négatif	Probabilité élevée d'IT*	Le TT de l'IT n'est pas nécessaire sauf chez les contacts immunodéprimés	Répéter IGRA ou baser interprétation sur résultat TCT	Consulter un spécialiste avant d'envisager un TT de l'IT	TT de l'IT pas nécessaire		

* Envisager le traitement (TT) de l'IT

5. TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE

5.1 GÉNÉRALITÉS

L'objectif du traitement préventif est de limiter la progression de l'infection tuberculeuse vers la tuberculose maladie.

L'efficacité des traitements disponibles est estimée entre 60 et 90 %. Elle n'est donc pas de 100 % ce qui explique que des individus ayant suivi correctement la thérapie peuvent développer ultérieurement une TBC d'autant que la protection conférée est limitée dans le temps.

Le principe «Intention to screen is intention to treat» recommandé par l'OMS, implique de ne réaliser le dépistage que lorsqu'il y a intention de traiter en cas de résultat positif ; l'importance de bien cibler les individus soumis à un test d'immunodiagnostic a déjà été soulignée. Cependant, comme pour tout traitement, il faut tenir compte de la balance entre les risques (notamment les effets secondaires qui augmentent avec l'âge) et les bénéfices de celui-ci. La compliance au traitement est aussi un challenge important car le traitement préventif s'adresse à des individus qui ne sont pas malades et n'ont aucun symptôme.

Le risque de développer une résistance lors d'un traitement préventif est très limité vu la faible charge en BK au stade de l'IT. Ce risque est toutefois majoré quand un patient atteint de TBC maladie méconnue est traité par mono- ou bithérapie.

5.2 CONCRÈTEMENT, QUI TRAITER ?

Le traitement préventif est recommandé dans les situations décrites ci-après.

5.2.1 En présence d'un test positif

5.2.1.1 En général

Après exclusion de la maladie, un traitement peut être envisagé, en principe, chez tous les positifs mais est recommandé prioritairement chez les personnes qui ont un risque majoré de développer une TBC ; il s'agit plus précisément des situations suivantes :

- Infection récente (virage)
- Contacts récents avec une TBC contagieuse (virage ou non)
- Jeunes enfants
- Présence de facteurs à haut risque de TBC comme l'immunodépression (Tableau 1).

5.2.1.2 Approches spécifiques

1) ENFANTS < 5 ANS

Il est recommandé de les traiter systématiquement car on peut considérer qu'ils ont été infectés récemment et ont par conséquent un risque majoré de progresser vers une TBC maladie.

2) FEMMES ENCEINTES, ALLAITANTES ET POST-PARTUM

La grossesse augmente le risque de progression vers la tuberculose. Il n'y a pas de contre-indication au traitement car les médicaments de première ligne utilisés ne représentent aucun danger pour le fœtus ou l'enfant (1). Il faut toutefois monitorer les enzymes hépatiques car l'hépatotoxicité du traitement préventif est plus élevée au cours de la grossesse et au début du post-partum. Une fois le diagnostic de tuberculose maladie exclu, le traitement doit être initié immédiatement après le diagnostic de l'IT, en particulier si la femme est infectée par le VIH ou a eu un contact récent.

L'allaitement n'est pas contre-indiqué chez une femme sous traitement préventif; approximativement 3 % de la dose des antibiotiques ingérés se retrouvent dans le lait maternel ce qui est insuffisant pour traiter un enfant qui serait infecté.

3) INDIVIDUS EN CONTACT AVEC UN CAS INDEX INFECTÉ PAR UN BACILLE MR ^[10]

L'OMS recommande maintenant 6 mois de levofloxacine comme traitement préventif pour les personnes exposées à un cas de tuberculose MDR (1). La levofloxacine est préférée à la moxifloxacine dans le traitement préventif. Il reste indispensable d'exclure une tuberculose maladie, ainsi qu'une résistance aux fluoroquinolones chez le cas index.

Pour les personnes particulièrement à risque (enfants de < 5 ans et immunodéprimés quel que soit l'âge), si le cas index est pré-XDR ou si la levofloxacine n'est pas une option, consulter le groupe d'experts de Belta pour un traitement alternatif.

4) LÉSIONS FIBROTIQUES À LA RX THORAX

Le potentiel de réactivation de ces lésions TBC résiduelles est important chez les plus jeunes (alors qu'il diminue chez les plus âgés) et lorsque le diamètre de l'induration du TCT est ≥ 15 mm. Le traitement préventif doit être envisagé en tenant compte de la balance entre le risque de progression vers une TBC maladie et les effets secondaires dont la probabilité augmente avec l'âge. Avant de traiter préventivement, il est particulièrement important d'exclure une tuberculose maladie ou d'autres pathologies ayant des images radiologiques similaires.

5) PVVIH

Si le test est positif, le traitement préventif est recommandé de manière systématique. Toutefois, s'il y a une histoire de contact récent avec un cas de TBC contagieuse, il est nécessaire d'initier le traitement de l'IT même si le test est négatif.

10 C'est-à-dire résistant au moins à l'isoniazide (INH) et la rifampicine (RMP).

6) INSTAURATION D'UN TRAITEMENT ANTI-TNF α

Dès qu'une IT est diagnostiquée, débiter le traitement préventif mais postposer la prise d'anti-TNF α de 4 semaines.

