

Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL)

THE
END TB
STRATEGY



Organisation
mondiale de la Santé

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL).

1.Tuberculose latente. 2.Tests immunologiques. 3.Mycobacterium tuberculosis – immunologie. 4.Antituberculeux.
5.Directives. I.Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 254890 7 (Classification NLM : WF 200)

© Organisation mondiale de la Santé 2015

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Web de l'OMS (www.who.int) ou peuvent être achetées auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Éditions de l'OMS via le site Web de l'OMS à l'adresse http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé 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'Organisation mondiale de la Santé, 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'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Design de North Creative, Genève.

WHO/HTM/TB/2015.01

Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL)



Table des matières

Remerciements	2
Abréviations et sigles	5
Déclaration et gestion des conflits d'intérêts	6
Résumé d'orientation	8
1. Considérations générales et processus	10
1.1 Considérations générales	10
1.2 Champ d'application des directives	10
1.3 Public visé	11
1.4 Élaboration des directives	11
1.5 Qualité des éléments de preuve et force des recommandations	12
2. Recommandations	14
2.1 Identification des populations exposées au risque en vue du dépistage et du traitement de l'ITL	14
2.2 Algorithme pour le dépistage et le traitement de l'ITL	17
2.3 Les différentes options pour traiter une ITL	20
2.4 Traitement préventif destiné aux contacts des cas de tuberculose multirésistante	22
3. Problèmes liés à la mise en œuvre	25
3.1 Surveillance des événements indésirables	25
3.2 Risque de pharmacorésistance à la suite d'un traitement pour une ITL	25
3.3 Observance et achèvement du traitement	26
3.4 Considérations d'ordre éthique	27
3.5 Rapport coût/efficacité	27
3.6 Gestion, suivi et évaluation du programme	28
4. Les lacunes de la recherche	29
4.1 Le risque de progression vers une tuberculose active et son impact différentiel selon les groupes de population exposés au risque	29
4.2 Définir le meilleur algorithme pour le dépistage et le traitement de l'ITL	29
4.3 Options thérapeutiques pour l'ITL et surveillance des événements indésirables	29
4.4 Risque de pharmacorésistance après un traitement contre l'ITL	30
4.5 Observance et achèvement du traitement	30
4.6 Études sur le rapport coût/efficacité	30
4.7 Traitement préventif des contacts de cas de tuberculose multirésistante	30
4.8 Gestion du programme	30
5. Bibliographie	31
6. Annexes	33
Annexe 1 : Pays auxquels s'adressent principalement les directives pour la prise en charge de l'ITL	33
Annexe 2 : Liste des analyses systématiques effectuées	35
Annexe 3 : Posologie recommandée	36
Annexe 4 : Cadre de décision (en ligne seulement)	

Remerciements

Coordination générale et rédaction des directives

Haileyesus Getahun et Alberto Matteelli ont contribué à coordonner l'élaboration et la rédaction des directives, sous la direction générale de Mario Raviglione.

Groupe de direction de l'OMS

Dennis Falzon (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS), Nathan Ford (Département VIH/SIDA, OMS), Haileyesus Getahun (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS), Chris Gilpin (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS), Christian Lienhardt (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS), Knut Lonnroth (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS), Alberto Matteelli (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS), Lisa Nelson (Département VIH/SIDA, OMS), Andreas Reis (Département Connaissances, éthique et recherche, OMS), Mukund Uplekar (Programme mondial de lutte contre la tuberculose, OMS).

Coprésidents du Groupe d'élaboration des directives de l'OMS

Holger Schünemann (McMaster University Health Sciences Centre, Canada) ; Jay Varma (US Centers for Diseases Control and Prevention, États-Unis d'Amérique).

Méthodologiste GRADE du Groupe d'élaboration des directives de l'OMS

Holger Schünemann (McMaster University Health Sciences Centre, Canada).

Membres du Groupe d'élaboration des directives de l'OMS

Ibrahim Abubakar (National Centre for Infectious Disease Surveillance and Control, University College Londres and Public Health England, Londres, Royaume-Uni) ; Draurio Barreira (Programme national antituberculeux, Ministère de la santé, Brasília, Brésil) ; Susana Marta Borroto Gutierrez (Pedro Kourí Institut de médecine tropicale, La Havane, Cuba) ; Judith Bruchfeld (Institut Karolinska et Hôpital universitaire Karolinska, Stockholm, Suède) ; Erlina Burhan (Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Université d'Indonésie, Djakarta, Indonésie) ; Solange Cavalcante (Secrétariat sanitaire municipal FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brésil) ; Rolando Cedillos (Servicio de Infectología y Programade Atención Integral en ITS/VIH/SIDA, San Salvador, El Salvador) ; Cynthia Bin-Eng Chee (Tan Tock Seng Hospital, Singapour) ; Richard Chaisson (Center for TB Research, John Hopkins University, États-Unis d'Amérique) ; Lucy Chesire (TB Advocacy Consortium, Nairobi, Kenya) ; Elizabeth Corbett (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Blantyre, Malawi) ; Justin Denholm (Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australie) ; Gerard de Vries (Fondation KNCV pour la tuberculose, La Haye, Pays-Bas) ; Margaret Gale-Rowe (Agence de santé publique du Canada, Ottawa, Canada) ; Un-Yeong Go (Department of HIV/AIDS and TB Control Korea, Korea Centers for Disease Control and Prevention, République de Corée) ; Alison Grant (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni) ; Robert Horsburgh (Department of Epidemiology, Boston University School of Public Health, Boston, États-Unis d'Amérique) ; Asker Ismayilov (Département médical principal, Ministère de la justice, Azerbaïdjan) ; Philippe LoBue (Division of Tuberculosis Elimination, Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis d'Amérique) ; Guy Marks (Woolcock Institute of Medical Research University of Sydney, Sydney, Australie) ; Richard Menzies (Respiratory Division, Université McGill et Institut thoracique de Montréal, Montréal, Canada) ; Giovanni Battista Migliori (centre collaborateur de l'OMS pour la tuberculose et les maladies pulmonaires, Fondazione S. Maugeri, Tradate, Italie) ; Davide Mosca (Département Santé des migrants, Organisation internationale des migrations, Genève, Suisse) ; Ya Diul Mukadi (Infectious Disease Division, Bureau for Global Health, US Agency for International Development, Washington, États-Unis d'Amérique) ; Alwyn Mwinga (Zambart Project, Lusaka, Zambie) ; Lisa Rotz (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis d'Amérique) ; Holger Schünemann (Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Canada) ; Surender Kumar Sharma (Department of Medicine, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Inde) ; Timothy Sterling (Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, États-Unis d'Amérique) ; Tamara Tayeb (Directeur du Programme national de lutte contre la tuberculose, Ministère de la santé, Arabie saoudite) ; Marieke van der Werf (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, Stockholm, Suède) ; Wim Vandavelde (Groupe européen pour le

traitement du SIDA, Bruxelles, Belgique) ; Jay Varma (US Centers for Diseases Control and Prevention, États-Unis d'Amérique) ; Natalia Vezhnina (Conseiller régional pour le VIH et la tuberculose et les projets du système pénal, Fédération de Russie) ; Constantia Voniatis (Coordinateur des laboratoires de biologie clinique, Ministère de la santé, Nicosie, Chypre) ; Robert John Wilkinson (Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, Université du Cap, Le Cap, Afrique du Sud) ; Takashi Yoshiyama (Division de la médecine respiratoire, Association japonaise contre la tuberculose, Tokyo, Japon) ; Jean Pierre Zellweger (Conseiller médical, Centre de compétence tuberculose, Berne, Suisse).

Consultants de l'OMS pour les analyses systématiques

Saskia Den Boon (Consultant indépendant, Royaume-Uni) ; Esmee Doets (Pallas health research and consultancy BV, Rotterdam, Pays-Bas) ; Enrico Girardi (Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Rome, Italie) ; Darshini Govindasamy (Consultant indépendant, Afrique du Sud) ; Ross Harris (Public Health England, Londres, Royaume-Uni) ; Sandra Kik (Université Mc Gill, Montréal, Canada) ; Katharina Kranzer (Department of Infectious Disease and Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni) ; Anouk Oordt-Speets (Pallas health research and consultancy BV, Rotterdam, Pays-Bas) ; Molebogeng Rangaka (Public Health England, Londres, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) ; Monica Sane Schepisi (Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Rome, Italie) ; Giovanni Sotgiu (Université de Sassari, Sassari, Italie) ; Helen Stagg (Public Health England, Londres, Royaume-Uni) ; Femke van Kessel (Pallas health research and consultancy BV, Rotterdam, Pays-Bas) ; Anja van't Hoog (Institut pour la santé et le développement mondiaux, Amsterdam, Pays-Bas).

Pairs examinateurs

Amy Bloom (Senior Technical Advisor, US Agency for International Development (USAID), États-Unis d'Amérique) ; Graham Bothamley (Réseau de la tuberculose, Essais cliniques du Groupe d'études européen, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) ; Gavin Churchyard (Chief Executive Officer, The Aurum Institute, Afrique du Sud) ; Daniela Maria Cirillo (Fondation San Raffaele del Monte Tabor, Institut scientifique San Raffaele, Milan, Italie) ; Raquel Duarte (Direction générale de la santé, Portugal) ; Michel Gasana (Programme national de lutte contre la tuberculose, Rwanda) ; Stephen Graham (Centre for International Child Health, Australie) ; Connie Erkens (Fondation KNCV de lutte contre la tuberculose, Pays-Bas) ; Brian Farrugia (Geriatric Medicine and Chest Clinic, Malte) ; Barbara Hauer (Institut Robert Koch, Allemagne) ; Diane Havlir (University of California, San Francisco, États-Unis d'Amérique) ; Einar Heldal (Union internationale contre la tuberculose et les maladies pulmonaires, Norvège) ; Rein Houben (Tuberculosis Modelling and Analysis Consortium, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) ; Mohamed Akramul Islam (BRAC Health Programme, Bangladesh) ; Jerker Jonsson (Institut suédois pour la lutte contre les maladies infectieuses, Suède) ; Michael Kimerling (Fondation Bill & Melinda Gates) ; Christopher Lange (Maladies infectieuses cliniques, Centre de recherches en clinique médicale, Borstel, Allemagne) ; Wang Lixia (Centre national de prévention et de contrôle des maladies, Chine) ; Joan O'Donnell (National Coordinator of TB Programme, National Disease Surveillance Unit, Irlande) ; Anshu Prakash (Ministry of Health and Family Welfare, Inde) ; Ejaz Qadeer (National TB Control Programme, Federal Ministry of Health, Pakistan) ; Lidija Ristic (Commission de la tuberculose, Ministère de la santé, Serbie) ; Laura Sanchez-Cambronero (Ministère de la santé, Services sociaux et égalité, Espagne) ; Andreas Sandgren (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, Stockholm, Suède) ; Martina Sester (Université de la Sarre, Allemagne) ; Joseph Kimagut Sitienei (Ministry of Public Health, Kenya) ; Alena Skrahina (Centre scientifique et pratique de pneumologie et de lutte contre la tuberculose de la République, Minsk, Bélarus) ; Soumya Swaminathan (National Institute for Research in Tuberculosis, Inde) ; Ivan Solovic (Institut national de la tuberculose, des pneumopathies et de chirurgie thoracique, Vysne Hagy, Slovaquie) ; Elena Suciliene (Hôpital pédiatrique, partenaire de l'Hôpital universitaire de Vilnius Santariskiu Klinikos, Lituanie) ; Maarten van Cleeff (Directeur de projet TBCTA, Fondation KNCV pour la tuberculose, Pays-Bas) ; Francis Varaine (Coordinateur médical international, Médecins sans frontières, France) ; Martina Vasakova (Département des maladies respiratoires et de pneumologie, Hôpital Thomayer, Prague, République tchèque) ; Irina Vasilyeva (Médecin-chef, spécialiste de la tuberculose, Ministère de la santé, Fédération de Russie) ; Mercedes Vinuesa Sebastián (Ministère de la santé, Espagne) ; Brita Askeland Winje (Institut norvégien de la santé publique, Norvège) ; Dalene von Delft (TB PROOF, Le Cap, Afrique du Sud) ; Dominik Zenner (Public Health England, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord).

Siège et bureaux régionaux de l'OMS

Mohamed Abdel Aziz (OMS/ EMRO) ; Masoud Dara (OMS/EURO) ; Malgorzata Grzemska (OMS/Siège) ; Ernesto Jaramillo (OMS/Siège) ; Nobuyuki Nishikiori (OMS/WPRO) ; Diana Weil (OMS/Siège) ; Karin Weyer (OMS/Siège).

Remerciements pour les soutiens financiers

Le Ministère italien de la santé a contribué financièrement à l'élaboration des présentes directives. Les ressources de base de l'OMS ont également été mises à contribution. Le centre européen de prévention et de contrôle des maladies a financé l'analyse systématique intitulée « Quelles interventions permettent-elles d'inciter efficacement à commencer, à observer et à mener à son terme le traitement de l'ITL ? », dans le cadre d'un contrat avec Pallas health research and consultancy BV. De même, Public Health England a financé les analyses systématiques suivantes : « Intérêt prédictif des tests IDR et IFN-gamma chez les sujets à qui un traitement préventif antituberculeux n'est pas prescrit » et « Dépouillement et méta-analyse systématiques de la littérature sur les meilleures options thérapeutiques pour l'infection tuberculeuse latente ».

