

# Infection tuberculeuse latente

---

Lignes directrices  
unifiées et  
actualisées  
pour la prise  
en charge  
programmatische



# **Infection tuberculeuse latente**

Lignes directrices unifiées et actualisées  
pour la prise en charge programmatique



**Organisation  
mondiale de la Santé**

### © Organisation mondiale de la Santé 2018

Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'œuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'œuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué cidessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'œuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation de l'emblème de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette œuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle œuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette œuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle.

**Citation suggérée.** Infection tuberculeuse latente : lignes directrices unifiées et actualisées pour la prise en charge programmatique [Latent tuberculosis infection : updated and consolidated guidelines for programmatic management]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Catalogage à la source.** Disponible à l'adresse <http://apps.who.int/iris>.

**Ventes, droits et licences.** Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <http://www.who.int/about/licensing>.

**Matériel attribué à des tiers.** Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente œuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente œuvre.

**Clause générale de non responsabilité.** Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OMS ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Imprimé en France

WHO/CDS/TB/2018.4

# Table des matières

Remerciements	v
Déclaration et gestion des conflits d'intérêts	vii
Abréviations	ix
Définitions	x
Résumé d'orientation	1
1. Introduction	6
2. Identification des populations concernées par le dépistage et le traitement de l'infection tuberculeuse latente	11
3. Algorithmes pour exclure une tuberculose maladie évolutive	18
4. Dépistage de l'infection tuberculeuse latente	26
5. Options thérapeutiques pour l'infection tuberculeuse latente	29
6. Traitement préventif pour les contacts de personnes atteintes de tuberculose multirésistante	34
7. Problèmes liés à la mise en œuvre	37
8. Priorités de la recherche	41
9. Références	44
Annexe 1. Profils des données selon GRADE pour les nouvelles recommandations	49
Annexe 2. Tableaux décisionnels et tableaux GRADE (en ligne à l'adresse <a href="http://www.who.int/tb">www.who.int/tb</a> )	
Annexe 3. Enquête sur les valeurs et les préférences pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (en ligne à l'adresse <a href="http://www.who.int/tb">www.who.int/tb</a> )	



# Remerciements

## Coordination générale et rédaction des lignes directrices

Yohhei Hamada et Haileyesus Getahun ont coordonné l'élaboration et la rédaction des lignes directrices, sous la direction générale de Mario Raviglione.

## Groupe d'orientation de l'OMS

Andrei Dadu (Programme de lutte contre la tuberculose et la tuberculose multirésistante/ultrarésistante, Bureau régional OMS de l'Europe) ; Meg Doherty (Département VIH, OMS) ; Dennis Falzon (Programme mondiale de lutte contre la tuberculose, OMS) ; Nathan Ford (Département VIH, OMS) ; Haileyesus Getahun (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS) ; Christopher Gilpin (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS) ; Malgorzata Grzemska (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS) ; Yohhei Hamada (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS) ; Andreas Reis (Information, bases factuelles et recherche, OMS) ; Wilson Were (Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent, OMS).

## Coprésidents du Groupe d'élaboration des lignes directrices de l'OMS

Alberto Matteelli (Université de Brescia, centre collaborateur de l'OMS pour la lutte contre la tuberculose/VIH et l'élimination de la tuberculose, Italie) et Nandi Siegfried (épidémiologiste clinicien indépendant, Afrique du Sud).

## Spécialiste de la méthode GRADE du Groupe d'élaboration des lignes directrices de l'OMS

Nandi Siegfried (épidémiologiste clinicien indépendant, Afrique du Sud).

## Membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices de l'OMS

Si Thu Aung (Programme national de lutte contre la tuberculose, Département de la santé publique, Ministère de la santé, Myanmar) ; Rolando Cedillos (Service Infectiologie et Programme intégré de lutte contre les IST/VIH/sida, El Salvador) ; Richard Chaisson (Center for TB Research, Johns Hopkins University, États-Unis d'Amérique) ; Padmapriyadarsini Chandrasekaran (National Institute for Research in Tuberculosis, Inde) ; Lucy Chesire (TB Advocacy Consortium, Kenya) ; Betina Durovni (Université fédérale de Rio de Janeiro, Brésil) ; Diana Gibb (Medical Research Council, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) ; Stephen Graham (Centre for International Child Health, University of Melbourne, Australie) ; Sally Hargreaves (Imperial College Londres, Royaume-Uni) ; Diane Havlir (University of California, États-Unis d'Amérique) ; Nguyen van Hung (Hôpital national des maladies pulmonaires, Viet Nam) ; Mohammed Al Lawati (Médecin consultant, Oman) ; Alberto Matteelli (Université de Brescia, centre collaborateur de l'OMS pour la lutte contre la tuberculose/VIH et l'élimination de la tuberculose, Italie) ; Lindiwe Mvusi (National Department of Health, Afrique du Sud) ; Nadia Ismail Abu Sabrah (Médecin et épidémiologiste spécialisé dans la tuberculose, Jordanie) ; Marieke van der Werf (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, Suède) ; Wim Vandeveld (Global TB Community Advisory Board, Afrique du Sud) ; Irina Vasilyeva (Ministère de la santé, Fédération de Russie).

## Observateurs

Anand Date (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis d'Amérique); Ya Diul Mukadi (US Agency for International Development [USAID], États-Unis d'Amérique).

## Équipe chargée des revues systématiques

Yalemzewed Assefa (University of Queensland, Australie) ; Yibeltal Assefa (University of Queensland, Australie) ; Ioana Diana Olaru (Borstel Research Centre, Allemagne) ; Darshini Govindasamy (South African Medical Research Council, Afrique du Sud) ; Yohhei Hamada (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS) ; Sandra Kik (KNCV Tuberculosis Foundation, Pays-Bas) ; Katharina Kranzer (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni) ; Johnny Lujan (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS) ; Molebogeng Xheedha Rangaka (University College London, Royaume-Uni) ; Karl Schenkel (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS) ; Solomon Woldeyohannes (University of Queensland, Australie).

## Équipe chargée de l'examen collégial

Sevim Ahmedov (USAID, États-Unis d'Amérique) ; Taye Tolera Balcha (Armauer Hansen Research Institute, Éthiopie) ; Amy Bloom (USAID, États-Unis d'Amérique) ; Anne Detjen (UNICEF) ; Christine Ho (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis d'Amérique) ; Sundari Mase (Bureau de pays de l'OMS, Inde) ; Michael Kimmerling (KNCV Tuberculosis Foundation, Pays-Bas) ; Giovanni Battista Migliori (centre collaborateur de l'OMS pour la lutte contre la tuberculose et les maladies pulmonaires, Fondazione S. Maugeri, Italie) ; Zelalem Temesgen (Mayo Clinic, États-Unis d'Amérique).

## Autres contributeurs

Liani Smit (University of Stellenbosch and Western Cape Department of Health, Afrique du Sud) a apporté sa contribution à l'enquête sur les valeurs et les préférences ; Enrico Girardi et Monica Sanè Schepisi (Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Italie) ont partagé les résultats d'une revue systématique actualisée du rapport coût-efficacité du dépistage et du traitement de la tuberculose latente.

## Personnel et consultants de l'OMS

Programme mondial de lutte contre la tuberculose : Annabel Baddeley, Ernesto Jaramillo, Avinash Kanchar, Knut Lönnroth, Kefas Samson, Karin Weyer.

Département VIH : Satvinder Singh.

## Soutien financier

La préparation de ces lignes directrices a bénéficié du soutien financier des Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis d'Amérique, de l'USAID et du Ministère de la santé de la République de Corée.



# Déclaration et gestion des conflits d'intérêts

Toutes les personnes qui ont contribué à la préparation des présentes lignes directrices ont rempli un formulaire de déclaration d'intérêts de l'OMS. Toutes ces déclarations ont été examinées par trois membres du Groupe d'orientation pour rechercher d'éventuels conflits d'intérêts financiers susceptibles de justifier l'exclusion du Groupe d'élaboration des lignes directrices, du groupe d'examen collégial ou des discussions menées dans le cadre de la préparation de ces lignes directrices. Les conflits d'intérêts intellectuels n'ont pas été considérés comme un motif d'exclusion du Groupe d'élaboration des lignes directrices, car une vaste expertise sur la tuberculose latente était considérée comme un critère de sélection. En outre, la diversité et la représentativité du Groupe ont été considérées comme suffisantes pour équilibrer et neutraliser d'éventuels conflits d'intérêts d'ordre intellectuel. Les biographies des membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices ont été rendues publiques avant la réunion, conformément à la politique de l'OMS sur les conflits d'intérêts. Les formulaires remplis ont été examinés au début de la réunion du Groupe d'élaboration des lignes directrices, au cours de laquelle les membres ont pu mettre à jour leurs déclarations.

## Groupe d'élaboration des lignes directrices

Les membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices ci-après ont déclaré des intérêts qui n'ont pas été jugés contraires à la politique de l'OMS ou aux objectifs de la réunion ; aucun des membres n'a déclaré d'intérêts financiers commerciaux directement ou indirectement liés aux objectifs de la réunion.

- Padmapriyadarsini Chandrasekaran a déclaré que son employeur avait reçu des subventions de recherche de l'USAID pour le projet Model DOTS.
- Diana Gibb a déclaré qu'elle coordonnait un centre d'études pour l'essai TB-CHAMP, financé par le Medical Research Council, le Department for International Development et Wellcome Trust.
- Stephen Graham a déclaré avoir perçu une rémunération de Challenge TB pour fournir une assistance technique en matière de formation et de mise en œuvre du dépistage des contacts pédiatriques et du traitement préventif au Viet Nam entre 2012 et 2016. Il est actuellement co-investigateur dans l'essai V-QUIN et a reçu des subventions de recherche du National Health and Medical Research Council (Australie). Il est également co-investigateur principal dans le projet DETECT Child TB (diagnostic, traitement et prévention de la tuberculose de l'enfant) en Ouganda et a reçu des subventions de recherche d'ELMA Philanthropies et de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires.
- Diane Havlir a déclaré avoir reçu un financement des National Institutes of Health pour ses travaux de recherche sur la tuberculose.
- Marieke van der Werf a déclaré qu'elle était employée par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, qui a un intérêt dans la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente. Elle était une opposante à la défense d'une thèse de doctorat comprenant des études sur l'infection tuberculeuse latente et a reçu une rémunération de 6741,16 couronnes danoises.
- Wim Vandeveldel a déclaré qu'il était le président du Global TB Community Advisory Board sur une base volontaire. Il a déclaré qu'il représentait les intérêts et les besoins des communautés touchées par la tuberculose.

Les autres membres du Groupe n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.

## Groupe d'examen extérieur

Le membre suivant du Groupe d'examen extérieur a déclaré des intérêts jugés non contraires à la politique de l'OMS :

- Michael Kimerling a déclaré que son employeur avait reçu des subventions de l'USAID pour la recherche sur un schéma thérapeutique associant la rifapentine et l'isoniazide, administrés une fois par semaine pendant 3 mois, et pour la mise en œuvre du schéma thérapeutique d'UNITAID.

Les autres membres du Groupe n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.

## Examineurs chargés d'évaluer les données scientifiques

Les chercheurs qui ont effectué les revues systématiques des données scientifiques (PICO : patients, intervention, comparaison, résultats) pour ces lignes directrices étaient les suivants :

- PICO 1 : Darshini Govindasamy, South African Medical Research Council (Afrique du Sud) ; Katharina Kranzer, London School of Hygiene and Tropical Medicine (Royaume-Uni) ; et Ioana Diana Oлару, Borstel Research Centre (Allemagne).
- PICO 2 : Yohhei Hamada, Johnny Lujan et Karl Schenkel, Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS.
- PICO 3 : Yalemzewed Assefa, Yibeltal Assefa et Solomon Woldeyohannes, University of Queensland (Australie).
- PICO 4 : Sandra Kik, KNCV Tuberculosis Foundation (Pays-Bas) et Molebogeng Xheedha Rangaka, University College London (Royaume-Uni).
- PICO 5 : Yalemzewed Assefa, Yibeltal Assefa et Solomon Woldeyohannes, University of Queensland (Australie).
- PICO 6 et 7 : Yohhei Hamada et Karl Schenkel, Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS.

Ces examinateurs n'ont pas participé à la formulation des recommandations de politiques.

Les examinateurs suivants ont déclaré des intérêts jugés non contraires à la politique de l'OMS ou aux objectifs de la réunion :

- Darshini Govindasamy a déclaré que son institution (South African Medical Research Council) et son unité de recherche ont reçu des subventions de bailleurs de fonds pour mener des études sur la tuberculose.
- Katharina Kranzer a déclaré qu'elle travaillait comme consultante pour le laboratoire national de référence (Borstel Research Centre). Les fonds ayant servi à ses interventions dans plusieurs universités allemandes, chez Gilead, Thermo Fisher Scientific et Roche ont été versés à son employeur. Aucune de ces activités n'a été considérée comme constituant un conflit d'intérêts important étant donné l'objet de cette revue et la nature du travail qu'elle a effectué. De plus, la présence de deux autres examinateurs au sein de l'équipe qui ont sélectionné les articles et entré et analysé les données a permis de parer à tout conflit d'intérêts potentiel.

Les autres examinateurs chargés d'évaluer les données scientifiques n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.

Toutes les déclarations d'intérêt sont disponibles au format électronique auprès du Programme mondial OMS de lutte contre la tuberculose.

# Abréviations

BCG	bacille de Calmette-Guérin
ECR	essai contrôlé randomisé
GDG	Groupe d'élaboration des lignes directrices
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	intervalle de confiance
IGRA	interferon-gamma release assay (test de production d'interféron gamma)
ITL	infection tuberculeuse latente
PICO	patients, intervention, comparaison, résultats
TARV	traitement antirétroviral
TB	tuberculose
TB-MR	tuberculose multirésistante
TCT	test cutané à la tuberculine
TPI	traitement préventif par l'isoniazide

# Définitions

*Remarque:* les définitions ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans les présentes lignes directrices. Ils peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

**Adolescent:** personne âgée de 10 à 19 ans.

**Adulte:** personne âgée de plus de 19 ans

**Cas index de tuberculose :** cas initialement identifié de tuberculose nouvelle ou récurrente, de tout âge, au sein d'un ménage ou dans un milieu comparable dans lequel d'autres personnes peuvent avoir été exposées. La recherche des contacts est centrée sur le cas index mais ce dernier n'est pas nécessairement le cas source.

**Contact:** toute personne qui a été exposée à un cas de tuberculose (voir la définition ci-dessous).

**Contact domestique:** personne qui a partagé le même espace de vie fermé que le cas index pendant une ou plusieurs nuits ou pendant des périodes fréquentes ou prolongées de la journée au cours des 3 mois précédant le début du traitement en cours.

**Enfant:** personne âgée de moins de 10 ans.

**Infection tuberculeuse latente (ITL):** état de réponse immunitaire persistante à la stimulation par les antigènes de *Mycobacterium tuberculosis* sans signes cliniques manifestes d'une tuberculose maladie évolutive. Il n'existe pas de test de référence pour l'identification directe de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* chez l'homme. La grande majorité des personnes infectées n'ont aucun signe ou symptôme de la tuberculose, mais sont à risque de développer une tuberculose maladie évolutive.

**Nourrisson:** enfant âgé de moins de 1 an.

**Pays à faible incidence de tuberculose :** pays dont l'OMS estime l'incidence de la tuberculose à <100 pour 100 000 habitants.

**Pays à forte incidence de tuberculose:** pays dont l'OMS estime le taux d'incidence de la tuberculose à  $\geq 100$  pour 100 000 habitants.

**Recherche des contacts :** processus systématique d'identification des cas de tuberculose non diagnostiqués antérieurement parmi les contacts d'un cas index. Dans certains milieux, l'objectif comprend aussi un dépistage de l'ITL afin d'identifier les candidats à un traitement préventif. La recherche des contacts comprend l'identification, l'établissement des priorités et l'évaluation clinique.

**Traitement préventif:** traitement proposé aux personnes considérées à risque de tuberculose afin de réduire ce risque. Également appelé traitement ITL ou traitement prophylactique.

**Tuberculose confirmée bactériologiquement:** tuberculose diagnostiquée à partir d'un échantillon biologique par examen microscopique de frottis, culture ou test moléculaire approuvé par l'OMS tel que le test Xpert MTB/RIF.

**Tuberculose (TB):** état pathologique dû à *Mycobacterium tuberculosis* ; communément appelée « tuberculose évolutive » ou « tuberculose maladie » dans le présent document afin de la distinguer de l'ITL.

# Résumé d'orientation

L'infection tuberculeuse latente (ITL) est définie comme un état de réponse immunitaire persistante à la stimulation par les antigènes de *Mycobacterium tuberculosis* sans signes cliniques manifestes d'une tuberculose maladie évolutive. Il n'existe pas de test de référence pour détecter une ITL. Ces lignes directrices de l'OMS sur l'ITL portent sur la probabilité de progression vers une tuberculose évolutive dans des groupes à risque spécifiques, sur l'épidémiologie et la charge de morbidité de la tuberculose, sur la disponibilité des ressources et la probabilité d'un impact plus large sur la santé publique. Deux recommandations fragmentées ont été formulées pour la prise en charge de l'ITL, donnant lieu à un certain nombre de documents d'orientation qui ont engendré des difficultés sur le plan de la mise en œuvre. C'est pourquoi plusieurs États membres de l'OMS ont demandé des lignes directrices unifiées sur la prise en charge de l'ITL.

Les lignes directrices unifiées et actualisées présentées dans ce document répondent à cette demande. Elles fournissent un ensemble complet de recommandations de l'OMS pour la prise en charge programmatique de l'ITL, ainsi que la base et la justification pour la mise en place de lignes directrices nationales. Ces lignes directrices remplacent les précédents documents de l'OMS sur la prise en charge de l'ITL chez les personnes vivant avec le VIH, les contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose et d'autres groupes à risque. Elles ont été élaborées conformément aux exigences et au processus recommandé par le Comité d'examen des lignes directrices de l'OMS. Sept revues systématiques ont été effectuées pour mettre à jour les recommandations et en élaborer de nouvelles. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices s'est penché sur la qualité des données scientifiques, les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences, l'équité, les coûts, l'acceptabilité et la faisabilité de la mise en œuvre pour formuler les recommandations et déterminer leur force.

Les recommandations sont présentées de manière logique suivant la cascade de soins pour la prise en charge de l'ITL : identification des populations à risque (adultes et enfants vivant avec le VIH, contacts adultes et enfants séronégatifs pour le VIH et autres groupes à risque séronégatifs pour le VIH), exclusion de la tuberculose maladie évolutive, dépistage de l'ITL, administration du traitement, suivi des manifestations indésirables, observance et achèvement du traitement, suivi et évaluation. Les recommandations sont classées dans les catégories suivantes : les recommandations existantes, déjà approuvées par le comité d'examen et publiées, qui sont toujours valables ; les recommandations actualisées qui ont précédemment été approuvées par le comité d'examen, mais pour lesquelles les données scientifiques ont été examinées, discutées avec le Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) et mises à jour (notamment pour plus de clarté) ; et les nouvelles recommandations. Ce document présente 10 recommandations existantes, 7 actualisées et 7 nouvelles.

De manière générale, le GDG a examiné les données scientifiques tirées des revues systématiques et a discuté en détail de chaque groupe de population à risque identifié pour déterminer la prévalence de l'ITL, le risque de progression vers une tuberculose évolutive et l'incidence de la tuberculose évolutive dans ces groupes par rapport à la population générale. Le GDG a utilisé comme fondement des recommandations sur le dépistage et le traitement de l'ITL le principe directeur selon lequel les avantages individuels l'emportent sur les risques. Il a trouvé des preuves manifestes de l'utilité du dépistage et du traitement systématiques de l'ITL chez les personnes vivant avec le VIH, les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans qui sont des contacts domestiques de patients tuberculeux dans tous les milieux, quelle que soit l'épidémiologie de fond de la tuberculose. De même, il a conclu que les groupes séronégatifs pour le VIH exposés à un risque clinique, tels que les patients qui commencent un traitement anti-TNF, les patients en dialyse, ceux qui se préparent à une greffe d'organe ou à visée hématologique et ceux qui souffrent de silicose, tireraient également bénéfice du dépistage et du traitement de l'ITL, quelle que soit l'épidémiologie de fond de la tuberculose, en raison de leur risque accru de progression vers une tuberculose évolutive.

Ces recommandations sont présentées ci-après.

## A. Identification des populations à risque pour le dépistage et le traitement de l'ITL

### Adultes, adolescents, enfants et nourrissons vivant avec le VIH

- Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH, dont la situation vis-à-vis du test cutané à la tuberculine (TCT) n'est pas connue ou dont le TCT est positif et qui sont peu susceptibles de présenter une tuberculose évolutive, devraient recevoir un traitement préventif antituberculeux dans le cadre d'un ensemble complet de soins liés au VIH. Ce traitement doit être administré à ces personnes quel que soit leur degré d'immunosuppression ainsi qu'à celles qui suivent un traitement antirétroviral (TARV), à celles qui ont déjà été traitées pour la tuberculose et aux femmes enceintes. (*Recommandation forte, données de qualité élevée. Recommandation existante*)
- Les nourrissons âgés de moins de 12 mois vivant avec le VIH qui sont en contact avec un cas de tuberculose et qui font l'objet d'investigations pour rechercher une tuberculose devraient recevoir un traitement préventif d'isoniazide pendant 6 mois si ces investigations ne révèlent aucune tuberculose maladie. (*Recommandation forte, données de qualité modérée. Recommandation actualisée*)
- Les enfants âgés de 12 mois ou plus vivant avec le VIH, considérés comme peu susceptibles d'être atteints de tuberculose d'après la recherche des symptômes, et qui n'ont aucun contact avec un cas de tuberculose devraient recevoir un traitement préventif d'isoniazide pendant 6 mois dans le cadre d'un ensemble complet de mesures de prévention et de soins du VIH s'ils vivent dans un milieu où la prévalence de la tuberculose est élevée. (*Recommandation forte, données de faible qualité. Recommandation existante*)
- Tous les enfants vivant avec le VIH qui ont suivi avec succès un traitement antituberculeux peuvent recevoir de l'isoniazide pour une période supplémentaire de 6 mois. (*Recommandation conditionnelle, données de faible qualité. Recommandation existante*)

### Contacts domestiques séronégatifs pour le VIH

- Les enfants séronégatifs pour le VIH âgés de <5 ans qui sont des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et qui ne présentent pas de tuberculose évolutive d'après une évaluation clinique appropriée ou selon les lignes directrices nationales devraient bénéficier d'un traitement préventif antituberculeux. (*Recommandation forte, données de qualité élevée. Recommandation actualisée*)
- Dans les pays où l'incidence de la tuberculose est faible, les adultes, les adolescents et les enfants qui sont des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement devraient être systématiquement testés et traités pour l'ITL. (*Recommandation forte, données de qualité moyenne à élevée. Recommandation existante*)
- Dans les pays où l'incidence de la tuberculose est élevée, les enfants âgés de ≥5 ans, les adolescents et les adultes qui sont des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et qui ne présentent pas de tuberculose évolutive d'après une évaluation clinique appropriée ou selon les lignes directrices nationales peuvent recevoir un traitement préventif antituberculeux. (*Recommandation conditionnelle, données de faible qualité. Nouvelle recommandation*)

### Autres groupes à risque séronégatifs pour le VIH

- Les patients qui commencent un traitement anti-TNF, les patients en dialyse, les patients qui se préparent à une greffe d'organe ou à visée hématologique et les patients souffrant de silicose doivent être systématiquement testés et traités pour l'ITL. (*Recommandation forte, données de faible à très faible qualité. Recommandation actualisée*)
- Dans les pays où l'incidence de la tuberculose est faible, le dépistage et le traitement systématiques de l'ITL peuvent être envisagés pour les détenus, les agents de santé, les immigrés originaires de pays où la charge

de la tuberculose est élevée, les sans-abri et les consommateurs de drogues illicites. (*Recommandation conditionnelle, données de faible à très faible qualité. Recommandation existante*)

- Il n'est pas recommandé de rechercher systématiquement une ITL chez les diabétiques, les personnes qui font un usage nocif de l'alcool, les fumeurs, les personnes en insuffisance pondérale, sauf s'ils sont déjà concernés par les recommandations ci-dessus. (*Recommandation conditionnelle, données de très faible qualité. Recommandation existante*)

## B. Algorithmes pour exclure une tuberculose maladie évolutive

- Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH devraient faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose basé sur un algorithme clinique. Ceux qui ne signalent aucun des symptômes associés à la tuberculose (toux, fièvre, perte de poids ou sueurs nocturnes) sont peu susceptibles de présenter une tuberculose évolutive et devraient recevoir un traitement préventif, qu'ils prennent ou non un traitement antirétroviral. (*Recommandation forte, données de qualité modérée. Recommandation actualisée*)
- Une radiographie thoracique peut être proposée aux personnes vivant avec le VIH et sous traitement antirétroviral, et un traitement préventif peut être administré à celles dont la radiographie ne montre aucune anomalie. (*Recommandation conditionnelle, données de faible qualité. Nouvelle recommandation*)
- Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH qui font l'objet d'un dépistage de la tuberculose basé sur un algorithme clinique et qui signalent un ou plusieurs symptômes parmi la toux, la fièvre, la perte de poids et les sueurs nocturnes peuvent être atteints de tuberculose évolutive et devraient faire l'objet d'investigations à la recherche d'une tuberculose et d'autres maladies provoquant ces symptômes. (*Recommandation forte, données de qualité modérée. Recommandation actualisée*)
- Les nourrissons et les enfants vivant avec le VIH qui présentent une faible prise de poids, de la fièvre ou une toux ou qui ont été en contact avec un cas de tuberculose devraient faire l'objet d'investigations à la recherche d'une tuberculose et d'autres maladies qui causent ces symptômes. Si ces investigations ne révèlent pas de tuberculose, ces enfants devraient bénéficier d'un traitement préventif, quel que soit leur âge. (*Recommandation forte, données de faible qualité. Recommandation actualisée*)
- L'absence de tout symptôme tuberculeux et d'anomalies à la radiographie thoracique peut être utilisée pour exclure une tuberculose évolutive chez les contacts domestiques âgés de  $\geq 5$  ans et autres groupes à risque séronégatifs pour le VIH avant le traitement préventif. (*Recommandation conditionnelle, données de très faible qualité. Nouvelle recommandation*)

## C. Dépistage de l'infection tuberculeuse latente

- Pour dépister une ITL, on peut utiliser soit un test cutané à la tuberculine (TCT) soit un test de production d'interféron-gamma (IGRA). (*Recommandation forte, données de très faible qualité. Nouvelle recommandation*)
- Les personnes vivant avec le VIH qui obtiennent un résultat positif pour l'ITL tirent davantage bénéfice d'un traitement préventif que celles dont le résultat est négatif pour l'ITL ; le test de dépistage de l'ITL peut être utilisé, dans la mesure du possible, pour identifier ces personnes. (*Recommandation forte, données de qualité élevée. Recommandation existante*)
- Le dépistage de l'ITL par le TCT ou l'IGRA n'est pas exigé pour commencer un traitement préventif chez les patients vivant avec le VIH ou chez les contacts domestiques âgés de  $< 5$  ans. (*Recommandation forte, données de qualité modérée. Recommandation actualisée*)

## D. Options thérapeutiques pour l'infection tuberculeuse latente

- Une monothérapie à l'isoniazide pendant 6 mois est recommandée pour le traitement de l'ITL chez les adultes et les enfants quelle que soit l'incidence de la tuberculose dans le pays. (*Recommandation forte, données de qualité élevée. Recommandation existante*)

- Un traitement associant rifampicine et isoniazide une fois par jour pendant 3 mois doit être proposé, en remplacement d'une monothérapie à l'isoniazide pendant 6 mois, comme traitement préventif pour les enfants et les adolescents âgés de <15 ans dans les pays où l'incidence de la tuberculose est élevée. (*Recommandation forte, données de faible qualité. Nouvelle recommandation*)
- Un traitement associant rifapentine et isoniazide une fois par semaine pendant 3 mois peut être proposé en remplacement d'une monothérapie à l'isoniazide pendant 6 mois, comme traitement préventif pour les adultes et les enfants dans les pays où l'incidence de la tuberculose est élevée. (*Recommandation conditionnelle, données de qualité modérée. Nouvelle recommandation*)
- Les options thérapeutiques suivantes sont recommandées pour le traitement de l'ITL dans les pays où l'incidence de la tuberculose est faible, en remplacement d'une monothérapie à l'isoniazide pendant 6 mois : 9 mois d'isoniazide ; 3 mois de rifapentine plus isoniazide une fois par semaine ; 3 à 4 mois d'isoniazide plus rifampicine ; ou 3 à 4 mois de rifampicine seule. (*Recommandation forte, données de qualité modérée à élevée. Recommandation existante*)
- Dans les milieux où l'incidence et la transmission de la tuberculose sont élevées, les adultes et les adolescents vivant avec le VIH dont la situation vis-à-vis du TCT n'est pas connue ou dont le TCT est positif et qui sont peu susceptibles d'avoir une tuberculose évolutive devraient recevoir au moins 36 mois de traitement préventif par l'isoniazide (TPI), qu'ils reçoivent ou non un traitement antirétroviral. Le TPI doit également être administré quels que soient le degré d'immunosuppression, les antécédents de traitement antituberculeux et en cas de grossesse. (*Recommandation conditionnelle, données de faible qualité. Recommandation existante*)

## E. Traitement préventif pour les contacts de patients atteints de tuberculose multirésistante

- Pour certains contacts domestiques à haut risque de patients atteints de tuberculose multirésistante, un traitement préventif peut être envisagé sur la base d'une évaluation individuelle des risques et d'une justification clinique solide. (*Recommandation conditionnelle, données de très faible qualité. Nouvelle recommandation*)

### Autres considérations importantes

#### Surveillance des manifestations indésirables

Le risque de manifestations indésirables pendant le traitement préventif doit impérativement être réduit au minimum. Les personnes qui reçoivent un traitement pour l'ITL doivent faire l'objet d'une surveillance systématique et régulière lors de consultations mensuelles chez leur dispensateur de soins. Le dispensateur de soins prescripteur du traitement doit expliquer le processus pathologique et la raison d'être du traitement, en insistant sur la nécessité de suivre le traitement jusqu'à son terme. Les personnes qui reçoivent un traitement doivent être incitées à prendre contact avec leur dispensateur de soins au cas où des symptômes apparaîtraient entre les visites, par exemple une anorexie, des nausées, des vomissements, une gêne abdominale, une fatigue ou une faiblesse persistantes, des urines foncées, des selles pâles ou un ictère. S'il s'avère impossible de consulter un dispensateur de soins au moment de l'apparition de ces symptômes, le traitement devra être immédiatement interrompu.