7) PERSONNES ÂGÉES

En présence d'une IT, l'instauration du traitement préventif sera décidée sur base du contexte et de la balance entre risques (toxicité du traitement plus élevée chez les sujets âgés) et bénéfices éventuels.

5.2.2 Si le test est négatif pendant la phase ante-allergique

En principe, un traitement préventif ne doit pas être envisagé en cas de test négatif sauf dans 2 situations particulières quand des contacts étroits et fréquents ont eu lieu avec un cas index contagieux. L'exclusion d'une TBC maladie reste pertinente.

5.2.2.1 Chez les enfants < 5 ans

Instaurer le traitement préventif («window prophylaxie») dès que le résultat négatif est connu. Un second test doit être répété 8 à 12 semaines ^[11] après le dernier contact même si le traitement préventif est déjà complété. Si ce 2nd test reste négatif, arrêter le traitement si l'évolution est favorable, sauf si l'enfant est immunodéprimé ; dans ce cas continuer le traitement jusqu'à la fin. De même, si le deuxième test est positif, prolonger le traitement jusqu'à atteindre la durée initialement prévue. Un suivi médical par un pédiatre pendant et après le traitement préventif est recommandé.

5.2.2.2 Chez les PVVIH

Le traitement est initié indépendamment du taux de CD4+ et du TAR ; il est poursuivi pour atteindre la durée du schéma thérapeutique choisi. Un test de contrôle à 2 mois n'est pas nécessaire mais un suivi médical est recommandé pour s'assurer qu'aucune TBC ne se développe entretemps.

Cas particulier

Chez les enfants de < 5 ans et les PVVIH pour qui le cas index est atteint d'une tuberculose pré-XDR ou XDR, un traitement préventif est recommandé mais le régime du traitement préventif ne peut être instauré que sur base d'un avis du groupe des experts MDR.

11 Chez l'enfant de moins de 6 mois, le test doit être répété quand celui-ci atteint l'âge de 6 mois.

5.2.3 S'il y a discordance entre les résultats du TCT et de l'IGRA

Les investigations à mener avant l'instauration d'un traitement préventif ont été abordées dans le point 4.4. La décision de traiter va dépendre du risque majoré ou non de développer une TBC comme le montre le tableau 10.

- Si ce risque est **élevé** (cf. tableau 1) traiter si un des résultats est positif. Pour les autres cas de figure, prendre la décision qui limitera au maximum le risque de TBC.
- Si le risque est **limité**, tenir compte de l'histoire médicale pour guider la décision. Ne pas traiter si le TCT est positif et l'IGRA négatif. La situation inverse (TCT négatif et IGRA positif) est beaucoup moins fréquente et requiert l'avis d'un spécialiste.

5.3 SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES RECOMMANDÉS

Fiche 4C

De récentes études, ainsi que les dernières recommandations de l'OMS (1) ont permis d'établir un consensus au niveau international auquel la Belgique se réfère.

5.3.1 De manière générale

Pour les personnes exposées à un cas de tuberculose sensible, l'OMS recommande 2 catégories de traitement préventif : Les traitements courts, contenant de la rifampicine (3RH et 4R) et l'isoniazide en monothérapie (6H).

Des méta-analyse ont montré qu'il n'y a pas de différence entre ces 2 catégories de traitement en termes d'efficacité. Par contre, les traitements courts augmentent de 20 % la probabilité que le patient complète son traitement (15) (16).

Le coût ne devrait plus être un critère de choix en faveur de l'INH pendant 6 mois puisque depuis le 1er mai 2024, la rifampicine fait l'objet d'un remboursement pour le traitement de l'IT aux mêmes conditions que pour le traitement de la tuberculose maladie [12].

Les régimes de traitement recommandés en Belgique sont repris dans le tableau 11.

12 De plus amples informations sont disponibles [sur le site de l'INAMI](#).

5.3.2 Cas particuliers

5.3.2.1 Enfants

Une bithérapie quotidienne INH + RMP pendant 3 mois est fortement recommandée chez tous les enfants.

5.3.2.2 Femmes et grossesse

- Un traitement comprenant de la RMP n'est pas recommandé si la femme souhaite poursuivre une contraception orale après avoir été informée des interactions médicamenteuses.
- Pendant la grossesse et le post-partum, les 2 catégories de traitement peuvent être prescrites mais dans les 2 cas, il est recommandé de surveiller la fonction hépatique avant d'initier le traitement préventif et de suivre les signes cliniques de toxicité hépatique le long du traitement.
- Si la rifampicine est administrée durant les dernières semaines de la grossesse, administrer de la vitamine K à la mère et l'enfant après l'accouchement pour diminuer le risque hémorragique.

5.3.2.2 PVVIH

- L'administration quotidienne d'INH pendant 6 mois est recommandée.
- En présence d'une résistance à l'INH, la RMP peut être prescrite à condition d'adapter le TAR. Il faut alors surveiller les interactions possibles (Liverpool HIV interaction website : <https://www.hiv-druginteractions.org/>)

5.3.2.3 Lésions fibrotiques

Quel que soit le traitement préventif utilisé, il est indiqué de surveiller l'évolution des lésions radiologiques 2 mois après l'initiation du traitement préventif (1 mois si lésions étendues) pour voir si elles régressent. Si les lésions progressent, faire des investigations complémentaires. Si elles régressent ou restent stables : continuer le traitement instauré.