Abréviations et sigles

GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Système d'évaluation de la valeur des recommandations)
IDR	intradermoréaction ou test de Mantoux
IFN-gamma	voir IGRA
IGRA	test de production d'interféron gamma
ITL	infection tuberculeuse latente
NICE	National Institute for Health and Care Excellence du Royaume-Uni)
TNF	facteur de nécrose tumorale
USAID	Agence des États-Unis pour le développement international

Déclaration et gestion des conflits d'intérêts

Toutes les personnes qui ont contribué à la préparation des présentes directives ont rempli la formule OMS de déclaration d'intérêts. Toutes ces déclarations ont été ensuite examinées par trois membres du Groupe de direction (le cas échéant en consultation avec le Service juridique de l'OMS) afin de voir s'il pouvait y avoir d'éventuels conflits d'intérêts justifiant que telle ou telle personne soit exclue du Groupe d'élaboration des directives ou du Groupe d'examen par des pairs ou encore ne puisse participer aux discussions menées dans le cadre du processus d'élaboration de ces directives. On n'a pas estimé qu'un conflit d'intérêts d'ordre intellectuel puisse justifier que quelqu'un soit exclu du Groupe d'élaboration des directives, une expertise générale relativement à l'ITL étant considérée comme un critère de sélection. Par ailleurs, la diversité et la représentativité du Groupe étaient suffisamment marquées pour contrebalancer et neutraliser d'éventuels conflits d'intérêts d'ordre intellectuel. Au cours du processus d'élaboration des directives, les présidents et le coordinateur du secrétariat ont veillé à l'apparition de tout conflit d'intérêts d'ordre intellectuel et, lorsqu'ils ont estimé qu'une telle éventualité se présentait, ils en ont débattu avec les membres du Groupe d'élaboration des directives.

Les conflits d'intérêts suivants ont été déclarés :

Groupe d'élaboration des directives :

Ibrahim Abubakar a déclaré que son employeur avait reçu des subventions du National Institute of Health (£2,7 millions au titre de l'étude PREDICT : évaluation pronostique des tests IFN-gamma et IDR dans une cohorte de 10 000 contacts et migrants) et du Department of Health du Royaume-Uni (£900 000 pour un essai contrôlé randomisé portant sur la comparaison entre l'isoniazide/rifapentine et l'isoniazide/rifampicine en ce qui concerne la poursuite du traitement de l'ITL jusqu'à son terme), à quoi s'ajoutent £490 000 pour une étude théorique, clinique et en entreprise et pour la recherche de la tuberculose latente dans les services d'urgence). M. Abubakar est actuellement président du Groupe d'élaboration des directives pour la tuberculose au National Institute of Health and Care Excellence (NICE) du Royaume-Uni, directives qui portent sur le traitement de la forme active et de la forme latente de la tuberculose. Son employeur, à savoir University College de Londres, reçoit environ £500 par jour du NICE pour le temps qu'il passe dans l'exercice de cette fonction. Il a également été membre du Groupe d'élaboration des directives au sein du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies pour des travaux sur les tests de production d'interféron gamma publiés en 2011 et pour lesquels il n'a reçu aucune rémunération. Il a beaucoup écrit sur le sujet et notamment un commentaire publié dans Lancet au sujet de l'ITL au Royaume-Uni.

Cynthia Bin-Eng Chee a déclaré avoir assisté à des réunions sur les tests de production de l'interféron gamma (IFN-gamma) sponsorisées par Qiagen (première réunion de la communauté des spécialistes asiatiques de la tuberculose, qui s'est tenue à Chiba (Japon) le 13 mai 2012 et deuxième réunion de cette même communauté, qui a eu lieu à Bangkok (Thaïlande) en juillet 2013) et par l'Université de Californie à San Diego (Troisième Symposium mondial sur les test IFN-gamma, organisé à Waikoloa (Hawaï) en janvier 2012) pour un montant estimatif total de US \$4500 destinés à couvrir les frais de voyage et d'hébergement.

Richard Chaisson a déclaré avoir été rémunéré par Vertex pour un travail de consultant sur la mise au point d'antituberculeux (versement unique de US \$2000 en 2012) et avoir bénéficié, pour ses recherches, de subventions des National Institutes of Health, des CDC et de la Fondation Gates à hauteur de plus de US \$15 millions, subventions qui sont encore en cours.

Liz Corbett a déclaré que son employeur avait reçu du Wellcome Trust des subventions pour des recherches concernant l'impact sur la santé publique de la prévention combinée de la tuberculose.

Guy Marks a déclaré que son employeur avait reçu du National Health and Medical Council d'Australie des subventions pour des recherches sur la tuberculose mais ne portant pas spécifiquement sur l'ITL.

Richard Menzies a déclaré avoir bénéficié d'un soutien accordé par les Instituts canadiens de recherche en santé sous la forme d'une subvention pour des travaux sur l'ITL qui se monte à environ CAN \$6 millions sur une période de 6 ans. Ces recherches consistent essentiellement à effectuer un essai contrôlé randomisé sur le traitement de l'ITL (comparaison de 4 mois sous RIF à 9 mois sous INH) (environ CAN \$1 million par an).

Surender Kumar Sharma a déclaré que son employeur avait bénéficié d'une subvention de recherche pour « l'impact de l'infection à VIH sur l'ITL chez des patients co-infectés par le VIH et le bacille tuberculeux » accordée par le Department of Biotechnology, Ministère de la science et de la technologie (Gouvernement indien). Cette subvention s'est montée à US \$133 197,56 et les travaux sont terminés.

Timothy Sterling a déclaré avoir été rémunéré par la firme Sanofi pour une réunion de consultants d'une journée (y compris les travaux préparatoires) à la FDA en vue de répondre à des questions relatives à l'étude 26 du Consortium TB Trials copatronnée par les CDC et pour laquelle il a été président protocolaire (US \$3800 en 2012).

Groupe d'experts examinateurs :

Gavin Churchyard a déclaré avoir reçu des subventions de recherche pour les essais suivants à l'Institut Aurum : sur la rifampine : environ €500 000 –achevé en 2011 ; sur le Remox, moins de €600 000 – essai en cours ; Thibela TB, US \$32 millions – achevé en 2012 ; évaluation du test de diagnostic Expert MTB/RIF, US \$13 millions – travail en cours ; évaluation de l'intégration tuberculose/VIH, US \$250 000 – achevé en 2011.

Raquel Duarte a déclaré avoir été rémunérée de 2011 à 2014 par Pfizer, Abbott et Janssen pour des conférences sur le dépistage de la tuberculose chez des patients souffrant d'une maladie inflammatoire à médiation immunitaire et candidats à une thérapie biologique.

Diane Havlir a déclaré avoir reçu des subventions des National Institutes of Health pour ses recherches sur la tuberculose.

Christopher Lange a déclaré avoir été rémunéré une fois en 2013 par Celltrion Korea pour une consultation au sujet du risque de tuberculose lié au traitement par des antagonistes du TNF biosimilaires.

Martina Sester a déclaré avoir reçu un soutien non financier de la part de Qiagen et d'Oxford Immunotech pour effectuer des travaux de recherche à l'initiative de l'investigateur, au cours desquels une partie des nécessaires utilisés a été fournie gratuitement par ces deux firmes. Ses frais de voyage ont été remboursés par Qiagen à l'occasion de la communication de ses données lors de réunions scientifiques. Elle est codétentrice d'un brevet portant sur un procédé in vitro pour déterminer rapidement si un patient est infecté ou non par *Mycobacterium tuberculosis* (numéro du brevet international WO2011113953/A1).

Dalene von Delft a déclaré avoir bénéficié d'une aide financière du Treatment Action Group et de l'USAID pour des communications ou des allocutions lors des conférences de l'UNION en 2012 et 2013 ; elle a également indiqué qu'elle avait reçu une compensation financière de la firme Janssen Pharmaceuticals pour sa participation à un événement intitulé Leadership Summit Critical Path to TB Drug Regimens ; enfin, l'American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)-AERAS lui a accordé un soutien financier pour participer à des réunions.

Dominik Zenner a déclaré être le coauteur d'une des analyses systématiques fondamentales sur le traitement de l'ITL et être à la tête de l'unité de dépistage de la tuberculose de Public Health England ; en outre, il a un intérêt professionnel dans ce domaine.

Toutes les déclarations d'intérêts se trouvent dans le fichier électronique du Programme mondial de lutte contre la tuberculose.

Date de mise à jour des directives : 2020

Résumé d'orientation

On entend par infection tuberculeuse latente (ITL) un état caractérisé par une réponse immunitaire persistante aux antigènes de *Mycobacterium tuberculosis* acquis antérieurement, sans signes cliniques manifestes d'une tuberculose active. Pour l'instant, il n'existe pas d'outil qui permette une mesure directe de l'infection humaine à *M. tuberculosis*. La grande majorité des sujets infectés ne présentent ni les signes, ni les symptômes d'une tuberculose, mais ils sont néanmoins exposés au risque de contracter une tuberculose active. C'est ce qu'un traitement préventif permet d'éviter.

Les présentes *Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente* ont été élaborées conformément à la procédure recommandée par le Comité OMS pour l'élaboration des directives et dans le respect de ses exigences. Elles se proposent de guider l'approche du problème sous l'angle de la santé publique en s'appuyant sur des pratiques éprouvées en matière de dépistage, de traitement et de prise en charge des sujets présentant une ITL susceptible de progresser vers une tuberculose active. Elles ont également pour objet de servir de base rationnelle à l'élaboration de directives nationales. Elles visent principalement les pays à revenu élevé ou à revenu intermédiaire (tranche supérieure) où le taux d'incidence estimatif de la tuberculose est inférieur à 100 pour 100 000 habitants. Les pays dont les ressources sont limitées ou les pays à revenu intermédiaire qui n'appartiennent pas à la catégorie précitée devront appliquer les directives actuelles de l'OMS concernant les personnes vivant avec le VIH et les contacts juvéno-infantiles âgés de moins de 5 ans.

Les recommandations essentielles de ces directives sont les suivantes :

- Il faut rechercher et traiter systématiquement une ITL chez les sujets vivant avec le VIH, les contacts des cas de tuberculose pulmonaire (adultes et enfants), les patients qui commencent un traitement anti-facteur de nécrose tumorale (TNF), les patients en dialyse, ceux qui se préparent à une greffe d'organe ou à visée hématologique et les patients souffrant de silicose. Le dépistage de l'ITL doit se faire soit au moyen de tests de production d'interféron gamma (IFN-gamma) soit au moyen d'une IDR à la tuberculine (test de Mantoux). (*Recommandation forte, éléments de preuve de qualité faible à très faible*)
- On envisagera de rechercher et de traiter systématiquement une ITL chez les détenus, les membres du personnel soignant, les immigrants en provenance de pays où la charge de morbidité tuberculeuse est élevée, les sans-abri et les consommateurs de drogues illicites. Le dépistage devra se faire au moyen d'un test IFN-gamma ou d'une IDR. (*Recommandation conditionnelle, éléments de preuve de qualité faible à très faible*)
- 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 sujets présentant une insuffisance pondérale, pour autant qu'ils ne soient pas déjà concernés par les recommandations ci-dessus. (*Recommandation conditionnelle, éléments de preuve de très faible qualité*)
- Avant de pratiquer un test de dépistage de l'ITL, il faut interroger le patient au sujet d'éventuels symptômes de tuberculose. S'il s'agit aussi de procéder à un dépistage des cas de tuberculose active, on pourra faire une radiographie thoracique. Chez les sujets qui présentent des symptômes de tuberculose ou une anomalie radiologique quelle qu'elle soit, il faudra poursuivre les examens à la recherche d'une tuberculose active ou d'autres pathologies. (*Recommandation forte, éléments de preuve de faible qualité*)
- Dans les pays à revenu élevé ou qui se situent dans la tranche supérieure du revenu intermédiaire et dans lesquels l'incidence estimative de la tuberculose est inférieure à 100 pour 100 000, on pourra utiliser l>IDR ou un test IFN-gamma pour le dépistage de l'ITL. (*Recommandation forte, éléments de preuve de faible qualité*). Dans les pays à faible revenu ou les autres pays à revenu intermédiaire, il ne faut pas substituer le test IFN-gamma à l>IDR. (*Recommandation forte, éléments de preuve de très faible qualité*)
- Les différentes options thérapeutiques recommandées pour traiter une ITL sont les suivantes : isoniazide pendant 6 mois ou pendant 9 mois ; rifapentine plus isoniazide chaque semaine pendant 3 mois ; isoniazide plus rifampicine pendant 3 à 4 mois ; rifampicine seule pendant 3 à 4 mois. (*Recommandation forte, éléments de preuve de qualité moyenne à grande*)

Par ailleurs, le Groupe d'élaboration des directives a relevé un certain nombre de points d'importance cruciale qui devront être pris en considération lors de la mise en œuvre des recommandations ci-incluses, à savoir :

- Surveillance clinique régulière des sujets qui sont traités pour une ITL sous la forme d'une visite mensuelle chez le prestataire de soins.
- Établissement de systèmes nationaux pour la surveillance de la résistance aux antituberculeux lors de la mise en place des services chargés de la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente.
- Mise en observation clinique rigoureuse et surveillance étroite dans l'éventualité de l'apparition d'une tuberculose-maladie active chez les contacts de malades présentant une tuberculose multirésistante pendant au moins 2 ans de préférence à un traitement préventif. Les cliniciens pourront envisager des thérapies adaptées au profil de sensibilité du cas indicateur, notamment en ce qui concerne les contacts juvéno-infantiles âgés de moins de 5 ans, lorsqu'on peut raisonnablement considérer que les effets bénéfiques l'emportent sur les effets préjudiciables.
- Interventions et incitations flexibles, de la part des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, qui répondent aux besoins particuliers des groupes de population exposés au risque et qui soient également adaptées au contexte et aux besoins locaux afin de faire en sorte que le traitement de l'ITL soit commencé, observé et mené à bien de manière satisfaisante.
- Enregistrement des sujets traités au moyen d'un système fonctionnel de suivi systématique et d'évaluation qui soit aligné sur les systèmes nationaux de suivi et de surveillance des patients.
- Création d'un environnement favorable en matière de politiques et d'action programmatique, notamment en encourageant la mise en place d'une couverture sanitaire universelle, l'élaboration de politiques aux niveaux national et local, la définition de modes opératoires normalisés, et en y consacrant les ressources nécessaires.