#### Observance et achèvement du traitement préventif

Observer le traitement dans son intégralité et jusqu'à son terme est déterminant pour que le patient en tire des effets bénéfiques sur le plan clinique et pour assurer le succès du programme. Les interventions devront être adaptées aux besoins spécifiques des groupes à risque et au contexte local afin d'assurer l'observance et l'achèvement du traitement.



### *Prise en charge, suivi et évaluation programmatiques*

Le programme national doit élaborer un plan national pour la prise en charge programmatique de l'ITL, y compris un classement par ordre de priorité des groupes identifiés comme étant à haut risque sur la base de l'épidémiologie locale et du système de santé. Il doit créer un environnement propice à la politique et au programme, notamment des politiques nationales et locales et des modes opératoires normalisés pour faciliter la mise en œuvre des recommandations contenues dans ces lignes directrices. La prise en charge programmatique de l'ITL doit comprendre des systèmes de suivi et d'évaluation alignés sur les systèmes nationaux de suivi et de surveillance des patients. Des outils appropriés d'enregistrement et de communication de l'information doivent être mis au point, avec des indicateurs standardisés.

# 1. Introduction

## 1.1 Contexte

L'infection tuberculeuse latente (ITL) est définie comme un état de réponse immunitaire persistante à la stimulation par les antigènes de *Mycobacterium tuberculosis* sans signes cliniques manifestes d'une tuberculose maladie évolutive (1). Comme il n'existe pas de test de dépistage « de référence » pour l'ITL, la charge mondiale n'est pas connue avec certitude ; cependant, on estime que jusqu'à un tiers de la population mondiale est infectée par *M. tuberculosis* (2-4) ; la grande majorité des personnes infectées ne présentent aucun signe ou symptôme de tuberculose maladie et ne sont pas contagieuses, bien qu'elles soient à risque de développer une tuberculose évolutive et de devenir infectieuses. Plusieurs études ont montré qu'en moyenne 5 à 10 % des personnes infectées développeront une tuberculose évolutive au cours de leur vie, généralement dans les 5 ans suivant la primo-infection (5). Le risque de tuberculose évolutive après l'infection dépend de plusieurs facteurs, le plus important étant le profil immunologique (1).

La prévention de la tuberculose évolutive par le traitement de l'ITL est une composante essentielle de la stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose (6). L'efficacité des traitements actuellement disponibles varie de 60 % à 90 % (7). Les avantages potentiels du traitement doivent toutefois être soigneusement évalués par rapport aux risques de manifestations indésirables liées aux médicaments. Il n'est pas possible de procéder au dépistage et au traitement de masse de l'ITL à l'échelle de la population parce que les tests sont imparfaits, qu'il y a des risques d'effets secondaires graves et mortels et que le coût serait élevé, pour un impact sur la santé publique qui reste à prouver. Toutefois, pour les personnes infectées appartenant à des groupes de population dans lesquels le risque de progression vers une maladie évolutive est significativement supérieur à celui de la population générale, les avantages l'emportent sur les inconvénients. La prise en charge de l'ITL comprend un ensemble complet d'interventions : identification et dépistage des personnes qui doivent être testées, administration d'un traitement efficace et sûr de façon à ce que la majorité des personnes qui commencent un traitement le suivent jusqu'à son terme, sans risque ou avec un risque minime de manifestations indésirables, et suivi et évaluation du processus.

## 1.2 Justification

Les lignes directrices actuelles de l'OMS sur l'ITL sont fondées sur la probabilité de progression vers une tuberculose maladie évolutive dans des groupes à risque spécifiques, sur l'épidémiologie de fond et la charge de morbidité de la tuberculose, sur la disponibilité des ressources et sur la probabilité d'un impact plus large sur la santé publique. Ainsi, la prise en charge de l'ITL est recommandée pour les personnes vivant avec le VIH (7) et pour les enfants de moins de 5 ans qui sont des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire (8) dans tous les milieux où l'incidence de la tuberculose est élevée (taux annuel estimé d'incidence de la tuberculose  $\geq 100$  pour 100 000 habitants) et pour les contacts adultes de personnes atteintes de tuberculose et d'autres groupes exposés à un risque clinique vivant dans les milieux à faible incidence de tuberculose (taux annuel estimé d'incidence de la tuberculose  $< 100$  pour 100 000 habitants) (9-11). Le seuil pour déterminer si un pays a une incidence faible ou élevée de tuberculose a été fixé par consensus par le précédent Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) (9,10). Bien que leurs recommandations aient conduit à une augmentation significative du traitement préventif de la tuberculose, en particulier chez les personnes vivant avec le VIH, la couverture mondiale de l'intervention reste très faible (12). Par ailleurs, la fragmentation des recommandations a donné lieu à une multiplicité de documents d'orientation, engendrant des difficultés sur le plan de la mise en œuvre. Pour garantir une mise en œuvre programmatique plus aisée

et harmonisée, plusieurs États Membres de l'OMS ont demandé des lignes directrices unifiées sur la prise en charge de l'ITL. Un intérêt accru a également été manifesté pour la prise en charge programmatique de l'ITL dans le cadre de la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose, et de son élimination (13).

### 1.3 Champ d'application

Les présentes lignes directrices unifiées comprennent un ensemble complet de recommandations de l'OMS pour la prise en charge de l'ITL et faciliteront la mise en œuvre de la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose. Elles présentent des recommandations actualisées issues des directives de l'OMS publiées en 2011 sur l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées, ainsi que des recommandations sur le dépistage de l'ITL. D'autres recommandations pertinentes approuvées par le comité d'examen des lignes directrices sont également incluses (Encadré 1). Ce document présente les lignes directrices de l'OMS les plus récentes et les plus complètes pour la prise en charge programmatique de l'ITL. Elles devraient fournir la base et la justification de l'élaboration de lignes directrices nationales pour la prise en charge de l'ITL, adaptées à l'épidémiologie nationale et locale de la tuberculose, à la disponibilité des ressources, à l'infrastructure sanitaire et aux autres déterminants nationaux et locaux.

#### ENCADRÉ 1. LIGNES DIRECTRICES ACTUALISÉES OU UNIFIÉES

- Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011. ([http://www.who.int/tb/features\\_archive/policy\\_statement\\_igra\\_oct2011.pdf](http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement_igra_oct2011.pdf))
- Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44781/1/9789242500707\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44781/1/9789242500707_fre.pdf))
- Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf))
- Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. 2ème édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2016. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/251469/1/9789242548747\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/251469/1/9789242548747_fre.pdf))
- Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872_eng.pdf))
- Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015. (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682fr/s21682fr.pdf>)

### 1.4 Public visé

Ces lignes directrices sont principalement destinées aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et le VIH ou à leurs équivalents au sein des ministères de la santé et aux autres responsables de l'élaboration des politiques travaillant sur la tuberculose, le VIH et les maladies infectieuses. Elles s'adressent également aux responsables au sein d'autres ministères compétents qui travaillent dans les domaines de la santé, y compris les services pénitentiaires, les services sociaux et l'immigration (tels que le ministère de la justice ou les services correctionnels), ainsi qu'aux cliniciens et aux praticiens de la santé publique qui travaillent sur la tuberculose, le VIH, les maladies infectieuses, la prévention, la santé de l'enfant et les maladies non transmissibles comme les maladies rénales chroniques et le cancer.

## 1.5 Élaboration des lignes directrices

Conformément au processus recommandé par le comité d'examen des lignes directrices de l'OMS (14), trois groupes ont été constitués : un groupe d'orientation pour les lignes directrices, composé de membres du personnel de l'OMS, y compris des bureaux régionaux ; le GDG, composé d'un spécialiste de la méthodologie des lignes directrices, d'experts extérieurs, d'administrateurs nationaux des programmes de lutte contre la tuberculose, d'universitaires et de représentants de groupes de patients et de la société civile, qui ont apporté leur contribution à toutes les étapes du processus ; et le groupe d'examen extérieur, composé d'experts qui s'intéressent à l'ITL, qui a examiné le projet de lignes directrices.

Le groupe d'orientation a préparé le document de cadrage pour les lignes directrices qui identifie les principales questions au format PICO (patients, intervention, comparaison, résultats), les revues systématiques requises qui serviront de base aux recommandations et le processus de préparation des lignes directrices. Le groupe a également examiné des questions sur certains aspects de la prise en charge programmatique de l'ITL pour lesquels de nouvelles données scientifiques étaient vraisemblablement disponibles.

Les sept questions clés suivantes ont été identifiées :

1. PICO 1 : Quelle est la prévalence de l'ITL, le risque de progression vers une tuberculose active et la prévalence cumulative de la tuberculose parmi les contacts domestiques sans VIH dans différentes tranches d'âge dans les pays à forte incidence de tuberculose ?
2. PICO 2 : Quelle est la précision du dépistage symptomatique de l'OMS pour exclure une tuberculose active chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral (TARV) ?
3. PICO 3 : Quelle est la précision du dépistage symptomatique et/ou de la radiographie thoracique pour exclure une tuberculose active chez les contacts de cas de tuberculose pulmonaire sans VIH dans les pays à forte incidence de tuberculose ?
4. PICO 4<sup>1</sup> : Les tests de production d'interféron-gamma pourraient-ils remplacer les tests cutanés à la tuberculine pour identifier les personnes les plus à risque de progression de l'ITL vers une tuberculose active dans les milieux où l'incidence de la tuberculose est élevée ?
5. PICO 5 : Faut-il proposer un traitement associant rifampicine et isoniazide une fois par jour pendant 3 mois comme traitement préventif pour les enfants et les adolescents de moins de 15 ans, en remplacement d'une monothérapie à l'isoniazide pendant 6 ou 9 mois, dans les pays à forte incidence de tuberculose ?
6. PICO 6 : Faut-il proposer un traitement associant rifapentine et isoniazide une fois par semaine pendant 3 mois, en remplacement d'une monothérapie à l'isoniazide, pour traiter l'ITL dans les pays à forte incidence de tuberculose ?
7. PICO 7 : Faut-il recommander un traitement préventif pour les contacts des patients atteints de tuberculose multirésistante / résistante à la rifampicine ?

Une liste des résultats d'intérêt potentiels pour chaque question a été distribuée à tous les membres du GDG, qui ont attribué un score à l'importance de chaque résultat sur une échelle de 1 à 9 : 1 à 3 = pas important ; 4 à 6 = important ; 7 à 9 = critique. La moyenne des scores pour chaque résultat a été utilisée pour classer les résultats par ordre de priorité et sélectionner les plus importants pour chaque question PICO. Les résultats ainsi sélectionnés et les scores affectés à leur importance sont présentés dans les **annexes 1 et 2**.

Sept revues systématiques nouvelles ou mises à jour ont été effectuées aux fins de ces lignes directrices. Les recommandations existantes ont été discutées au sein du GDG et actualisées, le cas échéant, y compris par souci de clarté, si nécessaire. Par ailleurs, une enquête en ligne a été menée pour déterminer les préférences et les valeurs des populations touchées en matière de prise en charge de l'ITL (**annexe 3**). Une série de réunions virtuelles, coprésidées par un expert technique et un spécialiste de la méthodologie des lignes

<sup>1</sup> Cette question PICO n'a pas été incluse dans le document de cadrage initial soumis au comité d'examen des lignes directrices de l'OMS, mais a été ajoutée ultérieurement à la suggestion du GDG et en accord avec le secrétariat du comité d'examen des lignes directrices.

directrices, ont été organisées pour évaluer les données scientifiques pour chaque question PICO et formuler des recommandations. Les tableaux décisionnels élaborés sur l'interface GRADEpro ont servi à orienter les discussions sur les avantages et les inconvénients, la qualité des données, le coût, la faisabilité, l'acceptabilité, l'équité, les valeurs et les préférences (14). Les recommandations et leur force ont été déterminées par le GDG sur la base de ces facteurs. Le spécialiste de la méthodologie des lignes directrices a facilité les discussions afin de parvenir à un consensus, défini comme un avis favorable unanime ou majoritaire. Les recommandations fondées sur les lignes directrices actualisées de l'OMS ont d'abord été évaluées par le groupe d'orientation, puis discutées et approuvées par le GDG. Les recommandations valables qui ne nécessitaient pas de mise à jour ont également été incluses. Les lignes directrices et les documents à l'appui de ces dernières ont été examinés et approuvés par tous les membres du GDG. Les observations du groupe d'examen extérieur ont été évaluées par le groupe d'orientation en vue de leur intégration dans la version finale des lignes directrices.

Ce document présente 10 recommandations existantes, 7 actualisées et 7 nouvelles. Les tableaux GRADE (grading of recommendation assessment, development and evaluation) pour les sept nouvelles recommandations sont présentés à l'[annexe 1](#). Les tableaux décisionnels détaillés pour chaque question PICO et les résultats des revues systématiques figurent à l'[annexe 2](#), l'enquête sur les valeurs et les préférences à l'[annexe 3](#).

## 1.6 Qualité des données et force des recommandations

La qualité des données et la force des recommandations ont été évaluées à l'aide de la méthode GRADE (15). Dans ce processus, la qualité d'un corpus de données est définie comme le degré de confiance dans le fait que les estimations de l'effet (désirable ou indésirable) sont proches des effets d'intérêt réels. L'utilité d'une estimation de l'effet dépend du niveau de confiance dans cette estimation : plus la qualité des données est élevée, plus il est probable qu'une recommandation forte puisse être formulée. La décision quant à la solidité des données dépend également d'autres facteurs. La force d'une recommandation reflète le degré de confiance du GDG quant au fait que les effets souhaitables l'emportent sur les effets indésirables. Les effets souhaitables comprenaient des résultats sanitaires bénéfiques (par exemple la prévention et le diagnostic précoce de la tuberculose, la réduction de la morbidité et de la mortalité liées à la tuberculose), une réduction de la charge de morbidité de la tuberculose et davantage d'économies, tandis que les effets indésirables comprenaient des préjudices, une charge plus lourde et des coûts plus élevés. Les « charges » comprenaient le respect des recommandations par les programmes, les patients et les aidants (p. ex. les familles), comme la réalisation de tests de dépistage plus fréquents et la prise de médicaments supplémentaires.

La qualité des données a été classée selon quatre niveaux :

<i>Élevée</i>	Nous sommes très confiants dans le fait que l'effet réel sera proche de celui estimé.
<i>Moderée</i>	Nous sommes assez confiants dans le fait que l'effet réel sera probablement proche de celui estimé, mais il est possible qu'il soit sensiblement différent.
<i>Faible</i>	Notre confiance dans l'estimation de l'effet est limitée : l'effet réel pourrait être sensiblement différent.
<i>Très faible</i>	Nous avons très peu confiance dans l'estimation de l'effet : l'effet réel sera probablement sensiblement différent.

Les recommandations contenues dans ces lignes directrices sont soit fortes ou soit conditionnelles.

*Recommandation forte* : le GDG est confiant dans le fait que les effets souhaitables de l'application de cette recommandation l'emporteront sur les effets indésirables. La recommandation peut être en faveur d'une intervention ou contre celle-ci.

*Recommandation conditionnelle* : le GDG a conclu que les effets souhaitables de l'application de cette recommandation l'emporteront probablement sur les effets indésirables, mais il n'en est pas certain. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce manque de conviction : l'absence de données scientifiques de qualité (peu de données à l'appui de la recommandation) ; des estimations imprécises des avantages ou des préjudices (de

nouvelles données scientifiques pourraient modifier le rapport entre le risque et les avantages) ; l'incertitude ou la variation des résultats pour différentes personnes (applicables seulement à un groupe, une population ou un milieu donné) ; et des avantages maigres ou qui pourraient ne pas être rentables en raison des coûts associés (y compris le coût de la mise en œuvre de la recommandation).

## 1.7 Publication, mise en œuvre, évaluation et durée de validité

Ces lignes directrices seront publiées sur le site Web de l'OMS en quatre langues au moins (anglais, espagnol, français et russe) et pourront être téléchargées gratuitement. Leur version imprimée sera largement diffusée lors des conférences et réunions internationales et régionales des administrateurs de programmes dans toutes les régions. La mise en œuvre des recommandations fera l'objet d'un suivi régulier dans le cadre du système OMS de collecte annuelle des données sur la tuberculose dans le monde. L'OMS mettra à jour ces lignes directrices cinq ans après leur publication ou plus tôt si de nouvelles données scientifiques nécessitant une révision des lignes directrices deviennent disponibles.

## 1.8 Présentation des lignes directrices et des recommandations

La structure générale de ces lignes directrices et des recommandations suit la cascade logique de la prise en charge de l'ITL : identification des populations à risque (adultes et enfants vivant avec le VIH, adultes et enfants séronégatifs pour le VIH en contact avec des cas de tuberculose et autres groupes à risque séronégatifs pour le VIH), exclusion de la tuberculose évolutive, dépistage de l'ITL, administration du traitement, surveillance des manifestations indésirables, observance et achèvement du traitement, suivi et évaluation. Les recommandations sont classées en trois catégories : *existantes* (recommandations qui ont été publiées dans des lignes directrices antérieures approuvées par le comité d'examen et qui sont toujours valables) ; *actualisées* (recommandations qui ont été publiées dans des lignes directrices antérieures approuvées par le comité d'examen, pour lesquelles les données scientifiques ont été examinées, discutées au sein du GDG et mises à jour, y compris pour plus de clarté) ; et *nouvelles* (recommandations qui ont été formulées pour les présentes lignes directrices).

## 2. Identification des populations concernées par le dépistage et le traitement de l'infection tuberculeuse latente

Les personnes infectées par *M. tuberculosis* ne développent pas toutes une tuberculose évolutive. On estime que le risque pendant la vie entière d'une personne atteinte d'ITL de développer une tuberculose évolutive est de 5 à 10 % (5). Ce risque est particulièrement élevé chez les enfants de moins de 5 ans et chez les personnes dont l'immunité est diminuée (1). Étant donné que le traitement préventif de l'infection à *M. tuberculosis* comporte des risques et des coûts, il convient de cibler de manière sélective les groupes de population les plus exposés au risque de progression vers une tuberculose évolutive, qui tireront les meilleurs avantages du traitement antituberculeux.

En sélectionnant des populations à risque pour la prise en charge programmatique de l'ITL, il faut tenir compte de l'épidémiologie et du mode de transmission de la tuberculose dans le pays, afin que le traitement offre une protection durable. Une composante essentielle de la prise en charge programmatique doit donc être une évaluation clinique individuelle complète qui tienne compte de l'équilibre entre les risques et les avantages pour la personne qui reçoit le traitement.

Cette section décrit les populations à risque pour lesquelles un dépistage et un traitement systématiques de l'ITL sont recommandés.

### 2.1 Adultes et adolescents vivant avec le VIH

Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH, dont la situation vis-à-vis du test cutané à la tuberculine (TCT) n'est pas connue ou dont le TCT est positif et qui sont peu susceptibles de présenter une tuberculose évolutive, devraient recevoir un traitement préventif antituberculeux dans le cadre d'un ensemble complet de soins liés au VIH. Le traitement doit être administré à ces personnes, quel que soit le degré d'immunosuppression, ainsi qu'à celles sous traitement antirétroviral (TARV), à celles qui ont déjà été traitées pour la tuberculose et aux femmes enceintes. (*Recommandation forte, données de qualité élevée. Recommandation existante*)

Source de la recommandation existante : Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011.

([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44781/1/9789242500707\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44781/1/9789242500707_fre.pdf))

#### Résumé des données scientifiques

La tuberculose est la cause la plus fréquente de décès liés au sida dans le monde, malgré les progrès réalisés en matière d'accès au TARV (16). La tuberculose a causé environ 400 000 décès chez les personnes vivant avec le VIH en 2016, ce qui représente un tiers de tous les décès liés au VIH. Les données mondiales de 2016 indiquent que le risque des personnes vivant avec le VIH de développer une tuberculose évolutive est 21 fois (intervalle de confiance à 95 % [IC à 95 %] = [16 ; 27]) plus élevé que celui des personnes non infectées par le VIH (12).

Une revue systématique de 12 essais contrôlés randomisés (ECR) portant sur 8578 personnes vivant avec le VIH (17) a révélé que le traitement préventif réduisait le risque global de tuberculose de 33 % (effet relatif [RR] = 0,67 ; IC à 95 % = [0,51 ; 0,87]) chez les personnes vivant avec le VIH. Pour celles qui étaient positives au TCT, la réduction du risque atteignait 64 % (RR = 0,36 ; IC à 95 % = [0,22 ; 0,61]). Bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative, la réduction du risque était de 14 % chez les personnes négatives au TCT

(RR = 0,86 ; IC à 95 % = [0,59 ; 1,26]) et chez celles dont la situation vis-à-vis du TCT n'était pas connue (RR = 0,86 ; IC à 95 % = [0,48 ; 1,52]). La plupart des études de la revue ont toutefois été menées avant que le TARV ne soit disponible ; or les données scientifiques issues d'études observationnelles et d'ECR sur l'efficacité du traitement préventif chez les personnes qui reçoivent un TARV sont aujourd'hui de plus en plus nombreuses. Un ECR à double insu incluant 1329 personnes vivant avec le VIH et recevant un TARV a indiqué que celles qui recevaient un traitement antirétroviral avec un TCT ou un IGRA négatif tiraient davantage bénéfice du traitement préventif par l'isoniazide (TPI) que celles qui étaient positives au TCT ou à l'IGRA (18). Un ECR portant sur 2056 personnes vivant avec le VIH (19) et des données de suivi (20) ont montré que les avantages du traitement préventif et du TARV pour réduire l'incidence de la tuberculose et la mortalité globale s'additionnaient lorsqu'ils étaient administrés ensemble. L'effet protecteur a duré plus de 5 ans (20).

### *Justification des recommandations*

Le GDG a examiné les données scientifiques tirées des revues systématiques et a discuté en détail, pour chaque groupe de population à risque identifié, de la prévalence de l'ITL, du risque de progression vers une tuberculose évolutive et de l'incidence de la tuberculose évolutive par rapport à ceux de la population générale. Ils ont conclu que les données montrent clairement l'avantage du dépistage systématique et du traitement de l'ITL pour les personnes vivant avec le VIH.

Un traitement préventif devrait être administré aux adultes et aux adolescents vivant avec le VIH, quel que soit leur état immunitaire et qu'ils suivent ou non un TARV, compte tenu des preuves de l'effet protecteur additionnel du TARV. Une revue systématique d'études menées avant que le TARV ne soit disponible a montré l'intérêt de proposer un traitement préventif immédiatement après un traitement antituberculeux suivi avec succès aux personnes vivant avec le VIH dans les pays où l'incidence de la tuberculose est élevée (7,21). Par conséquent, un traitement préventif est recommandé pour les personnes qui ont déjà été traitées pour la tuberculose. Toutefois, aucune donnée probante n'a été trouvée pour le traitement préventif des personnes qui ont suivi avec succès un traitement contre la tuberculose multirésistante (TB-MR) ou la tuberculose ultrarésistante, ou des personnes qui suivent un TARV concomitant.

Les femmes enceintes vivant avec le VIH sont à risque de contracter la tuberculose, ce qui peut avoir de graves conséquences tant pour la mère que pour le fœtus (22). Comme l'isoniazide et la rifampicine – les médicaments couramment utilisés dans le traitement préventif – sont sans danger pour les femmes enceintes (23), la grossesse ne devrait pas empêcher les femmes vivant avec le VIH de recevoir un traitement préventif. Néanmoins, un jugement clinique éclairé sera nécessaire afin de déterminer le meilleur moment pour administrer le traitement.

On ne dispose pas de données relatives à des traitements préventifs répétés et, par conséquent, aucune recommandation n'est formulée à cet égard dans les présentes lignes directrices. Dans les milieux où la transmission de la tuberculose est importante (telle que définie par les autorités locales), il est toutefois conditionnellement recommandé de proposer un traitement préventif par l'isoniazide (TPI) pendant 36 mois ou plus (24) (voir la [section 5](#)). Il n'existe pas d'essais cliniques visant à évaluer des traitements préventifs répétés ; ils seront essentiels pour mettre à jour ces lignes directrices.



## 2.2 Enfants et nourrissons vivant avec le VIH

- Les nourrissons âgés de moins de 12 mois vivant avec le VIH qui sont en contact avec un cas de tuberculose et qui font l'objet d'investigations pour rechercher une tuberculose devraient recevoir un traitement préventif par l'isoniazide (TPI) pendant 6 mois si ces investigations ne révèlent aucune tuberculose maladie. (*Recommandation forte, données de qualité modérée. Recommandation actualisée*)
- Les enfants âgés de 12 mois ou plus vivant avec le VIH, considérés comme peu susceptibles d'être atteints de tuberculose d'après la recherche des symptômes, et qui n'ont aucun contact avec un cas de tuberculose devraient recevoir un TPI pendant 6 mois dans le cadre d'un ensemble complet de mesures de prévention et de soins du VIH s'ils vivent dans un milieu où la prévalence de la tuberculose est élevée. (*Recommandation forte, données de faible qualité. Recommandation existante*)
- Tous les enfants vivant avec le VIH qui ont suivi avec succès un traitement antituberculeux peuvent recevoir de l'isoniazide pour une période supplémentaire de 6 mois. (*Recommandation conditionnelle, données de faible qualité. Recommandation existante*)

Source des recommandations existantes et actualisées : Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44781/1/9789242500707\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44781/1/9789242500707_fre.pdf))

### Résumé des données scientifiques

Une revue systématique réalisée aux fins des lignes directrices précédentes portait sur deux études menées en Afrique du Sud. L'une d'elle a suggéré une réduction considérable de la mortalité et une protection contre la tuberculose chez les enfants infectés par le VIH qui ont reçu de l'isoniazide pendant 6 mois (25). L'autre, cependant, n'a montré aucun avantage du traitement préventif chez les nourrissons infectés par le VIH qui n'ont pas été exposés à un cas de tuberculose et qui ont été identifiés au cours des trois à quatre premiers mois de leur vie, qui ont eu un accès rapide au TARV et qui ont fait l'objet d'un suivi attentif chaque mois pour détecter toute une nouvelle exposition éventuelle (26).

Peu d'ECR comprenaient des enfants sous TARV. Dans une étude portant sur 167 enfants sous TARV, l'incidence de la tuberculose était plus faible chez les enfants ayant reçu un traitement préventif que chez ceux qui n'en avaient pas reçu, mais la différence n'était pas statistiquement significative (ratio des taux d'incidence = 0,51; IC à 95 % = [0,15; 1,75]) (27). Une étude de cohorte a suggéré un effet protecteur additif du traitement préventif chez les enfants sous TARV (28).

### Justification des recommandations

Concernant les nourrissons âgés de moins de 12 mois vivant avec le VIH, le GDG a noté que le traitement préventif ne devrait être administré qu'aux nourrissons qui ont eu des contacts domestiques avec une personne tuberculeuse et qui ne présente pas de tuberculose d'après les investigations menées conformément aux lignes directrices nationales, car les données sur les avantages conférés sont limitées. Le GDG a fortement recommandé le traitement préventif pour les enfants âgés de 12 mois ou plus vivant avec le VIH, en dépit de la faible qualité des données scientifiques, en raison des avantages évidents observés chez les adultes séropositifs pour le VIH et du risque élevé de tuberculose évolutive chez les personnes vivant avec le VIH.

Le GDG a noté que, bien que les données scientifiques sur l'efficacité du traitement préventif chez les enfants sous TARV soient limitées, elle est biologiquement plausible compte tenu des données montrant un effet protecteur additif chez les adultes infectés par le VIH qui reçoivent un TARV. Par conséquent, le traitement préventif est recommandé pour les enfants, qu'ils suivent ou non un TARV.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du traitement préventif chez des enfants vivant avec le VIH qui ont suivi avec succès un traitement antituberculeux. Comme les adultes, cependant, les enfants vivant avec le VIH qui sont exposés à la réinfection et à la récurrence de la tuberculose tireraient bénéfice d'un traitement préventif. Par conséquent, sur la base de ce jugement, le GDG a recommandé conditionnellement que tous les

enfants vivant avec le VIH qui ont été traités avec succès pour la tuberculose et qui vivent dans des milieux où l'incidence, la prévalence et la transmission de la tuberculose sont élevées (telles que définies par les autorités nationales) reçoivent un traitement préventif. Le traitement préventif peut débuter immédiatement après la dernière dose de traitement antituberculeux ou plus tard selon le jugement clinique.

## 2.3 Contacts domestiques séronégatifs pour le VIH d'une personne atteinte de tuberculose pulmonaire

- Les enfants séronégatifs pour le VIH âgés de <5 ans qui sont des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et qui ne présentent pas de tuberculose évolutive d'après une évaluation clinique appropriée ou selon les lignes directrices nationales devraient bénéficier d'un traitement préventif antituberculeux. (*Recommandation forte, données de qualité élevée. Recommandation actualisée*)
- Dans les pays où l'incidence de la tuberculose est faible, les adultes, les adolescents et les enfants qui sont des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement devraient être systématiquement testés et traités pour l'ITL. (*Recommandation forte, données de qualité modérée à élevée. Recommandation existante*)
- Dans les pays où l'incidence de la tuberculose est élevée, les enfants âgés de ≥5 ans, les adolescents et les adultes qui sont des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et qui ne présentent pas de tuberculose évolutive d'après une évaluation clinique appropriée ou selon les lignes directrices nationales peuvent recevoir un traitement préventif antituberculeux. (*Recommandation conditionnelle, données de faible qualité. Nouvelle recommandation*)

**Remarque:** Une évaluation clinique appropriée doit comprendre l'évaluation de l'intensité et du risque d'exposition, le risque de développer une tuberculose évolutive et/ou un dépistage de l'ITL pour déterminer s'il y a infection.

Source de la recommandation existante : Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Organisation mondiale de la Santé, 2015.  
(<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682fr/s21682fr.pdf>)

### Résumé des données scientifiques

Nous avons mis à jour une revue systématique réalisée pour les lignes directrices précédentes (9,10), en mettant l'accent sur les contacts domestiques dans les pays à forte incidence de tuberculose. L'objectif de cette revue était de déterminer la prévalence de l'ITLT, la progression vers une tuberculose évolutive et la prévalence cumulée de la tuberculose évolutive parmi les contacts domestiques, stratifiée sur l'âge. Nous avons ajouté 19 études publiées entre 2014 et 2016. Les tableaux décisionnels et les tableaux GRADE sont présentés aux **annexes 1 et 2**.