5.3.3 Récapitulatif

Une synthèse des schémas thérapeutiques recommandés en Belgique est présentée dans le tableau 11 ci-après :

Tableau 11. Schémas thérapeutiques de l'IT recommandés en Belgique	
Schémas thérapeutiques	Indication
3RH (RMP et INH 1x/j pendant 3 mois)	Recommandé pour tout le monde. Fortement recommandé pour les enfants.
4R (RMP 1x/j pendant 4 mois)	Si la souche est connue pour être résistante à l'INH. Chez les jeunes enfants si l'administration de 2 médicaments au lieu d'un peut poser problème.
6H (INH 1x/j pendant 6 mois)	Si la souche du cas index est mono-résistant à la RMP. Pour éviter des interactions dues à la RMP (contraceptifs oraux, TAR).
6Lfx (Levofloxacin 1x/j pendant 6 mois)	Lorsque le cas index a une tuberculose MDR et qu'une résistance aux fluoroquinolones est exclue.

5.4 CONDITIONNEMENT DES MÉDICAMENTS ET DOSAGE

Le tableau 12 reprend le conditionnement et le dosage des médicaments utilisés dans le traitement préventif (RMP, INH et LFX), chez l'adulte et l'enfant. Chez l'enfant une prescription magistrale peut être plus adéquate surtout chez les plus petits. L'usage de sirop est toutefois à éviter, il vaut mieux prescrire des gélules contenant le bon dosage du médicament en fonction du poids ; ce dernier doit être contrôlé régulièrement.

Tableau 12. Conditionnement et doses recommandées					
Médicament	Présentation	Prise*	Dose par kg de poids corporel		Dose maximale
			Enfant	Adulte	
Isoniazide Nicotibine® INH	Co 300 mg (30)	Chaque jour	10 mg/kg Min : 7 mg/kg Max : 15 mg/kg	5 mg/kg	300 mg
Rifampicine Rifadine® RMP	Gel 150 mg (100) Gel 300 mg (50)	Chaque jour	15 mg/kg Min : 10 mg/kg Max : 20 mg/kg	10 mg/kg	600 mg
Levofloxacin Tavanic® LFX	Co 250 (10) Co 500 mg (10 ou 30)	Chaque jour	15-20 mg/kg 5-9 kg : 150mg/j 10-15 kg : 200-300 mg/j 16-23 kg : 300-400 mg/j 24-34 kg : 500-750 mg/j	< 46 kg : 750 mg ≥ 46 kg : 1 g	1 g
() Nombre de comprimés (Co)/gélules (Gel) par boîte. * Le matin à jeun ; chaque médicament en une seule prise.					

5.5 EFFETS SECONDAIRES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Fiche 4E

Le tableau 13 résume les principaux effets indésirables et interactions des antibiotiques utilisés dans le traitement préventif.

Tableau 13. Principaux effets secondaires et interactions médicamenteuses		
Molécule (Nom commercial)	Effets secondaires	Interactions médicamenteuses
Isoniazide (Nicotibine®)	<ul style="list-style-type: none"> Neurologiques : polyneuropathie périphérique Hépatiques: toxicité hépatique (hépatite fulminante possible) Cutanés : éruption cutanée, syndrome lupoïde Psychose, dépression 	<ul style="list-style-type: none"> Diminution du métabolisme des anticonvulsivants et augmentation de leur concentration dans le sang Antiacides diminuent action INH
Rifampicine (Rifadine®)	<ul style="list-style-type: none"> Cutanés : éruption cutanée, rash, prurit, réaction d'hypersensibilité grave (rare) Digestifs : troubles gastro-intestinaux Hépatiques : toxicité hépatique (hépatite sévère très rare) Coloration orange des urines, fèces, larmes 	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du métabolisme (et moindre concentration dans le sang) : Antiépileptiques (phénytoïne) Anticoagulants (coumarines) Méthadone Antidiabétiques oraux Corticostéroïdes Digitoxine Antiprotéases Contraceptifs oraux (⚠ risque de grossesse) Antiacides diminuent action RMP
Levofloxacin	<ul style="list-style-type: none"> Digestifs : nausées et douleurs abdominales Arthralgie : risque de tendinopathie qui augmente avec l'âge ou en cas de traitement aux corticostéroïdes 	<ul style="list-style-type: none"> Affecte le métabolisme du glucose (rares hypoglycémies)

5.5.1 Toxicité hépatique

Elle est principalement induite par l'INH (jusqu'à 10-20 % d'hépatites asymptomatiques et 1 % d'hépatites manifestes) et est corrélée à l'âge. Le seuil de 35 ans a historiquement été établi pour délimiter le groupe de personnes à plus haut risque. L'hépatotoxicité de la RMP est plus limitée ; seulement 0,6 % des personnes sous RMP peuvent présenter une augmentation transitoire de la bilirubine. L'hépatotoxicité peut augmenter si la RMP est associée à l'INH. Lors du traitement préventif, il est donc important de gérer ce problème potentiel via la sensibilisation des personnes et la surveillance d'indicateurs biologiques d'atteinte hépatique. Les situations dans lesquelles il faut être particulièrement attentif sont les suivantes : toxicomanie IV, alcoolisme, pathologie hépatique chronique, infection par le VIH, grossesse et 3 premiers mois du post-partum. Chez les enfants et adolescents, le risque d'hépatite toxique est minimal.