1. Considérations générales et processus

1.1 Considérations générales

On entend par infection tuberculeuse latente (ITL) un état caractérisé par une réponse immunitaire persistante aux antigènes de *Mycobacterium tuberculosis* acquis antérieurement, sans signes cliniques manifestes d'une tuberculose active (1). On estime qu'un tiers de la population mondiale est infectée par *M. tuberculosis* (2). Dans leur grande majorité, les personnes infectées n'ont ni signes ni symptômes de tuberculose et ne sont pas contagieuses, mais elles sont exposées au risque de contracter une tuberculose active et de devenir contagieuses. On estime que, pour une personne présentant une ITL avérée, le risque d'une réactivation de la tuberculose est de 5 à 10 % sur toute la durée de la vie, la majorité de ces personnes tombant effectivement malades au cours des 5 années qui suivent l'infection initiale (3). Toutefois, le risque de tomber malade après une infection dépend de plusieurs facteurs, dont le plus important est le statut immunologique de l'hôte.

Un traitement préventif permet d'éviter une réactivation de la tuberculose. Actuellement, l'efficacité des traitements existants varie de 60 % à 90 % (4). Il faut veiller avec soin à ce qu'il y ait un juste équilibre entre l'effet bénéfique du traitement et le risque d'effets indésirables dus aux médicaments. Un dépistage et un traitement médicamenteux de masse de l'ITL dans l'ensemble de la population ne sont pas réalisables en raison de l'imperfection des tests, du risque d'effets secondaires sérieux, voire mortels, et du coût élevé de telles mesures. Pour les sujets infectés appartenant à des groupes de population où le risque de progression vers une tuberculose active est sensiblement plus élevé que pour la population générale, les effets bénéfiques l'emportent sur les effets nocifs. La prise en charge de l'ITL implique tout un ensemble d'interventions qui consistent notamment : à identifier les personnes qui doivent subir des tests et à les soumettre à ces tests, à administrer un traitement efficace et sans danger de manière que la majorité de ceux qui commencent ce traitement le poursuivent jusqu'à son terme avec très peu ou pas du tout de risque d'événements indésirables et, enfin, à suivre et à évaluer l'ensemble de ce processus.

Les directives de l'OMS pour la prise en charge de l'ITL ne s'appliquent actuellement qu'aux personnes qui vivent avec le VIH (5) et aux enfants de moins de 5 ans qui constituent des contacts familiaux de cas de tuberculose (6). Plusieurs États Membres de l'OMS ont demandé à l'Organisation de définir une politique claire de prise en charge de l'ITL qui prenne dûment en considération les différentes options en matière de tests et de traitement. Par ailleurs, des directives portant sur la prise en charge de l'ITL seraient l'un des moyens de faciliter la réalisation de la stratégie mondiale de lutte contre la tuberculose après 2015 qui ambitionne de réduire de 90 % l'incidence de la tuberculose et de 95 % la mortalité due à cette maladie, comme l'a approuvé l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2014.

Avec les présentes directives, il s'agit pour l'OMS, d'une part, de donner des indications sur la manière d'identifier et de prioriser les groupes de population exposés au risque qui pourraient avoir avantage à subir des tests de recherche de l'ITL et à être traités, et d'autre part, de recommander, pour les tests et le traitement, des approches qui soient respectueuses de l'éthique.

1.2 Champ d'application des directives

Les directives ont pour finalité de guider l'approche du problème sous l'angle de la santé publique en s'appuyant sur des pratiques éprouvées en matière de dépistage, de traitement et de prise en charge des sujets présentant une ITL qui a les plus grandes chances de progresser vers une tuberculose active. Elles devraient pouvoir constituer une base rationnelle sur laquelle élaborer des directives nationales pour la prise en charge de l'ITL compte tenu des ressources disponibles, de l'épidémiologie de la tuberculose et, notamment, de l'intensité de la transmission, du système de prestations de soins de santé du pays et d'autres facteurs nationaux ou locaux. Plus précisément, les directives ont pour objectifs d'identifier et de prioriser les groupes de population exposés au risque en vue d'interventions ciblées portant sur les tests et le traitement, notamment en définissant un algorithme utilisable à cet effet et en recommandant des options thérapeutiques spécifiques.

1.3 Public visé

Les directives proposées devraient en principe intéresser l'ensemble des États Membres de l'OMS quelle que soit chez eux l'épidémiologie de la tuberculose, car elles visent à améliorer le diagnostic et la prise en charge de l'ITL dans les groupes de population où la probabilité d'une progression vers une tuberculose active est maximale. Elles s'adressent toutefois en priorité aux pays à revenu élevé ou situés dans la tranche supérieure du revenu intermédiaire et dans lesquels le taux d'incidence estimatif de la tuberculose est inférieur à 100 pour 100 000 habitants. Le Groupe d'élaboration des directives a estimé que ce sont ces pays qui ont le plus de chances de tirer avantage des directives en raison de l'épidémiologie actuelle de la tuberculose sur leur territoire et des ressources dont ils disposent (annexe 1). Par ailleurs, la prise en charge de l'ITL dans les groupes à haut risque constitue l'une des mesures prioritaires de la stratégie d'élimination de la tuberculose dans les pays où son incidence est faible, stratégie qui entre dans le cadre de la stratégie mondiale de lutte contre la tuberculose après 2015. Les pays dont les ressources sont limitées et les autres pays à revenu intermédiaire qui n'entrent pas dans les catégories mentionnées plus haut doivent appliquer les directives existantes de l'OMS, en priorité aux personnes vivant avec le VIH (5) et aux contacts juvéno-infantiles âgés de moins de 5 ans (6).

Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose ou leurs équivalents au sein des ministères de la santé sont les principaux destinataires des présentes directives. Elles s'adressent toutefois également aux décideurs d'autres ministères qui travaillent dans le domaine sanitaire, ainsi qu'aux responsables des établissements de détention, des services sociaux et des services chargés de l'immigration (par exemple les ministères qui ont en charge la justice, les lieux de détention ou l'immigration).

1.4 Élaboration des directives

Dans le cadre du processus recommandé par le Comité d'examen des directives de l'OMS (7), trois groupes ont été constitués pour préparer les directives :

1. Un Groupe de direction de l'OMS chargé des directives et présidé par le Programme mondial de lutte contre la tuberculose. Ont participé à ce Groupe les Départements VIH/SIDA et Connaissances, éthique et recherche. Il avait pour fonction de piloter le processus d'élaboration des directives.
2. Un Groupe d'élaboration des directives (qui sera simplement appelé « le Panel » dans la suite du document), composé de spécialistes du sujet traité, de responsables de programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, et de représentants d'associations de patients et de la société civile qui sont intervenus tout au long du processus de préparation des directives. Les membres de ce Groupe ont été sélectionnés dans le souci de préserver un certain équilibre sur le plan de la diversité, des compétences, de la représentativité géographique et de la proportion hommes/femmes, tant chez les parties prenantes que parmi les associations de patients.
3. Un Groupe d'examen externe composé de personnes qui s'intéressent au problème de la tuberculose latente et dont la tâche a été de passer en revue la version préliminaire des directives.

Le Groupe de direction a indiqué les points essentiels et établi une liste exhaustive d'analyses systématiques jugées nécessaires à la formulation des directives. Il a ensuite rédigé le document relatif à leur champ d'application. Le Panel en a pris connaissance et il s'est déclaré en accord avec le Groupe de direction tant au sujet de ce champ d'application qu'en ce qui concerne les points essentiels et les résultats recherchés sur lesquels portent les analyses systématiques.

Sept points essentiels ont été relevés :

1. Quelles sont les populations qui vont tirer le plus de bénéfices du diagnostic et du traitement de l'ITL ?
2. Quel est l'algorithme le plus approprié pour identifier les individus qu'il faut traiter pour une ITL ?
3. Quelle est la meilleure option thérapeutique pour l'ITL ?
4. Chez les sujets qui sont traités pour une ITL, quelle est la meilleure manière de surveiller et de prendre en charge l'hépatotoxicité des médicaments et les autres événements indésirables ?
5. Quelles interventions permettent de faire entreprendre, observer et mener à son terme le traitement de l'ITL avec plus d'efficacité ?
6. Faut-il recommander une thérapie préventive pour les contacts des patients qui souffrent d'une tuberculose multirésistante ?
7. Le traitement et la prise en charge de l'ITL ont-ils un rapport coût/efficacité favorable ?

Une liste des résultats intéressants possibles concernant chacun des points essentiels a été communiquée à tous les membres du Panel et chacun d'eux a évalué l'importance de chaque résultat en utilisant une échelle de cotation allant de 1 à 9, comme suit :

- 1 à 3 : résultat jugé sans importance
- 4 à 6 : résultat jugé important
- 7 à 9 : résultat jugé crucial.

La moyenne des cotes attribuées à chaque résultat a servi de base à la prise de décisions.

Pour élaborer les directives, on s'est appuyé sur un total de 14 analyses systématiques. Les membres du Panel ont communiqué en personne, par conférences téléphoniques ou par courrier électronique. Les réunions ont été coprésidées par un spécialiste technique et par un méthodologiste spécialiste du système GRADE. Une version préliminaire des directives a été établie en prenant en compte le profil des effets nocifs et bénéfiques, les coûts, la faisabilité, l'acceptabilité, ainsi que les valeurs et les préférences des clients et des prestataires de soins. La force relative des recommandations a été établie par consensus ou à défaut par un vote à main levée pour parvenir à une décision. On a considéré qu'il y avait consensus sur un point lorsqu'il y avait unanimité ou une majorité d'avis favorables. Lorsque cela a été jugé nécessaire, certaines recommandations intéressantes tirées de directives existantes et valables de l'OMS ont été incluses dans les directives finales (5,6,8). Les experts examinateurs ont également apporté leur contribution. Toutes les observations formulées par les membres du groupe d'experts examinateurs ont été analysées par le Groupe de direction de l'OMS en vue de les prendre éventuellement en compte dans la version définitive des directives.

1.5 Qualité des éléments de preuve et force des recommandations

Autant que possible, la qualité des éléments de preuve et la force des recommandations ont été évaluées selon la méthodologie GRADE (9). Selon cette méthodologie, évaluer la qualité d'un faisceau d'éléments de preuve revient à se demander dans quelle mesure on peut avoir la certitude que les estimations de l'effet en cause (souhaitable ou non) tirées des éléments d'appréciation disponibles sont proches des effets effectivement recherchés. L'utilité d'une estimation de l'effet (de l'intervention) dépend du niveau de confiance que l'on attribue à cette estimation. Plus la qualité de l'estimation est grande, plus l'on a de chances de pouvoir faire une recommandation forte ; il y a cependant d'autres facteurs à prendre en considération pour pouvoir prendre une décision au sujet de la force d'une recommandation.

C'est la confiance plus ou moins grande que le Panel a dans le fait que les effets souhaitables vont l'emporter sur les effets indésirables qui détermine la force de la recommandation. Au nombre des effets souhaitables envisagés figurent des résultats sanitaires bénéfiques (par exemple prévention et diagnostic précoce de la tuberculose, réduction de la morbidité et de la mortalité dues à la tuberculose), des charges réduites et davantage d'économies, alors que par effets indésirables on entend les préjudices, l'accroissement de la charge et des coûts. Parmi les charges envisagées figurent les exigences liées au respect des recommandations auxquelles les programmes, les patients et les aidants (les familles, par exemple) vont devoir répondre : nécessité de se soumettre à des tests plus fréquents, prendre des médicaments supplémentaires ou opter pour un traitement qui risque d'avoir des effets toxiques.