La prévalence de l'ITL était plus élevée chez les enfants, les adolescents âgés de >15 ans et les adultes que chez les enfants âgés de <5 ans, qui présentaient le plus grand risque de progression vers une tuberculose maladie évolutive. Comparativement aux contacts domestiques âgés de <5 ans, les ratios des risques pour la progression vers la tuberculose évolutive étaient globalement plus faibles chez les enfants âgés de 5 à 15 ans (0,28 ; IC à 95 % = [0,12 ; 0,65], quatre études) et chez les enfants âgés de >15 ans (0,22 ; IC à 95 % = [0,08 ; 0,60], trois études). Tous les contacts domestiques, quel que soit leur âge ou leur statut vis-à-vis de l'ITL, présentaient néanmoins un risque sensiblement plus élevé de progression vers une tuberculose évolutive que la population générale (**Tableau 1**).

**Tableau 1. Estimations globales du risque de tuberculose évolutive chez les contacts domestiques stratifiées sur l'âge et sur le statut vis-à-vis de l'ITL au départ par rapport à la population générale**

Âge (ans)	Positif pour l'ITL au départ				Quel que soit le statut vis-à-vis de l'ITL au départ			
	Suivi <12 mois		Suivi <24 mois		Suivi <12 mois		Suivi <24 mois	
	Nbre d'études	Ratio des risques	Nbre d'études	Ratio des risques	Nbre d'études	Ratio des risques	Nbre d'études	Ratio des risques
Population générale	-	1,0 (référence)	-	1,0 (référence)	-	1,0 (référence)	-	1,0 (référence)
0-4	2	24,3 (0,73 ; 811,0)	3	22,9 (7,7 ; 68,6)	3	25,9 (16,9 ; 39,7)	5	14,8 (9,8 ; 22,3)
5-14	2	27,1 (17,5 ; 54,1)	3	8,2 (2,3 ; 29,4)	3	24,1 (16,9 ; 34,4)	5	6,3 (2,9 ; 13,7)
≥ 15	1	30,7 (17,5 ; 54,1)	2	13,4 (9,5 ; 18,8)	1	24,7 (14,2 ; 43,0)	3	11,7 (7,6 ; 18,0)

### Justification des recommandations

Le GDG a noté le risque significativement plus élevé des nourrissons et des jeunes enfants âgés de <5 ans de développer une tuberculose évolutive. En outre, la maladie peut se développer rapidement chez les jeunes enfants, et ils courent le plus grand risque de contracter une maladie grave et disséminée, associée à une morbidité et une mortalité élevées. Par conséquent, le GDG a fortement recommandé un traitement préventif pour les contacts domestiques âgés de <5 ans dans les ménages, quelle que soit l'épidémiologie de fond de la tuberculose, mais seulement après l'exclusion d'une tuberculose évolutive. Le traitement préventif pourrait également être envisagé de manière conditionnelle pour les contacts domestiques appartenant à d'autres tranches d'âge, selon le jugement clinique après évaluation des avantages et des inconvénients pour les individus et de l'épidémiologie nationale et locale de la tuberculose, en accordant une attention particulière à la transmission en cours de la maladie. Le GDG a également noté que la disponibilité des ressources et les capacités de l'infrastructure sanitaire pour évaluer l'intensité et le risque d'exposition et de développement d'une tuberculose évolutive, pour peser les risques et les avantages et pour exclure une tuberculose évolutive avant le début du traitement sont des considérations importantes dans la conditionnalité de cette recommandation.

## 2.4 Autres groupes à risque séronégatifs pour le VIH

- Les patients qui commencent un traitement anti-TNF, les patients en dialyse, les patients qui se préparent à une greffe d'organe ou à visée hématologique et les patients souffrant de silicose doivent être systématiquement testés et traités pour l'ITL. (*Recommandation forte, données de faible à très faible qualité. Recommandation actualisée*)
- Dans les pays où l'incidence de la tuberculose est faible, le dépistage et le traitement systématiques de l'ITL peuvent être envisagés pour les détenus, les agents de santé, les immigrants originaires de pays où la charge de la tuberculose est élevée, les sans-abri et les consommateurs de drogues illicites. (*Recommandation conditionnelle, données de faible à très faible qualité. Recommandation existante*)
- Il n'est pas recommandé de rechercher systématiquement une ITL chez les diabétiques, les personnes qui font un usage nocif de l'alcool, les fumeurs, et les personnes en insuffisance pondérale, sauf s'ils sont déjà concernés par les recommandations ci-dessus. (*Recommandation conditionnelle, données de très faible qualité. Recommandation existante*)

**Remarque:** Les personnes doivent être testées et traitées pour l'ITL en respectant strictement les droits de l'homme et les considérations éthiques les plus exigeantes. Par exemple, des résultats positifs aux tests ou le traitement de l'ITL ne doivent pas avoir d'incidence sur le statut d'immigration de la personne ni retarder la possibilité d'immigrer.

Source de la recommandation existante : Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015. (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682fr/s21682fr.pdf>)

## Résumé des données scientifiques

Le GDG a examiné les trois revues systématiques sur l'ITL qui ont été effectuées dans le cadre des lignes directrices précédentes pour déterminer les groupes de population à risque, parmi les 24 groupes définis, devant être prioritaires pour le dépistage et le traitement de l'ITL dans le cadre de cette mise à jour (9,10). Les preuves d'une prévalence accrue de l'ITL, d'un risque accru de progression de l'ITL vers une tuberculose évolutive et d'une incidence accrue de tuberculose évolutive étaient disponibles pour les 15 groupes à risque suivants : adultes et enfants en contact avec des cas tuberculeux, agents de santé et étudiants, personnes vivant avec le VIH, patients en dialyse, immigrants provenant de pays à forte charge de tuberculose, patients ayant commencé un traitement anti-TNF, consommateurs de drogues illicites, détenus, sans-abri, patients recevant une greffe d'organe ou à visée hématologique, patients souffrant de silicose, diabétiques, personnes qui font un usage nocif de l'alcool, fumeurs et personnes en insuffisance pondérale. Un risque accru de progression vers une tuberculose évolutive a été signalé pour 4 des 15 groupes : personnes vivant avec le VIH, adultes et enfants en contact avec des cas tuberculeux, patients en dialyse et personnes en insuffisance pondérale. Des risques accrus de tuberculose évolutive ont été signalés pour tous les groupes, à l'exception des personnes en insuffisance pondérale.

## Justification des recommandations

Le GDG a noté que les groupes séronégatifs pour le VIH exposés à un risque clinique, tels que les patients qui commencent un traitement anti-TNF, les patients en dialyse, ceux qui se préparent à une greffe d'organe ou à visée hématologique et ceux qui souffrent de silicose, tireraient bénéfice du dépistage et du traitement de l'ITL, quelle que soit l'épidémiologie de fond de la tuberculose, en raison de leur risque accru de progression vers une tuberculose évolutive. Le GDG a formulé des recommandations fortes en dépit de la faible à très faible qualité des données scientifiques, jugeant que les groupes de population à risque identifiés présentaient un risque accru de progression vers une tuberculose évolutive et que les avantages du traitement l'emportaient sur le préjudice potentiel.

Le GDG a également conclu que les avantages du dépistage et du traitement systématiques de l'ITL ne l'emportent peut-être pas sur les préjudices dans les groupes à risque suivants : agents de santé, immigrants provenant de pays où la charge de morbidité tuberculeuse est élevée, détenus, sans-abri et consommateurs de drogues illicites. Le GDG a toutefois jugé que les avantages pourraient davantage l'emporter sur les préjudices dans les milieux où l'incidence de la tuberculose est faible que dans ceux où elle est élevée, en raison de l'épidémiologie de fond de la tuberculose et des risques de transmission et de réinfection. La décision de dépister et de traiter systématiquement l'ITL dans ces groupes de population doit être prise en fonction de l'épidémiologie et des conditions locales, de la structure du système de santé, des ressources disponibles et des priorités sanitaires globales. La priorité doit être accordée aux personnes qui ont récemment contracté une infection tuberculeuse, mise en évidence par une positivité des tests de dépistage de l'ITL (IGRA ou TCT) précédemment négatifs. Le GDG a également conclu que les immigrants récemment partis de pays où la charge de morbidité tuberculeuse est élevée pour se rendre dans un pays à faible charge de morbidité devraient être prioritaires. Le GDG a toutefois souligné que le fait qu'une personne soit positive au test de dépistage de l'ITL ou qu'elle suive un traitement antituberculeux ne doit pas avoir d'incidence sur le processus, les formalités ou le statut liés à l'immigration.

Le GDG a constaté la rareté des données issues d'essais cliniques sur les avantages et les inconvénients du dépistage et du traitement systématiques de l'ITL pour les patients diabétiques, les personnes qui font un usage nocif de l'alcool, des fumeurs et des personnes en insuffisance pondérale. Il a considéré que les effets bénéfiques d'un dépistage et d'un traitement systématiques pour ces groupes ne compensaient pas les risques, à moins que ces personnes n'appartiennent aux groupes visés par les recommandations, quelle que soit l'épidémiologie de fond de la tuberculose.

Le GDG est convenu que la hiérarchisation des groupes en fonction de leur risque et du contexte local et national (p. ex. épidémiologie, disponibilité des ressources) serait acceptable pour les individus et les principales parties prenantes, y compris les cliniciens et les gestionnaires de programme. Il a noté que le risque

élevé de transmission continue de la tuberculose dans certains groupes à risque, tels que les agents de santé (y compris les étudiants), les détenus (et le personnel pénitentiaire), les immigrants provenant de pays à forte incidence, les sans-abri et les consommateurs de drogues illicites, nécessitait une attention particulière afin que le bénéfice du traitement ne soit pas compromis par la réinfection.

### *Considérations relatives à la mise en œuvre*

La décision des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et d'autres parties prenantes concernant les groupes à risque prioritaires pour la prise en charge programmatique de l'ITL devrait avant tout tenir compte des données scientifiques permettant d'assurer une prévention durable de la progression vers une tuberculose évolutive (p. ex. l'absence de transmission et de réinfection continues), les avantages l'emportant sur les risques pour les individus appartenant à ces groupes, et l'utilisation efficace des ressources. Le GDG a noté que la hiérarchisation des groupes à risque pour le dépistage et le traitement de l'ITL pourrait permettre au système de santé de réaliser des économies. Le GDG a constaté l'importance du TARV pour la prévention de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH, soulignant l'importance d'assurer la fourniture de TARV à toutes les personnes séropositives pour le VIH, conformément à la politique actuelle de l'OMS (29).

## 3. Algorithmes pour exclure une tuberculose maladie évolutive

Cette section recommande des algorithmes pour exclure une tuberculose maladie évolutive avant de proposer un traitement préventif.

### 3.1 Adultes, adolescents, enfants et nourrissons vivant avec le VIH

#### 3.1.1 Adultes et adolescents vivant avec le VIH

- Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH devraient faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose selon un algorithme clinique. Ceux qui ne signalent aucun des symptômes associés à la tuberculose (toux, fièvre, perte de poids ou sueurs nocturnes) sont peu susceptibles de présenter une tuberculose évolutive et devraient recevoir un traitement préventif, qu'ils prennent ou non un traitement antirétroviral. (*Recommandation forte, données de qualité modérée. Recommandation actualisée*)
- Une radiographie thoracique peut être proposée aux personnes vivant avec le VIH et sous traitement antirétroviral, et un traitement préventif peut être administré à celles dont la radiographie ne montre aucune anomalie. (*Recommandation conditionnelle, données de faible qualité. Nouvelle recommandation*)
- Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH qui font l'objet d'un dépistage de la tuberculose selon un algorithme clinique et qui signalent un ou plusieurs symptômes parmi la toux, la fièvre, la perte de poids ou les sueurs nocturnes peuvent être atteints de tuberculose évolutive et devraient faire l'objet d'investigations pour rechercher une tuberculose et d'autres maladies provoquant ces symptômes. (*Recommandation forte, données de qualité modérée. Recommandation actualisée*)

**Remarque:** la radiographie thoracique ne devrait pas être exigée avant de commencer un traitement préventif.

#### Résumé des données scientifiques

La tuberculose maladie évolutive doit être exclue avant de commencer un traitement préventif. En 2011, l'OMS a procédé à une revue systématique et à une méta-analyse des données individuelles des patients et a recommandé une règle de dépistage symptomatique combinant la toux, la perte de poids, les sueurs nocturnes et la fièvre afin d'exclure une tuberculose évolutive. La revue a montré que cette règle avait une sensibilité de 79 %, une spécificité de 50 % et une valeur prédictive négative de 97,7 % pour une prévalence de la tuberculose de 5 %. La plupart des personnes vivant avec le VIH qui étaient incluses dans les études de la revue systématique ne recevaient pas de TARV (30).

Au cours de la mise à jour des lignes directrices, nous avons procédé à une revue systématique afin d'évaluer la performance de la règle de dépistage symptomatique chez les personnes vivant avec le VIH qui recevaient ou non un TARV ; 17 études comportant ce type de données ont été retenues. Les tableaux décisionnels et les tableaux GRADE sont présentés aux [annexes 1 et 2](#).

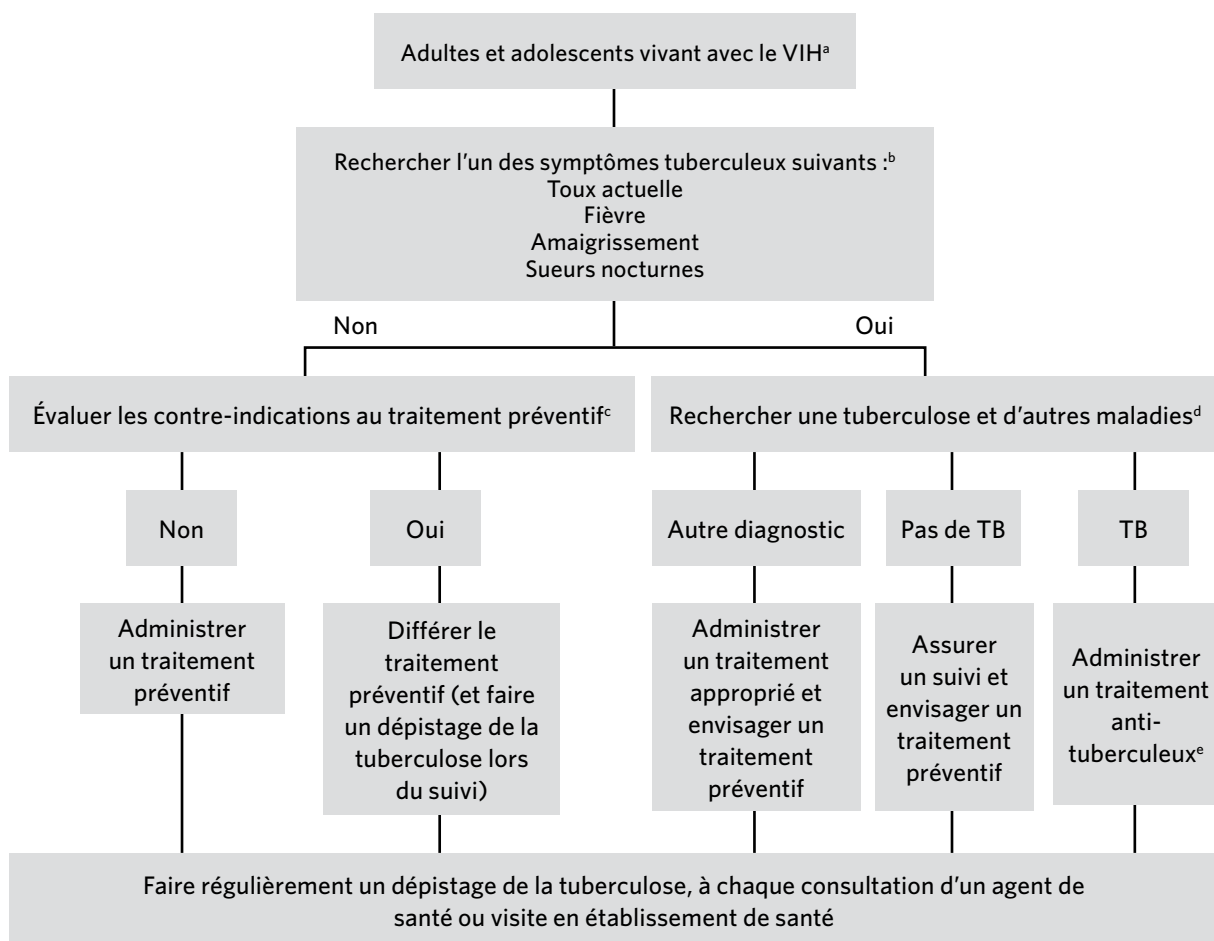
La sensibilité globale de la règle de dépistage symptomatique pour les personnes vivant avec le VIH sous TARV était de 51,0 % (IC à 95 % = [28,4 ; 73,2]) et la spécificité était de 70,7 % (IC à 95 % = [47,7 ; 86,4]) ; la sensibilité globale de la règle pour les personnes vivant avec le VIH mais ne recevant pas de TARV était de 89,3 % (IC à 95 % = [82,6 ; 93,6]) et la spécificité était de 27,2 % (IC à 95 % = [17,3 ; 40,0]). Deux études ont fourni des données sur l'ajout de résultats de radiographie thoracique anormaux à la règle de dépistage symptomatique pour les personnes vivant avec le VIH sous TARV. La sensibilité globale était supérieure

(84,6 % ; IC à 95 % = [69,7 ; 92,9]), mais la spécificité inférieure (29,8 % ; IC à 95 % = [26,3 ; 33,6]) à celles obtenues avec le dépistage symptomatique seul.

Dans toutes les études, la prévalence médiane de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH sous TARV était de 1,5 % (intervalle interquartile = [0,6 % ; 3,5 %]). À une prévalence de 1 % de la tuberculose, la valeur prédictive négative de la règle de dépistage symptomatique était de 99,3 % ; l'ajout de résultats de radiographie thoracique anormaux a augmenté la valeur prédictive négative de 0,2 %.

Aucune étude sur l'ajout de la radiographie thoracique à la règle de dépistage symptomatique chez les femmes enceintes n'a été trouvée dans la revue. L'algorithme pour le dépistage de la tuberculose chez les adultes et les adolescents vivant avec le VIH est présenté à la **Figure 1**.

**Figure 1. Algorithme pour le dépistage de la tuberculose chez les adultes et les adolescents vivant avec le VIH**



<sup>a</sup> Les critères pour recevoir un TARV doivent être évalués chez tous les adultes et adolescents. Les mesures de lutte contre l'infection devraient être prioritaires pour réduire la transmission de *M. tuberculosis* dans tous les milieux où des soins sont prodigués.

<sup>b</sup> La radiographie thoracique peut être effectuée si elle est disponible, particulièrement pour les personnes vivant avec le VIH sous TARV, mais elle n'est pas requise pour classer les patients dans les groupes tuberculeux et non tuberculeux. Dans les milieux où la prévalence du VIH et de la tuberculose est élevée chez les personnes vivant avec le VIH (>10 % par exemple), il convient d'envisager sérieusement de mener d'autres investigations pertinentes.

<sup>c</sup> Les contre-indications comprennent : hépatite active (aiguë ou chronique), consommation régulière et importante d'alcool et symptômes de neuropathie périphérique. Des antécédents de tuberculose et une grossesse en cours ne devraient pas constituer des contre-indications à la mise en route d'un traitement préventif. Bien que le dépistage de l'ITL ne soit pas une exigence avant de commencer un traitement préventif, il peut être effectué dans le cadre de la vérification des critères à remplir pour recevoir le traitement, dans la mesure du possible.

<sup>d</sup> Il convient d'utiliser Xpert MTB/RIF comme test diagnostique initial de la tuberculose. Des algorithmes détaillés pour les personnes vivant avec le VIH chez lesquelles on suspecte une tuberculose sont disponibles dans les lignes directrices unifiées de l'OMS sur l'utilisation des médicaments antirétroviraux pour traiter et prévenir l'infection par le VIH ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf)).

<sup>e</sup> Reprendre le dépistage régulier de la tuberculose après l'achèvement du traitement de la tuberculose évolutive.

### Justification des recommandations

Dans l'ensemble, le GDG est convenu que la règle du dépistage symptomatique est très utile pour exclure une tuberculose évolutive avant de proposer un traitement préventif aux personnes vivant avec le VIH, qu'elles reçoivent ou non un traitement antirétroviral. Il a pris note des avantages potentiels de l'ajout d'une radiographie thoracique montrant des anomalies à la règle de dépistage symptomatique, mais aussi de l'amélioration minimale de la performance qui en résulte. De plus, l'utilisation accrue de la radiographie thoracique ajouterait davantage de résultats faux positifs à la règle de dépistage, ce qui nécessiterait davantage d'exams pour rechercher une tuberculose et d'autres maladies. Par conséquent, le GDG a réitéré que la radiographie thoracique ne devrait être ajoutée à titre d'investigation supplémentaire que si elle ne constitue pas un obstacle à l'offre d'un traitement préventif aux personnes vivant avec le VIH. Bien qu'aucune étude n'ait été trouvée sur le rôle additif de la radiographie thoracique dans le dépistage de la tuberculose chez les femmes enceintes, le GDG a noté que les femmes enceintes vivant avec le VIH pourraient également en tirer bénéfice, à condition de respecter les bonnes pratiques cliniques pour prévenir tout risque important pour le fœtus (31).

### 3.1.2 Enfants vivant avec le VIH

Les nourrissons et les enfants vivant avec le VIH qui présentent une faible prise de poids, de la fièvre ou une toux ou qui ont été en contact avec un cas de tuberculose devraient faire l'objet d'investigations pour rechercher une tuberculose et d'autres maladies qui causent ces symptômes. Si ces investigations ne révèlent pas de tuberculose, ces enfants devraient bénéficier d'un traitement préventif, quel que soit leur âge. (*Recommandation forte, données de faible qualité. Recommandation actualisée*)

*Une faible prise de poids est définie comme une perte de poids signalée, un poids très faible pour l'âge (< -3 z-score), une insuffisance pondérale (poids pour l'âge < -2 z-score), une perte de poids confirmée (> 5%) depuis la dernière visite ou un aplatissement de la courbe de croissance.*

*Les enfants et les nourrissons âgés de <1 an ne devraient recevoir un traitement préventif que s'ils ont eu des contacts domestiques avec un cas de tuberculose et que la tuberculose évolutive a été exclue à l'issue des investigations.*

### Résumé des données scientifiques

Les nourrissons et les enfants vivant avec le VIH devraient faire l'objet d'un dépistage systématique de la tuberculose dans le cadre des soins cliniques courants, qu'ils reçoivent ou non une prophylaxie antituberculeuse ou un traitement antirétroviral. Une revue systématique effectuée dans le cadre des lignes directrices précédentes a mis en évidence des données limitées sur la meilleure approche à adopter pour dépister la tuberculose chez les nourrissons et les enfants (7). Sur la base des quelques études extraites et de l'opinion d'experts, le groupe chargé des lignes directrices précédentes a recommandé une règle de dépistage reposant sur une faible prise de poids, de la fièvre, une toux et des antécédents de contact avec un cas de tuberculose. Nous avons effectué une nouvelle revue systématique pour évaluer la performance de cette règle de dépistage. La seule publication trouvée était le résumé d'une conférence portant sur une étude incluant 176 enfants hospitalisés âgés de  $\leq 12$  ans au Kenya (32). L'étude avait une sensibilité de 100 % (IC à 95 % = [76,8 ; 100,0]) et une spécificité de 4,3 % (IC à 95 % = [1,8 ; 8,7]).

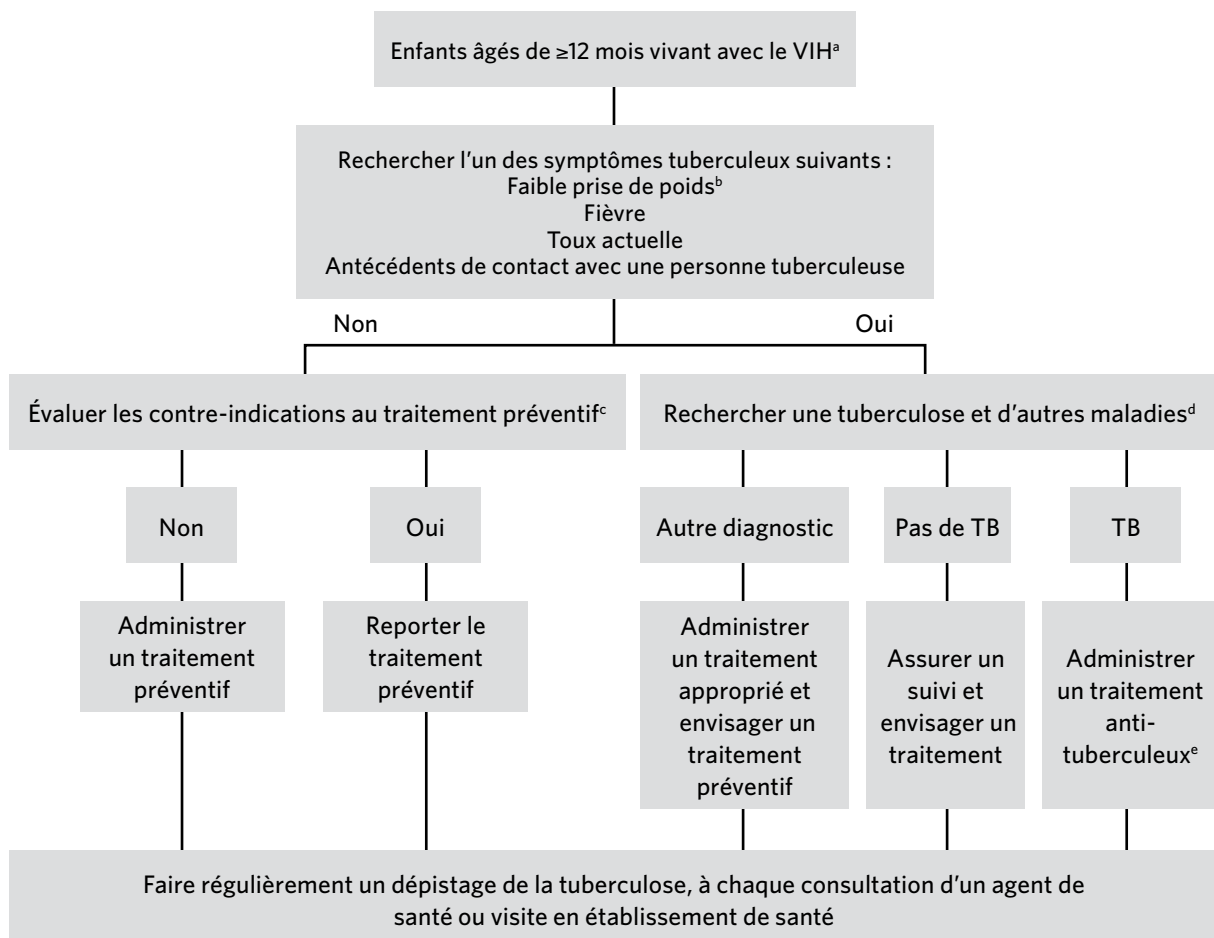
### Justification de la recommandation

Le GDG a constaté le manque de données sur l'utilité de cette règle de dépistage pour les enfants vivant avec le VIH. Cette unique étude a montré que la règle de dépistage symptomatique actuellement recommandée pour les enfants séropositifs pour le VIH donne de bons résultats, mais aucune étude n'a été rapportée sur les préjudices ou les difficultés liées à cette règle, telles que les ressources nécessaires pour la mettre en œuvre. Le dépistage fondé sur les symptômes est généralement accepté par les patients et est réalisable dans des contextes où les ressources sont limitées.



Par conséquent, le GDG a décidé de faire la même recommandation forte. Les enfants vivant avec le VIH qui ont un résultat positif au dépistage de la tuberculose peuvent être atteints de tuberculose et devraient faire l'objet d'investigations à la recherche d'une tuberculose et d'autres maladies. Si ces investigations ne révèlent pas de tuberculose, les enfants séropositifs pour le VIH devraient bénéficier d'un traitement préventif, quel que soit leur âge ; concernant les nourrissons, seuls ceux qui sont âgés de moins de 12 mois ayant eu des contacts domestiques avec une personne tuberculeuse et ayant fait l'objet d'une recherche de tuberculose conformément aux directives nationales devraient bénéficier d'un traitement préventif. Le GDG a également noté que les cliniciens devraient élargir le diagnostic différentiel pour inclure d'autres maladies pouvant causer la toux, la fièvre et une faible prise de poids chez les enfants séropositifs pour le VIH. L'algorithme pour le dépistage de la tuberculose chez les enfants âgés de  $\geq 1$  an vivant avec le VIH est présenté à la **Figure 2**.

**Figure 2. Algorithme pour le dépistage de la tuberculose chez les enfants âgés de  $\geq 1$  an vivant avec le VIH**



<sup>a</sup> Tous les nourrissons âgés de < 1 an devraient recevoir un traitement préventif s'ils ont eu des contacts domestiques avec un cas de tuberculose.

<sup>b</sup> Une faible prise de poids est définie comme une perte de poids signalée, un poids très faible pour l'âge (< -3 z-score), une insuffisance pondérale (poids pour l'âge < -2 z-score), une perte de poids confirmée (> 5%) depuis la dernière visite ou un aplatissement de la courbe de croissance.

<sup>c</sup> Les contre-indications comprennent : hépatite active (aiguë ou chronique) et symptômes de neuropathie périphérique. Des antécédents de tuberculose ne devraient pas constituer une contre-indication à la mise en route d'un traitement préventif. Bien que le dépistage de l'ITL ne soit pas une exigence avant de commencer un traitement préventif, il peut être effectué dans le cadre de la vérification des critères à remplir pour recevoir le traitement, dans la mesure du possible.

<sup>d</sup> Il convient d'utiliser Xpert MTB/RIF comme test diagnostique initial de la tuberculose. Des algorithmes détaillés pour les personnes vivant avec le VIH chez lesquelles on suspecte une tuberculose sont disponibles dans les lignes directrices unifiées de l'OMS sur l'utilisation des médicaments antirétroviraux pour traiter et prévenir l'infection par le VIH ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf)).