5.5.2 Neurotoxicité

Elle résulte de la prise d'INH. La présence de paresthésies aux extrémités des membres inférieurs et supérieurs signent le développement d'une neuropathie périphérique toxique qui est plus fréquente dans certains groupes de personnes : PVVIH, alcooliques, toxicomanes IV, insuffisants rénaux, diabétiques, femmes enceintes et allaitantes, jeunes enfants nourris au sein et adolescents ainsi que les individus dénutris.

5.5.3 Coloration orangée des fluides

Il s'agit d'un simple désagrément lié à la prise de RMP ; il peut toutefois causer une détérioration des lentilles de contact. À considérer comme un indicateur de la compliance au traitement.

5.5.4 Interactions avec d'autres médicaments

L'INH ralentit le métabolisme de certains anticonvulsivants, ce qui impose la réduction de leur dosage. Les antiacides doivent être administrés au moins 2 heures avant ou après les antituberculeux. La RMP, par contre, accélère le métabolisme de plusieurs médicaments dont les concentrations dans le sang diminuent. En cas de traitement avec la RMP, proposer aux femmes en âge de procréer une alternative aux contraceptifs oraux. L'interaction entre la RMP et certains antirétroviraux est bien connue ; si elle est utilisée, un avis d'expert est nécessaire pour adapter le TAR.

5.6 SURVEILLANCE MÉDICALE

5.6.1 Avant l'instauration du traitement de l'IT

Le médecin doit être attentif aux points suivants :

- **S'assurer de la fiabilité des résultats du test IT** s'il s'agit d'un cas référé par un service extérieur : qui a assuré la lecture du TCT ? Prise en compte de l'induration ? Résultat chiffré : nombre de mm, d'UI/ml, de spots ? Dans quel contexte ? Au moindre doute, recommencer le test ou recourir à un test alternatif.
- **Exclure toute TBC maladie pulmonaire et extra-pulmonaire** (anamnèse, examen clinique, RX thorax et si nécessaire d'autres examens d'imagerie médicale ou tests de microbiologie). Ceci est important pour éviter que, sous traitement préventif, le patient ne développe une résistance au(x) médicament(s) prescrit(s) s'il est atteint d'une TBC maladie méconnue. Chez les jeunes enfants, il faut être particulièrement vigilant par rapport à une éventuelle tuberculose méningée étant donné que les signes cliniques peuvent être absents au stade précoce.
- Si le cas index est connu et que son antibiogramme est disponible, **vérifier que la souche est sensible à l'INH et/ou à la RMP**.
- En cas de risque d'altération hépatique (âge ≥ 35 ans, toxicomanie IV, alcoolisme, antécédent de maladie hépatique ou pathologie hépatique chronique, infection par le VIH, grossesse et post-partum) **faire un premier bilan de la fonction hépatique** (transaminases, bilirubine) pour obtenir un point de référence et pour confirmer une éventuelle pathologie hépatique sévère qui contre-indiquerait le traitement préventif.
- **Informé le patient** sur les effets secondaires potentiels en fonction des médicaments prescrits (cf. 5.5). Plus particulièrement chez les personnes à risque d'hépatotoxicité, **sensibiliser aux signes d'appel d'une possible dégradation de la fonction hépatique** : anorexie, nausées, vomissements, inconfort digestif, fatigue persistante ou faiblesse, urines de couleur foncée, selles claires, ictère. Si la RMP est prescrite, recommander aux femmes de changer de moyen contraceptif si elles sont sous contraception orale et avertir les patients de la présence d'une coloration orange des fluides et du risque de détérioration des lentilles de contact.
- **Prescrire de la vitamine B6 (Befact®)** chez les personnes sous INH si elles ont un risque majoré de neurotoxicité (cf. 5.5.2). À titre préventif, la dose est de 1 co/semaine chez les adultes ; ½ co/sem chez les enfants de 1 à 12 ans et ¼ de co/sem chez les enfants de < 1 an.
- **Vérifier les autres médicaments du patient et leurs éventuelles interactions** avec les antituberculeux qui nécessiteraient l'adaptation du traitement concomitant (cf. 5.5.4).
- **Faire une première évaluation du risque de non-compliance**. Une prise inadéquate du traitement le rend inefficace et peut être à l'origine d'une résistance si une TBC maladie se développe pendant la thérapie préventive. Si le patient est à haut risque de développer une TBC et que

son adhésion au traitement est mise en doute, envisager un traitement court sous supervision (directe). De manière générale, informer le patient de l'importance de prendre correctement le traitement et de le terminer.

- **Évaluer si le patient peut prendre en charge le coût** du traitement et de son suivi. Faire appel à BELTA-TBnet pour un financement éventuel en fonction de critères d'intervention prédéfinis (cf. www.belta.be).
- **Chez les jeunes enfants avec un diagnostic d'IT, s'assurer que le cas index est connu.** Faire appel au FARES (www.fares.be) si ce n'est pas le cas pour qu'une enquête d'entourage puisse être menée.

Après avoir pris en compte les éléments ci-avant, le traitement préventif peut être initié si le bénéfice de limiter le risque de développer une TBC surpasse les risques liés au traitement.