Les niveaux suivants d'évaluation des éléments de preuve ont été utilisés aux fins de l'établissement des profils GRADE :

Niveau des éléments de preuve	Justification
Élevé	De nouvelles recherches ont très peu de chances de modifier la confiance que nous avons dans l'estimation de l'effet
Moyen	De nouvelles recherches ont des chances d'avoir un impact important sur la confiance que nous avons dans l'estimation de l'effet
Faible	De nouvelles recherches ont les plus grandes chances d'avoir un impact sur la confiance que nous avons dans l'estimation de l'effet et modifieront vraisemblablement l'estimation
Très faible	Toute estimation de l'effet est très incertaine

Les recommandations qui figurent dans les présentes directives ont été rangées dans les deux catégories suivantes :

1. **Recommandation forte.** Si une telle recommandation est suivie, le Panel est sûr que ses effets favorables l'emporteront sur ses effets défavorables. On peut être conduit à se prononcer pour ou contre une intervention.
2. **Recommandation conditionnelle.** Si une telle recommandation est suivie, le Panel estime que ses effets favorables l'emporteront probablement sur ses effets défavorables, mais sans toutefois en être sûr. Les raisons de ce manque de confiance sont les suivantes : absence d'éléments de preuve de qualité suffisante (les données à l'appui de la recommandation sont maigres) ; les estimations relatives aux effets bénéfiques ou préjudiciables sont imprécises (de nouveaux éléments de preuve sont susceptibles de modifier le rapport risques/avantages) ; il y a des incertitudes ou des variations au sujet de la valeur que les différentes personnes attribuent aux résultats (valables uniquement pour un groupe, une population ou un contexte déterminés) ; effets bénéfiques faibles ou qui pourraient ne pas justifier le coût de la recommandation (notamment le coût de sa mise en œuvre).

2. Recommandations

Le Panel a formulé des recommandations sur les points suivants : identification des sujets qui devraient être soumis à des tests de dépistage de la tuberculose latente et être traités en conséquence ; établissement d'un algorithme pour le dépistage et le traitement de l'ITL ; et différentes options thérapeutiques. Les recommandations du Panel reposent principalement sur les considérations suivantes : analyse critique des éléments de preuve, estimation des effets bénéfiques attendus par rapport aux effets préjudiciables possibles, valeurs et préférences des clients et des prestataires de soins, et conséquences en ce qui concerne des ressources nécessaires.

La démarche logique générale suivie par le Panel pour l'élaboration des directives et la formulation des recommandations a été la suivante : 1) identification des groupes à risque susceptibles d'être traités pour une ITL (recommandation de la section 2.1, page 14), puis 2) appréciation de la valeur diagnostique et des inconvénients des tests de dépistage (recommandation de la section 2.2, page 18) et, enfin, 3) évaluation de l'efficacité et effets préjudiciables des différents traitements visant à éviter la progression de l'ITL (recommandation de la section 2.3, page 20).

2.1 Identification des populations exposées au risque en vue du dépistage et du traitement de l'ITL

Dans les pays à revenu élevé ou appartenant à la tranche supérieure du revenu intermédiaire dans lesquels l'incidence estimative de la tuberculose est inférieure à 100 pour 100 000 habitants

- Il faut dépister et traiter systématiquement l'ITL chez les sujets qui vivent avec le VIH, les contacts adultes et juvéniles des cas de tuberculose pulmonaire, les patients qui commencent un traitement anti-facteur de nécrose tumorale (TNF), les patients en dialyse, ceux qui se préparent à une greffe d'organe ou à visée hématologique et, enfin, les patients souffrant d'une silicose. Le dépistage de l'ITL doit se faire soit par des tests de production d'interféron gamma (IFN-gamma), soit par une intradermoréaction à la tuberculine (IDR de Mantoux). *(Recommandation forte, qualité faible à très faible des éléments de preuve)*
- On envisagera de rechercher et de traiter systématiquement une ITL chez les détenus, les membres du personnel soignant, les immigrants en provenance de pays où la charge de morbidité tuberculeuse est élevée, les sans-abri et les consommateurs de drogues illicites. Le dépistage devra se faire au moyen d'un test IFN-gamma ou d'une IDR. *(Recommandation conditionnelle, éléments de preuve de qualité faible à très faible)*
- 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 sujets présentant une insuffisance pondérale, pour autant qu'ils ne soient pas déjà concernés par les recommandations ci-dessus. *(Recommandation conditionnelle, éléments de preuve de très faible qualité)*

Pour les pays dont les ressources sont limitées et les autres pays à revenu intermédiaire qui n'appartiennent pas à la catégorie ci-dessus (selon les directives existantes et valables de l'OMS) (5,6) :

- Les sujets qui vivent avec le VIH et les enfants âgés de moins de 5 ans qui sont des contacts familiaux ou des contacts proches de personnes atteintes de tuberculose et qui, après un bilan clinique approprié, se révèlent ne pas souffrir de tuberculose active mais présentent cependant une ITL doivent être traités. *(Recommandation forte, éléments de preuve de grande qualité)*

Remarques : Le dépistage et le traitement de l'ITL doivent se faire dans des conditions rigoureusement conformes aux droits de l'homme et dans le plus grand respect de l'éthique. C'est ainsi que des tests positifs ou la situation d'un patient eu égard au traitement de l'ITL ne doivent en aucun cas modifier son statut d'immigrant ni retarder la délivrance de son autorisation d'immigration. Dans le cas des personnes qui vivent avec le VIH ou des contacts juvéniles âgés de moins de 5 ans, il faut se reporter aux directives existantes de l'OMS (5,6).

La raison pour laquelle le Panel a décidé de formuler des recommandations fortes malgré la faible ou très faible qualité des éléments de preuve tient au fait qu'il avait la ferme conviction qu'il existait un risque accru de progression vers une tuberculose active et que les effets bénéfiques du traitement l'emporteraient sur ses effets préjudiciables possibles chez les groupes de population reconnus comme exposés au risque. De même, si le Panel a formulé des recommandations conditionnelles, c'est essentiellement en raison de la faible qualité des éléments de preuve et de considérations tenant à la mise en œuvre desdites recommandations.

2.1.1 Récapitulatif des éléments de preuve

Trois analyses systématiques ont été effectuées pour déterminer quels groupes de population exposés au risque il fallait prioriser en vue du dépistage et du traitement de l'ITL parmi les 24 groupes présélectionnés. On disposait d'éléments de preuve au sujet de l'augmentation de la prévalence de l'ITL, du risque de progression de l'ITL vers une tuberculose active et de l'accroissement de l'incidence de cette dernière pour les 15 groupes à risque suivants : i) adultes et contacts juvéno-infantiles de sujets tuberculeux ; ii) personnel soignant – y compris les étudiants ; iii) personnes vivant avec le VIH ; iv) patients en dialyse ; v) immigrants en provenance de pays où la charge de morbidité tuberculeuse est élevée ; vi) patients qui commencent un traitement anti-facteur de nécrose tumorale (TNF) ; vii) consommateurs de drogues illicites ; viii) détenus ; ix) sans-abri ; x) patients recevant une greffe d'organe ou à visée hématologique ; xi) patients souffrant de silicose ; xii) diabétiques ; xiii) personnes qui font un usage nocif de l'alcool ; xiv) fumeurs ; et xv) personnes en insuffisance pondérale.

La première analyse systématique a consisté à évaluer la prévalence de l'infection à *M. tuberculosis* diagnostiquée soit par une IDR, soit par les tests IFN-gamma du commerce. Un total de 276 études a été passé en revue (avec 299 références). Pour comparer la prévalence de l'ITL chez les divers groupes à risque à sa prévalence dans la population générale, on s'est basé sur les estimations obtenues par modélisation (2) ; pour les groupes à risque, on a rassemblé les rapports de risque pour obtenir une valeur globale. On a constaté une hétérogénéité très importante des rapports de risque. Cela étant, selon au moins 65 % des études, il y a un accroissement du risque d'ITL (que le dépistage soit fait par IDR ou par des tests IFN gamma) dans les groupes à risque suivants : détenus, sans-abri, personnes âgées, immigrants en provenance de pays où la charge de morbidité tuberculeuse est élevée, contacts adultes et juvéno-infantiles de sujets tuberculeux, et consommateurs de drogues illicites.

La deuxième analyse systématique a consisté à évaluer le risque de progression d'une ITL vers une tuberculose active. Huit études apportent des éléments de preuve selon lesquels il y a effectivement un risque de progression dans les catégories suivantes : personnes qui vivent avec le VIH, contacts adultes de cas de tuberculose, patients en dialyse, personnes en insuffisance pondérale, personnes dont les images radiologiques révèlent la présence de lésions fibreuses et personnes dont l>IDR a récemment viré.

La troisième analyse systématique a été effectuée dans le but de comparer le taux global d'incidence de la tuberculose active chez les groupes à risque présélectionnés à celui qui est observé dans la population générale. Des données faisant état d'un risque accru de tuberculose active ont été obtenues chez les groupes à risque suivants : personnes vivant avec le VIH, contacts adultes et juvéno-infantiles de cas de tuberculose, patients souffrant de silicose, personnel soignant (y compris les étudiants), immigrants en provenance de pays où la charge de morbidité tuberculeuse est élevée, détenus, sans-abri, patients en dialyse, patients qui reçoivent des médicaments anti-TNF, patients atteints d'un cancer, diabétiques, personnes qui font un usage nocif de l'alcool, fumeurs et personnes en insuffisance pondérale.

2.1.2 Rapport entre les effets bénéfiques et les effets préjudiciables

Le Panel a examiné les éléments de preuve issus des analyses systématiques et, dans les groupes de population reconnus comme exposés au risque, il a étudié en détail les points suivants : prévalence de l'ITL, risque de progression vers une tuberculose active et incidence de la tuberculose active comparativement à la population générale. Il en a conclu que le dépistage et le traitement systématiques de l'ITL auraient de toute évidence des effets bénéfiques pour les groupes de population suivants : personnes vivant avec le VIH, contacts adultes et juvéno-infantiles de cas de tuberculose pulmonaire, patients qui commencent un traitement anti-facteur de nécrose tumorale (TNF), patients en dialyse, patients qui se préparent à recevoir une greffe d'organe ou à visée hématologique, et patients souffrant d'une silicose.

Le Panel a reconnu la faiblesse des éléments de preuve selon lesquels les effets bénéfiques l'emporteraient sur les effets préjudiciables pour des groupes de population tels que le personnel soignant, les immigrants

en provenance de pays où la charge de morbidité tuberculeuse est élevée, les détenus, les sans-abri et les consommateurs de drogues illicites, mais il a néanmoins jugé que, malgré tout, les effets bénéfiques du dépistage et du traitement pouvaient l'emporter sur leurs effets préjudiciables. La décision de dépister et de traiter systématiquement l'ITL chez ces groupes de population doit tenir compte de l'épidémiologie et des conditions locales, des structures du système de santé, des ressources disponibles et des priorités sanitaires globales. Il faut donner la priorité aux personnes dont les tests IFN-gamma ou IDR ont récemment viré, passant de négatifs à positifs. De même, le Panel a estimé que les personnes récemment émigrées de pays où la charge de morbidité tuberculeuse est élevée vers des pays où cette charge est faible devaient également être considérées comme prioritaires. Il a cependant souligné que la situation personnelle de ces sujets – positifs pour l'ITL ou en traitement pour cette infection – ne devait en aucun cas avoir d'effets négatifs sur leur statut d'immigrant ou sur les formalités d'immigration.

Le Panel a constaté que les données concernant les effets bénéfiques ou préjudiciables d'un dépistage et d'un traitement systématiques de l'ITL chez les diabétiques, les personnes qui font un usage nocif de l'alcool, les fumeurs et les personnes en insuffisance pondérale étaient rares, et il a considéré que les effets bénéfiques d'un dépistage et d'un traitement systématiques de ces personnes n'en compensaient pas les risques, à moins que ces personnes ou patients n'appartiennent aux groupes mentionnés dans les recommandations ci-dessus.

Le Panel a reconnu les faiblesses potentielles des analyses systématiques, qui se limitent à une seule base de données (Medline) sur une période de 10 ans pour la comparaison entre tel ou tel groupe à risque et la population générale en ce qui concerne la prévalence de l'ITL et la progression vers une tuberculose active. D'un autre côté, il a relevé que le fait d'avoir pris en compte, par contact avec 30 spécialistes de la question, un certain nombre d'études sans restrictions touchant à l'année ou à la langue de publication était de nature à limiter ces faiblesses. Il a également considéré que les éléments de preuve étaient suffisants pour lui permettre de formuler des recommandations, compte tenu en particulier de la nécessité et de l'urgence des présentes directives. Par ailleurs, il a souligné qu'il était important de poursuivre la recherche sur les effets bénéfiques ou préjudiciables du dépistage et du traitement systématiques de l'ITL chez les personnes exposées à la silice, les patients qui reçoivent des stéroïdes ou souffrent de pathologies rhumatismales, les populations autochtones et les patients atteints d'un cancer.

2.1.3 Valeurs et préférences des clients et des prestataires de soins

Ce qui devrait être essentiel dans le dépistage et le traitement de la tuberculose latente, c'est que leurs effets bénéfiques l'emportent sur le risque. Le Panel a considéré que la priorisation des groupes en fonction de leur risque et du contexte local et national (épidémiologie, ressources disponibles, par exemple) serait acceptable à la fois par les particuliers et par les principales parties prenantes, notamment les cliniciens et les responsables de programme. On a fait observer qu'il y avait lieu d'être attentif au risque élevé que représente la poursuite de la transmission de la tuberculose dans certains groupes à risque comme le personnel soignant (y compris les étudiants), les détenus (y compris le personnel des lieux de détention), les sans-abri et les consommateurs de drogues illicites, afin que les effets bénéfiques du traitement ne soient pas compromis par des réinfections. L'intérêt de la thérapie antirétrovirale pour la prévention de la tuberculose chez les personnes qui vivent avec le VIH a également été noté.