<sup>e</sup> Reprendre le dépistage régulier de la tuberculose après l'achèvement du traitement de la tuberculose évolutive.

## 3.2 Nourrissons, enfants et adultes qui sont des contacts domestiques d'une personne atteinte de tuberculose pulmonaire

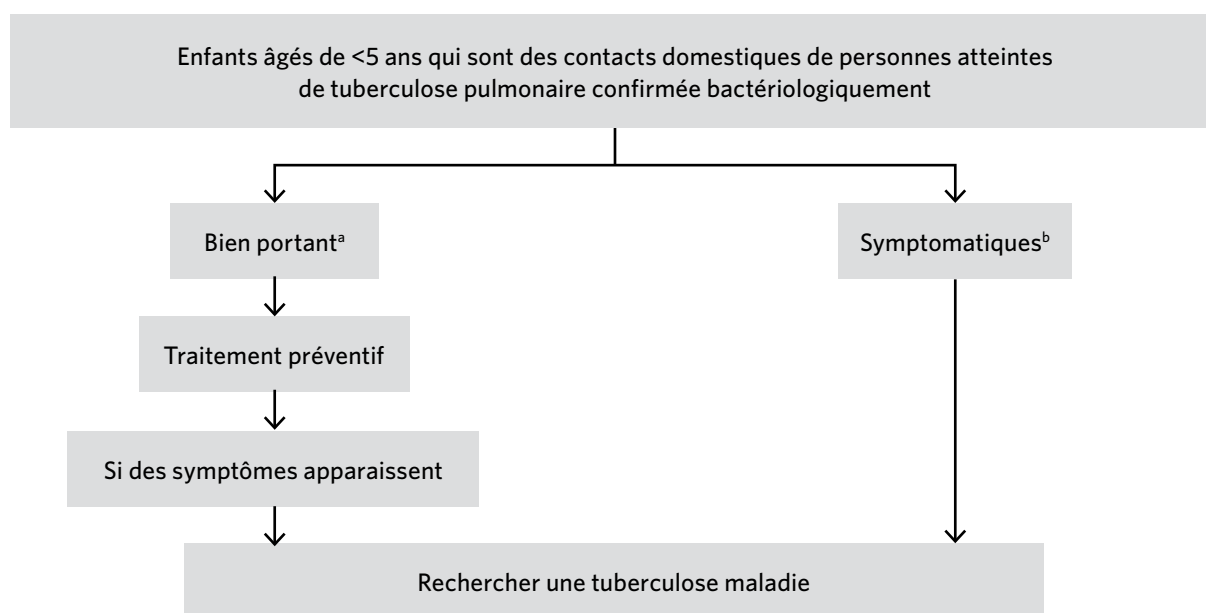
### 3.2.1 Nourrissons et enfants âgés de <5 ans séronégatifs pour le VIH

#### Résumé des données scientifiques

Nous avons mis à jour une précédente revue systématique des algorithmes de dépistage pour les personnes séronégatives pour le VIH et celles dont le statut sérologique vis-à-vis du VIH n'est pas connu (33). Cette revue n'a révélé qu'une seule étude sur les jeunes enfants (âge moyen : 19,2 mois) dans laquelle divers symptômes ont été évalués, comme le retard de croissance et une toux prolongée. La discussion présentée dans cette étude n'a pas porté sur la combinaison de symptômes permettant d'exclure la tuberculose (34).

La **Figure 3** présente un algorithme simple pour exclure une tuberculose évolutive chez les enfants âgés de <5 ans qui sont des contacts domestiques avant un traitement préventif (8). Cet algorithme peut être utilisé par les agents de santé au niveau périphérique. La recherche sur le dépistage symptomatique des contacts pédiatriques de cas tuberculeux indique que cette stratégie de prise en charge des contacts est sans danger et plus facilement applicable dans les milieux où les ressources sont limitées que le dépistage des contacts basé sur les diagnostics (35,36). De plus, une récente étude de modélisation suggère que l'administration d'un traitement préventif sans dépistage de l'ITL est rentable pour les contacts âgés de moins de 5 ans (37).

**Figure 3. Algorithme pour le dépistage de la tuberculose chez les nourrissons et les enfants âgés de <5 ans séronégatifs pour le VIH qui sont des contacts domestiques d'une personne atteinte de tuberculose**



- <sup>a</sup> Pour être considérés comme bien portants, les enfants ne doivent présenter aucun symptôme tuberculeux ou autres.
- <sup>b</sup> Les symptômes les plus courants liés à la tuberculose sont la persistance de : toux, fièvre, mauvaise alimentation/anorexie, perte de poids/retard de croissance, fatigue, diminution du jeu et de l'activité physique. En cas de suspicion de tuberculose maladie, se reporter au chapitre 3 des *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux. 2e édition* ([www.who.int/tb/publications/childtb\\_guidelines/fr/](http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/fr/)).
- <sup>c</sup> Isoniazide 10 mg/kg (7 à 15 mg/kg) une fois par jour pendant 6 mois. Autres schémas thérapeutiques possibles : rifampicine plus isoniazide une fois par semaine pendant 3 mois ou rifampicine plus isoniazide une fois par jour pendant 3 mois (voir la [section 5](#)).
- <sup>d</sup> Si une tuberculose maladie est diagnostiquée, il faut commencer le traitement antituberculeux et inscrire l'enfant dans le programme national de lutte contre la tuberculose. Si la tuberculose maladie est exclue, il faut évaluer chez l'enfant les critères permettant de recevoir un traitement préventif.

### 3.2.2 Contacts domestiques âgés de $\geq 5$ ans et autres groupes à risque séronégatifs pour le VIH

L'absence de tout symptôme tuberculeux et l'absence d'anomalies à la radiographie thoracique peuvent être utilisées pour exclure une tuberculose évolutive chez les contacts domestiques âgés de  $\geq 5$  ans et autres groupes à risque séronégatifs pour le VIH avant un traitement préventif. (*Recommandation conditionnelle, données de très faible qualité. Nouvelle recommandation*)

#### Résumé des données scientifiques

Nous avons mis à jour la précédente revue systématique utilisée aux fins des lignes directrices de 2015 afin de déterminer la sensibilité et la spécificité du dépistage basé sur les symptômes et/ou la radiographie thoracique pour exclure une tuberculose évolutive chez les personnes séronégatives pour le VIH et les personnes dont le statut sérologique vis-à-vis du VIH n'est pas connu. Cette revue a porté sur 33 études, dont 17 nouvellement recensées. Les tableaux décisionnels et les tableaux GRADE sont présentés aux annexes 1 et 2. Pour illustrer la manière dont les divers algorithmes de dépistage et de diagnostic peuvent permettre d'exclure une tuberculose évolutive, un modèle simple a été élaboré pour comparer les six critères de dépistage suivants : i) un symptôme tuberculeux, ii) une toux, iii) une toux persistant plus de 2 à 3 semaines, iv) une anomalie à la radiographie thoracique évoquant une tuberculose, v) une anomalie à la radiographie thoracique et vi) la combinaison d'une anomalie à la radiographie thoracique et d'un symptôme tuberculeux. Le modèle a suggéré que la combinaison d'une anomalie à la radiographie thoracique et de la présence d'un symptôme évoquant la tuberculose (toux quelle que soit la durée, hémoptysie, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, douleur thoracique, essoufflement et fatigue) offrirait la plus grande sensibilité (100 %) et la meilleure valeur prédictive négative (100 %) pour exclure une tuberculose.

La **Figure 4** présente l'algorithme pour le diagnostic et le traitement ciblés de l'ITL et l'exclusion d'une tuberculose évolutive chez les contacts domestiques âgés de  $\geq 5$  ans et autres populations à risque.

#### Justification des recommandations concernant les contacts domestiques séronégatifs pour le VIH

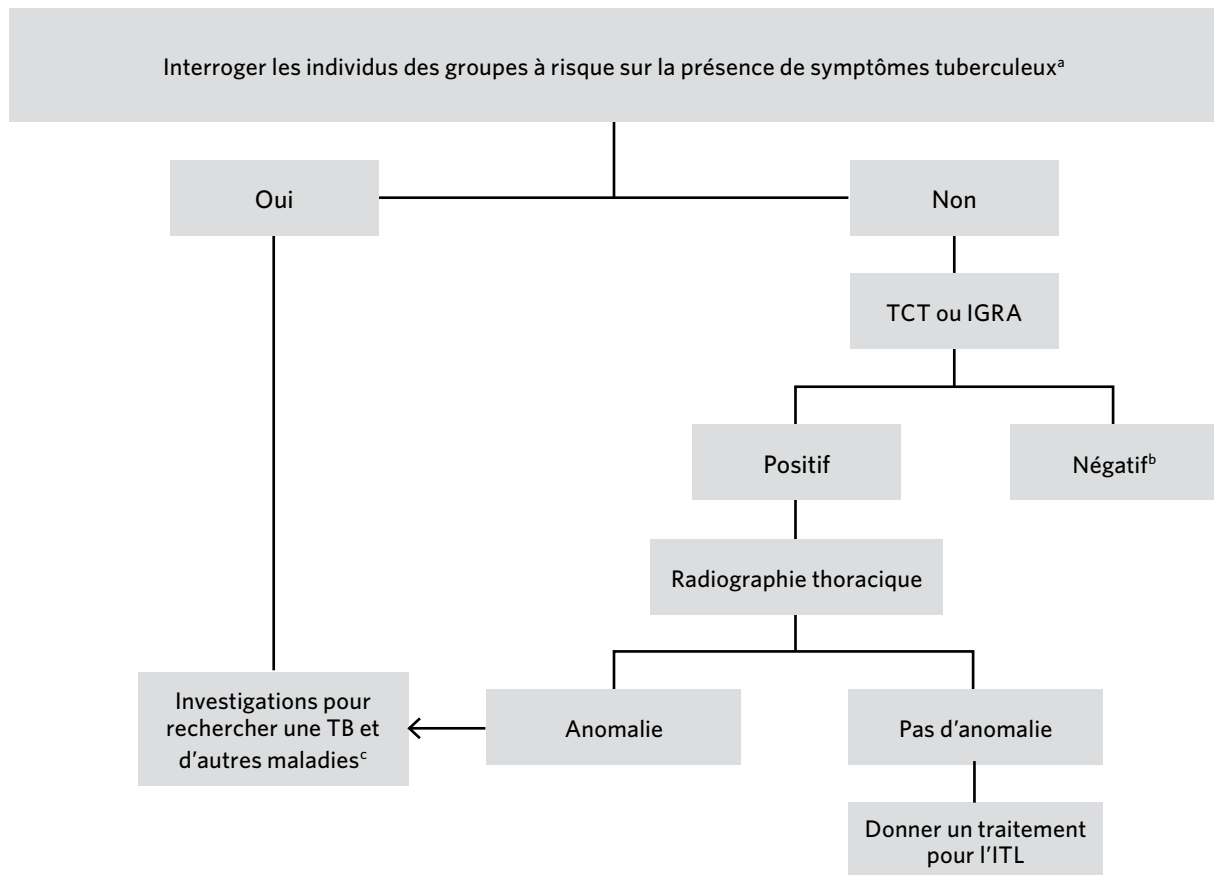
Le GDG note l'absence de nouvelles données et convient de continuer à utiliser les algorithmes existants basés sur les symptômes (**Figure 3**) pour les nourrissons, les enfants et les adultes séronégatifs pour le VIH qui sont des contacts domestiques de cas de tuberculose. Le GDG a réitéré que la tuberculose évolutive devait être exclue principalement par des investigations, conformément aux lignes directrices nationales. Il a relevé que le dépistage des contacts pédiatriques pouvait comprendre un dépistage de l'ITL et une radiographie thoracique, même si l'absence de ces examens ne doit pas constituer un obstacle au diagnostic d'une tuberculose évolutive ou à l'administration d'un traitement préventif. En l'absence de ces tests, l'évaluation clinique à elle seule est suffisante pour décider de l'éligibilité pour un traitement préventif, en particulier pour les enfants âgés de  $< 5$  ans qui sont des contacts domestiques d'un cas de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement.

Le GDG a également noté que le dépistage symptomatique avec ou sans radiographie thoracique devrait être acceptable pour les individus et les administrateurs de programmes. La radiographie thoracique peut conforter les personnels de santé dans le fait que la tuberculose évolutive est exclue, réduisant ainsi toute préoccupation quant à l'apparition d'une pharmacorésistance ; toutefois, l'ajout de la radiographie thoracique peut entraîner des coûts pour les patients et des inconvénients liés au fait que davantage de patients feraient l'objet d'investigations pour rechercher une tuberculose ou d'autres maladies. Le GDG a constaté la difficulté d'évaluer les préférences des enfants, qui n'étaient pas systématiquement documentées.

### 3.3 Considérations relatives à la mise en œuvre

L'ajout de résultats de radiographie thoracique anormaux à la règle du dépistage symptomatique compliquerait la logistique, ce qui augmenterait le coût, la charge de travail, l'infrastructure et la disponibilité du personnel qualifié. Le GDG a noté que la radiographie thoracique ne devrait pas être une exigence préalable ou un

**Figure 4. Algorithme pour le diagnostic et le traitement ciblés de l'ITL et l'exclusion d'une tuberculose évolutive chez les contacts domestiques âgés de ≥5 ans et autres populations à risque séronégatifs pour le VIH**



- <sup>a</sup> Tout symptôme tuberculeux : toux, hémoptysie, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, douleur thoracique, essoufflement, fatigue. On pourra proposer un dépistage du VIH en fonction des lignes directrices locales ou nationales en la matière ou du jugement clinique. De même, une radiographie thoracique pourrait être effectuée à ce stade.
- <sup>b</sup> Les patients pour lesquels un traitement de l'ITL n'est pas indiqué doivent recevoir des informations sur la tuberculose, y compris sur l'importance de consulter si des symptômes tuberculeux apparaissent.
- <sup>c</sup> La recherche d'une tuberculose doit respecter les lignes directrices nationales en la matière. En outre, on pourra envisager un traitement de l'ITL pour les personnes chez lesquelles les investigations ont permis d'exclure la tuberculose (y compris celles qui présentent des lésions fibreuses à la radiographie thoracique).

obstacle à l'instauration d'un traitement préventif antituberculeux chez les personnes vivant avec le VIH en raison des ressources supplémentaires qu'elle implique, compte tenu du gain marginal en valeur prédictive négative que peut apporter cet examen.

Les personnes vivant avec le VIH qui présentent l'un des quatre symptômes ou des anomalies à la radiographie thoracique peuvent présenter une tuberculose évolutive et doivent faire l'objet d'investigations pour rechercher une tuberculose et d'autres maladies. Il convient d'utiliser Xpert MTB/RIF comme test diagnostique initial de la tuberculose. Les autres maladies qui causent l'un de ces quatre symptômes doivent être recherchées conformément aux lignes directrices nationales et aux bonnes pratiques cliniques. Pour les personnes vivant avec le VIH qui présentent l'un des quatre symptômes, mais chez qui la tuberculose évolutive a été exclue à l'issue des investigations, on pourra envisager un traitement préventif.

La méthode de dépistage symptomatique est recommandée pour toutes les personnes vivant avec le VIH à chaque consultation en établissement de santé ou chaque contact avec un agent de santé. La combinaison de la radiographie thoracique et du dépistage symptomatique à chaque consultation pouvant représenter une charge importante pour le système de santé et pour les patients, elle ne devrait être utilisée que pour exclure une tuberculose évolutive avant un traitement préventif, dans le respect des bonnes pratiques cliniques. Le

rôle de la radiographie thoracique dans le dépistage ordinaire de la tuberculose et sa fréquence optimale sont incertains. Les autorités locales devraient définir son application et sa fréquence en fonction de l'épidémiologie locale, de l'infrastructure sanitaire et des ressources disponibles.

Il est essentiel d'assurer un suivi et des investigations appropriées pour rechercher une tuberculose et d'autres maladies chez les contacts domestiques présentant des anomalies à la radiographie thoracique ou des symptômes tuberculeux. Ces investigations doivent être conduites conformément aux lignes directrices nationales et aux bonnes pratiques cliniques. Pour les contacts chez lesquels la tuberculose évolutive a été exclue à l'issue des investigations, on pourra envisager un traitement préventif.

La radiographie thoracique et des agents de santé formés (par exemple des radiologues) doivent être disponibles pour appliquer cette règle de dépistage. Lorsque la radiographie thoracique n'est pas disponible, l'absence de tout symptôme tuberculeux à elle seule peut être considérée comme un critère suffisant pour instaurer un traitement préventif. Parmi les règles de dépistage basé sur les symptômes, ce critère offrirait la meilleure sensibilité et sa valeur prédictive négative est élevée dans la plupart des contextes.

## 4. Dépistage de l'infection tuberculeuse latente

- Le dépistage de l'ITL devra se faire au moyen d'un test cutané à la tuberculine (TCT) ou d'un test de production d'interféron gamma (test IGRA). (*Recommandation forte, données de très faible qualité. Nouvelle recommandation*)

**Remarque:** la disponibilité et le coût des tests détermineront le choix à opérer par les cliniciens et les administrateurs de programmes. Ni le TCT ni l'IGRA ne peuvent être utilisés pour diagnostiquer une tuberculose évolutive, ni pour établir un diagnostic pour des adultes chez lesquels on suspecte une tuberculose évolutive.

- Les personnes vivant avec le VIH qui obtiennent un résultat positif au test de dépistage de l'ITL tirent davantage bénéfice d'un traitement préventif que celles qui obtiennent un résultat négatif; le test de dépistage de l'ITL peut être utilisé, dans la mesure du possible, pour identifier ces personnes. (*Recommandation forte, données de qualité élevée. Recommandation existante*)
- Le dépistage de l'ITL par le TCT ou l'IGRA n'est pas exigé avant de commencer un traitement préventif chez les patients vivant avec le VIH ou chez les contacts domestiques âgés de <5 ans. (*Recommandation forte, données de qualité modérée. Recommandation actualisée*)

Source de la recommandation existante : Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44781/1/9789242500707\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44781/1/9789242500707_fre.pdf))

### Résumé des données scientifiques

Il n'existe pas de méthode de référence pour diagnostiquer l'ITL. Le TCT et l'IGRA requièrent une réponse immunitaire compétente afin d'identifier les personnes infectées et ils ne permettent pas de mesurer parfaitement la progression vers une maladie évolutive.

Une précédente revue systématique a été mise à jour afin de comparer la performance prédictive de l'IGRA et du TCT pour identifier les cas de tuberculose évolutive dans les pays à forte incidence (38). Seules les études dans lesquelles le TCT a été comparé à l'IGRA dans une même population (études de comparaison directe) ont été incluses. On a estimé les ratios des risques relatifs pour la tuberculose chez les personnes donnant un résultat négatif au TCT et à l'IGRA et chez celles donnant un résultat positif. Les tableaux décisionnels et les tableaux GRADE sont présentés aux **annexes 1 et 2**.

Cinq études de cohortes prospectives ont été identifiées, avec un total de 7769 participants ; quatre d'entre elles étaient nouvellement recensées. Trois de ces études ont été menées en Afrique du Sud et deux en Inde (18, 39-42). Elles portaient sur des personnes vivant avec le VIH, des femmes enceintes, des adolescents, des agents de santé et des contacts domestiques. L'estimation du ratio des risques global pour le TCT était de 1,49 (IC à 95 % = [0,79 ; 2,80]) et celle pour l'IGRA était de 2,03 (IC à 95 % = [1,18 ; 3,50]). Bien que l'estimation pour l'IGRA soit légèrement plus élevée que celle pour le TCT, leurs IC à 95 % se chevauchent et sont imprécis. De plus, les données montrant l'utilité prédictive de ces tests dans des populations à risque particulières étaient limitées.

### *Justification des recommandations*

Les données probantes examinées et les recommandations s'appliquent seulement à l'utilisation des deux dispositifs IGRA disponibles dans le commerce (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube et T-SPOT® TB). Le GDG a conclu que la comparaison du TCT et de l'IGRA dans une même population ne fournit pas de preuves solides permettant de privilégier un test par rapport à l'autre pour prédire la progression vers une tuberculose évolutive. Le GDG a constaté que le TCT peut nécessiter beaucoup moins de ressources que l'IGRA et se révéler être mieux connu auprès des praticiens dans des contextes où les ressources sont limitées ; cependant, les pénuries mondiales récurrentes et les ruptures de stock de TCT limitent son utilisation dans le cadre d'une intensification de la prise en charge programmatique de l'ITL.

Le GDG a également relevé que l'équité et l'accessibilité pouvaient influencer sur le choix et le type de test utilisé. Les préférences des patients et des programmes sont toutefois influencées par plusieurs facteurs, tels que la nécessité d'une infrastructure de laboratoire sophistiquée (p. ex. pour l'IGRA) et les coûts supplémentaires éventuels pour les patients (p. ex. pour les déplacements) et les programmes (p. ex. pour la construction et le dépistage). Le GDG a fortement recommandé les deux tests comme des options équivalentes, présentant des avantages et des inconvénients relativement similaires.

Le GDG a insisté sur l'urgence de résoudre le problème de la pénurie mondiale de TCT et a appelé à investir davantage dans la recherche pour mettre au point de nouveaux tests de dépistage de l'ITL avec une meilleure valeur prédictive.

Le GDG a fait remarquer que la performance imparfaite de ces tests peut conduire à des résultats faux négatifs, en particulier chez les jeunes enfants et les personnes immunodéprimées comme les personnes vivant avec le VIH. Le GDG a noté l'importance de ces tests pour identifier une récente positivité des résultats, en particulier parmi les contacts de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire, ce qui est une bonne pratique pour instaurer un traitement préventif antituberculeux. Néanmoins, de récentes études menées auprès d'agents de santé testés en série pour l'ITL aux États-Unis ont montré que les positivations et les négativations des tests sont plus souvent associées à l'IGRA qu'au TCT (43). Par conséquent, l'interprétation des résultats de ces tests lorsqu'ils sont utilisés en série doit faire appel à un jugement clinique éclairé.

Le GDG a recommandé que le dépistage de l'ITL ne soit pas une condition préalable à l'instauration d'un traitement préventif contre la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH et les contacts âgés de <5 ans, en particulier dans les pays à forte incidence de tuberculose, étant donné que les avantages l'emportent clairement sur les risques. Les nourrissons séronégatifs pour le VIH et les contacts âgés de <5 ans, ainsi que les personnes vivant avec le VIH dont le dépistage l'ITL a donné un résultat négatif doivent faire l'objet d'une évaluation au cas par cas de leur risque d'exposition à la tuberculose et de l'avantage supplémentaire conféré par le traitement préventif.

### *Considérations relatives à la mise en œuvre*

Le GDG a noté que la disponibilité et le prix des tests pouvaient déterminer le choix du test de dépistage de l'ITL. D'autres considérations influent sur ce choix, notamment la structure du système de santé, la faisabilité de la mise en œuvre et les exigences en matière d'infrastructure.

Le rapport coût-efficacité différentiel de l'IGRA et du TCT semble être influencé principalement par leur précision. La vaccination par le BCG joue un rôle décisif dans la diminution de la spécificité du TCT, ce qui conduit à privilégier les stratégies basées uniquement sur l'IGRA. Le GDG a toutefois noté que l'impact de la vaccination par le BCG sur la spécificité du TCT dépend de la souche vaccinale utilisée, de l'âge auquel le vaccin est administré et du nombre de doses administrées. Lorsque le BCG est administré à la naissance, comme c'est le cas dans la plupart des régions du monde, il a un impact variable et limité sur la spécificité du TCT (44). Par conséquent, le GDG est convenu qu'une précédente vaccination par le BCG a un effet limité sur l'interprétation des résultats du TCT plus tard dans la vie ; la vaccination par le BCG ne devrait donc pas être un facteur déterminant dans le choix d'un test.

L'IGRA est plus coûteux et techniquement plus complexe à réaliser que le TCT. Il faut tenir compte des difficultés opérationnelles lors du choix du test à utiliser. Par exemple, l'IGRA nécessite une phlébotomie - ce qui peut se révéler difficile, en particulier chez les très jeunes enfants -, une infrastructure de laboratoire, une expertise technique et un équipement coûteux ; cependant, une seule visite suffit pour obtenir le résultat (bien que les patients puissent avoir à revenir pour en prendre connaissance). Le TCT est moins coûteux et peut être effectué sur le terrain, mais il nécessite une chaîne du froid, deux visites médicales et une formation à l'injection intradermique, à la lecture et à l'interprétation du résultat.



## 5. Options thérapeutiques pour l'infection tuberculeuse latente

- Une monothérapie à l'isoniazide pendant 6 mois est recommandée pour le traitement de l'ITL chez les adultes et les enfants que l'incidence de la tuberculose dans le pays soit élevée ou faible. (*Recommandation forte, données de qualité élevée. Recommandation existante*)
- Un traitement associant rifampicine et isoniazide, une fois par jour pendant 3 mois, doit être proposé en remplacement d'une monothérapie à l'isoniazide pendant 6 mois, comme traitement préventif pour les enfants et les adolescents âgés de <15 ans dans les pays à forte incidence de tuberculose. (*Recommandation forte, données de faible qualité. Nouvelle recommandation*)
- Un traitement associant rifapentine et isoniazide, une fois par semaine pendant 3 mois, peut être proposé en remplacement d'une monothérapie d'isoniazide pendant 6 mois, comme traitement préventif pour les adultes et les enfants dans les pays où l'incidence de la tuberculose est élevée. (*Recommandation conditionnelle, données de qualité modérée. Nouvelle recommandation*)
- Les options thérapeutiques suivantes sont recommandées pour le traitement de l'ITL dans les pays où l'incidence de la tuberculose est faible, en remplacement d'une monothérapie à l'isoniazide pendant 6 mois : 9 mois d'isoniazide, ou 3 mois de rifapentine plus isoniazide une fois par semaine, ou 3 à 4 mois d'isoniazide plus rifampicine, ou 3 à 4 mois de rifampicine seule. (*Recommandation forte, données de qualité modérée à élevée. Recommandation existante*)

**Remarque:** Les traitements à base de rifampicine et de rifapentine doivent être prescrits avec prudence aux personnes vivant avec le VIH qui suivent un traitement antirétroviral en raison des interactions médicamenteuses potentielles.

- Dans les milieux où l'incidence et la transmission de la tuberculose sont élevées, les adultes et les adolescents vivant avec le VIH dont la situation vis-à-vis du TCT n'est pas connue ou dont le TCT est positif et qui sont peu susceptibles de présenter une tuberculose évolutive devraient recevoir au moins 36 mois de traitement préventif par l'isoniazide (TPI), qu'ils reçoivent ou non un traitement antirétroviral. Le TPI doit également être administré quels que soit le degré d'immunosuppression, les antécédents de traitement antituberculeux et en cas de grossesse. (*Recommandation conditionnelle, données de faible qualité. Recommandation existante*)

**Remarque:** Les personnes vivant avec le VIH dans des milieux où l'incidence et la transmission de la tuberculose sont élevées, quel que soit le résultat du TCT, tirent davantage bénéfice du TPI pendant  $\geq 36$  mois que pendant 6 mois. Le TPI à long terme apporte une meilleure protection aux personnes dont le TCT est positif et offre un bénéfice additionnel important à celles qui reçoivent un TARV. L'utilisation du TCT est encouragée dans la mesure du possible, mais elle n'est pas une condition préalable au TPI. Les personnes dont le TCT est négatif ne doivent pas recevoir 36 mois de TPI. Les milieux où l'incidence et la transmission de la tuberculose sont élevées doivent être identifiés par les autorités nationales, en tenant compte de l'épidémiologie locale et de la transmission de la tuberculose et du VIH.

Source de la recommandation existante : Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015. (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682fr/s21682fr.pdf>)

Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44781/1/9789242500707\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44781/1/9789242500707_fre.pdf))

Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux. 2e édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/251469/1/9789242548747-fre.pdf?ua=1>)

Recommandation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872_eng.pdf))

### 5.1 Monothérapie à l'isoniazide une fois par jour

#### Monothérapie à l'isoniazide pendant 6 mois

La monothérapie à l'isoniazide, une fois par jour pendant 6 mois, est le traitement standard pour les adultes et les enfants, que l'incidence de la tuberculose dans le pays soit élevée ou faible. Plusieurs revues systématiques ont démontré son efficacité préventive. Une revue systématique d'ECR impliquant des personnes vivant avec le VIH (17) a montré qu'une monothérapie à l'isoniazide réduit le risque global de tuberculose de 33 % (RR = 0,67 ; IC à 95 % = [0,51 ; 0,87]) et que son efficacité préventive atteignait 64 % chez les personnes dont le TCT était positif (RR = 0,36 ; IC à 95 % = [0,22 ; 0,61]). En outre, l'efficacité du schéma posologique de 6 mois n'était pas significativement différente de celle d'une monothérapie à l'isoniazide une fois par jour pendant 12 mois (RR = 0,58 ; IC à 95 % = [0,3 ; 1,12]) (17). Une récente revue systématique d'ECR a également révélé une réduction significativement plus importante de l'incidence de la tuberculose chez les participants ont reçu un traitement de 6 mois que chez ceux qui ont reçu un placebo (odds ratio = 0,65 ; IC à 95 % = [0,50 ; 0,83]) (45).

#### Monothérapie à l'isoniazide pendant 9 mois

Aucun essai clinique contrôlé comparant la monothérapie à l'isoniazide sur 9 mois et celle sur 6 mois n'a été trouvé. Une nouvelle analyse et une modélisation des essais évaluant l'isoniazide, menés par le Service de la Santé publique des États-Unis dans les années 1950 et 1960, ont toutefois montré que les effets bénéfiques de l'isoniazide augmentent progressivement lorsqu'il est administré pendant 9 à 10 mois et se stabilisent par la suite (46).

#### Monothérapie à l'isoniazide pendant 36 mois

Une revue systématique et une méta-analyse de trois ECR impliquant des personnes vivant avec le VIH dans des milieux où la prévalence et la transmission de la tuberculose sont élevées ont montré qu'un TPI continu peut réduire le risque de tuberculose évolutive de 38 % de plus que le traitement sur 6 mois (47). Cette réduction était plus marquée chez les personnes présentant un TCT positif (49 % pour la tuberculose évolutive et 50 % pour le décès). Chez les personnes donnant un TCT négatif, aucune de ces réductions n'était significative, même si l'estimation ponctuelle a indiqué une réduction de 27 % de l'incidence de la tuberculose.