5.6.2 En cours de traitement

5.6.2.1 Monitoring de routine

- **Voir régulièrement le patient** : au mieux, programmer une visite chaque mois. Au minimum, revoir la personne après 1 mois puis programmer les autres visites en fonction du contexte.
- **Surveiller la compliance au traitement** et prendre les mesures qui s'imposent si le traitement est pris de manière erratique.
- **Surveiller la fonction hépatique** (transaminases, bilirubine) pour détecter précocement une hépatotoxicité chez les personnes à risque. Un contrôle mensuel est indiqué chez celles-ci.
- **Surveiller l'apparition d'une polynévrite** liée à la prise d'INH plus spécifiquement chez les personnes à risque.
- **Surveiller et gérer les autres effets secondaires** et les interactions médicamenteuses.
- **Être attentif à tout signe d'appel de TBC** : toux persistante, fièvre, amaigrissement, sudations nocturnes. Au moindre doute faire une RX thorax voire une mise au point plus complète. Chez le petit enfant les symptômes sont moins évidents ; y penser si stagnation du poids, inappétence, diminution de l'activité ...

5.6.2.2 Gestion des principaux effets secondaires et des interactions

- **Toxicité hépatique** : il est recommandé d'arrêter l'INH si les transaminases atteignent 3 fois leur valeur normale en présence de symptômes et 5 fois la normale en l'absence de ceux-ci. Après exclusion d'autres causes d'hépatotoxicité, la décision de continuer le traitement ou de l'arrêter sera prise après une évaluation minutieuse de la balance risques/bénéfices.
Si le traitement interrompu est repris, attendre que les transaminases soient inférieures à 2 fois la valeur limite, que la bilirubine soit normalisée et que les symptômes éventuels aient disparu. Une alternative possible est le passage à une monothérapie à la RMP.
- **Neurotoxicité liée à la prise d'INH** : en présence de polynévrite manifeste, traiter avec de la vitamine B6 (Befact®) à raison de 1 co/sem chez l'adulte ; ½ co/sem chez l'enfant de 1 à 12 ans et de ¼ co/sem chez l'enfant de < 1 an.
- **Interactions avec d'autres médicaments** : le dosage de certains médicaments donnés conjointement doit être adapté en cours de traitement ou des alternatives doivent être trouvées (cf. 5.5.4):
 - diminution de leur dosage en présence d'INH.
 - augmentation de leur dosage ou recherche d'alternative si la RMP fait partie du traitement.
 En cas d'association de RMP et d'antiprotéases, référer vers un spécialiste pour adapter les antirétroviraux.

5.6.2.3 Gestion de la compliance au traitement

Fiche 4F

La proportion de traitements préventifs complétés varie de 6 % à 94 % en fonction du groupe à risque. Elle est inversement proportionnelle à la durée de la thérapie IT. D'autres déterminants ont aussi une influence sur la compliance, notamment l'absence de perception du risque, le temps écoulé entre le diagnostic et le traitement, la distance par rapport aux services de soins, la présence de stigmatisation, la prise d'alcool ou de drogues, le statut de la personne (sans emploi, illégal ou ex-détenu ...).

Il n'y a pas d'évidence concernant les interventions les plus appropriées pour faciliter l'adhésion au traitement. Toutefois, des techniques sont reconnues pour améliorer la compliance et parmi elles : le traitement directement supervisé (DOT) si le patient est à haut risque de TBC, l'utilisation d'un pilulier, l'éducation et les instructions données à chaque visite dans la langue d'origine du patient, l'établissement d'une relation de confiance avec les infirmières, le recours à des incentives économiques ou d'ordre social.

Pratiquement, **chez les patients qui ont un risque majoré de non compliance**, il est fortement recommandé de prescrire un traitement court et de renforcer la surveillance pendant celui-ci. Si le risque de non-compliance est élevé, faire appel éventuellement aux infirmières du FARES (www.fares.be). Le projet BELTA-TBnet (www.belta.be) peut également apporter son aide en finançant les médicaments et le suivi dans certains cas particuliers.

Chez les patients qui ont arrêté leur traitement, la stratégie résumée dans le tableau 14 peut être appliquée ; elle dépend de plusieurs critères : de la durée de l'interruption et de la quantité de doses perdues. Le traitement peut être recommencé ou poursuivi jusqu'à atteindre la durée initialement prévue.

Après 3 essais infructueux, il n'est pas pertinent de prolonger les efforts déjà consentis.

Tableau 14. Critère pour continuer le traitement initial ou recommencer un nouveau régime de traitement en cas d'interruption (5)			
Durée de l'interruption			
< 2 semaines	Poursuivre le traitement préventif et ajouter les doses manquantes afin de compléter le nombre total de doses requis		
≥ 2 semaines	% doses déjà prises lorsque l'interruption a lieu		
	≥ 80 %	< 80 %	
	Poursuivre le traitement préventif et ajouter les doses manquantes afin de compléter le nombre total de doses requis	Si le traitement préventif peut être complété dans un délai maximal acceptable*, poursuivre le traitement préventif et ajouter les doses manquantes afin de compléter le nombre total de doses requis	Si le traitement préventif ne peut être complété dans un délai maximal acceptable*, recommencer le traitement
* Délai maximum acceptable = durée du traitement préventif + 33 % de la durée du traitement. Ex. Pour 3RH, le délai maximum acceptable est de 3 mois + 1 mois soit 4 mois.			