2.1.4 Considérations relatives aux ressources

En ce qui concerne la décision des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et d'autres parties prenantes d'identifier les groupes à risque en vue de la prise en charge programmatique de l'ITL, il convient de voir quelles sont les ressources disponibles et de quelle manière les utiliser efficacement. Le Panel a noté que la priorisation des groupes à risque, comme les personnes qui vivent avec le VIH, les immigrants en provenance de pays où la charge de morbidité tuberculeuse est élevée et les contacts des cas de tuberculose aux fins du dépistage et du traitement de l'ITL, devrait permettre au système de santé de faire des économies. Toutefois, pour ce qui est des autres groupes à risque, il n'existe guère d'analyses du rapport coût/efficacité fondées sur des données expérimentales rigoureuses.

2.2 Algorithme pour le dépistage et le traitement de l'ITL

- Avant de pratiquer les tests de recherche d'une ITL, il faut interroger le patient pour savoir s'il a des symptômes de tuberculose. S'il s'agit aussi de dépister une tuberculose active, on pourra compléter l'anamnèse par une radiographie thoracique. Les sujets qui présentent des symptômes de tuberculose ou une anomalie radiologique devront être soumis à des examens complémentaires à la recherche d'une tuberculose active ou d'autres pathologies. (*Recommandation forte, éléments de preuve de très faible qualité*)
- Dans les pays à revenu élevé ou qui se situent dans la tranche supérieure du revenu intermédiaire et dans lesquels l'incidence estimative de la tuberculose est inférieure à 100 pour 100 000, on pourra utiliser l'IDR ou un test IFN-gamma pour le dépistage de l'ITL. (*Recommandation forte, éléments de preuve de faible qualité*)
- Dans les pays à faible revenu ou les autres pays à revenu intermédiaire, il ne faut pas substituer le test IFN-gamma à l'IDR. (*Recommandation forte, éléments de preuve de très faible qualité*) (8)

Remarques : Le bilan médical des candidats au traitement de l'ITL doit comporter un test VIH conformément aux politiques nationales ou locales.

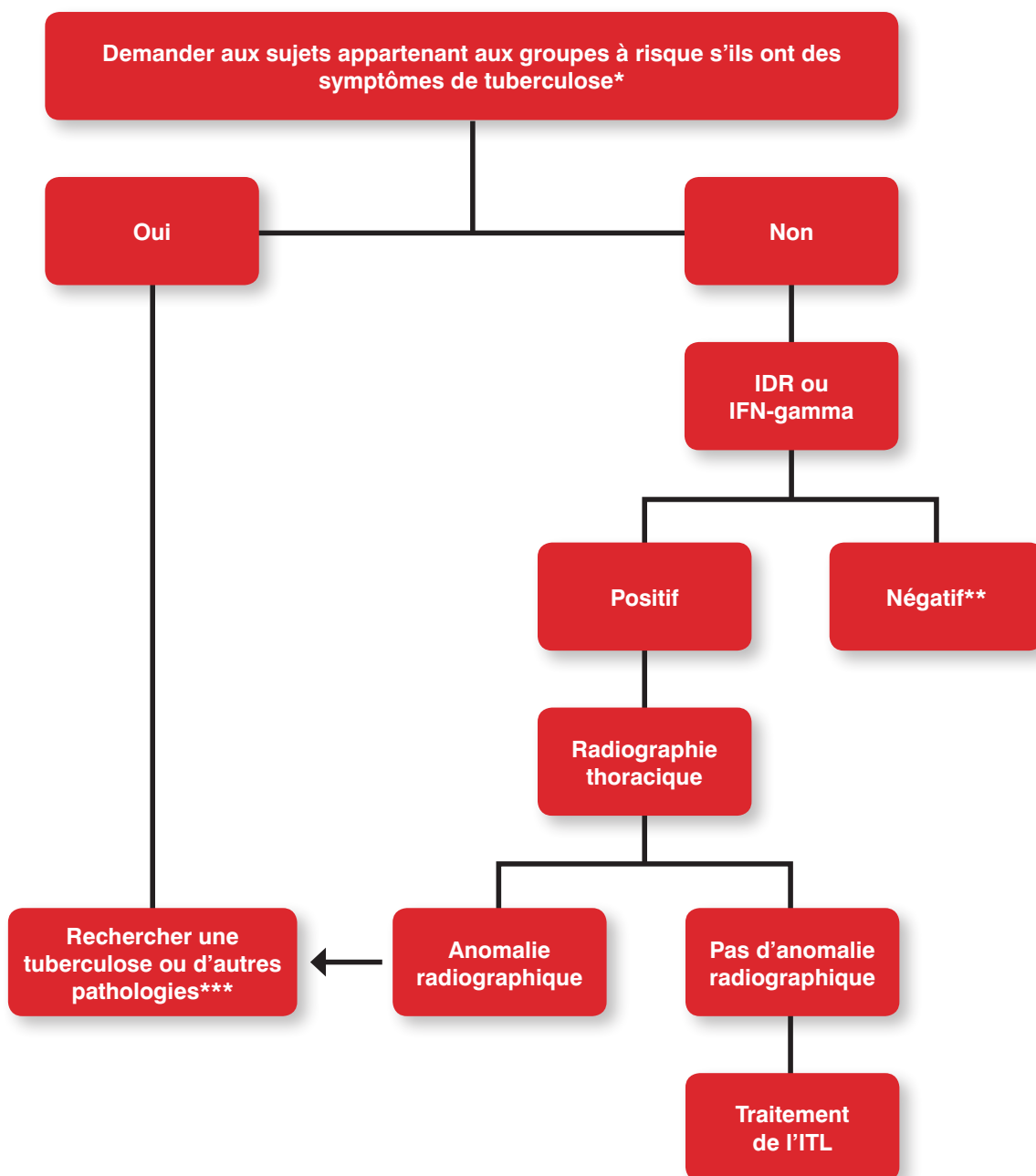
La décision du Panel de formuler une recommandation forte en ce qui concerne la recherche des symptômes et la radiographie thoracique avant de commencer le traitement est justifiée par le fait qu'il est capital, pour le bien des patients, d'exclure une TB active et de prendre en charge l'ITL. De même, si le Panel recommande fortement de ne pas substituer un test IFN-gamma à l'IDR dans les pays à faible revenu ou les autres pays à revenu intermédiaire, et ce malgré la très faible qualité des éléments de preuve, c'est parce qu'il a pris en considération les résultats qui sont recherchés pour les patients ainsi que la pratique et le coût du test dans ce contexte (8).

2.2.1 Récapitulatif des éléments de preuve

Une analyse systématique a été effectuée afin de déterminer la sensibilité et la spécificité du dépistage de la tuberculose active basé sur les symptômes et sur une radiographie thoracique chez les personnes vivant avec le VIH et celles dont le statut à cet égard n'était pas connu. L'analyse a recensé 11 études émanant d'enquêtes au sein de la population générale et en a tiré des données sur le dépistage basé sur la symptomatologie, sur la radiographie thoracique ou sur les deux à la fois. Pour illustrer de quelle manière les différents algorithmes de dépistage et de diagnostic sont supposés permettre d'exclure une tuberculose active, on a élaboré un modèle en vue de comparer les sept stratégies de dépistage suivantes : i) symptôme de tuberculose, quel qu'il soit ; ii) image thoracique anormale ; iii) association d'une image thoracique anormale et d'un symptôme quelconque de tuberculose ; iv) image thoracique anormale faisant penser à une tuberculose ; v) toux depuis plus de 2 à 3 semaines ; vi) en cas de toux depuis plus de 2 à 3 semaines, radiographie thoracique en suivi ; vii) présence de tout symptôme de tuberculose, puis radiographie thoracique. C'est l'association d'une image thoracique anormale et de symptômes évocateurs d'une tuberculose (c'est-à-dire l'un quelconque des symptômes suivants : toux, hémoptysie, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, douleurs thoraciques, dyspnée ou fatigue) qui présenterait la sensibilité la plus grande et aurait la meilleure valeur prédictive négative pour permettre d'exclure une tuberculose.

Une autre analyse systématique a consisté à déterminer quels tests et quels autres paramètres cliniques permettent le mieux d'identifier les individus les plus exposés au risque de progression vers une tuberculose. Cette analyse systématique n'a pas permis d'identifier de paramètres cliniques permettant de mieux prévoir le risque de progression vers une tuberculose active, mais 29 des études prises en compte portaient sur la valeur prédictive des tests de production d'interféron gamma (IFN-gamma) et de l'IDR. Pour mesurer cette valeur, c'est principalement le rapport des risques qui a été utilisé, c'est-à-dire que l'on a comparé l'incidence de la tuberculose après des résultats positifs et après des résultats négatifs aux différents tests chez des individus non soumis à une thérapie préventive, mais les quelques études qui ont indiqué le nombre d'années-personnes de suivi ont utilisé le rapport des taux d'incidence chez les sujets positifs et négatifs aux tests. L'estimation globale du rapport des risques obtenue en rassemblant les différentes estimations donnait un chiffre de 2,64 dans le cas de l'IDR (IC à 95 % : 2,04-3,43, n = 22 études) et de 8,45 dans le cas de l'IFN-gamma (IC à 95 % : 4,13-17,31, n = 16 études). Dans les pays à revenu élevé et dans ceux qui étaient situés dans la tranche supérieure du revenu intermédiaire avec un taux d'incidence de la tuberculose inférieur à 100 pour 100 000 habitants, l'estimation globale

Figure 1. Algorithme pour le diagnostic et le traitement ciblés de l'ITL chez les sujets appartenant à des groupes à risque



* Il s'agit de tout symptôme du genre suivant : toux, hémoptysie, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, douleurs thoraciques, dyspnée, fatigue. On pourra proposer un test VIH en fonction des politiques locales ou nationales en la matière ou du bilan clinique. De même, on pourra faire une radiographie thoracique s'il s'agit de dépister les cas de tuberculose active.

** Les clients pour lesquels un traitement de l'ITL n'est pas indiqué doivent être renseignés au sujet de la tuberculose et il faut notamment leur expliquer l'importance de se faire soigner si des symptômes apparaissent.

*** Les examens à la recherche d'une tuberculose doivent être conformes aux directives nationales en la matière. En outre, on pourra envisager de traiter contre l'ITL les personnes chez qui les examens ont permis d'exclure une tuberculose (y compris ceux chez qui la radiographie thoracique a révélé la présence de lésions fibreuses).

du rapport des risques pour l'IFN gamma donnait un chiffre de 13,55 (IC à 95 % : 6,08-30,21) et de 2,32 dans les autres pays (IC à 95 % : 1,41-3,81).

Comme il était difficile de déterminer si les différences constatées entre les estimations groupées du rapport des risques selon que l'on utilisait l'IFN-gamma ou l'IDR étaient dues à des différences réelles entre les deux tests ou si elles résultaient de l'hétérogénéité des populations sur lesquelles avait porté l'analyse, l'analyse principale a été limitée aux études qui avaient comparé les deux tests dans une même population (comparaison directe). Elle a montré que l'estimation globale du rapport des risques (estimations groupées) donnait un chiffre de 2,58 (IC à 95 % : 1,72-3,88) pour l'IDR et de 4,94 (IC à 95 % : 1,79-13,65) pour l'IFN gamma. Dans les trois études qui ont évalué l'IDR et l'IFN-gamma, le rapport des risques (estimation globale) était de 2,07 (IC à 95 % : 1,38-3,11) pour l'IDR et de 2,40 (IC à 95 % : 1,26-4,60) pour l'IFN-gamma. Dans les deux analyses, les intervalles de confiance autour des mesures effectuées pour l'IDR et pour l'IFN gamma se recouvraient et étaient imprécis. Il n'y avait pas suffisamment de données pour tirer de l'analyse des éléments de preuve quant à la valeur prédictive des tests chez certaines sous-populations ou groupes à haut risque.

Tableau 1 : Estimations groupées de la valeur prédictive des tests IFN-gamma et IDR obtenues dans des études comparatives directes portant sur l'apparition d'une tuberculose active chez des sujets non traités

Résultat	Estimations groupées concernant l'IDR	I ² (valeur de P)	Estimations groupées concernant l'IFN gamma	I ² (valeur de P)	Remarque
Rapport des risques (8 études)	2,58 (IC à 95 % : 1,72-3,88)	14 % (0,320)	4,94 (IC à 95 % : 1,79-13,65)	72,3 % (0,001)	<i>L'analyse systématique entreprise pour compléter ces données par des paramètres supplémentaires cliniques ou autres n'a pas donné de résultats</i>
Rapport des taux d'incidence (3 études)	2,07 (IC à 95 % : 1,38-3,11)	0 % (0,604)	2,40 (IC à 95 % : 1,26-4,60)	41 % (0,183)	

2.2.2 Rapport entre les effets bénéfiques et les effets préjudiciables

Le Panel a examiné les éléments de preuve fournis par les analyses systématiques et a débattu des effets bénéfiques ou préjudiciables des autres options envisagées pour l'exclusion d'une tuberculose active. Il a pris note du fait qu'utiliser des données issues de la population générale comme autre moyen d'exclure une tuberculose active chez des populations à risque pouvait poser problème. Il a toutefois conclu que cela n'aurait aucune conséquence pour la mise au point de l'algorithme qui sera utilisé pour dépister et traiter des individus appartenant à des populations à haut risque. Le Panel a réitéré la nécessité d'exclure une tuberculose active avant de procéder aux tests et de traiter l'ITL.

2.2.3 Valeurs et préférences des clients et des prestataires de soins

On a considéré qu'un dépistage fondé sur la symptomatologie et une radiographie thoracique était acceptable pour les particuliers comme pour les responsables de programme et que les effets bénéfiques l'emportaient sur les augmentations de coûts et les exigences logistiques.