### 5.2 Traitement associant rifampicine et isoniazide administré une fois par jour pendant 3 à 4 mois

Une revue systématique (48) et sa mise à jour en 2017 (45) ont montré que l'efficacité et le profil d'innocuité de l'association rifampicine-isoniazide administrée une fois par jour pendant 3 à 4 mois étaient similaires à ceux de l'isoniazide pendant 6 mois. Le précédent GDG a donc conclu que l'administration quotidienne de rifampicine et d'isoniazide pouvait être utilisée en remplacement de l'isoniazide dans les milieux à faible incidence de tuberculose (9,10). Nous avons effectué une nouvelle revue des données pour comparer l'efficacité du traitement rifampicine-isoniazide administré une fois par jour pendant 3 mois et celle de l'isoniazide pendant 6 ou 9 mois chez les enfants. Les tableaux décisionnels et les tableaux GRADE sont présentés aux **annexes 1 et 2**. Nous avons identifié un ECR et deux études observationnelles (49-51). Les auteurs de l'ECR (50) n'ont rapporté aucune maladie clinique dans aucun des deux groupes et ont utilisé comme indicateur indirect d'une maladie clinique les nouveaux résultats radiographiques évocateurs d'une tuberculose évolutive. Les participants qui présentaient des changements à la radiographie étaient moins nombreux parmi ceux qui avaient reçu l'association rifampicine-isoniazide une fois par jour que parmi ceux qui avaient reçu de l'isoniazide pendant 9 mois (RR = 0,49 ; IC à 95 % = [0,32 ; 0,76]). Les auteurs ont également rapporté un moindre risque de manifestations indésirables (RR = 0,33 ; IC à 95 % = [0,20 ; 0,56]) et un taux d'observance thérapeutique plus élevé (RR = 1,07 ; IC à 95 % = [1,01 ; 1,14]) chez les enfants qui avaient reçu quotidiennement l'association rifampicine-isoniazide. Des résultats similaires ont été obtenus dans les deux études observationnelles (49,51).

### 5.3 Monothérapie à la rifampicine administrée une fois par jour pendant 3 à 4 mois

Une précédente revue systématique effectuée dans le cadre de l'élaboration des lignes directrices sur l'ITL de 2015 (48), mises à jour en 2017 (45), a révélé une efficacité similaire pour la rifampicine une fois par jour pendant 3 à 4 mois et pour l'isoniazide pendant 6 mois (odds ratio = 0,78 ; IC à 95 % = [0,41 ; 1,46]). Cette revue a également montré que les personnes qui recevaient de la rifampicine une fois par jour pendant 3 à 4 mois présentaient un moindre risque d'hépatotoxicité que celles traitées avec une monothérapie à l'isoniazide (odds ratio = 0,03 ; IC à 95 % = [0,00 ; 0,48]).

### 5.4 Traitement associant rifapentine et isoniazide administré une fois par semaine pendant 3 mois

Une nouvelle revue systématique a été effectuée pour comparer l'efficacité d'un traitement hebdomadaire de rifapentine et à l'isoniazide pendant 3 mois et celle d'une monothérapie d'isoniazide. Cette revue a porté sur quatre ECR (52-55), qui ont été analysés pour trois sous-groupes : des adultes infectés par le VIH, des adultes non infectés par le VIH et des enfants et adolescents qui n'ont pu être stratifiés sur le statut sérologique vis-à-vis du VIH faute d'études pertinentes. Les tableaux décisionnels et les tableaux GRADE sont présentés aux **annexes 1 et 2**.

Deux de ces essais portaient sur des adultes séropositifs pour le VIH en Afrique du Sud, au Pérou et dans un certain nombre de pays à faible incidence de la tuberculose. Aucune différence significative n'a été observée au niveau de l'incidence de la tuberculose évolutive entre les participants recevant un traitement de rifapentine-isoniazide une fois par semaine pendant 3 mois et ceux recevant un traitement d'isoniazide pendant 6 ou 9 mois (RR = 0,73 ; IC à 95 % = [0,23 ; 2,30]). En outre, le risque d'hépatotoxicité était significativement moindre avec le traitement hebdomadaire de rifapentine-isoniazide de 3 mois chez les adultes séropositifs pour le VIH (RR = 0,26 ; IC à 95 % = [0,12 ; 0,55]) et chez les adultes non infectés par le VIH (RR = 0,16 ; IC à 95 % = [0,10 ; 0,27]). Le schéma thérapeutique hebdomadaire était également associé à un taux d'achèvement du traitement plus élevé dans tous les sous-groupes (adultes séropositifs pour le VIH : RR = 1,25 ; IC à 95 % = [1,01 ; 1,55] ; adultes séronégatifs pour le VIH : RR = 1,19 ; IC à 95 % = [1,16 ; 1,22] ; enfants et adolescents : RR = 1,09 ; IC à 95 % = [1,03 ; 1,15]). Un ECR comprenait une comparaison entre un schéma posologique hebdomadaire de rifapentine-isoniazide pendant 3 mois et une monothérapie continue à l'isoniazide chez des adultes infectés par le VIH (52). Aucune différence significative au niveau de l'incidence de la tuberculose n'a été constatée dans une analyse en intention de traiter ; toutefois, une analyse *per protocole* a révélé un moindre taux d'infection ou de décès par la tuberculose chez les participants qui avaient reçu de l'isoniazide en continu. Dans toutes les études, le schéma thérapeutique associant rifapentine et isoniazide une fois par semaine pendant 3 mois a été administré sous observation directe.

Une étude sur le schéma thérapeutique de rifapentine-isoniazide une fois par semaine pendant 3 mois menée chez 112 femmes enceintes a montré que les taux d'avortement spontané et de malformations congénitales étaient similaires à ceux de la population générale des États-Unis (56).

#### *Justification des recommandations*

Le choix des options thérapeutiques par les programmes et les cliniciens doit tenir compte des caractéristiques des patients qui recevront le traitement afin de s'assurer qu'ils suivront le traitement jusqu'à son terme. Le GDG est convenu que les avantages de toutes les options thérapeutiques l'emportent sur les préjudices potentiels. Ils ont également relevé que toutes les options thérapeutiques pouvaient s'auto-administrer. Un ECR a montré que le traitement auto-administré de rifapentine-isoniazide une fois par semaine pendant 3 mois n'est pas inférieur au traitement sous observation directe (57) ; toutefois, il existe peu de données probantes sur l'auto-administration de ce traitement autres que celles-ci. Le GDG a noté que l'exigence d'une observation directe pouvait constituer un obstacle important à la mise en œuvre. Le GDG a en outre remarqué que les personnes qui reçoivent un traitement, les cliniciens qui fournissent le traitement et les administrateurs de programmes préfèrent les schémas thérapeutiques plus courts.

**Tableau 2. Posologies recommandées pour le traitement de l'ITL**

Schéma thérapeutique	Dose par kg de poids corporel	Dose maximale
Isoniazide seul, une fois par jour pendant 6 ou 9 mois	Adultes, 5 mg Enfants, 10 mg (plage : 7 à 15 mg)	300 mg
Rifampicine seule, une fois par jour pendant 3 à 4 mois	Adultes, 10 mg Enfants, 15 mg (plage : 10 à 20 mg)	600 mg
Association isoniazide-rifampicine, une fois par jour pendant 3 à 4 mois	Isoniazide : Adultes, 5 mg Enfants, 10 mg (plage : 7 à 15 mg) Rifampicine : Adultes, 10 mg Enfants, 15 mg (plage : 10 à 20 mg)	Isoniazide : 300 mg Rifampicine : 600 mg
Association rifapentine-isoniazide, une fois par semaine pendant 3 mois (12 doses)	Personnes âgées de $\geq 12$ ans, Isoniazide : 15 mg Personnes âgées de 2 à 11 ans, isoniazide : 25 mg Rifapentine : 10,0 à 14,0 kg = 300 mg 14,1 à 25,0 kg = 450 mg 25,1 à 32,0 kg = 600 mg 32,1 à 50,0 kg = 750 mg >50 kg = 900 mg	Isoniazide : 900 mg Rifapentine : 900 mg

Sur la base de la pratique existante, bien qu'en l'absence de comparaison directe, le GDG a estimé que l'isoniazide pendant 9 mois était une option équivalente dans les pays où l'incidence de la tuberculose est faible et où l'infrastructure sanitaire est solide. Il a toutefois noté que 6 mois d'isoniazide sont préférables à 9 mois du point de vue de la faisabilité, des besoins en ressources et de l'acceptabilité pour les patients.

La recommandation selon laquelle les personnes vivant avec le VIH devraient recevoir au moins 36 mois de monothérapie à l'isoniazide une fois par jour est conditionnelle, car le TPI continu dépend de l'épidémiologie et de la transmission de la tuberculose, de l'infrastructure sanitaire et des priorités du programme.

Le GDG est convenu à l'unanimité que les avantages de l'association rifampicine-isoniazide une fois par jour pendant 3 mois pour les nourrissons et les enfants âgés de <15 ans l'emportent sur les préjudices, compte tenu de son profil d'innocuité, du taux d'achèvement supérieur à celui de la monothérapie à l'isoniazide et de la disponibilité des associations rifampicine-isoniazide à doses fixes et adaptées aux enfants. Le GDG a donc formulé une recommandation forte malgré la faible qualité des données.

### Considérations relatives à la mise en œuvre

#### Pharmacorésistance et surveillance

Il n'existe aucune preuve d'association significative entre la résistance bactérienne aux antituberculeux et l'utilisation d'isoniazide ou de rifamycine pour le traitement de l'ITL (58,59). Néanmoins, la tuberculose évolutive doit être exclue avant d'instaurer un traitement préventif antituberculeux (**section 3**), et un suivi régulier est nécessaire pour pouvoir identifier sans délai les personnes qui développent une tuberculose évolutive pendant le traitement préventif. Des systèmes nationaux de surveillance de la résistance aux antituberculeux doivent être mis en place dans les pays qui mettent en œuvre des programmes de prise en charge de l'ITL.

#### Interactions avec les antirétroviraux

Les schémas thérapeutiques à base de rifampicine et de rifapentine doivent être prescrits avec prudence aux personnes vivant avec le VIH qui suivent un traitement antirétroviral en raison des interactions médicamenteuses potentielles. Ces traitements ne doivent pas être administrés aux personnes qui prennent des inhibiteurs de la protéase ou de la névirapine. Le GDG a noté que le schéma thérapeutique associant rifapentine et isoniazide une fois par semaine pendant 3 mois peut être prescrit aux patients recevant un TARV à base d'éfavirenz sans ajustement de dose, selon une étude pharmacocinétique (60). L'administration de rifapentine avec le raltégravir s'est révélée sûre et bien tolérée (61). Les schémas thérapeutiques contenant de

la rifapentine ne devraient pas être administrés avec du dolutégravir tant que l'on ne dispose pas de davantage de données. Le GDG a souligné le besoin urgent d'études sur la pharmacocinétique du schéma thérapeutique de rifapentine-isoniazide une fois par semaine pendant 3 mois en concomitance avec d'autres médicaments, en particulier un TARV.

### Surveillance des manifestations indésirables

Étant donné que les personnes qui reçoivent un traitement pour l'ITL ne présentent pas de tuberculose évolutive, le risque de manifestations indésirables pendant le traitement doit impérativement être réduit au minimum. Des manifestations indésirables ont été associées à l'isoniazide (élévation symptomatique des concentrations sériques d'enzymes hépatiques, neuropathie périphérique et hépatotoxicité), à la rifampicine et à la rifapentine (réactions cutanées, réactions d'hypersensibilité, intolérance gastro-intestinale et hépatotoxicité). Bien que la plupart de ces manifestations soient mineures et ne se produisent que rarement, il faut porter une attention particulière à la prévention de l'hépatotoxicité induite par les médicaments.

Les personnes qui reçoivent un traitement pour l'ITL doivent faire l'objet d'un suivi systématique lors des consultations mensuelles chez un dispensateur de soins, qui doit expliquer le processus de la maladie et la raison d'être du traitement et souligner l'importance de le mener à son terme. Les patients qui reçoivent un traitement doivent être incités à contacter leur dispensateur de soins dès lors que des symptômes tels qu'une anorexie, des nausées, des vomissements, une gêne abdominale, une fatigue ou une faiblesse persistantes, des urines foncées, des selles pâles ou un ictère apparaissent. S'il n'est pas possible de consulter un dispensateur de soins au moment de l'apparition de ces symptômes, le traitement devra être immédiatement interrompu.

Les données probantes en faveur d'une évaluation initiale de la fonction hépatique sont insuffisantes (62). Elle est toutefois fortement recommandée, dans la mesure du possible, pour les personnes qui présentent les facteurs de risque suivants : antécédents de maladie hépatique, consommation régulière d'alcool, maladie hépatique chronique, infection par le VIH, âge >35 ans, grossesse ou période postnatale immédiate (dans les 3 mois suivant l'accouchement). Pour les personnes dont l'évaluation initiale donne des résultats anormaux, un jugement clinique éclairé sera nécessaire pour s'assurer que les avantages du traitement préventif antituberculeux l'emportent sur les risques ; en outre, des analyses devront systématiquement être prescrites à ces personnes lors des consultations ultérieures. Des analyses appropriées en laboratoire devront également être effectuées pour les patients qui développent des symptômes pendant le traitement (p. ex. des tests de la fonction hépatique pour les patients présentant des symptômes d'hépatotoxicité).

Les personnes à risque de neuropathie périphérique, comme celles qui souffrent de malnutrition, de dépendance chronique à l'alcool, d'infection par le VIH, d'insuffisance rénale ou de diabète, qui sont enceintes ou qui allaitent, devraient recevoir des suppléments de vitamine B6 lorsqu'elles prennent des médicaments contenant de l'isoniazide.

### Observance et achèvement du traitement préventif

Observer le traitement dans son intégralité et jusqu'à son terme est déterminant pour que le patient en tire des effets bénéfiques sur le plan clinique et pour assurer le succès du programme. Une revue systématique effectuée dans le cadre des directives sur l'ITL publiées par l'OMS en 2015 (9,10) a fourni des résultats hétérogènes concernant les interventions visant à améliorer l'observance et l'achèvement du traitement, et les données probantes n'ont pas été jugées concluantes. Le GDG a relevé que les interventions visant à assurer l'observance et l'achèvement du traitement devaient être adaptées aux besoins spécifiques des groupes à risque et au contexte local. Les directives de l'OMS pour le traitement de la tuberculose évolutive sensible aux médicaments proposent plusieurs interventions pour favoriser l'observance (63), qui pourraient être appliquées au traitement de l'ITL. Des associations à dose fixe telles que le co-trimoxazole plus l'isoniazide et l'isoniazide plus la rifampicine devraient être utilisées dans la mesure du possible pour réduire le nombre de pilules à prendre. Les inquiétudes au sujet de l'observance ne doivent pas constituer un obstacle à l'administration du traitement préventif.

## 6. Traitement préventif pour les contacts de patients atteints de tuberculose multirésistante

Pour certains contacts domestiques à haut risque de patients atteints de tuberculose multirésistante, un traitement préventif peut être envisagé sur la base d'une évaluation individuelle des risques et d'une justification clinique solide. (*Recommandation conditionnelle, données de très faible qualité. Nouvelle recommandation*)

### Remarques

*Le traitement préventif doit être individualisé après une évaluation minutieuse de l'intensité de l'exposition, de la certitude de l'identification du cas source, des informations sur le profil de pharmacorésistance du cas source et des manifestations indésirables potentielles.*

*Le traitement préventif ne doit être administré qu'aux contacts domestiques à haut risque (p. ex. les enfants, les personnes qui prennent un traitement immunosuppresseur et les personnes vivant avec le VIH).*

*Les médicaments doivent être choisis en fonction du profil de sensibilité du cas source.*

*La confirmation de l'infection par des tests de dépistage de l'ITL est requise.*

*Cette recommandation ne doit pas affecter les essais cliniques contrôlés par placebo en cours impliquant des contacts de cas de TB-MR pour des raisons éthiques. Les résultats de ces essais cliniques sont cruciaux pour la mise à jour de cette recommandation.*

*Une observation clinique stricte et une surveillance étroite de l'apparition d'une tuberculose évolutive pendant au moins 2 ans sont nécessaires, indépendamment de l'administration d'un traitement préventif.*

### Résumé des données scientifiques

Une revue systématique de l'efficacité du traitement préventif chez des contacts de personnes atteintes de tuberculose multirésistante réalisée en vue des lignes directrices sur l'ITL de 2015 (9,10) a été mise à jour. La revue actualisée comprenait 10 études (6 nouvellement identifiées et 4 issues de la revue précédente) qui permettaient d'établir des comparaisons entre les participants ayant reçu un traitement préventif pour la TB-MR et ceux qui n'en avaient pas reçu. En raison de l'hétérogénéité clinique des études, il n'a pas été possible d'effectuer une méta-analyse. Parmi ces 10 études, une a été exclue parce qu'elle évaluait uniquement la monothérapie à l'isoniazide, et cinq autres ont été exclues puisque moins de 20 participants ont achevé le traitement préventif antituberculeux. Par conséquent, la qualité des données probantes n'a reposé que sur quatre études. Les tableaux décisionnels et les tableaux GRADE sont présentés aux [annexes 1 et 2](#).

Aucun cas de tuberculose n'a été rapporté dans le groupe ayant bénéficié de l'intervention ni dans le groupe témoin dans une étude (64), tandis qu'un cas de tuberculose évolutive attribuable à une souche pharmacosensible différente de celle du cas source a été signalé dans une autre étude (65). Les deux autres études (66,67) évaluaient l'efficacité du traitement préventif. Dans une étude portant sur 119 cohortes, 104 contacts présentant une ITL ont commencé un traitement préventif à base de fluoroquinolone, dont 93 (89 %) ont achevé le traitement, et aucun n'a développé de tuberculose évolutive ; tandis que 3 contacts sur 15 (20 %) ayant refusé le traitement ont développé une TB-MR (odds ratio = 0,02 ; IC à 95 % = [0,00 ; 0,39]) (66). Dans l'autre étude, une tuberculose confirmée ou probable est apparue chez 2 des 41 (4,9 %) enfants recevant un traitement préventif adapté et chez 13 des 64 (20,3 %) enfants qui n'ont pas reçu de traitement préventif approprié (odds ratio = 0,2 ; IC à 95 % = [0,04 ; 0,94]) (67).

Les médicaments utilisés dans ces études étaient principalement des fluoroquinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine) avec ou sans agents supplémentaires (p. ex. éthambutol, éthionamide). Aucune n'a comparé le risque de manifestations indésirables, même si une étude a conclu qu'aucune manifestation indésirable grave ne pouvait être attribuée au traitement préventif à base de fluoroquinolone (66). La proportion médiane des participants qui ont interrompu le traitement en raison de manifestations indésirables dans toutes les études était de 5,1 % (intervalle interquartile : 1,9 % ; 30,2 %).

### *Justification des recommandations*

Dans l'ensemble, le GDG a jugé que les avantages potentiels d'un traitement préventif ciblé pour les contacts de cas de TB-MR basé sur une évaluation individuelle des risques l'emportent sur les préjudices, mais a reconnu l'incertitude existante quant à l'efficacité de l'intervention en raison du manque d'ECR. Il a également noté que l'administration d'un traitement préventif aux contacts de cas de TB-MR serait acceptable, en particulier pour les patients et les agents de santé. Le GDG a souligné que le traitement devrait être administré à des individus choisis à l'issue d'une évaluation minutieuse de l'intensité de l'exposition, de la certitude de l'identification du cas source, des informations sur le profil de pharmacorésistance du cas source et des manifestations indésirables potentielles. Il ne doit être administré qu'aux contacts domestiques à haut risque (comme les enfants, les personnes qui suivent un traitement immunosuppresseur et les personnes vivant avec le VIH). La confirmation de l'infection par des tests de dépistage de l'ITL est requise avant l'instauration d'un traitement individualisé.

### *Considérations relatives à la mise en œuvre*

#### *Surveillance étroite et observance du traitement*

Une surveillance étroite des manifestations indésirables et l'observance du traitement sont essentielles. Les types de manifestations indésirables dépendent des médicaments administrés. Les manifestations indésirables fréquentes associées à chaque médicament sont énumérées dans le manuel d'accompagnement des lignes directrices de l'OMS pour la prise en charge programmatique de la tuberculose pharmacorésistante (68). Les manifestations indésirables doivent être surveillées conformément au cadre de l'OMS pour la surveillance et la gestion de l'innocuité des médicaments contre la tuberculose évolutive (69). Le GDG a réitéré qu'une observation clinique stricte et une surveillance étroite pour détecter l'apparition d'une tuberculose évolutive fondées sur de bonnes pratiques cliniques et conformes aux lignes directrices nationales pendant au moins deux ans sont nécessaires, indépendamment de l'administration d'un traitement préventif. Lors de la prescription d'un traitement préventif antituberculeux, il faut également tenir compte des interactions avec les antirétroviraux, les immunosuppresseurs et d'autres médicaments.

#### *Consentement éclairé*

Comme la recommandation repose sur des données probantes de très faible qualité, il faut donner aux patients des informations détaillées sur les avantages et les préjudices du traitement préventif et leur demander un consentement éclairé explicite. Compte tenu de l'incertitude quant à l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, il est nécessaire d'obtenir un consentement éclairé, de préférence par écrit, en fonction du contexte local et de la pratique dans des situations semblables.

#### *Choix du schéma thérapeutique*

Le schéma du traitement préventif des contacts de cas atteints de TB-MR doit reposer sur des informations fiables concernant le profil de pharmacorésistance du cas source. Les fluoroquinolones de dernière génération (p. ex. lévofloxacine et moxifloxacine) sont considérées comme des composantes importantes du traitement préventif, à moins que la souche du cas source ne soit résistante à ces substances. Bien que l'utilisation de fluoroquinolones chez l'enfant ait suscité des inquiétudes en raison d'un retard de croissance du cartilage observé chez l'animal (70), ce type d'effet n'a pas été démontré chez l'homme (68,71,72). Il existe peu de données probantes sur la durée du traitement, laquelle doit faire l'objet d'un jugement clinique. Les schémas thérapeutiques utilisés dans les études menées jusqu'à présent ont été administrés pendant 6, 9 et 12 mois.

### Ressources et faisabilité

Dans le cadre d'une approche programmatique, toutes les ressources nécessaires doivent être en place, y compris pour assurer la qualité des tests de sensibilité aux médicaments, les médicaments nécessaires et un système de surveillance étroite des préjudices et des manifestations indésirables. La faisabilité de l'administration d'un traitement préventif doit être soigneusement évaluée en fonction des ressources disponibles, des antécédents et du statut vis-à-vis du traitement préventif de la tuberculose sensible aux médicaments.



## 7. Problèmes liés à la mise en œuvre

### 7.1 Considérations d'ordre éthique

Le dépistage et le traitement de l'ITL soulèvent toute une série de questions éthiques (73,74). Premièrement, la l'ITL est par définition un état asymptomatique. Cela modifie les obligations éthiques qu'imposerait une tuberculose évolutive. Par exemple, l'absence de risque immédiat de transmission rend contraire à l'éthique le fait de restreindre la migration d'une personne sur la base de son statut vis-à-vis de l'ITL. Deuxièmement, la difficulté d'évaluer avec précision les risques individuels de développement d'une tuberculose évolutive pose un problème de communication. Le consentement éclairé exige une communication efficace et adéquate sur l'incertitude des tests de dépistage de l'ITL, le risque de développer une tuberculose évolutive, les effets secondaires possibles du traitement et les avantages en termes de protection. Le risque et l'incertitude doivent être communiqués sous des formes culturellement et linguistiquement appropriées et les réactions suscitées devront être recueillies à l'issue du programme de dépistage. Troisièmement, l'ITL touche de manière disproportionnée les individus et les groupes qui sont déjà socialement et médicalement vulnérables. Par conséquent, des efforts sont nécessaires pour garantir l'équité et les droits de l'homme, afin que la vulnérabilité des groupes cibles n'empêche pas leur accès au dépistage et au traitement. Toute intervention en faveur des groupes vulnérables doit prévoir de réduire au minimum le risque de stigmatisation. Les politiques doivent être évaluées d'un point de vue éthique après leur mise en œuvre, à la fois pour tenir compte d'éventuels effets inattendus et pour veiller à ce que les données probantes sur lesquelles elles reposent restent d'actualité et pertinentes (75).

### 7.2 Prise en charge, suivi et évaluation programmatiques

Les programmes nationaux doivent élaborer un plan national pour la prise en charge programmatique de l'ITL, y compris le classement par ordre de priorité des groupes à haut risque sur la base de l'épidémiologie locale et des caractéristiques du système de santé. Ils doivent créer un environnement politique et programmatique propice, y compris des politiques nationales et locales et des modes opératoires normalisés pour faciliter la mise en œuvre des recommandations contenues dans les présentes lignes directrices. Cela doit inclure la promotion de la couverture sanitaire universelle et la mise à disposition d'un financement public pour la prise en charge de l'ITL. En outre, des ressources spécifiques doivent être allouées, notamment pour le développement des ressources humaines et la prestation de services dans la communauté. Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose doivent veiller à ce que les populations touchées, leurs communautés, le secteur privé, les autres programmes de santé concernés et les ministères compétents participent activement à la planification et à la mise en œuvre des interventions. Le programme national de lutte contre la tuberculose est également encouragé à garantir l'accès à des soins complets lorsqu'il existe des facteurs de risque de tuberculose, tels que le diabète, la malnutrition et le tabagisme.

Le traitement préventif antituberculeux pour les personnes vivant avec le VIH doit être une composante essentielle des soins préventifs liés au VIH et doit relever de la responsabilité des programmes nationaux de lutte contre le sida et des prestataires de services liés au VIH. Le traitement préventif ne doit pas être considéré comme une intervention isolée, mais doit faire partie d'un ensemble complet de soins.

La couverture de la recherche des contacts et du traitement de l'ITL chez les contacts pédiatriques et les personnes vivant avec le VIH figure parmi les 10 principaux indicateurs du suivi de la mise en œuvre de la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose. La prise en charge programmatique de l'ITL doit comprendre des systèmes de suivi et d'évaluation alignés sur les systèmes nationaux de suivi et de surveillance des patients

(76). Il convient de mettre au point des outils d'enregistrement et de notification appropriés et de mesurer les indicateurs standardisés (**Tableau 3**) afin d'éclairer régulièrement la prise de décisions dans le cadre de la mise en œuvre du programme. Cela peut impliquer de modifier la législation nationale (p. ex. en faisant de l'ITL une maladie à déclaration obligatoire) et le cadre directeur, qui doit être examiné en fonction des contextes local et national. Il est important de faire participer le secteur privé de la santé et de veiller à ce que les secteurs privé et public enregistrent et transmettent correctement les données. Le recours à la surveillance électronique des cas facilitera l'enregistrement et la notification aux fins de la prise en charge de l'ITL.

**Tableau 3. Indicateurs de suivi et d'évaluation recommandés par l'OMS pour la prise en charge programmatique de l'ITL**

INDICATEUR	NUMÉRATEUR	DÉNOMINATEUR	FINALITÉ
<b>INDICATEURS FONDAMENTAUX NATIONAUX ET MONDIAUX</b>			
<b>1</b>	Proportion d'enfants âgés de <5 ans qui sont des contacts domestiques de cas de tuberculose (conformément aux lignes directrices nationales) et qui ont fait l'objet d'investigations pour rechercher une tuberculose	Nombre total d'enfants âgés de <5 ans qui sont des contacts domestiques de cas de tuberculose et qui ont fait l'objet d'investigations pour rechercher une tuberculose (conformément aux lignes directrices nationales) durant la période de notification	Mesure la capacité du programme à mener des investigations efficaces sur les contacts, élément clé du diagnostic et de la prévention de la tuberculose chez les enfants de <5 ans
<b>2</b>	Proportion d'enfants âgés de <5 ans qui sont des contacts domestiques de cas de tuberculose (conformément aux lignes directrices nationales), qui répondent aux critères pour un traitement préventif et qui ont commencé le traitement.	Nombre total d'enfants âgés de <5 ans qui sont des contacts domestiques de cas de tuberculose et qui ont commencé un traitement préventif antituberculeux durant la période de notification	Mesure la capacité du programme de traiter les enfants âgés de <5 ans qui sont des contacts domestiques et qui répondent aux critères pour un traitement préventif antituberculeux
<b>3</b>	Proportion de personnes vivant avec le VIH répondant aux critères, nouvellement inscrites pour recevoir des soins anti-VIH et qui ont commencé un traitement préventif antituberculeux	Nombre total de personnes vivant avec le VIH répondant aux critères et nouvellement inscrites pour recevoir des soins anti-VIH durant la période de notification	Mesure la capacité du programme de traiter toutes les personnes recevant des soins anti-VIH qui répondent aux critères pour un traitement préventif antituberculeux
<b>INDICATEURS FONDAMENTAUX NATIONAUX</b>			
<b>4</b>	Proportion des personnes répondant aux critères dans les populations à risque (telles que définies par les lignes directrices nationales) ayant bénéficié d'un test de dépistage de l'ITL	Nombre total de personnes dans les populations à risque qui ont bénéficié d'un test de dépistage de l'ITL durant la période de notification	Mesure la couverture du dépistage parmi les populations à risque répondant aux critères pour un traitement préventif antituberculeux
<b>5</b>	Proportion de personnes dans les populations à risque (selon les lignes directrices nationales) donnant un résultat positif au test de dépistage de l'ITL qui répondent aux critères pour un traitement préventif antituberculeux et qui ont commencé le traitement	Nombre total de personnes dans les populations à risque donnant un résultat positif au test de dépistage de l'ITL qui répondaient aux critères pour un traitement préventif antituberculeux durant la période de notification	Mesure la capacité du programme de traiter les personnes dans les populations à risque qui répondent aux critères pour un traitement préventif antituberculeux
<b>6</b>	Proportion de personnes dans les populations à risque qui répondent aux critères (selon les lignes directrices nationales) donnant un résultat positif au test de dépistage de l'ITL qui ont commencé un traitement préventif antituberculeux et l'ont achevé	Nombre total de personnes dans les populations à risque donnant un résultat positif au test de dépistage de l'ITL qui ont commencé un traitement préventif antituberculeux durant la période de notification	Mesure la capacité du programme de veiller à ce que les personnes dans les populations à risque suivent scrupuleusement leur traitement jusqu'à son terme

INDICATEUR	NUMÉRATEUR	DÉNOMINATEUR	FINALITÉ
<b>7</b> Proportion de personnes vivant avec le VIH répondant aux critères qui ont achevé un traitement préventif antituberculeux	Nombre total de personnes vivant avec le VIH répondant aux critères qui ont achevé un traitement préventif antituberculeux durant la période de notification	Nombre total de personnes vivant avec le VIH répondant aux critères qui ont commencé un traitement préventif antituberculeux durant la période de notification	Mesure la capacité du programme de veiller à ce que les personnes vivant avec le VIH suivent scrupuleusement leur traitement jusqu'à son terme
<b>8</b> Proportion d'enfants âgés de <5 ans qui sont des contacts domestiques de cas de tuberculose (selon les lignes directrices nationales) et qui ont achevé un traitement préventif antituberculeux	Nombre d'enfants âgés de <5 ans qui sont des contacts domestiques de cas de tuberculose (selon les lignes directrices nationales) et qui ont achevé un traitement préventif antituberculeux durant la période de notification	Nombre total d'enfants âgés de <5 ans qui sont des contacts domestiques de cas de tuberculose (selon les lignes directrices nationales) et qui ont commencé un traitement préventif antituberculeux durant la période de notification	Mesure la capacité du programme de veiller à ce que les enfants âgés de <5 ans qui sont des contacts domestiques de cas de tuberculose suivent scrupuleusement leur traitement jusqu'à son terme
<b>INDICATEUR FACULTATIF</b>			
<b>9</b> Taux d'incidence de la tuberculose dans les populations à risque (telles que définies par les lignes directrices nationales)	Nombre total de cas de tuberculose nouvellement notifiés parmi les populations à risque durant la période de notification	Nombre total de personnes constituant les populations à risque	Mesure l'impact du programme sur l'incidence de la tuberculose dans les populations à risque

Tiré de la référence (12)

## 8. Priorités de la recherche

L'examen des données probantes relatives aux recommandations a révélé des lacunes dans la recherche qui doivent être comblées d'urgence, en plus de celles qui ont été identifiées lors de la préparation des lignes directrices de 2015.