5.6.3 En fin de traitement et après

- Que le traitement préventif ait été terminé ou non, une RX thorax ne doit être envisagée qu'en présence de symptômes suggestifs de TBC dont il faut rappeler les signes d'appel au patient.
- Le fait d'avoir été infecté une première fois ne protège pas contre une réinfection en cas de nouvelle exposition mais le diagnostic de l'IT n'est plus pertinent et le suivi se fera sur base radio-clinique durant les 2 années qui suivent ce nouveau contact.
- **Dans le cadre du dépistage périodique** organisé chez les travailleurs, les personnes infectées (TCT et/ou IGRA positif) toujours exposées ne doivent pas être soumises à une RX thorax annuelle sauf si un virage a été mis en évidence. Dans ce cas, la radiographie est indiquée immédiatement et ensuite chaque année pendant une période de maximum 2 ans.

ANNEXES

ANNEXE 1 : MODALITÉS TECHNIQUES DU TEST CUTANÉ TUBERCULINIQUE

MATÉRIEL 1

1. Tuberculine

- La tuberculine de référence est la 2 U PPD RT 23 produite par AJVaccines (ex-Statens Serum Institute). Elle se présente en ampoule de 1,5 ml (2 unités dans 0,1 ml de tuberculine). En cas de pénurie, le relais peut être assuré avec la tuberculine 5U PPD Mammalian (Bulbio) en ampoule de 1 ml, considérée comme bio-équivalente. Ces 2 tuberculines sont distribuées par BePharBel (www.bepharbel.com) et sont disponibles en officine mais si de grandes quantités sont nécessaires, il est préférable d'adresser la commande au distributeur.
- Elle doit être conservée au frigo entre 2° et 8°, à l'abri de la lumière, et la chaîne de froid doit être maintenue jusqu'au moment de la réalisation du test.
- Après ouverture de l'ampoule, la durée de conservation peut varier selon le fabricant de 1 jour à 1 mois. L'idéal est d'utiliser la tuberculine le plus rapidement possible. Pour éviter des pertes de produit, une ampoule ouverte de PPD RT 23 peut être conservée pendant 1 semaine au frigo moyennant des précautions d'asepsie et le maintien de la chaîne de froid.

2. **Seringue** à usage unique de 1 ml à 100 graduations avec aiguille sertie de 16 mm à biseau court (calibre entre 25 et 27 G).

3. **Gel hydro-alcoolique**

4. **Compresse d'alcool**

5. **Container à aiguilles**

6. **Latte^[13] et feutre fin ou stylo bille**



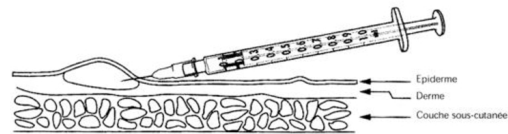
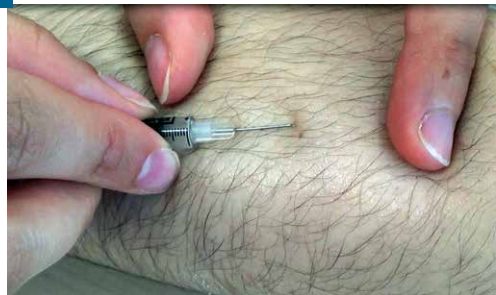
Attention ! En cas d'utilisation d'une ampoule entamée : bien désinfecter l'opercule avant et après chaque usage !

¹³ Les lattes souples et transparentes peuvent être obtenues auprès de Bepharbel en même temps que la commande de tuberculine.

RÉALISATION

- Se désinfecter les mains avec le gel hydro-alcoolique.
- Désinfecter la peau à l'alcool et attendre qu'elle soit sèche.
- Déballer une seringue avec aiguille sertie.
- Prélever la tuberculine, purger l'aiguille jusqu'à atteindre 0,1 ml.
- Injecter dans le derme au 1/3 supérieur de la partie externe de l'avant-bras gauche. Étirer la peau entre le pouce et l'index, placer le biseau de l'aiguille orienté vers le haut et enfoncer parallèlement à la peau d'environ 2 mm. Ne relâcher la pression sur le cylindre qu'après le retrait de l'aiguille. **2**
- Si l'injection est bien réalisée en intradermique, une papule en peau d'orange de 7 à 8 mm apparaît puis disparaît rapidement. **3** Si pas de papule, recommencer immédiatement l'injection au niveau de l'autre avant-bras (indiquer ce changement dans le dossier).
- Éliminer la seringue dans un container.

2



Tuberculine PPD RT23/AJvaccines :
Notice « information de l'utilisateur »