Le Panel a observé que l'analyse comparative de la valeur respective des tests IDR et IFN-gamma sous la forme d'études comparatives directes ne permettait pas de dire s'il y avait lieu de préférer l'un des tests à l'autre pour évaluer le risque de progression vers une tuberculose active. Il a également remarqué que l'équité et l'accessibilité pouvaient varier en fonction du type de test utilisé. C'est ainsi, par exemple, que le test IFN-gamma ne nécessite qu'une seule visite contre deux pour l'IDR, ce qui pourrait aller dans le sens des préférences du client. Toutefois, en raison du coût plus élevé, le Panel n'était pas certain que cela puisse avoir un impact programmatique général en termes d'équité et d'accessibilité pour les clients. Par ailleurs, il a noté que des tests en série, y compris pour le personnel soignant, n'entraient pas dans le cadre des présentes directives.

2.2.4 Considérations relatives aux ressources

Le Panel a noté que les ressources nécessaires pouvaient varier et qu'avant de décider d'entreprendre le dépistage et le traitement de l'ITL, il y avait plusieurs facteurs à prendre en considération, notamment la structure du système de santé, les possibilités réelles de mise en œuvre, les exigences en matière d'infrastructure et le taux de couverture de la vaccination par le bacille Calmette-Guérin (BCG). Il a également noté que, si l'IFN-gamma avait un meilleur rapport coût/efficacité que l>IDR, cela tenait principalement à la précision de ces deux tests, la vaccination par le BCG jouant un rôle décisif dans la réduction de la spécificité de l>IDR, ce qui conduisait à privilégier les stratégies basées uniquement sur l'IFN gamma. Cela étant, les tests de production d'interféron gamma sont plus coûteux et d'une pratique techniquement plus complexe que l>IDR. Comme ils donnent des résultats comparables mais que l'un des deux coûte plus cher, il n'est pas recommandé de remplacer l>IDR par un IFN-gamma dans le cadre des interventions de santé publique menées dans des pays à faible revenu ou dans d'autres pays à revenu intermédiaire (8).

2.3 Les différentes options pour traiter une ITL

Les options thérapeutiques suivantes sont recommandées pour traiter une ITL : 6 mois sous isoniazide ; 9 mois sous isoniazide ; rifapentine plus isoniazide chaque semaine pendant 3 mois ; isoniazide plus rifampicine pendant 3 à 4 mois ou isoniazide seule pendant 3 à 4 mois. *(recommandation forte, qualité des éléments de preuve moyenne à grande)*

Remarques : Un consensus s'est dégagé parmi les membres du Panel pour estimer qu'il y avait équivalence des traitements suivants : 6 mois sous isoniazide, 9 mois sous isoniazide et 3 mois sous rifapentine plus isoniazide. En revanche, comme il n'y avait pas de consensus quant à la question de savoir si 3 à 4 mois sous isoniazide plus rifampicine ou 3 à 4 mois sous rifampicine seule étaient équivalents comme substituts du traitement de 6 mois par l'isoniazide, il a fallu passer au vote. Soixante pour cent des membres ont considéré que 4 mois sous rifampicine seule étaient l'équivalent de 6 mois sous isoniazide, et 53 % ont estimé que 3 à 4 mois sous isoniazide plus rifampicine étaient l'équivalent de 6 mois sous isoniazide. Les traitements à base de rifampicine ou de rifapentine doivent être prescrits avec prudence aux personnes vivant avec le VIH qui sont sous antirétroviraux en raison des risques d'interactions entre ces médicaments. Voir l'annexe 3 pour les doses recommandées.

2.3.1 Récapitulatif des éléments de preuve

On a procédé à une analyse systématique afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement de l'ITL (11). Cinquante-trois études ont été prises en compte ; il s'agissait dans tous les cas d'essais randomisés contrôlés, et au moins un des deux critères précisés d'avance (prévention d'une tuberculose active, hépatotoxicité de degré III ou plus) a été enregistré. L'analyse systématique a fourni des données relatives à 15 traitements, mais il y avait relativement peu de comparaisons directes, dont certaines avec des données sommaires, notamment dans le cas des thérapeutiques modernes. Les traitements à base de pyrazinamide n'ont pas été examinés plus avant en raison de leur toxicité. L'estimation des taux d'hépatotoxicité grave et de décès dans le cas des traitements à base de pyrazinamide reposait sur une comparaison avec des témoins historiques traités par l'isoniazide (10). Dans le cas de l'association rifampicine-pyrazinamide, les taux de létalité et d'hospitalisation étaient respectivement égaux à 0,9 (IC à 95 % : 0,4-1,9) et à 2,8 (IC à 95 % : 1,8 4,3) pour 1000 débuts de traitement, contre des taux de létalité de 0,0 à 0,3 décès pour 1000 personnes traitées préventivement par l'isoniazide.

Il n'y avait pas de comparaison directe entre le traitement de 9 mois par l'isoniazide et un placebo ou une absence de traitement. Le Panel a également noté qu'il n'y avait pas non plus d'essais cliniques comparant le traitement de 3 mois avec prise hebdomadaire de rifapentine et d'isoniazide soit à un placebo, soit à une absence de traitement. Cela tient au fait que, lorsque les essais portant sur le traitement de 3 mois avec prise hebdomadaire de rifapentine et d'isoniazide étaient en cours, il n'était plus acceptable, d'un point de vue éthique, de procéder à une comparaison avec un placebo ou une absence de traitement.

Le groupe d'experts s'est livré à une évaluation comparative des éléments de preuve relatifs à l'efficacité et à l'innocuité des différentes options thérapeutiques existantes. Les résultats de ces comparaisons par paire figurent dans le Tableau 2 – le traitement de 6 mois par l'isoniazide a été utilisé comme comparateur de référence pour la comparaison avec les autres thérapies relativement aux taux de tuberculose incidente et d'hépatotoxicité (degré III/IV) (Tableau 3).

Tableau 2 : Thérapeutiques qui présentaient une efficacité significative comparativement à un placebo et compte tenu de leur profil d'hépatotoxicité

Comparateur	Intervention	Apparition d'une tuberculose incidente		Hépatotoxicité	
		OR (IC à 95 %)	Qualité des éléments de preuve	OR (IC à 95 %)	Qualité des éléments de preuve
Placebo	6 mois sous isoniazide	0,61 (0,48-0,77)	Faible	0,99 (0,42-2,32)	Faible
Placebo	12-72 mois sous isoniazide	0,53 (0,41-0,69)	Faible	0,59 (0,23-1,55)	Très faible
Placebo	3-4 mois sous rifampicine	0,48 (0,26-0,87)	Moyenne	-	-
Placebo	3-4 mois sous rifampicine + isoniazide	0,52 (0,33-0,84)	Faible	-	-

OR = odds ratio.

D'une façon générale, ces comparaisons n'ont pas permis de mettre en évidence la supériorité d'un traitement par rapport à un autre. Toutefois, sur le plan de l'innocuité, les traitements de 3 à 4 mois par la rifampicine et de 3 mois par la rifapentine et l'isoniazide chaque semaine ont entraîné moins d'événements d'hépatotoxicité que le traitement par l'isoniazide pendant 6 mois dans le premier cas et que le traitement par l'isoniazide pendant 9 mois dans le second.

En l'absence de toute comparaison directe entre l'isoniazide pendant 6 ou 9 mois sur le plan de l'efficacité, le Panel a examiné une nouvelle analyse des essais effectués par le Public Health Service des États Unis (USPHS) au cours des années 1950 et 1960, analyse qui a conclu que c'est le traitement de 9 mois par l'isoniazide qui confère la meilleure protection (12). Compte tenu de cela, le Panel a estimé que le traitement de 9 mois par l'isoniazide peut être considéré comme équivalent au traitement de 6 mois par ce même composé.

Tableau 3 : Comparaison de l'efficacité du traitement de 6 mois par l'isoniazide par rapport à d'autres thérapies pour ce qui est de la tuberculose incidente et de l'hépatotoxicité

Comparateur	Intervention	Apparition d'une tuberculose incidente		Hépatotoxicité	
		OR (IC à 95 %)	Qualité des éléments de preuve	OR (IC à 95 %)	Qualité des éléments de preuve
6 mois sous isoniazide	3-4 mois sous rifampicine	0,78 (0,41-1,46)	Moyenne	0,03 (0,00-0,48)	Faible
6 mois sous isoniazide	3-4 mois sous rifampicine + isoniazide	0,89 (0,65-1,23)	Faible	0,89 (0,52-1,55)	Très faible
6 mois sous isoniazide	3 mois sous rifapentine + isoniazide* chaque semaine	1,09 (0,60-1,99)	Faible	1,00 (0,50-1,99)	Faible
9 mois sous isoniazide	3 mois sous rifapentine + isoniazide chaque semaine	0,44 (0,18-1,07)	Faible	0,16 (0,10-0,27)	Moyenne

* Uniquement chez les personnes vivant avec le VIH ; OR = odds ratio.

2.3.2 Rapport entre les effets bénéfiques et les effets préjudiciables

Le Panel a passé en revue les éléments de preuve relatifs à l'efficacité des différents traitements contre les tuberculoses incidentes comparativement à un placebo et en tenant compte du profil d'hépatotoxicité de chacun d'eux ; il a également comparé les différents traitements à une thérapie de 6 mois par l'isoniazide prise comme traitement de référence. Il a considéré à l'unanimité que les traitements suivants : 6 mois sous isoniazide, 9 mois sous isoniazide et 3 mois sous rifapentine + isoniazide chaque semaine sont équivalents et peuvent être prescrits les uns à la place des autres. Par contre, comme il n'y avait pas de consensus sur le point de savoir si l'isoniazide + rifampicine pendant 3 à 4 mois ou la rifampicine seule pendant 3 à 4 mois étaient équivalents à 6 mois sous isoniazide, il a fallu passer au vote. Soixante pour cent des membres du Panel qui assistaient à la réunion ont estimé qu'un traitement de 3 à 4 mois sous rifampicine seule était une option thérapeutique équivalente à 6 mois sous isoniazide, tandis que 53 % ont été d'avis que c'était le traitement par l'isoniazide plus la rifampicine qui équivalait à 6 mois sous isoniazide. Dans ces conditions, le Panel a estimé pouvoir recommander les options suivantes pour le traitement de l'ITL : 6 mois sous isoniazide ; 9 mois sous isoniazide ; 3 mois sous rifapentine + isoniazide chaque semaine ; ou 3 à 4 mois sous rifampicine seule ou encore 3 à 4 mois sous isoniazide + rifampicine. Il a également observé que le risque d'hépatotoxicité était très faible chez l'enfant comparativement à l'adulte (13).

2.3.3 Valeurs et préférences des clients et des prestataires de soins

Le Panel a admis que, du point de vue de la personne qui reçoit le traitement, du clinicien qui donne ce traitement et des responsables de programme, une thérapie courte est préférable à un traitement au long cours et il en a donc conclu que, de ce point de vue, le traitement de 3 mois avec prise hebdomadaire de rifapentine et d'isoniazide avait l'avantage sur les autres options thérapeutiques. De même, pour des raisons tenant aux ressources nécessaires ainsi qu'à la faisabilité et à l'acceptabilité du traitement par les patients, il a estimé que, dans le cas du traitement par l'isoniazide, il valait mieux opter pour une durée de 6 mois plutôt que de 9 mois. Il a également constaté que les études faisaient état d'une bonne acceptabilité des traitements à base de rifampicine et de rifapentine par les personnes traitées, et en a conclu que les traitements à base de rifampicine (isoniazide + rifampicine pendant 3 à 4 mois ou rifampicine seule pendant 4 mois) ou d'isoniazide (pendant 6 ou 9 mois) pouvaient être pris en automédication par les patients. Il a aussi fait observer que le traitement de 3 mois par la rifapentine et l'isoniazide en prise hebdomadaire devait être administré sous observation directe, car les éléments de preuve concernant ce traitement ont été obtenus dans ces circonstances. Il a également noté qu'administrer la rifapentine sous surveillance directe rendra le traitement plus difficilement acceptable par les patients. Il est donc vivement recommandé de revoir ce point lorsque d'autres données seront disponibles au sujet de l'automédication. Les traitements à base de rifampicine et de rifapentine doivent être prescrits avec prudence aux personnes vivant avec le VIH qui sont sous antirétroviraux en raison des interactions possibles entre ces médicaments. Le Panel a jugé préoccupant que le coût de la rifapentine soit encore élevé et que ce composé ne soit pas homologué dans de nombreux pays, ce qui en limite la disponibilité avec pour conséquence un manque d'équité dans l'accessibilité de cet antituberculeux.

2.3.4 Considérations relatives aux ressources

Le Panel a noté que les différentes options thérapeutiques se distinguaient également les unes des autres eu égard aux ressources nécessaires, et il en a conclu qu'il appartenait aux responsables des programmes de faire leur choix en fonction de leurs ressources ainsi que du contexte national et local. Il a également noté que la nécessité d'administrer sous surveillance directe le traitement de 3 mois par la rifapentine et l'isoniazide en prise hebdomadaire exigeait davantage de ressources, outre le coût actuel élevé de la rifapentine.