### 8.1 Risques de progression vers une tuberculose maladie évolutive dans les populations à risque

Les données probantes sur les risques de progression de l'ITL vers une tuberculose évolutive dans un certain nombre de populations à risque seront cruciales pour déterminer les avantages potentiels du traitement de l'ITL et pour concevoir des interventions de santé publique appropriées. En particulier, il n'existe pas de preuves solides issues d'essais cliniques pour les groupes suivants : patients diabétiques, personnes qui font un usage nocif de l'alcool, fumeurs, personnes en insuffisance pondérale, personnes exposées à la silice, patients sous traitement stéroïdien, patients présentant des pathologies rhumatologiques, populations autochtones et patients cancéreux. La mesure directe de l'incidence de la tuberculose évolutive et des méthodes mesurant le risque de tuberculose évolutive, telles que l'utilisation du génotypage pour mesurer le risque de réactivation, pourraient être explorées.

Des données probantes sur les préjudices différentiels et l'acceptabilité du dépistage et du traitement de l'ITL dans des groupes à risque particuliers sont également requises, y compris sur les effets socialement indésirables comme la stigmatisation.

### 8.2 Détermination du meilleur algorithme pour exclure une tuberculose évolutive

Des études opérationnelles et des études cliniques doivent être conduites pour exclure la tuberculose évolutive avant de prescrire un traitement préventif. La performance et la faisabilité des algorithmes proposés dans les présentes lignes directrices devront être évaluées. On manque, en particulier, de données sur les enfants et les femmes enceintes. Des stratégies visant à réduire les coûts et à améliorer la faisabilité (par exemple le recours à la radiographie thoracique mobile) doivent également être étudiées.

### 8.3 Amélioration des tests diagnostiques et de la performance des tests de dépistage de l'ITL dans les populations à risque

Des tests diagnostiques plus performants et donnant une meilleure valeur prédictive de la réactivation de la tuberculose sont indispensables. En outre, la performance des tests de dépistage de l'ITL devrait être évaluée dans diverses populations à risque, notamment pour déterminer la meilleure façon d'utiliser les outils disponibles (p. ex. la combinaison ou l'utilisation séquentielle du TCT et de l'IGRA) dans chaque population à risque.

### 8.4 Options thérapeutiques pour l'ITL

Les travaux de recherche visant à trouver des schémas thérapeutiques plus courts et mieux tolérés que ceux qui sont actuellement recommandés sont une priorité. Des études sur l'efficacité et les manifestations indésirables dans certains groupes à risque (p. ex. les personnes qui consomment des drogues, les personnes présentant un trouble lié à la consommation d'alcool et les personnes âgées) sont essentielles. En particulier,

il existe peu ou pas de données sur l'utilisation de la rifapentine chez les enfants âgés de <2 ans et chez les femmes enceintes. Des études sur la pharmacocinétique des interactions entre les traitements contenant de la rifamycine et d'autres médicaments, notamment les antirétroviraux, doivent être menées. En outre, la durée de la protection conférée par un traitement préventif devrait être évaluée dans les milieux où la tuberculose est endémique, y compris l'efficacité de traitements préventifs répétés.

## 8.5 Surveillance des manifestations indésirables

Des études prospectives randomisées sont nécessaires pour déterminer les avantages différentiels supplémentaires de la surveillance systématique des taux d'enzymes hépatiques par rapport à l'éducation et à l'observation clinique seules pour prévenir les manifestations cliniques indésirables graves, avec stratification des données probantes sur la population à risque.

## 8.6. Risque de pharmacorésistance après un traitement contre l'ITL

Des systèmes de surveillance et des études cliniques programmées sont nécessaires pour surveiller le risque de résistance bactérienne aux médicaments utilisés dans le traitement de l'ITL. Une attention particulière doit être accordée aux traitements contenant de la rifamycine en raison du manque de données.

## 8.7 Observance et achèvement du traitement

Des études soigneusement conçues, notamment des ECR, sont nécessaires pour produire des données probantes sur l'efficacité d'interventions adaptées au contexte visant à améliorer l'observance et l'achèvement du traitement. Ces études devraient inclure des groupes à risque particuliers, selon les ressources disponibles et l'infrastructure du système de santé. L'utilisation de la « cybersanté » pour améliorer l'observance est un domaine important. Des travaux de recherche sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de l'auto-administration du traitement associant rifapentine et isoniazide une fois par semaine pendant 3 mois.

## 8.8 Rapport coût-efficacité

Bien qu'un certain nombre d'études sur le rapport coût-efficacité du traitement préventif de la tuberculose soient disponibles, leur grande hétérogénéité empêche une évaluation globale du rapport coût-efficacité de la prise en charge de l'ITL stratifiée sur le groupe de population et le type d'intervention. La mesure directe du rapport coût-efficacité dans certains milieux et certaines populations permettrait d'étendre la stratégie de prise en charge de l'ITL au niveau national ou local.

## 8.9 Traitement préventif pour les contacts de personnes atteintes de tuberculose multirésistante

Il est urgent de mener des ECR suffisamment puissants pour mettre à jour la recommandation sur le traitement préventif des contacts de personnes atteintes de TB-MR. Ces essais doivent inclure des populations adultes et pédiatriques et des populations à risque, comme les personnes vivant avec le VIH. La composition, la posologie et la durée des traitements préventifs contre la TB-MR doivent être optimisées et le rôle potentiel des nouveaux médicaments dotés de bonnes propriétés de stérilisation doit être étudié. L'efficacité et la sécurité du traitement préventif pour les contacts de personnes atteintes de TB-MR doivent être évaluées dans des conditions opérationnelles. D'autres données probantes sur le risque de progression vers une tuberculose évolutive des contacts de personnes atteintes de TB-MR seront importantes pour comprendre les avantages du traitement préventif.

## 8.10 Gestion du programme

Des recherches épidémiologiques doivent être menées pour déterminer la charge de l'ITL dans divers contextes géographiques et groupes à risque et servir de base à des interventions adaptées aux besoins nationaux et locaux, y compris des approches communautaires intégrées. Des recherches sont également nécessaires sur les modèles de prestation de services pour s'assurer que les patients sont correctement pris en charge, y compris des interventions supplémentaires pour les fumeurs, les consommateurs de drogues illicites et les personnes qui font un usage nocif de l'alcool. Des modèles de mise en œuvre au niveau des ménages pourraient améliorer l'efficacité et la performance de la réalisation des interventions. Des outils devront être mis au point et évalués pour faciliter le suivi et l'évaluation de la prise en charge programmatique de l'ITL.

## 9. Références

1. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127-35.
2. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1009-21.
3. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(8):e453-9.
4. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152.
5. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):131-8.
6. Uplekar M, Weil D, Lonnoth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015;385(9979):1799-801.
7. OMS. Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées. 2011.
8. OMS. Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux. 2e édition. 2014.
9. OMS. Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente, Programme mondial de lutte contre la tuberculose. 2015.
10. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563-76.
11. WHO. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries. Geneva. 2012.
12. WHO. Global TB Report, 2017. World Health Organisation, Geneva, Switzerland. 2017.
13. Lonnoth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928-52.
14. WHO. WHO Handbook for Guideline Development - 2nd Edition. Geneva. 2014.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924.
16. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20714.
17. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1.



18. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014.
19. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808–22.
20. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guehi C, Kabran M, Ntakpe JB, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080–e9.
21. Bruins WS, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(3):161–9.
22. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, et al. Postpartum Tuberculosis Incidence and Mortality among HIV-Infected Women and Their Infants in Pune, India, 2002–2005. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(2):241–9.
23. Bothamley G. Drug Treatment for Tuberculosis during Pregnancy: Safety Considerations. *Drug Safety*. 2001;24(7):553–65.
24. WHO. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. Geneva. 2015.
25. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;334(7585):136.
26. Madhi SA, Nachman S, Violaro A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, et al. Primary Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in HIV-Exposed Children. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(1):21–31.
27. Gray DM, Workman LJ, Lombard CJ, Jennings T, Innes S, Grobbelaar CJ, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(3):322–7.
28. Frigati LJ, Kranzer K, Cotton MF, Schaaf HS, Lombard CJ, Zar HJ. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax*. 2011;66(6):496–501.
29. OMS. Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH – Recommandations pour une approche de santé publique – 2e édition. Genève. 2016.
30. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(1):e1000391.
31. WHO. Chest radiography in tuberculosis detection – Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva. 2016.
32. Cranmer L, Pavlinac P, Njuguna I, Otieno V, Maleche-Obimbo E, Moraa H, et al. Performance of WHO TB symptom screen in hospitalized HIV-positive Kenyan children. 47th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2016; Liverpool, United Kingdom.
33. van't Hoog AHL, Mitchell E, et al. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom- and chest radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status. Report to WHO. 2013. [www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf](http://www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf). 2013.
34. Mulenga H, Tameris MD, Luabeya KK, Geldenhuys H, Scriba TJ, Hussey GD, et al. The Role of Clinical Symptoms in the Diagnosis of Intrathoracic Tuberculosis in Young Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(11):1157–62.

35. Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1646-52.
36. Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM. A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin Infect Dis*. 2015;60(1):12-8.
37. Mandalakas AM, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the cost-effectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. *Thorax*. 2013;68(3):247-55.
38. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):45-55.
39. Mahomed H, Hawkrigde T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold(R) in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*. 2011;6(3):e17984.
40. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N, et al. Quantitative IFN-gamma and IL-2 Response Associated with Latent Tuberculosis Test Discordance in HIV-infected Pregnant Women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(12):1421-8.
41. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WD, Stevens WS, et al. High incidence of latent tuberculous infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):647-53.
42. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169539.
43. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P, et al. Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(1):77-87.
44. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med*. 2011;8(3):e1001012.
45. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2017;167(4):248-55.
46. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(10):847-50.
47. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV. *AIDS*. 2016;30(5):797-801.
48. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):419-28.
49. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6).
50. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):715-22.
51. van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(1):13-8.

52. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11-20.
53. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607-15.
54. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2155-66.
55. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247-55.
56. Moro R, Scott N, Vernon A, Goldberg S, Schwartzman K, Narita M, et al. Pregnancy Safety Assessment of 3 Months of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid and 9 Months of Daily Isoniazid: A Post-Hoc Analysis of the PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A7859. In: American Thoracic Society 2016 International Conference; 2016; San Francisco.
57. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Cayla JA, Martinson NA, et al. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):689-97.
58. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744-51.
59. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculous infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1065-71.
60. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T, et al. Efavirenz Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in HIV-Infected Persons Receiving Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1322-7.
61. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JA, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):1079-85.
62. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, Girardi E, Sañé Schepisi M, Centis R, et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. *The European Respiratory Journal*. 2015;45(4):1170-3.
63. WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Geneva. 2017.
64. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(11):1292-8.
65. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):500-3.
66. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(8):912-8.
67. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*. 2002;109(5):765-71.
68. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization 2014.; 2014.

69. WHO. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation, Geneva. 2015.
70. Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol*. 1999;18(6):392-9.
71. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use--safety report. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(1):127-9; discussion 60-2.
72. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(1):118-22; discussion 23-6.
73. Denholm JT, Matteelli A, Reis A. Latent tuberculous infection: ethical considerations in formulating public health policy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(2):137-40.
74. WHO. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. Geneva. 2017.
75. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health*. 2001;91(11):1776-82.
76. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. *European Respiratory Journal*. 2016;47(5):1327-30.

# Annexe 1. Profils des données selon GRADE pour les nouvelles recommandations

**PICO 1:** Quelle est la prévalence de l'ITL, le risque de progression vers une tuberculose active et la prévalence cumulative de la tuberculose parmi les contacts domestiques sans VIH dans différentes tranches d'âge dans les pays à forte incidence de tuberculose ?

Prévalence et risque d'ITL chez les contacts domestiques séronégatifs pour le VIH dans les pays à forte incidence de tuberculose

Nombre d'études	Type d'étude	Évaluation de la qualité				Nombre de cas ITL+ / Nombre de personnes testées		Effet		Qualité	Importance
		Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Tous	0-5 ans	RR (IC à 95%)	Risque absolu pour 1000 (IC à 95%)		
<b>TRANCHES D'ÂGE COMPARÉES : 5-10 ANS VS 0-5 ANS</b>											
14 (1-14)	Transversale	Faible <sup>1,2</sup>	Élevée <sup>3</sup>	Faible	Faible <sup>4</sup>	2265/ 8507	1298/ 9526	1,62 (1,25 ; 2,11)	85,1 (34,2 ; 151,1)	Modérée	Importante
<b>TRANCHES D'ÂGE COMPARÉES : 10-15 ANS VERSUS 0-5 ANS</b>											
11 (1,5-14)	Transversale	Faible <sup>5</sup>	Élevée <sup>6</sup>	Faible	Faible <sup>7</sup>	2616/ 6782	1093/ 9005	2,33 (1,55 ; 3,50)	161,6 (67,2 ; 303,3)	Modérée	Importante
<b>TRANCHES D'ÂGE COMPARÉES : 5 ANS VERSUS 0-5 ANS</b>											
16 (3,5,8,10,12, 15-25)	Transversale	Élevé <sup>8</sup>	Élevée <sup>9</sup>	Faible	Faible <sup>10</sup>	3709/ 8772	1605/ 5095	1,32 (1,11 ; 1,56)	99,7 (34,9 ; 176,5)	Faible	Importante

<sup>1</sup> Biais de sélection potentiel dans l'étude (2), car seuls 69 % des participants étaient des contacts domestiques.

<sup>2</sup> Erreur potentielle de classement : Huit études (3-5,7,10,11,13,14) n'ont pas indiqué si les contacts domestiques présentant une tuberculose évolutive étaient exclus de l'analyse ou n'ont pas fourni suffisamment de données pour calculer le nombre de contacts domestiques présentant une tuberculose évolutive par tranche d'âge.

<sup>3</sup> Grande hétérogénéité parmi les études ( $I^2 = 94\%$ ) probablement attribuable aux différences d'incidence de fond de la tuberculose. Les risques relatifs de deux études (7,5) ont montré un effet opposé.

<sup>4</sup> Petite taille d'échantillon dans l'étude (5) ( $n < 50$ ).

<sup>5</sup> Erreur potentielle de classement : Sept études (3,5,6,10,11,13,14) n'ont pas indiqué si les contacts domestiques présentant une tuberculose évolutive étaient exclus de l'analyse ou n'ont pas fourni suffisamment de données pour calculer le nombre de contacts domestiques présentant une tuberculose évolutive par tranche d'âge.

<sup>6</sup> Grande hétérogénéité parmi les études ( $I^2 = 97\%$ ) probablement attribuable aux différences d'incidence de fond de la tuberculose. Le risque relatif d'une étude (5) a montré un effet opposé.

<sup>7</sup> Large intervalle de confiance du risque relatif global. Petites tailles d'échantillon dans les études (5) ( $n < 50$ ) et (12) ( $n < 100$ ).

<sup>8</sup> Biais de sélection potentiel dans l'étude (7,5), car seuls 89 % des participants étaient des contacts domestiques.

<sup>9</sup> Grande hétérogénéité parmi les études ( $I^2 = 93\%$ ) probablement attribuable aux différences d'incidence de fond de la tuberculose. Les risques relatifs de trois études (5,7,9,21) ont montré un effet opposé.

<sup>10</sup> Petites tailles d'échantillon dans les études (5) et (18) ( $n < 50$ ).

TRANCHES D'ÂGE COMPARÉES : >15 ANS VERSUS 0-5 ANS											
19 (3-5,8-10,12-14,16,17,19,20-26)	Transversale	Faible <sup>11</sup>	Élevée <sup>12</sup>	Faible	Faible <sup>3</sup>	13 218/ 21 962	1979/ 6763	2,04 (1,53 ; 2,63)	293,9 (155,1 ; 475,7)	Modérée	Importante

<sup>11</sup> Erreur potentielle de classement : Dix études (3-5,10,13,14-20,21,23,26) n'ont pas indiqué si les contacts domestiques présentant une tuberculose évolutive étaient exclus de l'analyse ou n'ont pas fourni suffisamment de données pour calculer le nombre de contacts domestiques présentant une tuberculose évolutive par tranche d'âge.

<sup>12</sup> Grande hétérogénéité parmi les études ( $I^2 = 98\%$ ) probablement attribuable aux différences d'incidence de fond de la tuberculose.

<sup>13</sup> Petites tailles d'échantillon dans les études (5) et (26) ( $n < 100$ ).

## Développement de la tuberculose évolutive chez les contacts domestiques présentant une ITL dans les pays à forte incidence de tuberculose

Nombre d'études	Type d'étude	Risque de biais	Évaluation de la qualité					Nombre de contacts (TB évolutive/Nombre de cas d'ITL)		Effet		Qualité	Importance
			Limites	Hétéro-généité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Comparateur	0-5ans	RR (IC à 95%)	Risque absolu pour 1000 (IC)			
											Élevée <sup>1</sup>		
<b>TRANCHES D'ÂGE COMPARÉES : 5 ANS VERSUS 0-5 ANS</b>													
4 (8,13,15,16)	Cohorte	Faible	Faibles	Élevée <sup>1</sup>	Faible	Faible	Élevée <sup>2</sup>	54/1329	73/630	0,28 (0,12 ; 0,65)	83,8 (40,3 ; 102,3)	Faible	Critique
<b>TRANCHES D'ÂGE COMPARÉES : &gt;15 ANS VERSUS 0-5 ANS</b>													
3 (8,13,16)	Cohorte	Faible	Faibles	Élevée <sup>3</sup>	Faible	Faible	Faible	186/4746	73/595	0,22 (0,08 ; 0,60)	95,5 (49,1 ; 112,6)	Modérée	Critique

En raison du petit nombre d'études dans les autres catégories, seules les données des études avec un suivi de 1 à 2 ans dans les pays à forte incidence de la tuberculose sont présentées dans le tableau.

<sup>1</sup> Grande hétérogénéité des résultats ( $I^2 = 71\%$ ). Une étude a montré un risque accru dans la tranche d'âge 5 ans. Cela n'a pas été observé dans les autres études.

<sup>2</sup> Petit nombre d'événements.

<sup>3</sup> Grande hétérogénéité parmi les études probablement attribuable aux différences d'incidence de fond de la tuberculose et de méthodes utilisées pour diagnostiquer la tuberculose évolutive ( $I^2 = 89,3\%$ ).

## Prévalence cumulative de la tuberculose évolutive chez les contacts domestiques quel que soit le statut initial vis-à-vis de l'ITL dans les pays à forte incidence de la tuberculose

Nombre d'études		Évaluation de la qualité										Nombre de contacts (TB évolutive / nombre total de contacts)		Effet		Qualité		Importance	
		Type d'étude	Risque de biais	Limites	Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Comparateur	O-5 ans	RR (IC à 95%)	Risque absolu pour 1000 (IC à 95%)								
<b>TRANCHES D'ÂGE COMPARÉES: 5 ANS VERSUS 0-5 ANS</b>																			
6	(8,13,15,16,18,27) <sup>1</sup>	Cohorte	Faible	Faibles	Élevée <sup>2</sup>	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Imprécision	Comparateur	0-5 ans	0,39 (0,18 ; 0,85)	42,9 (10,6 ; 57,6)	Modérée	Importante		
<b>TRANCHES D'ÂGE COMPARÉES: &gt;15 ANS VERSUS 0-5 ANS</b>																			
4	(8,13,16,27)	Cohorte	Faible	Faibles	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Comparateur	0-5 ans	0,68 (0,56 ; 0,83)	22 (12,1 ; 30,3)	Élevée	Importante		

En raison du petit nombre d'études dans les autres catégories, seules les données des études avec un suivi de 1 à 2 ans dans les pays à forte incidence de la tuberculose sont présentées dans le tableau.

<sup>1</sup> Une valeur aberrante (28) a été exclue en raison de l'incertitude concernant les cas inclus (cas coprévalents vs cas incidents).

<sup>2</sup> Grande hétérogénéité parmi les études ( $I^2 = 87,6\%$ ) probablement attribuable aux différences d'incidence de fond de la tuberculose.

## Tuberculose évolutive chez les contacts domestiques présentant une ITL et dans la population générale dans les pays à forte incidence de tuberculose (12 mois)

TUBERCULOSE MALADIE ÉVOLUTIVE CHEZ LES CONTACTS DOMESTIQUES PRÉSENTANT UNE ITL DANS LES PAYS À FORTE INCIDENCE DE TUBERCULOSE COMPARAISON AVEC LA POPULATION GÉNÉRALE (SUIVI DE 12 MOIS)											
Nombre d'études	Évaluation de la qualité					Nombre de contacts (TB évolutive/Nombre de cas d'ITL)		Effet		Qualité	Importance
	Type d'étude	Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Comparateur	Population générale <sup>1</sup>	RR (IC à 95%)	Risque absolu pour 1000 (IC à 95%)		
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 0-5 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
2 (8,15)	Cohorte	Élevé <sup>2</sup>	Élevée <sup>3</sup>	Faible	Très élevée <sup>4</sup>	0/35	41/10 000	24,32 (0,73 ; 811,02)	63 (-0,7 ; 2187,1)	Très faible	Critique
						32/230	13/10 000				
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 5-9 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
1 (8)	Cohorte	Élevé <sup>2</sup>	Faible	Faible	Élevée <sup>6</sup>	12/298	13/10 000	30,98 (14,26 ; 67,31)	39 (17,2 ; 86,2)	Faible	Critique
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 10-14 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
1 (8)	Cohorte	Élevé <sup>2</sup>	Faible	Faible	Élevée <sup>6</sup>	26/363	13/10 000	55,1 (28,55 ; 106,33)	70,3 (35,8 ; 136,9)	Faible	Critique
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 5 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
2 (8,15)	Cohorte	Élevé <sup>2</sup>	Faible <sup>5</sup>	Faible	Élevée <sup>6</sup>	4/67	41/10 000	27,13 (17,47 ; 54,07)	70,5 (21,3 ; 220,7)	Faible	Critique
						38/661	13/10 000				
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE &gt;15 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
1 <sup>8</sup>	Cohorte	Élevé <sup>3</sup>	Faible	Faible	Élevée <sup>7</sup>	155/3879	13/10 000	30,74 (17,46 ; 54,07)	38,7 (21,4 ; 69)	Faible	Critique

<sup>1</sup> L'ITL ne s'applique pas à la population générale.

<sup>2</sup> Le biais de détermination est très probable, car les cas de tuberculose dans la population générale ont été détectés passivement, tandis que les cas de tuberculose chez les contacts ont été détectés activement. Par conséquent, les risques relatifs et absolus peuvent être surestimés. La composition de la population générale et de la population de l'étude diffèrent (population générale de tous les âges versus tranche d'âge spécifique).

<sup>3</sup> Grande hétérogénéité parmi les études ( $I^2 = 83,9\%$ ) probablement attribuable aux différences d'incidence de fond de la tuberculose.

<sup>4</sup> Grande imprécision avec un large intervalle de confiance pour les estimations de l'effet, probablement en raison de la petite taille de l'étude et du nombre d'événements extérieurs incontrôlables.

<sup>5</sup>  $I^2 = 72,5\%$ , ce qui indique une hétérogénéité modérée, probablement en raison de différences de prévalence de fond de la tuberculose ; toutefois, on observe une tendance dans les tranches d'âge et les études.

<sup>6</sup> Peu d'événements et large intervalle de confiance.



## Comparaison de la tuberculose évolutive chez les contacts domestiques présentant une ITL et dans la population générale dans les pays à forte incidence de tuberculose (24 mois)

TUBERCULOSE MALADIE ÉVOLUTIVE CHEZ LES CONTACTS DOMESTIQUES PRÉSENTANT UNE ITL DANS LES PAYS À FORTE INCIDENCE DE TUBERCULOSE COMPARAISON AVEC LA POPULATION GÉNÉRALE (SUIVI ≤24 MOIS) <sup>1</sup>											
Nombre d'études	Type d'étude	Évaluation de la qualité				Nombre de contacts (TB évolutive / Nombre de cas d'ITL)		Effet		Qualité	Importance
		Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Comparateur	Population générale <sup>2</sup>	RR (IC à 95%)	Risque absolu pour 1000 (IC à 95%)		
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 0-5 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
3 (8,15,16)	Cohorte	Élevé <sup>3</sup>	Élevée <sup>4</sup>	Faible	Élevée <sup>5</sup>	0/35	82/10 000	22,87 (7,65 ; 68,63)	108,6 (33 ; 334,6)	Très faible	Importante
						26/320	41/10 000				
						32/230	26/10 000				
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 5-9 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
1 (8)	Cohorte	Élevé <sup>3</sup>	Faible	Faible	Élevée <sup>5</sup>	12/298	26/10 000	15,49 (7,89 ; 30,4)	37,7 (17,9 ; 76,4)	Faible	Importante
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 10-14 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
1 (8)	Cohorte	Élevé <sup>3</sup>	Faible	Faible	Élevée <sup>5</sup>	26/363	26/10 000	27,55 (16,16 ; 46,96)	69 (39,4 ; 119,5)	Faible	Importante
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 5-15 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
3 (8,15,16)	Cohorte	Élevé <sup>3</sup>	Élevée <sup>6</sup>	Faible	Élevée <sup>5</sup>	4/67	82/10 000	8,22 (2,3 ; 29,36)	35,8 (6,5 ; 140,8)	Très faible	Importante
						6/475	41/10 000				
						38/661	26/10 000				
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE PLUS DE 15 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
2 (8,16)	Cohorte	Élevé <sup>3</sup>	Faible <sup>7</sup>	Faible	Faible	26/571	41/10 000	13,35 (9,46 ; 18,83)	41,4 (28,3 ; 59,7)	Modérée	Importante
						155/3879	26/10 000				

<sup>1</sup> Ces comparaisons comprenaient des études avec un suivi maximal de 24 mois ; par conséquent, l'incidence de la tuberculose dans la population générale a été multipliée par 2 pour estimer le nombre de cas survenant pendant 24 mois.

<sup>2</sup> L'ITL ne s'applique pas à la population générale.

<sup>3</sup> Biais de détermination très probable : les cas de tuberculose dans la population générale ont été détectés passivement, tandis que les cas de tuberculose chez les contacts ont été détectés activement. Par conséquent, les risques relatifs et absolus peuvent être surestimés. La composition de la population générale et de la population de l'étude diffèrent (population générale de tous les âges versus tranche d'âge spécifique). L'incidence de la tuberculose dans la population a été estimée en multipliant par 2 le taux de notification annuel.

<sup>4</sup> Grande hétérogénéité parmi les études probablement attribuable aux différences d'incidence de fond de la tuberculose ( $I^2 = 84,4\%$ ).

<sup>5</sup> Peu d'événements et large intervalle de confiance.

<sup>6</sup>  $I^2 = 88,1\%$ , ce qui indique une grande hétérogénéité, probablement en raison de différences de prévalence de fond de la tuberculose ; toutefois, on observe une tendance dans les tranches d'âge et les études.

<sup>7</sup>  $I^2 = 16\%$ .