3



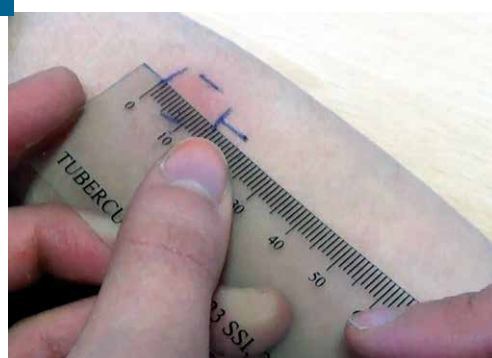
LECTURE

- Lire de préférence entre 72 et 120 h après l'injection de tuberculine. Jamais avant 48h.
- Palper la zone de l'injection les yeux fermés afin de détecter la présence d'une induration, indépendamment de la rougeur éventuelle ^[14].
- Mesurer l'induration à l'aide d'une latte.
- Pour faciliter la mesure, utiliser la «pen method» : faire glisser la pointe d'un feutre fin ou d'un stylo bille jusqu'à ce qu'elle bute sur l'induration. Opération à réaliser dans le sens de la longueur et de la largeur. Additionner les deux mesures et ensuite diviser par deux. **4 5**
- La **dimension** de l'induration, en nombre de mm, doit être notée dans le dossier même s'il s'agit de 0 mm. Toujours mentionner cette information quand on qualifie le test de positif, négatif ou douteux.
- L'induration peut avoir différentes consistances ^[15]. Dans certaines réactions importantes, il est même possible d'observer la présence de phlyctènes. **6**

4



5



6



14 Un érythème sans induration n'est pas indicateur d'une réaction immunologique liée à l'IT.

15 La classification de la consistance en 4 types (I : très dur, II : dur, III : moyennement induré, IV : faiblement induré) n'est plus recommandée bien qu'elle puisse encore être utile dans l'interprétation de certaines réactions douteuses.

ANNEXE 2 : MODALITÉS TECHNIQUES DES TESTS IGRA



Se renseigner auprès des laboratoires sur la **disponibilité** de la technique, son coût et sur les **modalités** pour acquérir le matériel de prélèvement.

1. QuantiFERON®-TB Gold-Plus (QFT®-Plus) [16]





Il s'agit de la quatrième génération du test.

MATÉRIEL

4 tubes dont 2 contrôles sont destinés à recueillir le sang prélevé :



Tableau A1. QFT®-Plus : tubes pour le prélèvement sanguin

Tube	Couleur	Stimulation
QuantiFERON® Nil	Gris 	Contrôle négatif
QuantiFERON® TB1	Vert 	Cellules CD4+ et CD8+
QuantiFERON® TB2	Jaune 	Cellules CD8+
QuantiFERON® + Mitogène	Violet 	Contrôle positif

Tous les tubes contiennent les antigènes (AG) spécifiques ESAT-6 et CFP-10 sauf le contrôle négatif. Dans les tubes TB1 et TB2, les AG vont stimuler les lymphocytes CD4+ et CD8+ qui, s'ils ont été préalablement sensibilisés, vont libérer une cytokine, l'interféron gamma. Le contrôle négatif permet d'évaluer le bruit de fond des cytokines alors que le contrôle positif auquel on ajoute un facteur mitogène permet d'apprécier la réactivité lymphocytaire en général. Si celle-ci est insuffisante elle peut être la cause de résultats faussement négatifs. Si la valeur du contrôle positif est trop basse, le contrôle de la charge lymphocytaire peut s'avérer nécessaire afin d'exclure une vraie anergie.

16 http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English_QFTPlus_ELISA_R04_022016.pdf

RÉALISATION

Le sang est collecté dans les 4 tubes qu'il convient de secouer plusieurs fois pour que les AG et le sang se mélangent. L'envoi au laboratoire doit se faire dans les 16 h à température ambiante. Dès leur arrivée au laboratoire les tubes sont incubés à 37° pendant 16 à 24 h. Ils subissent ensuite une centrifugation pour séparer le plasma. La technique ELISA est utilisée pour quantifier l'interféron gamma libéré par les CD4+ et les CD8+.

LECTURE DU RÉSULTAT

La technique est complètement automatisée. Le résultat est obtenu dans les 24 h et est exprimé en UI/ml. Un algorithme intégré dans le software permet de donner un résultat en tenant compte de la valeur seuil du test et de l'adéquation des contrôles. Si ces derniers posent problème, le protocole généré signalera que le test ne peut être valablement interprété (résultat indéterminé) et doit être recommencé. **Si le contrôle positif** laisse supposer un déficit lymphocytaire, une anergie éventuelle doit être exclue. **Le résultat du contrôle négatif (Nil)** est systématiquement retiré de celui obtenu dans les autres tubes.

Le tableau ci-dessous donne une idée de l'algorithme utilisé :

Tableau A2. Interprétation des résultats du QFT®-Plus basés sur le software fourni par la firme					
Nil (IU/ml)	TB1 minus Nil (IU/ml)	TB2 minus Nil (IU/ml)	Mitogène minus Nil (IU/ml)	Résultat QFT®-Plus	Interprétation
≤ 8.0	≥ 0.35 et ≥ 25 % du Nil	Quelle que soit la valeur	Quelle que soit la valeur	Positif	Infection à <i>M. tuberculosis</i> probable
	Quelle que soit la valeur	≥ 0.35 et ≥ 25 % du Nil			
	< 0.35 OU ≥ 0.35 et < 25 % du Nil		≥ 0.5	Négatif	Infection à <i>M. tuberculosis</i> NON probable
			< 0.5	Indéterminé	La probabilité d’une infection à <i>M. tuberculosis</i> ne peut être déterminée
> 8.0	Quelle que soit la valeur				

2. T-SPOT®.TB [17]

Technique moins fréquemment utilisée en Belgique car elle requiert un matériel de laboratoire plus sophistiqué.