2.4 Traitement préventif destiné aux contacts des cas de tuberculose multirésistante

Les éléments de preuve présentant de sérieuses faiblesses, il est pour l'instant impossible de formuler des recommandations au sujet du traitement préventif de la tuberculose multirésistante en tant que mesure de santé publique. Plutôt que de traiter préventivement les contacts des cas de tuberculose multirésistante, il vaut mieux les soumettre à une surveillance clinique rigoureuse et les suivre de près.

2.4.1 Récapitulatif des éléments de preuve

On a procédé à une analyse systématique afin de déterminer dans quelle mesure les antituberculeux étaient capables de prévenir une tuberculose active chez les contacts de patients souffrant d'une tuberculose multirésistante. Quatre études ont été prises en compte dans cette analyse ; il s'agissait dans tous les cas d'études de cohortes dont l'une (14) était une étude prospective portant uniquement sur des enfants de moins de 5 ans et les autres des études rétrospectives portant à la fois sur des adultes et des enfants (15-17). Les traitements médicamenteux utilisés variaient largement d'une étude à l'autre. Deux études ont été exclues de l'analyse finale ; dans la première, la majorité ou la totalité des contacts de patients atteints de tuberculose multirésistante étaient traités par l'isoniazide à titre préventif (14,16). L'autre ne portait que sur 11 contacts recevant un traitement à base d'au moins un médicament actif et il a été décidé de l'exclure en raison du nombre trop faible de sujets (16). Pour analyser la qualité des éléments de preuve, on ne disposait donc que d'une seule étude comparative chez des contacts juvénile-infantiles portant sur un traitement adapté au type de résistance observé chez le cas indicateur (14). Dans cette unique étude, 2 des 41 enfants recevant le traitement préventif adapté ont contracté une tuberculose (confirmée dans un cas, probable dans l'autre) contre 13 des 64 enfants qui n'avaient pas reçu ce traitement préventif (OR = 0,2 ; IC à 95 % : 0,04-0,94).

2.4.2 Rapport entre les effets bénéfiques et les effets préjudiciables

Le Panel a pris acte du peu d'éléments de preuve disponibles au sujet de l'efficacité et de l'innocuité des antituberculeux utilisés à titre préventif pour éviter une tuberculose active chez les contacts adultes et juvénile-infantiles de patients souffrant d'une tuberculose multirésistante. On sait que les traitements qui peuvent être administrés aux contacts ayant contracté une tuberculose multirésistante ne sont pas satisfaisants sur le plan de l'innocuité et de la tolérabilité, notamment chez l'adulte. En outre, les thérapies utilisées pour traiter les contacts des cas de tuberculose multirésistante, qui comportent souvent un ou deux médicaments, sont insuffisantes pour traiter la maladie active si celle-ci apparaît avec en plus le risque d'acquisition d'une résistance supplémentaire. De nombreux enfants en bonne santé qui ne contracteront pas une tuberculose multirésistante vont donc être soumis à des traitements potentiellement toxiques pour lesquels il n'existe pas de formes galéniques à usage pédiatrique. Par ailleurs, l'adaptation des traitements souffre également du manque de tests fiables pour la détermination de la sensibilité à certains médicaments (par exemple, l'éthionamide le pyrazinamide et l'éthambutol).

2.4.3 Valeurs et préférences des clients et des prestataires de soins

Le Panel a souligné qu'il y avait urgence à organiser des essais randomisés contrôlés dont la puissance statistique soit suffisante pour mettre en évidence les effets bénéfiques et préjudiciables du traitement des contacts de cas de tuberculose multirésistante, tant pour les clients eux-mêmes que pour les prestataires de soins. Un usage plus large du traitement des contacts des cas de tuberculose multirésistante sans preuves solides de son intérêt constituerait un précédent et irait à l'encontre d'essais cliniques essentiels : c'est un point dont le Panel s'est dit préoccupé. En outre, il a fait observer que les souches infectieuses présentes chez le contact pourraient ne pas comporter le même type de résistance que celles du cas indicateur. C'est ce qui peut se produire s'il y a eu infection concomitante par contact avec un autre cas indicateur, s'il y avait des souches de plusieurs types chez le cas indicateur ou si la contagion à partir du cas indicateur a eu lieu avant que la souche présente chez ce dernier n'acquière de résistance. L'absence, pour certains antituberculeux, de formes galéniques à usage pédiatrique a également été considérée comme préoccupante.

2.4.4 Considérations relatives aux ressources

Le Panel a admis que la détermination du profil de sensibilité aux médicaments à utiliser pour le traitement préventif des contacts de cas de tuberculose multirésistante pose des problèmes techniques et logistiques. Par ailleurs, la nécessité d'une étroite surveillance clinique et d'un suivi des contacts ainsi que la prescription des traitements vont entraîner des coûts supplémentaires et peser lourdement sur les services responsables du traitement de la tuberculose multirésistante. La mise en œuvre à grande échelle du traitement préventif risque de priver les services thérapeutiques de précieux médicaments de seconde intention dont l'efficacité est avérée (lévofloxacine, moxifloxacine et éthionamide). La nécessité de soumettre à une pharmacovigilance active les sujets soumis à un traitement préventif contre la tuberculose multirésistante pose aussi un problème de ressources (18).

2.4.5 Conclusions

Le Panel a pris acte du fait que la faiblesse de la qualité des éléments de preuve limite sérieusement la possibilité de formuler des recommandations au sujet de du traitement préventif de la tuberculose multirésistante en tant que mesure de santé publique. Ayant considéré, d'un côté, le manque d'éléments de preuve et, de l'autre, les graves conséquences pour les patients de contracter une tuberculose multirésistante, le Panel a estimé que la prise en charge des contacts de cas de tuberculose multirésistante devait s'appuyer sur une évaluation approfondie du risque individuel qui tienne compte, pour chaque patient, du rapport entre risques et effets bénéfiques. En conséquence, le Panel estime qu'il vaut mieux placer ces contacts sous observation rigoureuse et surveiller minutieusement pendant au moins 2 ans l'apparition d'une tuberculose active plutôt que de leur proposer un traitement préventif. En revanche, le Panel a considéré que, lorsqu'on est raisonnablement en mesure de penser que la personne exposée l'a été à une souche sensible aux médicaments, il convient de lui proposer l'un des traitements habituels de l'ITL, en se conformant aux directives nationales en la matière. Cela étant, il a été d'avis que, conformément aux bonnes pratiques cliniques, le médecin pourrait envisager un traitement adapté à ses patients, fondé sur le profil de sensibilité aux antituberculeux du cas indicateur, en particulier lorsqu'il s'agit de contacts juvéno-infantiles de moins de 5 ans pour qui l'on peut raisonnablement penser que les effets bénéfiques l'emporteront sur les effets préjudiciables, tout en gardant à l'esprit les faiblesses techniques des tests de sensibilité dans le cas de nombreux antituberculeux de seconde intention. Lorsqu'un traitement préventif est envisagé individuellement pour des contacts de cas de tuberculose multirésistante, il faut que le programme s'assure qu'il possède les ressources nécessaires pour effectuer des tests de sensibilité aux médicaments de qualité garantie, qu'il détient tous les médicaments dont il a besoin et qu'il est en mesure de surveiller de près les effets nocifs, les récives et l'acquisition d'une résistance.

3. Problèmes liés à la mise en œuvre

3.1 Surveillance des événements indésirables

Les personnes qui sont traitées pour une ITL ne souffrent pas d'une maladie active, aussi faut-il absolument que le traitement ne comporte que le minimum de risques. Il peut y avoir des réactions indésirables à l'isoniazide (augmentation asymptomatique de la concentration sérique des enzymes hépatiques, neuropathie périphérique et hépatotoxicité), à la rifampicine et à la rifapentine (réactions cutanées, réactions d'hypersensibilité, intolérance digestive et hépatotoxicité). Même si la plupart de ces réactions indésirables sont d'une importance mineure et ne se produisent que rarement, le Panel a estimé qu'il fallait être extrêmement attentif à la prévention de l'hépatotoxicité des antituberculeux.

Une analyse systématique a été effectuée afin de déterminer quel était le meilleur moyen de surveiller et de prendre en charge cette hépatotoxicité ainsi que d'autres réactions indésirables aux médicaments, mais elle n'a relevé aucune étude sur la question. Un examen des directives nationales (19-23) a montré qu'il existait, dans les unes et dans les autres, des recommandations systématiques fondées sur des avis de spécialistes, ce qui a été utile au Panel pour se faire une opinion.

Le Panel a souligné l'importance, dans le cas des patients traités pour une tuberculose latente, d'un suivi clinique systématique et régulier consistant pour eux à se rendre chaque mois chez leur prestataire de soins. Le prescripteur du traitement devra leur expliquer le processus pathologique ainsi que la raison d'être du traitement, en insistant sur la nécessité de le mener jusqu'à son terme. Il faudra également sensibiliser les personnes traitées à la nécessité de prendre contact avec leur prestataire de soins au cas où des symptômes apparaîtraient, par exemple une anorexie, des nausées, des vomissements, une gêne abdominale, une fatigue ou une faiblesse persistantes, des urines foncées, des selles pâles ou une jaunisse. S'il n'est pas possible de joindre le prestataire de soins au moment de l'apparition de ces symptômes, le traitement devra être immédiatement interrompu.

Le Panel a relevé qu'il n'y avait pas suffisamment d'éléments de preuve à l'appui d'examens portant sur l'aspartate-aminotransférase, l'alanine-aminotransférase et la bilirubine sériques afin de disposer de valeurs de référence. Toutefois, il encourage vivement la pratique de ces examens chez les personnes qui présentent les cofacteurs de risque suivants : antécédents de maladie hépatique, consommation régulière d'alcool, maladie hépatique chronique, infection par le VIH, âge supérieur à 35 ans, grossesse ou tout premiers temps du post-partum (c'est-à-dire la période correspondant aux trois premiers mois suivant l'accouchement). Dans le cas des patients chez qui on a constaté des résultats anormaux, ces examens devront être reconduits périodiquement.

3.2 Risque de pharmacorésistance à la suite d'un traitement pour une ITL

Une analyse systématique a été effectuée afin de déterminer si le traitement d'une ITL peut entraîner l'apparition d'une pharmacorésistance importante. Cette analyse a porté sur les thérapies suivantes :

Isoniazide pendant une durée de 6 à 12 mois : on a pris en considération 13 études consistant à comparer un traitement de 6 à 12 mois par l'isoniazide à un placebo ou à l'absence de traitement (7 d'entre elles portaient sur des populations non infectées par le VIH). Aucune différence n'a été relevée quant au risque de résistance parmi les patients présentant une tuberculose incidente (rapport de risque : 1,45 ; IC à 95 % : 0,85-2,47). Il n'y avait guère de signes d'hétérogénéité ($p = 0,923$) et le rapport des risques était comparable chez les populations infectées et non infectées par le VIH. Les éléments de preuve étaient de qualité moyenne.

Isoniazide pendant une durée de 36 mois chez des sujets infectés par le VIH : trois études consistant à comparer des traitements de 6 et de 36 mois par l'isoniazide ont été analysées mais une seule donnait les taux de pharmacorésistance observés ; il n'en ressortait d'ailleurs aucune différence (rapport des risques : 5,96 ; IC à 95 % : 0,24-146) (24). Dans les deux autres études, il était précisé que la proportion de cas de résistance observés était similaire à la proportion attendue dans la population de référence mais sans comparaison directe des taux de résistance entre les patients traités pendant 36 mois et les patients traités pendant 6 mois (25,26). Il en a donc été conclu qu'il n'y avait aucun élément d'appréciation sur le point de savoir si l'administration continue d'isoniazide accroît ou non le risque de résistance à cet antituberculeux.

Traitements à base de rifamycine : 5 études ont été analysées en vue de la comparaison des taux de résistance à la rifamycine entre des patients traités par cet antituberculeux et d'autres dont le traitement ne comportait pas ce composé. Les cas de résistance à la rifamycine étaient très peu nombreux : au total, seulement 6 cas (0,1 %) sur 5790 patients traités pour une ITL avec de la rifamycine et 5 cas (0,09 %) sur les 5537 patients constituant le groupe témoin avec un risque relatif égal à 1,12 (IC à 95 % : 0,41-3,08). Après application d'une décote en raison du risque de biais, du caractère indirect des résultats et de leur imprécision, il ressort de l'analyse que ces éléments de preuve sont d'une très faible qualité.

Le Panel a conclu que les éléments de preuve dont il disposait ne révélaient aucun lien significatif entre la résistance aux antituberculeux et l'utilisation d'isoniazide ou de rifamycine pour traiter une ITL. Il a toutefois noté que la qualité des éléments de preuve était très faible, notamment dans le cas des traitements à base de rifamycine. À la lumière de ces constatations, le Panel a insisté sur l'importance d'exclure une tuberculose active avant tout traitement en recourant à toutes les investigations disponibles dans le cadre des directives nationales en la matière, mais en tenant compte des recommandations qui figurent à la section 2.2. Il a également rappelé avec force qu'il était important d'établir un système national de surveillance de la tuberculose dans les pays qui mettent en œuvre des programmes nationaux de traitement de la tuberculose latente.

3.3 Observance et achèvement du traitement préventif

Observer le traitement dans son intégralité et le mener jusqu'à son terme sont déterminants pour que le patient en tire des effets bénéfiques sur le plan clinique et aussi pour assurer le succès du programme.