## Comparaison de la tuberculose évolutive chez les contacts domestiques quel que soit leur statut vis-à-vis de l'ITL et dans la population générale dans les pays à forte incidence de tuberculose (12 mois)

PRÉVALENCE CUMULÉE DE LA TUBERCULOSE ÉVOLUTIVE CHEZ LES CONTACTS DOMESTIQUES QUEL QUE SOIT LE STATUT INITIAL VIS-À-VIS DE L'ITL DANS LES PAYS À FORTE INCIDENCE DE LA TUBERCULOSE													
COMPARAISON AVEC LA POPULATION GÉNÉRALE (SUIVI DE 12 MOIS)													
Nombre d'études	Type d'étude	Évaluation de la qualité					Nombre de contacts (TB évolutive / nombre total de contacts)			Effet		Qualité	Importance
		Risque de biais	Hétéro-généité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Comparateur	Population générale	RR (IC à 95%)	Risque absolu pour 1000 (IC à 95%)				
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 0-5 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>													
3 (8,15,18)	Cohorte	Élevé <sup>1</sup>	Faible <sup>2</sup>	Faible	Élevée <sup>3</sup>	2/31	28/10 000	25,86 (16,87 ; 39,66)	68 (43,4 ; 105,7)	Faible	Importante		
						9/108	41/10 000						
						73/1791	13/10 000						
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 5-9 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>													
1 (8)	Cohorte	Élevé <sup>1</sup>	Faible	Faible	Élevée <sup>3</sup>	35/1464	13/10 000	18,39 (9,75 ; 34,68)	22,6 (11,4 ; 43,8)	Faible	Importante		
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 10-14 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>													
1 (8)	Cohorte	Élevé <sup>1</sup>	Faible	Faible	Élevée <sup>3</sup>	45/1340	13/10 000	25,83 (13,97 ; 47,76)	32,3 (16,9 ; 60,8)	Faible	Importante		
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 5 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>													
3 (8,15,18)	Cohorte	Élevé <sup>1</sup>	Faible <sup>2</sup>	Faible	Élevée <sup>3</sup>	8/102	28/10 000	24,11 (16,89 ; 34,43)	63,2 (43,4 ; 91,4)	Faible	Importante		
						16/161	41/10 000						
						80/2804	13/10 000						
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE PLUS DE 15 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>													
1 (8)	Cohorte	Élevé <sup>1</sup>	Faible	Faible	Faible	301/9380	13/10 000	24,68 (14,18 ; 42,98)	30,8 (17,1 ; 54,6)	Modérée	Importante		

<sup>1</sup> Le biais de détermination est très probable, car les cas de tuberculose dans la population générale ont été détectés passivement, tandis que les cas de tuberculose chez les contacts ont été détectés activement. Par conséquent, les risques relatifs et absolus peuvent être surestimés. La composition de la population générale et de la population de l'étude diffèrent (population générale de tous les âges versus tranche d'âge spécifique).

<sup>2</sup> I<sup>2</sup> = 0 %.

<sup>3</sup> Peu d'événements et large intervalle de confiance.

Comparaison de la tuberculose évolutive chez les contacts domestiques quel que soit leur statut vis-à-vis de l'ITL et dans la population générale dans les pays à forte incidence de tuberculose (24 mois)

PRÉVALENCE CUMULÉE DE LA TUBERCULOSE ÉVOLUTIVE CHEZ LES CONTACTS DOMESTIQUES QUEL QUE SOIT LE STATUT INITIAL VIS-À-VIS DE L'ITL DANS LES PAYS À FORTE INCIDENCE DE LA TUBERCULOSE COMPARAISON AVEC LA POPULATION GÉNÉRALE (SUIVI DE 24 MOIS) <sup>1</sup>											
Nombre d'études	Type d'étude	Évaluation de la qualité				Nombre de contacts (TB évolutive / nombre total de contacts)		Effet		Qualité	Importance
		Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Comparateur	Population générale	RR (IC à 95%)	Risque absolu pour 1000 (IC à 95%)		
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 0-5 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
5 (8,15,16, 18,27)	Cohorte	Élevé <sup>3</sup>	Faible <sup>4</sup>	Faible	Élevée <sup>5</sup>	2/31	55/10 000				
						37/335	100/10 000				
						9/108	82/10 000	14,8 (9,82 ; 22,3)	83,9 (53,6 ; 129,5)		
						55/508	41/10 000				
						73/1791	26/10 000				
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 5-9 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
1 (8)	Cohorte	Élevé <sup>2</sup>	Faible	Faible	Élevée <sup>3</sup>	35/1464	26/10 000	9,2 (5,55 ; 15,23)	21,3 (11,8 ; 37)	Faible	Importante
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 10-14 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
1 (8)	Cohorte	Élevé <sup>2</sup>	Faible	Faible	Élevée <sup>3</sup>	45/1340	26/10 000	12,92 (8,0 ; 20,86)	31 (18,2 ; 51,6)	Faible	Importante
<b>COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE 5-15 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE</b>											
5 (8,15,16, 18,27)	Cohorte	Élevé <sup>2</sup>	Élevée <sup>4</sup>	Faible	Faible	8/102	55/10 000				
						5/439	100/10 000				
						16/161	82/10 000	6,29 (2,88 ; 13,72)	32,2 (11,4 ; 77,4)		
						10/691	41/10 000				
						80/2804	26/10 000				

COMPARAISON : CONTACTS DOMESTIQUES ÂGÉS DE PLUS DE 15 ANS VERSUS POPULATION GÉNÉRALE						
3 (8,16,27)	Cohorte	Élevé <sup>2</sup>	Faible <sup>5</sup>	Faible	Faible	34/432 49/719 301/9380
						11,67 (7,55 ; 18,02)
						59,4 (36,5 ; 94,7)
						Modérée
						Importante

<sup>1</sup> Ces comparaisons sont basées sur des études avec un suivi maximal de 24 mois ; par conséquent, l'incidence de la tuberculose dans la population générale a été multipliée par 2 pour estimer le nombre de cas survenant pendant 24 mois.

<sup>2</sup> Le biais de détermination est très probable, car les cas de tuberculose dans la population générale ont été détectés passivement, tandis que les cas de tuberculose chez les contacts ont été détectés activement. Par conséquent, les risques relatifs et absolus peuvent être surestimés. La composition de la population générale et de la population de l'étude diffèrent (population générale de tous les âges versus tranche d'âge spécifique). L'incidence de la tuberculose dans la population a été estimée en multipliant par 2 le taux de notification annuel.

<sup>3</sup> Hétérogénéité modérée parmi les études ( $I^2 = 67,1\%$ ) probablement attribuable aux différences d'incidence de fond de la tuberculose.

<sup>4</sup> Grande hétérogénéité parmi les études ( $I^2 = 87,5\%$ ) probablement attribuable aux différences d'incidence de fond de la tuberculose.

<sup>5</sup> Hétérogénéité modérée parmi les études ( $I^2 = 72,5\%$ ) probablement attribuable aux différences d'incidence de fond de la tuberculose.

## PICO 2: Quelle est la précision du dépistage symptomatique de l'OMS pour exclure une tuberculose active chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral (TARV) ?

### Résultats de la radiographie pulmonaire pour exclure une tuberculose évolutive chez les personnes vivant avec le VIH

**Population:** adultes et adolescents vivant avec le VIH sous TARV

**Question:** Quelle est la performance de l'association d'une radiographie pulmonaire et d'un dépistage par quatre symptômes recommandé par l'OMS pour exclure une tuberculose évolutive chez les personnes vivant avec le VIH ?

**Population:** adultes et adolescents vivant avec le VIH sous TARV

Sensibilité	0,85 (IC à 95 % = [0,70 ; 0,93])			
Spécificité	0,30 (IC à 95 % = [0,26 ; 0,33])			
	Prévalence	1%	5%	10%

Résultat	Nombre d'études et de patients	Type d'étude	Facteurs susceptibles d'affecter la qualité des données					Effet pour 1000 patients testés			Qualité des données sur la précision du dépistage		
			Risque de biais	Caractère indirect des données	Hétérogénéité des résultats	Imprécision	Biais de publication	Probabilité avant dépistage, 1%	Probabilité avant dépistage, 5%	Probabilité avant dépistage, 10%			
Vrais positifs (patients présentant une TB évolutive)		Transversale (étude de type cohorte pour évaluer la précision)								8 (7 ; 9)	42 (35 ; 46)	85 (70 ; 93)	
Faux négatifs (patients classés erronément parmi les patients ne présentant pas de TB évolutive)	2 études 646 patients		Faible	Faible	Faible	Élevée <sup>1</sup>	Aucun <sup>2</sup>			2 (1 ; 3)	8 (4 ; 15)	15 (7 ; 30)	⊕⊕⊕○ Modérée
Vrais négatifs (patients ne présentant pas de TB évolutive)		Transversale (étude de type cohorte pour évaluer la précision)								295 (260 ; 327)	283 (250 ; 314)	268 (237 ; 297)	
Faux positifs (patients classés erronément parmi les patients présentant une TB évolutive)	2 études 646 patients		Faible	Faible	Faible	Faible	Aucun <sup>2</sup>			695 (663 ; 730)	667 (636 ; 700)	632 (603 ; 663)	⊕⊕⊕⊕ Élevée

Tiré des références (29,30)

<sup>1</sup> Estimation imprécise pour la sensibilité. Score diminué d'un point.

<sup>2</sup> La possibilité d'un biais de publication n'est pas exclue, mais elle n'a pas été jugée suffisamment préoccupante pour justifier une réduction du score.

### PICO 3: Quelle est la précision du dépistage symptomatique et/ou de la radiographie thoracique pour exclure une tuberculose active chez les contacts de cas de tuberculose pulmonaire sans VIH dans les pays à forte incidence de tuberculose?

Résultats de radiographie pulmonaire pour exclure une tuberculose évolutive chez les contacts de cas de tuberculose sans VIH dans les pays à forte incidence de tuberculose

**Test index:** radiographie pulmonaire. Toute anomalie | Test de référence : culture et/ou frottis d'expectorations

**Lieu où sont réalisés les examens/tests:** triage

**Chemin des tests au traitement:** anomalie à la radiographie pulmonaire → test de confirmation (culture mycobactérienne ou GeneXpert) → chimiothérapie antituberculeuse (6 à 9 mois d'antibiothérapie)

Résultat	Nombre d'études et de patients	Type d'étude	Facteurs susceptibles d'affecter la qualité des données					Effet pour 100 000 patients Sensibilité : 0,94 (IC à 95 % = [0,86; 0,98]) Spécificité : 0,87 (IC à 95 % = [0,80; 0,92])	Qualité des données
			Risque de biais	Caractère indirect des données	Hétérogénéité des résultats	Imprécision	Biais de publication		
Vrais positifs (patients présentant une TB évolutive)	7 études 251 410 patients	Transversale (étude de type cohorte pour évaluer la précision)	Élevé <sup>1</sup>	Faible <sup>2</sup>	Faible <sup>3</sup>	Faible <sup>4</sup>	Aucun <sup>5</sup>	Prévalence (2 %) : 1882 (1716 ; 1954) Prévalence (5 %) : 4705 (4290 ; 4885)	⊕⊕⊕○ Modérée
Faux négatifs (patients classés erronément parmi les patients ne présentant pas de TB évolutive)									
Vrais négatifs (patients ne présentant pas de TB évolutive)	7 études 251 410 patients	Transversale (étude de type cohorte pour évaluer la précision)	Élevé <sup>1</sup>	Faible <sup>2</sup>	Faible <sup>3</sup>	Faible <sup>4</sup>	Aucun <sup>5</sup>	Prévalence (2 %) : 85 064 (78 106 ; 89 866) Prévalence (5 %) : 82 460 (75 715 ; 87 115)	⊕⊕⊕○ Modérée
Faux positifs (patients classés erronément parmi les patients présentant une TB évolutive)									

Tiré des références (37-37)

- 1 Limites du type d'étude (voir QUADAS-2) : risque élevé de biais de sélection dans une étude (37). Dans toutes les études, moins de la moitié des participants ont bénéficié du test de référence ; la précision a été calculée en supposant que ceux qui n'ont pas bénéficié du test de référence étaient négatifs pour la culture et/ou le frottis (pas de tuberculose évolutive).
- 2 Caractère indirect des données (voir QUADAS-2) : certaines préoccupations concernant l'applicabilité du test de référence dans 2 études - pas de réduction du score.
- 3 Hétérogénéité des résultats : peu d'hétérogénéité pour la sensibilité et la spécificité (d'après l'inspection visuelle des IC).
- 4 Imprécision : estimations précises pour la sensibilité et la spécificité.
- 5 Biais de publication : sans objet (la base de données probantes pour le biais de publication dans les études sur la précision des tests diagnostiques est très limitée).

## Tout symptôme excluant une TB évolutive chez les contacts de cas tuberculeux non infectés par le VIH dans les pays où l'incidence de la TB est élevée.

**Test index :** tout symptôme | Test de référence : culture et/ou frottis d'expectorations

**Lieu où sont réalisés les examens/tests :** triage

**Chemin des tests au traitement :** présence d'un symptôme → test de confirmation (Culture mycobactérienne ou GeneXpert) → chimiothérapie antituberculeuse (6 à 9 mois d'antibiothérapie)

**Études incluses :** Adetifa et al., 2016 ; Avles et al., 2009 ; Corbett et al., 2010 ; den Boon et al., 2006 ; Van 't Hoog et al., 2012 ; Datta et al., 2001 ; Gopi et al., 2003 ; Kapata et al., 2016 ; Ministère de la santé au Cambodge, 2005 ; Ministère de la santé à Myanmar, 2012 ; Senkoro et al., 2016.

Résultat	Nombre d'études et de patients	Type d'étude	Facteurs susceptibles d'affecter la qualité des données					Effet pour 100 000 patients Sensibilité: 0,73 (IC à 95 % = [0,64; 0,80]) Spécificité: 0,77 (IC à 95 % = [0,61; 0,87])	Qualité des données
			Risque de biais	Caractère indirect des données	Hétérogénéité des résultats	Imprécision	Biais de publication		
Vrais positifs (patients présentant une TB évolutive)	11 études 357 609 patients	Transversale (étude de type cohorte pour évaluer la précision)	Très élevé <sup>1</sup>	Faible <sup>2</sup>	Faible <sup>3</sup>	Faible <sup>4</sup>	Aucun <sup>5</sup>	Prévalence (2 %) : 1460 (1282 ; 1608) Prévalence (5 %) : 3650 (3205 ; 4020)	⊕⊕○○ Faible
Faux négatifs (patients classés erronément parmi les patients ne présentant pas de TB évolutive)									
Vrais négatifs (patients ne présentant pas de TB évolutive)	11 études 357 609 patients	Transversale (étude de type cohorte pour évaluer la précision)	Très élevé <sup>1</sup>	Faible <sup>2</sup>	Élevée <sup>3</sup>	Élevée <sup>4</sup>	Aucun <sup>5</sup>	Prévalence (2 %) : 74 970 (60 074 ; 85 260) Prévalence (5 %) : 72 675 (58 235 ; 82 650)	⊕○○○ Très faible
Faux positifs (patients classés erronément parmi les patients présentant une TB évolutive)									

Tiré des références (31-34,36,38-43)

<sup>1</sup> Limites du type d'étude (voir QUADAS-2) : risque élevé de biais de sélection dans une étude (den Boon, 2006) et risque de biais incertain pour le test de référence dans deux études. Dans 9 des 11 études, moins de la moitié des participants ont bénéficié du test de référence ; la précision a été calculée en supposant que ceux qui n'ont pas bénéficié du test de référence étaient négatifs pour la culture et/ou le frottis (pas de tuberculose évolutive).

<sup>2</sup> Caractère indirect des données (voir QUADAS-2) : aucune préoccupation majeure quant à l'applicabilité.

<sup>3</sup> Hétérogénéité des résultats : Hétérogénéité modérée pour la sensibilité et hétérogénéité importante pour la spécificité (d'après l'inspection visuelle des IC) – réduction du score due à la spécificité.

<sup>4</sup> Imprécision : estimations précises pour la sensibilité et imprécises pour la spécificité.

<sup>5</sup> Biais de publication : sans objet (la base de données probantes pour évaluer le biais de publication dans les études sur la précision des tests diagnostiques est très limitée).

**PICO 4: Les tests de production d'interféron-gamma pourraient-ils remplacer les tests cutanés à la tuberculine pour identifier les personnes les plus à risque de progression de l'ITL vers une tuberculose active dans les milieux où l'incidence de la tuberculose est élevée?**

**TCT ou test IGRA pour l'identification des personnes les plus à risque de progression vers une TB évolutive**

Comparaisons directes du TCT et du test IGRA (N = 5).

**Question de la revue:** parmi les personnes à haut risque d'ITL qui ne sont pas traitées préventivement contre la tuberculose, quel test (par exemple TCT ou test IGRA), quand il est positif, est le mieux à même d'identifier les personnes les plus exposées au risque de progression ?

**Résultat:** utilité prédictive du TCT par rapport aux tests IGRA disponibles dans le commerce pour la progression vers une tuberculose évolutive.

**Patients/population:** études longitudinales portant sur des adultes et des enfants ne présentant pas initialement de tuberculose évolutive et ne recevant pas de traitement préventif antituberculeux.

**Milieu:** cohortes communautaires, personnes fréquentant des dispensaires pour des consultations externes (par exemple personnes vivant avec le VIH), personnes participant à des ECR, contacts domestiques ; tous provenant de pays à forte incidence.

**Test index:** TCT (dérivé protéique purifié RT23 ou dérivé protéique purifié S) et/ou tests IGRA sur échantillon sanguin disponibles dans le commerce (QFT-GIT ou T.SPOT.-TB).

**Importance:** des études longitudinales sur la valeur prédictive d'un test IGRA positif continuant de voir le jour dans les pays à forte incidence de tuberculose ( $\approx 100/100\ 000$ ). Il est important d'évaluer si le test IGRA peut remplacer le TCT largement utilisé.

**Test de référence:** tous les diagnostics de TB évolutive incidente (confirmée microbiologiquement ou non).

**Études:** Tout plan d'étude longitudinale (par exemple cohorte prospective ou rétrospective), dans les pays à forte incidence de tuberculose, quel que soit le statut immunologique (par exemple séropositif pour le VIH ou non) ou le statut vis-à-vis du BCG. Le suivi moyen devrait être  $\geq 1$  an, mais peut être actif ou passif.

Nombre d'études et de patients	Type d'étude	Qualité			Effet		Qualité (GRADE)	Importance
		Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Risque relatif (global)		
<b>A. RÉSULTAT (ANALYSE DE SOUS-GROUPE) : PROGRESSION : PROGRESSION VERS UNE TUBERCULOSE ÉVOLUTIVE PARMIS LES PERSONNES NON TRAITÉES.</b>								
5 (N = 7675 pour le TCT, N = 7641 pour le test IGRA) (44-48)	Cohortes suivies prospectivement	Élevé (A1) (-1)	Élevée TCT : $I^2 = 64,4\%$ Test IGRA : $I^2 = 49,6\%$ (A2) (-1)	Faible (A3)	TCT : imprécision élevée Test IGRA : imprécision faible (A4) (-1)	TCT : RR = 1,49 (IC à 95 % = [0,79 ; 2,80]) $I^2 = 64,4\%$ Test IGRA : RR = 2,03 (IC à 95 % = [1,18 ; 3,50]) $I^2 = 49,6\%$	TCT : 10 de plus pour 1000 (de 4 de moins à 37 de plus) Test IGRA : 15 de plus pour 1000 (de 3 de plus à 36 de plus)	Très faible ⊕○○○○ Critique



B. RÉSULTAT (ANALYSE DE SOUS-GROUPE) : PROGRESSION VERS UNE TUBERCULOSE ÉVOLUTIVE PARMİ LES PERSONNES IMMUNODÉPRİMÉES (VIH ET AUTRES AFFECTİONS IMMUNOSUPPRESSİVES).									
2 (N = 725 pour le TCT, N = 710 pour le test IGRA) (44,45)	Cohorte de femmes infectées par le VIH suivie prospectivement avant et après l'administration d'un TARV Cohorte de personnes infectées par le VIH suivie prospectivement	Élevé (B1) (-1)	Élevée TCT : $I^2 = 77,4\%$ Test IGRA : $I^2 = 78,7\%$ (B2) (-1)	Élevé (B3) (-1)	Très élevée (B4) (-2)	TCT : RR = 1,64 (IC à 95 % = [0,24 ; 11,18]) Test IGRA : RR = 4,07 (IC à 95 % = [0,18 ; 92,72])	TCT : 39 de plus pour 1000 (de 46 de moins à 616 de plus) Test IGRA : 149 de plus pour 1000 (de 40 de moins à 4438 de plus)	Très faible ⊕○○○○	Critique
C. RÉSULTAT (ANALYSE DE SOUS-GROUPE) : PROGRESSION VERS UNE TB ÉVOLUTIVE PARMİ LES CONTACTS DE CAS DE TB (QUELLE QUE SOİT LA DÉFINİTION) - UNE ÉTUDE IDENTIFIÉE.									
1 (N = 1511 pour le TCT, N = 1498 pour le test IGRA) (48)	Suivi prospectif	Élevé (C1) (-1)	Non évaluée ; une seule étude (C2)	Élevé C3 (-1)	Élevée C4 (-1)	TCT : RR (une seule étude) = 1,31 (IC à 95 % = [0,85 ; 2,04]) Test IGRA : RR (une seule étude) = 1,87 (IC à 95 % = [1,12 ; 3,11])	TCT : 14 de plus pour 1000 (de 7 de moins à 45 de plus) Test IGRA : 28 de plus pour 1000 (de 4 de plus à 69 de plus)	Très faible ⊕○○○○	Critique
D. RÉSULTAT (ANALYSE DE SOUS-GROUPE) : PROGRESSION VERS UNE TB ÉVOLUTIVE PARMİ LES AGENTS DE SANTÉ SOIGNANT DES CAS DE TB (QUEL QUE SOİT LE MILIEU).									
1 (N = 195 pour le TCT, N = 189 pour le test IGRA) (47)	Suivi prospectif	Risque de biais élevé (D1) (-1)	Non évaluée ; une seule étude (D2)	Élevé D3 (-1)	Très élevée D4 (-2)	TCT : RR (une seule étude) = 0,40 (IC à 95 % = [0,02 ; 9,81]). Test IGRA : RR (une seule étude) = 3,10 (IC à 95 % = [0,13 ; 75,04]).	TCT : 6 de moins pour 1000 (de 9 de moins à 82 de plus) Test IGRA : (la différence ne peut être calculée)	Très faible ⊕○○○○	Critique

Nombre d'études et de patients	Type d'étude	Qualité			Effet		Qualité (GRADE)	Importance	
		Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Risque relatif (global)			Risque absolu
<b>E. RÉSULTAT (ANALYSE DE SOUS-GROUPE) : PROGRESSION VERS UNE TB ÉVOLUTIVE PARMİ LES ADOLESCENTS ISSUS DE MILIEUX À FORTE INCIDENCE.</b>									
1 (N = 5244 pour les deux tests) (46)	Suivi prospectif	Élevé (E1) (-1)	Non évaluée ; une seule étude (E2)	Élevé E3 (-1)	Faible E4	TCT : RR (une seule étude) = 2,71 (IC à 95 % = [1,42 ; 5,15]). Test IGRA : RR (une seule étude) = 2,89 (IC à 95 % = [1,55 ; 5,41]).	TCT : 9 de plus pour 1000 (de 2 de plus à 21 de plus) Test IGRA : 10 de plus pour 1000 (de 3 de plus à 22 de plus)	Très faible ⊕○○○○	Critique

### Remarques sur le tableau GRADE

#### Qualité globale:

Toutes les études commencent par un point en moins parce qu'aucune n'était un ECR. Le score de qualité le plus bas possible est de 1 sur 4; aucun score négatif n'est attribué. Évaluation de la qualité : basée sur la mesure de l'effet relatif (RR ou RR) pour le TCT et le test IGRA. Aucun point n'est soustrait au score de qualité des études si les estimations pour les deux tests obtiennent un score élevé sur un item de qualité spécifique de GRADE.

**Autres considérations relatives à la qualité des études:** les items de qualité de l'échelle de Newcastle-Ottawa ont été pris en compte dans l'évaluation du risque de biais. Un point sera soustrait s'il y a au moins une préoccupation. A1: le risque de biais est possible. Les problèmes identifiés dans ces études comprennent le biais de sélection, le risque de biais d'incorporation, le biais de détermination et le biais de publication. Les méthodes de détermination de la tuberculose comprenaient des méthodes microbiologiques, mais tous les cas de tuberculose n'ont pas fait l'objet d'un diagnostic de tuberculose certain confirmé par culture. Le biais de publication n'a pas été évalué de manière formelle, mais on s'attend à ce qu'il soit probable. Plusieurs grandes études prospectives sont en cours et/ou non publiées ; leurs résultats n'ont pas été inclus dans la présente analyse. Toutefois, l'ajout de résultats ne devrait pas modifier les conclusions générales de cette revue.

A2 : grande hétérogénéité inexplicable de l'estimation du RR pour le TCT. Points soustraits en cas d'hétérogénéité importante identifiée dans l'une ou l'autre des estimations.

A3 : bien que les études incluses soient peu nombreuses, elles impliquent un éventail de populations, notamment des adultes et des enfants, des personnes immunodéprimées et des contacts de cas de tuberculose, qui fournissent des données probantes directes pour ces groupes.

A4 : grande imprécision de l'estimation du RR pour le TCT. La limite inférieure de l'IC à 95 % indique une utilité prédictive insuffisante. Points soustraits en cas d'imprécision importante identifiée dans l'une ou l'autre des estimations.

B1: le risque de biais est possible. Les problèmes identifiés comprennent le biais de sélection, le risque de biais d'incorporation, le biais de détermination et le biais de publication. Le biais d'incorporation n'a pas pu être exclu dans la cohorte qui comprenait des femmes en période prénatale ou postnatale parce que certaines informations n'étaient pas disponibles ; de plus, il existe des préoccupations concernant la sélection. L'étude de cohorte de patients sous TARV a fait état de tests de référence qui ne tiennent pas compte des tests index ; toutefois, les évaluateurs connaissaient les résultats initiaux du TCT consignés dans les dossiers des patients (pas d'insu). Les méthodes de détermination de la tuberculose comprenaient des méthodes microbiologiques, mais tous les cas incidents de tuberculose n'ont pas fait l'objet d'un diagnostic de tuberculose certain. Le biais de publication n'a pas été évalué de manière formelle, mais on s'attend à ce qu'il soit probable. Plusieurs grandes études prospectives sont en cours et/ou non publiées ; leurs résultats n'ont pas été inclus dans la présente analyse. Toutefois, l'ajout de résultats ne devrait pas modifier les conclusions générales de cette revue.

B2 : grande hétérogénéité inexplicable des estimations du RR pour le TCT et le test IGRA.

B3 : cette estimation globale est basée sur seulement deux études : une étude portant sur les personnes infectées par le VIH sous TARV avec un compte médian de CD4+ d'environ 250, et une étude portant sur les femmes infectées par le VIH en période prénatale ou postnatale. Il n'existe pas de données probantes directes pour les patients n'ayant jamais reçu de traitement et/ou les patients infectés par le VIH ayant un compte élevé de CD4 ou d'autres sous-populations de personnes infectées par le VIH (par exemple les enfants).

B4 : très grande imprécision des estimations du RR pour le TCT et le test IGRA. Les IC sont vastes et indiquent à la fois une performance prédictive significative et une utilité prédictive insuffisante. Les études comportaient peu d'événements.

C1 : le risque de biais est possible. Les problèmes identifiés comprennent le biais de sélection, le risque de biais d'incorporation (manque d'informations) et le biais de publication. Le biais de publication n'a pas été évalué de manière formelle, mais on s'attend à ce qu'il soit probable. Plusieurs grandes études prospectives sont en cours et/ou non publiées ; leurs résultats n'ont pas été inclus dans la présente analyse. Toutefois, l'ajout de résultats ne devrait pas modifier les conclusions générales de cette revue.

C2 : l'hétérogénéité n'a pas été évaluée.

C3 : cette unique étude portait sur des contacts domestiques de cas tuberculeux dans un pays à forte incidence de tuberculose. Il n'existe pas de données probantes directes pour d'autres sous-populations de contacts de cas.

C4 : grande imprécision des estimations de l'effet pour le TCT. La limite inférieure de l'IC à 95 % indique une utilité prédictive insuffisante.

D1 : le risque de biais est possible. Les problèmes identifiés comprennent le biais de sélection, le défaut d'utilisation d'outils microbiologiques dans les méthodes de détermination de la tuberculose, le biais d'incorporation et le biais de publication. Le biais de publication n'a pas été évalué de manière formelle, mais on s'attend à ce qu'il soit probable. Plusieurs grandes études prospectives sont en cours et/ou non publiées ; leurs résultats n'ont pas été inclus dans la présente analyse. Toutefois, l'ajout de résultats ne devrait pas modifier les conclusions générales de cette revue.

D2 : l'hétérogénéité n'a pas été évaluée.

D3 : cette unique étude portait sur des agents de santé dans des dispensaires de soins primaires. Il n'existe pas de données probantes directes pour d'autres sous-populations d'agents de santé ou pour toutes les structures de soins.

D4 : très grande imprécision des estimations de l'effet pour le TCT et le test IGRA ; les IC sont vastes et indiquent à la fois une performance prédictive significative et une utilité prédictive insuffisante.

E1 : le risque de biais est possible. Les problèmes identifiés comprennent le biais de sélection, l'incorporation des tests index dans les méthodes de détermination de la TB incidente et le biais de publication. Le biais de publication n'a pas été évalué de manière formelle, mais on s'attend à ce qu'il soit probable. Plusieurs grandes études prospectives sont en cours et/ou non publiées ; leurs résultats n'ont pas été inclus dans la présente analyse. Toutefois, l'ajout de résultats ne devrait pas modifier les conclusions générales de cette revue.

E2 : l'hétérogénéité n'a pas été évaluée.

E3 : cette unique étude portait sur des adolescents issus d'un milieu à forte incidence de tuberculose. Il n'existe pas de données probantes directes pour d'autres sous-populations d'enfants ou d'adolescents.

E4 : imprécision faible. Il y avait peu d'événements pour une taille d'échantillon importante.