MATÉRIEL

4 tubes héparine-lithium pour collecter le sang. Plaques creusées de puits ; il faut 4 puits pour l'analyse d'un échantillon : le contrôle négatif (Nil) ne contient pas d'AG ; le panel A qui contient des antigènes spécifiques ESAT-6 ; le panel B qui contient des antigènes spécifiques CPF-10 et le contrôle positif qui contient le mitogène.



RÉALISATION

Dès que le sang est prélevé, les 4 tubes doivent être retournés plusieurs fois. L'envoi au laboratoire à température ambiante doit se faire dans les 8 h ; cette période peut être étendue à 32 h si un réactif T-cell Xtend est ajouté aux tubes avant le prélèvement sanguin. Au laboratoire, le sang est centrifugé puis les cellules mononucléaires du sang périphérique sont isolées. Elles sont réparties dans des puits creusés dans des plaquettes (4 puits/échantillon) qui sont ensuite incubées 16-20 h à 37°. La technique d'immunofluorescence utilisée (Ellispt) va permettre la visualisation des CD4+ et CD8+ qui ont libéré l'interféron gamma.

LECTURE DU RÉSULTAT

La technique est complètement automatisée. Les résultats dans les différents puits (Nil, panel A, panel B, contrôle positif) sont exprimés en nombre de spots. Pour arriver à définir si le test est positif, négatif ou invalide, le software utilisé tient compte de différents seuils et des résultats des contrôles comme le montre la figure A1. Si les contrôles ne sont pas corrects, le protocole indiquera que le test doit être recommencé (résultat invalide). Le nombre de spots du contrôle négatif est soustrait pour obtenir le résultat final dans les panels A et B.

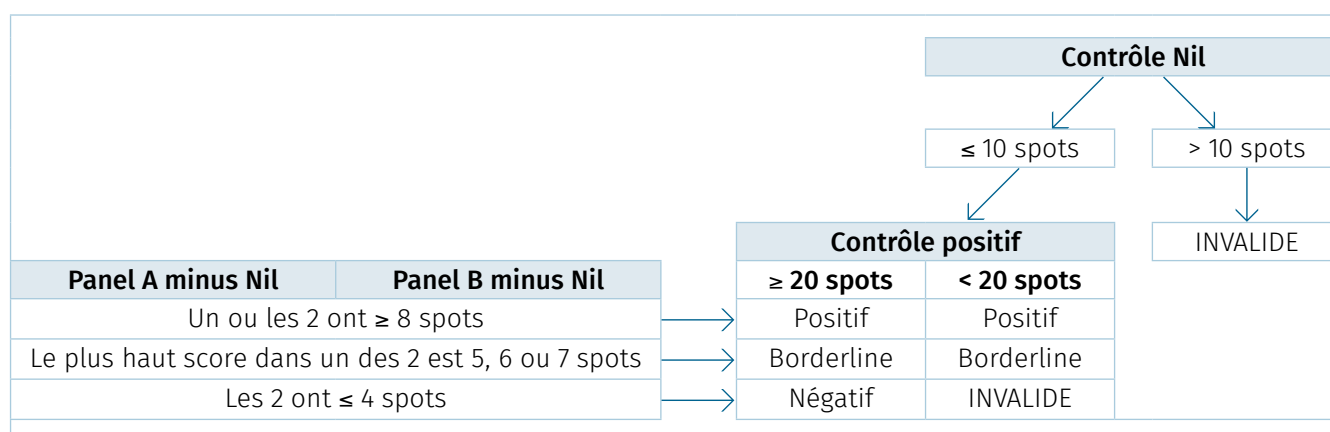


Figure A1. Interprétation des résultats du T-SPOT®.TB

17 <http://www.tsport.com/wp-content/uploads/2012/01/PI-TB-US-v5.pdf>

RÉFÉRENCES

- 1) WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention - Tuberculosis preventive treatment, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2024. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/378535/9789240097773-ng.pdf?sequence=1>
- 2) WHO. Global Strategy and Targets for Tuberculosis Prevention, Care and Control after 2015.; 2015. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-en.pdf?ua=1
- 3) Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol.* 1974;99(2):131-138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4810628>
- 4) Behr Marcel A, Edelstein Paul H, Ramakrishnan Lalita. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ* 2018;362:k2738 <https://www.bmj.com/content/362/bmj.k2738>
- 5) Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J.* 2010;36(4):925-949. doi:10.1183/09031936.00201609
- 6) Government of Canada Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standards. 7th Edition 2014 - Chapter 4: Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/tuberculosis/health-professionals/canadian-tuberculosis-standards.html>
- 7) Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 8(4) 2004, 392-402.
- 8) WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention - Tuberculosis preventive treatment, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2024. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment.
- 9) Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6(3):413-422. doi:10.1586/14737159.6.3.413
- 10) Mandalakas AM. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011.
- 11) American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases.* Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:736-759.
- 12) Red Book 2018. Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics; Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (editors). <https://redbook.solutions.aap.org/book.aspx?bookid=2205>
- 13) Banaei N, Pai M. Editorial. Detecting new Mycobacterium tuberculosis infection. Time for a more nuanced Interpretation of QuantiFERON conversions. *Am J Respir Crit Care Med.* (196) 2017, 546-547. <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201707-1543ED>
- 14) Ismail S, Crowcroft N, Hanrahan A, et al. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection - 2010 Update. October. 2010;35(September):1-41.
- 15) Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014; 161: 419-428.
- 16) Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167(4):248-55.