**PICO 5: Faut-il proposer un traitement associant rifampicine et isoniazide une fois par jour pendant 3 mois comme traitement préventif pour les enfants et les adolescents de moins de 15 ans, en remplacement d'une monothérapie à l'isoniazide pendant 6 ou 9 mois, dans les pays à forte incidence de tuberculose ?**

Traitement de 3 mois associant la rifampicine et l'isoniazide administré une fois par jour pour les enfants et les adolescents âgés de <15 ans

**Qualité globale:** faible

Nombre d'études	Type d'étude	Évaluation de la qualité						Nombre de patients		Effet		Qualité	Importance
		Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations	3-4 mois de rifampicine + isoniazide une fois par jour	6-9 mois de monothérapie à l'isoniazide	Risque relatif (IC à 95%)	Risque absolu (IC à 95%)			
<b>TB MALADIE « RADIOLOGIQUE »: SUIVI DE 3-7 ANS À 7-11 ANS; ÉVALUATION PAR RADIOGRAPHIE PULMONAIRE.</b>													
1 (49)	Essai randomisé	Élevé <sup>1</sup>	Faible	Élevé <sup>2</sup>	Faible	Aucune	26/220 (11,8 %)	48/200 (24,0 %)	RR 0,492 (0,318 ; 0,762)	122 de moins pour 1000 (de 57 de moins à 164 de moins)	⊕⊕○○ Faible	Critique	
<b>MORTALITÉ</b>													
0									Ne peut être estimé		-	Importante	
<b>MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES: SUIVI DE 3-7 ANS À 7-11 ANS, ÉVALUÉES PAR L'APPARITION DE SYMPTÔMES ET UN TAUX ÉLEVÉ D'ENZYMES HÉPATIQUES.</b>													
1 (49)	Essai randomisé	Très élevé <sup>1,3</sup>	Faible	Élevé <sup>4</sup>	Faible	Aucune	27/650 (4,2 %)	25/200 (12,5 %)	RR 0,332 (0,197 ; 0,559)	83 de moins pour 1000 (de 55 de moins à 100 de moins)	⊕○○○ Très faible	Critique	
<b>MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES: SUIVI MÉDIAN DE 97-197 JOURS, ÉVALUÉES PAR LE TEST DE TOXICITÉ HÉPATIQUE ET L'EXAMEN CLINIQUE.</b>													
1 (50)	Étude observationnelle	Élevé <sup>5</sup>	Faible	Élevé <sup>4</sup>	Élevée <sup>6</sup>	Aucune	1/220 (0,5 %)	5/264 (1,9 %)	RR 0,24 (0,03 ; 2,04)	14 de moins pour 1000 (de 18 de moins à 20 de plus)	⊕○○○ Très faible	Critique	

TAUX D'ACHÈVEMENT : SUIVI DE 3-7 ANS À 7-11 ANS												
1 (49)	Essai randomisé	Élevé <sup>7</sup>	Faible	Élevé <sup>4</sup>	Faible	Aucune	220/238 (92,4 %)	200/232 (86,2 %)	RR 1,07 (1,01 ; 1,14)	60 de plus pour 1000 (de 9 de plus à 121 de plus)	⊕⊕○○ Faible	Critique
TAUX D'ACHÈVEMENT : ÉVALUÉ PAR UN ACHÈVEMENT >80% DU TRAITEMENT SANS INTERRUPTION DE >2 MOIS.												
1 (51)	Étude observationnelle	Élevé <sup>5</sup>	Faible	Faible	Élevée <sup>8</sup>	Aucune	48/72 (66,7 %)	29/105 (27,6 %)	RR 2,41 (1,70 ; 3,43)	389 de plus pour 1000 (de 193 de plus à 671 de plus)	⊕○○○ Très faible	Critique
TB PHARMACORÉSISTANTE												
0									Ne peut être estimé		-	Importante

Tiré des références (49-51)

- Bien qu'il y ait un risque de biais de sélection, les caractéristiques des deux groupes étaient semblables. Les patients dont l'observance du traitement était médiocre n'ont pas été inclus dans l'analyse des résultats du traitement. Score diminué d'un point.
  - Il n'y avait pas de maladie clinique. Les résultats rapportés étaient de nouvelles constatations radiographiques suggérant une éventuelle maladie évolutive. Pas de données comparées à 6H. Score diminué d'un point.
  - Il existe un risque élevé de biais de détection dû à l'absence d'insu. Le groupe 3RH comprenait des participants recrutés au cours de la deuxième période, dont les caractéristiques étaient différentes ; ils n'ont pas été répartis au hasard entre le groupe 3RH et le groupe 9H. Score diminué de deux points.
  - Pas de données comparées à 6H. Score diminué d'un point.
  - Risque de biais dû à la médiocrité comparabilité des deux groupes. Score diminué d'un point.
  - Peu d'événements et large IC à 95 %. Score diminué d'un point.
  - Absence d'insu. Absence d'aveuglement. Le test d'observance thérapeutique a été effectué à la maison par des parents. Bien qu'il y ait un risque de biais de sélection, les caractéristiques des deux groupes étaient semblables. Score diminué d'un point.
  - Large IC à 95 %. Score diminué d'un point.
- L'étude a rapporté les taux d'observance ; l'observance était considérée comme médiocre si aucune substance médicamenteuse n'était détectée sur bandelettes urinaires ou si les patients ne revenaient pas pour des visites de suivi ou s'ils étaient perdus de vue. Une observance médiocre était considérée comme un non-achèvement dans l'analyse.

**PICO 6: Faut-il proposer un traitement associant rifampentine et isoniazide une fois par semaine pendant 3 mois, en remplacement d'une monothérapie à l'isoniazide, pour traiter l'ITL dans les pays à forte incidence de tuberculose ?**

**3 mois de rifampentine + isoniazide administrés une fois par semaine ou monothérapie à l'isoniazide administré une fois par jour pour le traitement de l'ITL chez les adultes infectés par le VIH**

**Population:** Adultes infectés par le VIH

**Comparaison:** 6 ou 9 mois de monothérapie à l'isoniazide

**Qualité globale:** élevée

Nombre d'études	Évaluation de la qualité							Nombre de patients		Effet		Qualité	Importance
	Type d'étude	Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations	3 mois de rifampentine + isoniazide administrés une fois par semaine	6 ou 9 mois de monothérapie à l'isoniazide	Risque relatif (IC à 95%)	Risque absolu (IC à 95%)			
<b>TB ÉVOLUTIVE</b>													
2 (52,53)	ECR	Faible	Faible	Faible <sup>1</sup>	Élevée <sup>2</sup>	Aucune	26/534 (4,9 %)	28/520 (5,4 %)	RR 0,733 (0,234 ; 2,295)	14 de moins pour 1000 (de 41 de moins à 70 de plus)	⊕⊕⊕○ Modérée	Critique	
<b>MORTALITÉ TOUTES CAUSES CONFONDUES</b>													
2 (52,53)	ECR	Faible	Faible	Faible <sup>1</sup>	Élevée <sup>2</sup>	Aucune	23/535 (4,3 %)	30/513 (5,8 %)	RR 0,746 (0,438 ; 1,270)	15 de moins pour 1000 (de 16 de plus à 33 de moins)	⊕⊕⊕○ Modérée	Importante	
<b>TOUTE MANIFESTATION INDÉSIRABLE (DE GRADE III OUIV)</b>													
2 (52,53)	ECR	Élevé <sup>3</sup>	Faible	Faible <sup>1</sup>	Faible	Aucune	39/535 (7,3 %)	59/513 (11,5 %)	RR 0,627 (0,426 ; 0,921)	43 de moins pour 1000 (de 9 de moins à 66 de moins)	⊕⊕⊕○ Modérée	Critique	
<b>HÉPATOTOXICITÉ</b>													
2 (52,53)	ECR	Faible <sup>4</sup>	Faible	Faible <sup>1</sup>	Faible	Aucune	8/535 (1,5 %)	30/513 (5,8 %)	RR 0,256 (0,118 ; 0,553)	44 de moins pour 1000 (de 26 de moins à 52 de moins)	⊕⊕⊕⊕ Élevée	Critique	

TB PHARMACORÉISTANTE												
2 (52,53)	Essais randomisés	Faible	Faible	Faible <sup>1</sup>	Très élevée <sup>5</sup>	Aucune	3/534 (0,6 %)	1/520 (0,2 %)	RR 2,001 (0,259 ; 15,436)	2 de plus pour 1000 (de 1 de moins à 28 de plus)	⊕⊕○○ Faible	Importante
TAUX D'ACHÈVEMENT												
2 (52,53)	ECR	Faible	Faible	Faible <sup>1</sup>	Faible	Aucune	497/534 (93,1 %)	397/520 (76,3 %)	RR 1,255 (1,014 ; 1,553)	195 de plus pour 1000 (de 11 de plus à 422 de plus)	⊕⊕⊕⊕ Élevée	Critique

<sup>1</sup> Bien que l'un des essais ait été mené dans des pays à faible incidence de tuberculose, il est peu probable que cela affecte l'effet relatif de la rifapentine + isoniazide par rapport à la monothérapie à l'isoniazide. Pas de diminution du score.

<sup>2</sup> Les IC à 95 % de l'effet relatif et de l'effet absolu comprennent les avantages et les inconvénients notables de 3HP.

<sup>3</sup> Les deux essais étaient ouverts, ce qui peut avoir introduit un biais dans la détermination des manifestations indésirables.

<sup>4</sup> Même si les essais étaient ouverts, il est peu probable que cela ait une incidence sur la détection de l'hépatotoxicité, qui est habituellement effectuée par des mesures objectives (c'est-à-dire des analyses sanguines). Pas de diminution du score.

<sup>5</sup> Taux d'événements très bas. Les limites supérieures des IC à 95 % de l'effet relatif et de l'effet absolu comprennent les inconvénients notables de 3HP. Score diminué de deux points.

## 3 mois de rifapentine + isoniazide administrés une fois par semaine ou monothérapie à l'isoniazide administré une fois par jour pour le traitement de l'ITL chez les adultes non infectés par le VIH

**Population:** Adultes non infectés par le VIH

**Comparaison:** 6 ou 9 mois de monothérapie à l'isoniazide

**Qualité globale:** modérée

Nombre d'études	Type d'étude	Évaluation de la qualité						Nombre de patients			Effet		Qualité	Importance
		Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations	3 mois de rifapentine + isoniazide	6 ou 9 mois à l'isoniazide	Risque relatif (IC à 95%)	Risque absolu (IC à 95%)				
<b>TB ÉVOLUTIVE</b>														
1 (54)	ECR	Faible	Faible	Élevé <sup>1</sup>	Faible <sup>2</sup>	Aucune	7/3986 (0,2 %)	15/3745 (0,4 %)	RR 0,438 (0,179 ; 1,074)	2 de moins pour 1000 (de 0 de moins à 3 de moins)	⊕⊕⊕○ Modérée	Critique		
<b>MORTALITÉ TOUTES CAUSES CONFONDUES</b>														
1 (54)	ECR	Faible	Faible	Élevé <sup>1</sup>	Faible <sup>3</sup>	Aucune	31/3986 (0,8 %)	39/3759 (1,0 %)	RR 0,740 (0,462 ; 1,183)	3 de moins pour 1000 (de 2 de plus à 6 de moins)	⊕⊕⊕○ Modérée	Importante		
<b>TOUTE MANIFESTATION INDÉSIRABLE (DE GRADE III OU IV)</b>														
1 (54)	ECR	Élevé <sup>4</sup>	Faible	Élevé <sup>1</sup>	Faible	Aucune	229/4040 (5,7 %)	244/3759 (6,5 %)	RR 0,873 (0,733 ; 1,040)	8 de moins pour 1000 (de 3 de plus à 17 de moins)	⊕⊕○○ Faible	Critique		
<b>HÉPATOTOXICITÉ</b>														
1 (54)	ECR	Faible <sup>5</sup>	Faible	Élevé <sup>1</sup>	Faible	Aucune	18/4040 (0,4 %)	103/3759 (2,7 %)	RR 0,163 (0,099 ; 0,268)	23 de moins pour 1000 (de 20 de moins à 25 de moins)	⊕⊕⊕○ Modérée	Critique		
<b>TB PHARMACORÉSISTANTE</b>														
1 (54)	ECR	Faible	Faible	Élevé <sup>1</sup>	Faible <sup>3</sup>	Aucune	1/3986 (0,0 %)	2/3745 (0,1 %)	RR 0,470 (0,043 ; 5,179)	0 de moins pour 1000 (de 1 de moins à 2 de plus)	⊕⊕⊕○ Modérée	Importante		



TAUX D'ACHÈVEMENT													
1 (54)	ECR	Faible	Faible	Faible	Élevé <sup>1</sup>	Faible	Aucune	3273/3985 (82,1 %)	2585/3745 (69,0 %)	RR 1,190 (1,159 ; 1,221)	131 de plus pour 1000 (de 110 de plus à 153 de plus)	⊕⊕⊕○ Modérée	Critique

1 Pas de comparaison avec 6 mois d'isoniazide. L'étude comprenait 2,7 % de participants séropositifs pour le VIH. Bien que l'essai ait été mené dans des pays à faible incidence de tuberculose, il est peu probable que cela affecte l'effet relatif de la rifampentine + isoniazide par rapport à la monothérapie à l'isoniazide. Score diminué d'un point.

2 Bien que l'IC à 95 % de RR soit large, le nombre d'événements était faible et l'IC de l'effet absolu est étroit. Le résultat est également conforme à la marge de non-infériorité préétablie. Pas de diminution du score.

3 Bien que l'IC à 95 % de RR soit large, le nombre d'événements était faible et l'IC de l'effet absolu est étroit. Pas de diminution du score.

4 La conception ouverte de l'essai peut avoir introduit un biais de détermination.

5 Même si l'essai était ouvert, il est peu probable que cela ait une incidence sur la détection de l'hépatotoxicité, qui est habituellement effectuée par des mesures objectives (c'est-à-dire des analyses sanguines). Pas de diminution du score.

### 3 mois de rifampentine + isoniazide administrés une fois par semaine ou monothérapie à l'isoniazide administré une fois par jour pour le traitement de l'ITL chez les enfants et les adolescents

**Population:** Enfants et adolescents

**Comparaison:** 6 ou 9 mois à l'isoniazide

**Qualité globale:** modérée

Nombre d'études	Type d'étude	Risque de biais	Évaluation de la qualité				Nombre de patients			Effet		Qualité	Importance
			Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations	3 mois de rifampentine + isoniazide	6 ou 9 mois à l'isoniazide	Risque relatif (IC à 95%)	Risque absolu (IC à 95%)			
<b>TUBERCULOSE ÉVOLUTIVE</b>													
1 (55)	ECR	Faible	Faible	Élevé <sup>1</sup>	Faible <sup>2</sup>	Aucune	0/471 (0,0 %)	3/434 (0,7 %)	RR 0,132 (0,007 ; 2,542)	6 de moins pour 1000 (de 7 de moins à 11 de plus)	⊕⊕⊕○ Modérée	Critique	
<b>MORTALITÉ</b>													
1 (55)	ECR	Faible	Faible	Élevé <sup>1</sup>	Faible <sup>3</sup>	Aucune	0/539 (0,0 %)	2/493 (0,4 %)	RR 0,183 (0,009 ; 3,802)	3 de moins pour 1000 (de 4 de moins à 11 de plus)	⊕⊕⊕○ Modérée	Importante	
<b>TOUTE MANIFESTATION INDÉSIRABLE (DE GRADE III OU IV)</b>													
1 (55)	ECR	Élevé <sup>4</sup>	Faible	Élevé <sup>1</sup>	Faible <sup>3</sup>	Aucune	7/539 (1,3 %)	8/493 (1,6 %)	RR 0,875 (0,320 ; 2,396)	2 de moins pour 1000 (de 11 de moins à 23 de plus)	⊕⊕○○ Faible	Critique	

Nombre d'études	Type d'étude	Évaluation de la qualité							Effet			Qualité	Importance
		Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations	Nombre de patients		Risque relatif (IC à 95%)	Risque absolu (IC à 95%)			
							3 mois de rifampentine + isoniazide	6 ou 9 mois d'isoniazide					
<b>HÉPATOTOXICITÉ</b>													
1 (55)	ECR	Faible <sup>5</sup>	Faible	Élevé <sup>1</sup>	Faible	Aucune	0/539 (0,0%)	0/493 (0,0%)		Ne peut être estimé	0 de moins pour 1000 (de 4 de moins à 4 de plus)	⊕⊕⊕○ Modérée	Critique
<b>TUBERCULOSE PHARMACORÉSISTANTE</b>													
0 (55)	ECR									Ne peut être estimé		-	Importante
<b>TAUX D'ACHÈVEMENT</b>													
1 (55)	ECR	Faible	Faible	Élevé <sup>1</sup>	Faible	Aucune	415/471 (88,1%)	351/434 (80,9%)		RR 1,089 (1,030; 1,153)	72 de plus pour 1000 (de 24 de plus à 124 de plus)	⊕⊕⊕○ Modérée	Critique

<sup>1</sup> Pas de comparaison avec 6 mois d'isoniazide. Bien que l'essai ait été mené dans des pays à faible incidence de tuberculose, il est peu probable que cela affecte l'effet relatif de la rifampentine + isoniazide par rapport à la monothérapie à l'isoniazide. Score diminué d'un point.

<sup>2</sup> Bien que l'IC à 95% de RR soit large, le nombre d'événements était faible et l'IC de l'effet absolu est étroit. Le résultat est également conforme à la marge de non-infériorité préétablie. Pas de diminution du score.

<sup>3</sup> Bien que l'IC à 95% de RR soit large, le nombre d'événements était faible et l'IC de l'effet absolu est étroit. Pas de diminution du score.

<sup>4</sup> La conception ouverte de l'essai peut avoir introduit un biais de détermination.

<sup>5</sup> Même si l'essai était ouvert, il est peu probable que cela ait une incidence sur la détection de l'hépatotoxicité, qui est habituellement effectuée par des mesures objectives (c'est-à-dire des analyses sanguines). Pas de diminution du score.

## PICO 7 : Faut-il recommander un traitement préventif pour les contacts des patients atteints de tuberculose multirésistante / résistante à la rifampicine ?

### Traitement préventif pour les contacts des patients atteints de tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine

Cinq études incluant moins de 20 participants ayant achevé le traitement préventif antituberculeux ont été exclues. En outre, l'étude conduite par Kritsti a été exclue puisqu'elle portait uniquement sur l'administration d'une monothérapie à l'isoniazide.

**Qualité globale :** très faible

Nombre d'études	Évaluation de la qualité						Effet			Qualité	Importance	
	Type d'étude	Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations	Traitement préventif	Pas de traitement	Risque relatif (IC à 95%)			Risque absolu (IC à 95%)
<b>INCIDENCE DE LA TB MALADIE ÉVOLUTIVE (TB PHARMACOSENSIBLE OU PHARMACORÉSISTANTE)</b>												
4 (56-59)							2/41 (4,9 %)	13/64 (20,3 %)	0,20 (0,04 ; 0,94) <sup>4</sup>	154 de moins pour 1000 (de 273 de moins à 36 de moins)	⊕○○○ Très faible	Critique
	Observationnelle	Très élevé <sup>1</sup>	Faible	Faible	Très élevée <sup>2</sup>	Aucune	0/93 (0 %)	3/15 (20 %)	0,02 (0,00 ; 0,39) <sup>5</sup>	200 de moins pour 1000 (de 403 de moins à 3 de plus)		
							0/21 (0 %)	0/10 (0 %)	- <sup>6</sup>	0 de plus pour 1000 (de 138 de moins à 138 de plus)		
							0/30 (0 %)	0/166 (0 %)	- <sup>7</sup>	0 de plus pour 1000 (de 45 de moins à 45 de plus)		
<b>INCIDENCE DE LA TB MULTIRÉSISTANTE</b>												
3 <sup>2</sup>							0/93 (0 %)	3/15 (20 %)	0,02 (0,00 ; 0,39) <sup>5</sup>	200 de moins pour 1000 (de 403 de moins à 3 de plus)	⊕○○○ Très faible	Critique
	Observationnelle	Très élevé <sup>1</sup>	Faible	Faible	Très élevée <sup>3</sup>	Aucune	0/21 (0 %)	0/10 (0 %)	- <sup>6</sup>	0 de plus pour 1000 (de 138 de moins à 138 de plus)		
							0/30 (0 %)	0/166 (0 %)	- <sup>7</sup>	0 de plus pour 1000 (de 45 de moins à 45 de plus)		

Nombre d'études	Évaluation de la qualité										Effet		Qualité	Importance
	Type d'étude	Risque de biais	Hétérogénéité des résultats	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations	Traitement préventif	Pas de traitement	Risque relatif (IC à 95%)	Risque absolu (IC à 95%)				
<b>MORTALITÉ</b>														
0	Pas de données										Ne peut être estimé		-	Importante
<b>MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES</b>														
0	Pas de données										Ne peut être estimé		-	Critique
<b>DÉVELOPPEMENT D'UNE PHARMA CORÉSISTANCE</b>														
0	Pas de données													Importante

<sup>1</sup> Risque de biais dans la sélection du groupe témoin et aucunes des études n'a été ajustée sur les facteurs de confusion. Score diminué de deux points.

<sup>2</sup> L'étude conduite par Shaaf et al. a été exclue car l'incidence de la TB-MR n'a pas été rapportée.

<sup>3</sup> Échantillons de petite taille et IC à 95 % larges. Score diminué de deux points.

<sup>4</sup> Référence (56).

<sup>5</sup> Référence (58).

<sup>6</sup> Référence (57).

<sup>7</sup> Référence (59).

# Références

1. Kasambira TS, Shah M, Adrian PV, Holshouser M, Madhi SA, Chaisson RE, et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(5):628-34.
2. Kenyon TA, Creek T, Laserson K, Makhoa M, Chimidza N, Mwasekaga M, et al. Risk factors for transmission of Mycobacterium tuberculosis from HIV-infected tuberculosis patients, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(10):843-50.
3. Klausner JD, Ryder RW, Baende E, Lelo U, Williame JC, Ngamboli K, et al. Mycobacterium tuberculosis in household contacts of human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients with active pulmonary tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis.* 1993;168(1):106-11.
4. Bokhari SY, Ahmad A, Shaikh MY, Ahmad I. A study of tuberculosis contacts. *J Pak Med Assoc.* 1987;37(2):48-52.
5. Biraro IA, Kimuda S, Egesa M, Cose S, Webb EL, Joloba M, et al. The Use of Interferon Gamma Inducible Protein 10 as a Potential Biomarker in the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Uganda. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146098.
6. Rutherford ME, Nataprawira M, Yulita I, Apriani L, Maharani W, van Crevel R, et al. QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube assay vs. tuberculin skin test in Indonesian children living with a tuberculosis case. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(4):496-502.
7. Tornee S, Kaewkungwal J, Fungladda W, Silachamroon U, Akarasewi P, Sunakorn P. Risk factors for tuberculosis infection among household contacts in Bangkok, Thailand. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health.* 2004;35(2):375-83.
8. Zelner JL, Murray MB, Becerra MC, Galea J, Lecca L, Calderon R, et al. Bacillus Calmette-Guerin and isoniazid preventive therapy protect contacts of patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(7):853-9.
9. Tuberculosis Research Centre ICoMRCI. Risk of tuberculosis among contacts of isoniazid-resistant and isoniazid-susceptible cases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(6):782-8.
10. Radhakrishna S, Frieden TR, Subramani R, Santha T, Narayanan PR, Indian Council of Medical R. Additional risk of developing TB for household members with a TB case at home at intake: a 15-year study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(3):282-8.
11. Narain R, Nair SS, Rao GR, Chandrasekhar P. Distribution of tuberculous infection and disease among households in a rural community. *Bull World Health Organ.* 1966;34(4):639-54.
12. Centre WHOTC. An investigation of household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis amongst the Kikuyu in Kiambu, Kenya. *Bull World Health Organ.* 1961;25(6):831-50.
13. Andrews RH, Devadatta S, Fox W, Radhakrishna S, Ramakrishnan CV, Velu S. Prevalence of tuberculosis among close family contacts of tuberculous patients in South India, and influence of segregation of the patient on early attack rate. *Bull World Health Organ.* 1960;23:463-510.
14. Loudon RG, Williamson J, Johnson JM. An analysis of 3,485 tuberculosis contacts in the city of Edinburgh during 1954-1955. *Am Rev Tuberc.* 1958;77(4):623-43.

15. Triasih R, Robertson C, Duke T, Graham SM. Risk of infection and disease with *Mycobacterium tuberculosis* among children identified through prospective community-based contact screening in Indonesia. *Trop Med Int Health*. 2015;20(6):737-43.
16. Whalen CC, Zalwango S, Chiunda A, Malone L, Eisenach K, Joloba M, et al. Secondary attack rate of tuberculosis in urban households in Kampala, Uganda. *PLoS One*. 2011;6(2):e16137.
17. Lewinsohn DA, Zalwango S, Stein CM, Mayanja-Kizza H, Okwera A, Boom WH, et al. Whole blood interferon-gamma responses to mycobacterium tuberculosis antigens in young household contacts of persons with tuberculosis in Uganda. *PLoS One*. 2008;3(10):e3407.
18. Amanullah F, Ashfaq M, Khowaja S, Parekh A, Salahuddin N, Lotia-Farrukh I, et al. High tuberculosis prevalence in children exposed at home to drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(5):520-7.
19. Ma N, Zalwango S, Malone LL, Nsereko M, Wampande EM, Thiel BA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of individuals resistant to *M. tuberculosis* infection in a longitudinal TB household contact study in Kampala, Uganda. *BMC Infect Dis*. 2014;14:352.
20. Rathi SK, Akhtar S, Rahbar MH, Azam SI. Prevalence and risk factors associated with tuberculin skin test positivity among household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases in Umerkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(10):851-7.
21. Lienhardt C, Fielding K, Sillah J, Tunkara A, Donkor S, Manneh K, et al. Risk factors for tuberculosis infection in sub-Saharan Africa: a contact study in The Gambia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(4):448-55.
22. Jones-Lopez EC, White LF, Kirenga B, Mumbowa F, Ssebidi M, Moine S, et al. Cough Aerosol Cultures of *Mycobacterium tuberculosis*: Insights on TST / IGRA Discordance and Transmission Dynamics. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138358.
23. Kifai EJ, Bakari M. Mantoux skin test reactivity among household contacts of HIV-infected and HIV uninfected patients with sputum smear positive TB in Dar es Salaam, Tanzania. *East Afr J Public Health*. 2009;6(2):211-8.
24. Nunn P, Mungai M, Nyamwaya J, Gicheha C, Brindle RJ, Dunn DT, et al. The effect of human immunodeficiency virus type-1 on the infectiousness of tuberculosis. *Tuber Lung Dis*. 1994;75(1):25-32.
25. Espinal MA, Perez EN, Baez J, Henriquez L, Fernandez K, Lopez M, et al. Infectiousness of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet*. 2000;355(9200):275-80.
26. Hesseling AC, Mandalakas AM, Kirchner HL, Chegou NN, Marais BJ, Stanley K, et al. Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis. *Thorax*. 2009;64(10):840-6.
27. Guwatudde D, Nakakeeto M, Jones-Lopez EC, Maganda A, Chiunda A, Mugerwa RD, et al. Tuberculosis in household contacts of infectious cases in Kampala, Uganda. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):887-98.
28. Lees AW, Allan GW, Smith J, Tyrrell WF. Pulmonary tuberculosis in contacts: a ten year survey. *Dis Chest*. 1961;40:516-21.
29. Ahmad Khan F, Verkuil S, Parrish A, Chikwava F, Ntuny R, El-Sadr W, et al. Performance of symptom-based tuberculosis screening among people living with HIV: not as great as hoped. *AIDS*. 2014;28(10):1463-72.
30. Nguyen DT, Bang ND, Hung NQ, Beasley RP, Hwang LY, Graviss EA. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(2):211-7.
31. den Boon S, White NW, van Lill SW, Borgdorff MW, Verver S, Lombard CJ, et al. An evaluation of symptom and chest radiographic screening in tuberculosis prevalence surveys. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(8):876-82.

32. Ministry of Health DoHGoM (2012) Report on National TB Prevalence Survey 2009–2010, Myanmar.
33. van't Hoog AH, Meme HK, Laserson KF, Agaya JA, Muchiri BG, Githui WA, et al. Screening strategies for tuberculosis prevalence surveys: the value of chest radiography and symptoms. *PLoS One*. 2012;7(7):e38691.
34. Kapata N, Chanda-Kapata P, Ngosa W, Metitiri M, Klinkenberg E, Kalisvaart N, et al. The Prevalence of Tuberculosis in Zambia: Results from the First National TB Prevalence Survey, 2013–2014. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146392.
35. Kebede AH, Alebachew Z, Tsegaye F, Lemma E, Abebe A, Agonafir M, et al. The first population-based national tuberculosis prevalence survey in Ethiopia, 2010–2011. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(6):635–9.
36. Senkoro M, Mfinanga S, Egwaga S, Mtandu R, Kamara DV, Basra D, et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis in adult population of Tanzania: a national survey, 2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1014–21.
37. Law I, Sylavanh P, Bounmala S, Nzabintwali F, Paboriboune P, lem V, et al. The first national tuberculosis prevalence survey of Lao PDR (2010–2011). *Trop Med Int Health*. 2015;20(9):1146–54.
38. Adetifa IM, Kendall L, Bashorun A, Linda C, Omoleke S, Jeffries D, et al. A tuberculosis nationwide prevalence survey in Gambia, 2012. *Bull World Health Organ*. 2016;94(6):433–41.
39. Ayles H, Schaap A, Nota A, Sismanidis C, Tembwe R, De Haas P, et al. Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. *PLoS One*. 2009;4(5):e5602.
40. Corbett EL, Zezai A, Cheung YB, Bandason T, Dauya E, Munyati SS, et al. Provider-initiated symptom screening for tuberculosis in Zimbabwe: diagnostic value and the effect of HIV status. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):13–21.
41. Datta M, Radhamani MP, Sadacharam K, Selvaraj R, Rao DL, Rao RS, et al. Survey for tuberculosis in a tribal population in North Arcot District. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(3):240–9.
42. Gopi PG, Subramani R, Radhakrishna S, Kolappan C, Sadacharam K, Devi TS, et al. A baseline survey of the prevalence of tuberculosis in a community in south India at the commencement of a DOTS programme. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(12):1154–62.
43. Ministry of Health Kingdom of Cambodia (2005) Report National TB Prevalence Survey, 2002 Cambodia.
44. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N, et al. Quantitative IFN-gamma and IL-2 Response Associated with Latent Tuberculosis Test Discordance in HIV-infected Pregnant Women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(12):1421–8.
45. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9944):682–90.
46. Mahomed H, Hawkrige T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold(R) in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*. 2011;6(3):e17984.
47. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WD, Stevens WS, et al. High incidence of latent tuberculous infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):647–53.
48. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169539.

49. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis.* 2007;45(6):715-22.
50. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6).
51. van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):13-8.
52. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011;365(1):11-20.
53. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS.* 2016;30(10):1607-15.
54. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine.* 2011;365(23):2155-66.
55. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):247-55.
56. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(8):912-8.
57. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(11):1292-8.
58. Schaaf HS, Garcia-Prats AJ, Hesselning AC, Seddon JA. Managing multidrug-resistant tuberculosis in children: review of recent developments. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(3):211-9.
59. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(3):500-3.







**Organisation  
mondiale de la Santé**

Pour de plus amples informations, veuillez contacter :

Organisation mondiale de la Santé  
20, avenue Appia - CH-1211, Genève, 27 Suisse  
Programme mondial de lutte contre la tuberculose (GTB)  
Site Internet : [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)

ISBN 978-92-4-255023-8



9 789242 550238