On a procédé à une analyse systématique dans le but de voir quelles interventions permettent d'inciter plus efficacement les patients à entreprendre un traitement, à bien l'observer et à le poursuivre jusqu'à son terme. On a répertorié et analysé 20 articles consacrés à la proportion de personnes qui avaient entrepris un traitement de l'ITL et 35 autres qui portaient sur son taux d'achèvement dans huit groupes de population différents. Les taux d'achèvement variaient fortement d'un groupe à risque à l'autre, les estimations globales allant de 22 % (IC à 95 % : 6 % - 43 %) chez des détenus à 82 % (IC à 95 % : 66 % - 94 %) chez des sujets vivant avec le VIH. D'une façon générale, les taux d'achèvement du traitement étaient plus faibles chez les détenus et les immigrants que chez les personnes vivant avec le VIH et les contacts, et ils étaient inversement proportionnels à la durée du traitement.

On a pris en compte 33 articles à la recherche des facteurs qui sont déterminants pour commencer un traitement, bien l'observer et le mener à son terme. L'analyse a fait ressortir 10 facteurs défavorables à l'achèvement du traitement : i) des réactions indésirables aux médicaments ; ii) un traitement de longue durée ; iii) le fait d'être immigrant ; iv) l'éloignement du centre de traitement ; v) des antécédents d'incarcération ; vi) la non-perception du risque ; vii) la stigmatisation ; viii) la consommation d'alcool et de drogues ; ix) le chômage ; et x) le délai entre le diagnostic et le traitement.

Dix-sept articles ont fourni des éléments de preuve relatifs à l'efficacité des interventions visant à inciter à commencer, à observer et à achever le traitement. Deux essais randomisés montraient qu'il y avait une relation significative entre la courte durée d'un traitement et une meilleure observance (OR = 1,5 ; IC à 95 % : 1,0-2,3) (27,28). Un autre essai randomisé a montré que le taux d'achèvement était sensiblement meilleur avec de la rifapentine plus de l'isoniazide chaque semaine pendant 3 mois qu'avec de l'isoniazide seule pendant 9 mois (29). Cette étude comportait toutefois un facteur de confusion, à savoir que le traitement le plus court était également administré sous surveillance directe. Les données relatives au rôle des incitations pécuniaires dans l'amélioration des taux d'achèvement du traitement sont contradictoires : deux essais randomisés ont en effet montré l'effet favorable de différents types d'incitation (argent ou méthadone) sur le taux d'achèvement du traitement chez les consommateurs de drogues illicites (OR = 18,4 ; IC à 95 % : 7,7-43,7) (30,31), mais deux autres essais portant sur des sans-abri (32) et des détenus (33) n'ont pas montré que les incitations pécuniaires amélioraient les taux d'achèvement du traitement. En revanche, on a observé une augmentation sensible des taux d'achèvement du traitement dans les cas suivants : adolescents et adultes qui recevaient un soutien et un coaching de la part de leurs pairs (OR = 1,4 ; IC à 95 % : 1,1-1,9) (34-36) ; sans-abri pris en charge par du personnel infirmier (OR = 3,01 ; IC à 95 % : 2,15-4,20) (37) ; immigrants pris en charge en intégrant la dimension culturelle (OR = 7,8 ; IC à 95 % : 5,7-10,7) (38) ; et interventions éducatives auprès de détenus (OR = 2,2 ; IC à 95 % : 1,04-4,72) (33).

Le Panel a noté que les éléments de preuve dont il disposait étaient hétérogènes et insuffisants et il n'a donc pas pu formuler de recommandations au sujet des interventions qui sont les plus efficaces pour améliorer l'observance et l'achèvement du traitement. Il a toutefois souligné qu'il était important que ces

interventions répondent aux besoins particuliers des groupes à risque. Il faudrait que les programmes nationaux mettent au point des interventions flexibles qui puissent être adaptées au contexte local et aux besoins de la population pour qu'il y ait une proportion acceptable de personnes qui commencent, observent correctement et achèvent leur traitement.

3.4 Considérations d'ordre éthique

Outre les aspects éthiques généraux qui sont à prendre en considération dans les programmes de lutte contre la tuberculose (39), le dépistage et le traitement de l'ITL posent toute une série de problèmes d'ordre éthique. En premier lieu, la tuberculose latente est par définition un état asymptomatique et cela modifie la nature des obligations d'ordre éthique qui seraient à respecter dans le cas d'une tuberculose active. Prenons par exemple le cas des immigrants : comme l'ITL ne comporte pas de risque immédiat de transmission, il serait immoral d'imposer des restrictions à l'immigration des personnes porteuses de cette infection (40). En second lieu, il est difficile d'évaluer avec précision le risque, pour un patient donné, de contracter une tuberculose active et cela pose un problème de communication. Ce sont des concepts qui doivent prendre en compte le contexte culturel et social local pour être bien compris lorsqu'on demande aux patients de donner un consentement éclairé au dépistage et au traitement. En troisième lieu, la tuberculose latente touche de manière disproportionnée les individus et les groupes qui sont déjà socialement et médicalement vulnérables, et il faut veiller tout particulièrement à ce que cette grande vulnérabilité des groupes cibles n'entache pas la validité de leur consentement au traitement ou limite l'efficacité des interventions de santé publique.

Il est parfaitement justifié, d'un point de vue moral, de mettre en œuvre des politiques et des actions qui permettent de réduire l'impact de la tuberculose latente, notamment chez les groupes vulnérables. Une fois ces politiques mises en œuvre, il faut également les évaluer dans une perspective éthique à la fois pour voir si elles ont des conséquences inattendues et pour s'assurer que les éléments de preuve sur lesquelles elles reposent sont toujours valables et d'actualité (41).

3.5 Rapport coût/efficacité

Une analyse bibliographique systématique a été effectuée en vue de procéder à un récapitulatif et à un examen critique des éléments de preuve concernant le rapport coût/bénéfices et coût/efficacité du dépistage et du traitement de l'ITL. À cet effet, on a sélectionné un certain nombre d'études relatives aux coûts et aux résultats, dans tout type de contexte et de population, des différentes stratégies de dépistage et des différents traitements de l'ITL comparativement à l'absence d'intervention. Les résultats de ces études qui ont été pris en considération concernaient l'augmentation de coût par année supplémentaire gagnée pondérée selon la qualité de vie et l'augmentation du coût par cas de tuberculose évité. Trente-neuf articles ont été pris en considération et la majorité (82 %) étaient des analyses effectuées dans des pays appartenant à la tranche supérieure du revenu intermédiaire où l'incidence de la tuberculose était inférieure à 100 pour 100 000 habitants.

Les éléments du coût (après correction pour tenir compte des taux de change en US \$ et de l'inflation pour l'année 2012) étaient très variables d'une étude à l'autre. Par exemple, le coût du dépistage de l'ITL au moyen du test IDR allait de US \$10,9 dans une étude effectuée en Italie à US \$31,5 en moyenne dans des études réalisées au Royaume-Uni. De même, le dépistage de l'ITL par un test IFN-gamma allait de US \$22,5 dans une étude mexicaine à US \$97,1 en moyenne dans des études menées au Royaume-Uni. D'importantes variations ont également été observées au niveau du coût du dépistage pour les candidats au traitement d'une tuberculose latente et au niveau du coût global. Par exemple, le coût de la surveillance des effets secondaires (y compris les tests d'exploration de la fonction hépatique et la surveillance clinique) allait de US \$8,3 à US \$687,3. Le coût moyen du traitement de l'ITL (y compris le coût des médicaments et de la surveillance) allait de US \$381,9 en Italie à US \$1129,9 au Royaume-Uni.

Les études montrent que le dépistage et le traitement des immigrants en provenance de pays où l'incidence de la tuberculose est élevée (plus de 120 à 150 pour 100 000 habitants) et qui se rendent dans des pays où cette incidence est faible peuvent permettre au système de santé de faire des économies ou améliorer le rapport coût/efficacité. Des résultats analogues ont été obtenus dans le cas des personnes vivant avec le VIH et des contacts de cas de tuberculose active.

En conclusion, les éléments de preuve dont on dispose donnent à penser que le dépistage et le traitement de l'ITL peuvent être considérés comme des interventions d'un bon rapport coût/efficacité

dans le cas des groupes de populations caractérisés par une forte prévalence de l'ITL et/ou un risque élevé de progression vers une tuberculose active, par exemple les immigrants en provenance de pays où l'incidence de cette maladie est forte, les contacts des cas de tuberculose active et les personnes qui vivent avec le VIH. Cela étant, comme les intrants économiques, les paramètres épidémiologiques et l'histoire naturelle de la tuberculose, de même que les hypothèses relatives à l'efficacité du traitement préventif varient très sensiblement d'une étude à l'autre, l'extrapolation d'un contexte à l'autre des estimations portant sur le rapport coût/efficacité reste problématique.

3.6 Gestion, suivi et évaluation du programme

La mise en œuvre d'un traitement de l'ITL en tant que mesure de santé publique implique l'enregistrement des sujets traités au moyen d'un système fonctionnel de suivi systématique et d'évaluation qui soit aligné sur les systèmes nationaux de suivi et de surveillance des patients. Il faut mettre au point des outils pour l'enregistrement et la notification et établir des indicateurs normalisés qui permettront d'informer régulièrement ceux qui doivent prendre des décisions touchant à la mise en œuvre des programmes. Dans certains cas, on pourra être amené à modifier le cadre juridique et réglementaire en tenant compte des conditions locales et nationales.

Parmi les considérations de santé publique qui sont d'une importance cruciale pour le suivi et l'évaluation, on peut citer les suivantes : le fait de commencer un traitement et de le poursuivre jusqu'au bout, la surveillance active des événements indésirables et la progression vers une tuberculose active pendant le traitement de la tuberculose latente et une fois celui-ci achevé. De plus, le suivi du programme est nécessaire pour que l'on puisse en évaluer la qualité, l'efficacité et l'impact. On a également besoin d'indicateurs nationaux normalisés et de mécanismes de saisie des données.

Le Panel a également fait observer que les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose devraient créer un environnement favorable en matière de politiques et d'action programmatique, notamment en élaborant des politiques nationales et locales et en définissant des modes opératoires normalisés de manière à faciliter l'application des présentes directives. Cela pourrait porter sur les points suivants : incitation à la mise en place d'une couverture sanitaire universelle, priorisation des différents groupes à risque en fonction de l'épidémiologie de la tuberculose, problèmes liés à l'infrastructure sanitaire et à la gestion des programmes. Il faudra aussi que les moyens nécessaires soient mis à disposition à cet effet, y compris pour le développement des ressources humaines et des prestations de services.

4. Les lacunes de la recherche

L'analyse des éléments de preuve nécessaires à la formulation des recommandations a révélé un certain nombre de lacunes dans les recherches menées en amont dans le but de mieux comprendre, diagnostiquer et traiter l'ITL. Il faudrait notamment mettre au point des tests de diagnostic plus performants et qui aient une meilleure valeur prédictive en ce qui concerne le risque de réactivation de la tuberculose ; il y a en outre urgence à disposer de médicaments capables de guérir l'ITL ou qui puissent être administrés sur une courte durée avec moins d'effets indésirables. Les recherches doivent aussi être intensifiées afin de trouver de bons marqueurs biologiques ainsi que des médicaments qui agissent sélectivement sur les cellules de *M. tuberculosis* qui ne se divisent pas. Outre ces lacunes qui concernent la recherche fondamentale, il y en a d'autres qu'il faudrait combler prioritairement en vue de la révision des présentes directives et qui sont indiquées ci-après. Il est impératif que les donateurs et la communauté des chercheurs scientifiques s'efforcent de combler ces lacunes pour que les directives puissent être mises à jour le moment venu et que la mise en œuvre des programmes se fasse dans les meilleures conditions possibles.

4.1 Le risque de progression vers une tuberculose active et son impact différentiel selon des groupes de population exposés au risque

Il est capital d'évaluer le risque de progression d'une ITL vers une tuberculose active chez un certain nombre de groupes à risque afin de déterminer quels peuvent être les effets bénéfiques du traitement de l'ITL et de mettre au point des interventions de santé publique appropriées. Outre la détermination directe de l'incidence au moyen d'études de cohorte (par exemple en comparant des cohortes caractérisées par une IDR positive et appartenant respectivement à un groupe exposé au risque et à la population générale), il y a d'autres méthodes qui mériteraient d'être étudiées (comme par exemple le recours à la détermination du génotype pour évaluer le risque de réactivation dans le cadre d'études comparatives). Il est essentiel d'obtenir des éléments de preuve au sujet des effets bénéfiques et préjudiciables du traitement systématique dans tous les groupes à risque et, en particulier, dans les groupes suivants : diabétiques, personnes qui font un usage nocif de l'alcool, fumeurs, personnes en insuffisance pondérale, personnes exposées à la silice, patients traités par des stéroïdes, patients qui présentent des pathologies rhumatismales, populations autochtones et malades souffrant d'un cancer.

Il faut aussi obtenir des éléments de preuve au sujet des différences qui peuvent exister dans les effets préjudiciables du dépistage et du traitement de l'ITL selon le groupe à risque auquel on a affaire, au sujet des différences d'acceptabilité du dépistage et du traitement et sur leurs effets indésirables potentiels au niveau social (stigmatisation, par exemple).

4.2 Définir le meilleur algorithme pour le dépistage et le traitement de l'ITL

Il importe de procéder à des études opérationnelles et à des études cliniques pour identifier, avant de commencer le traitement d'une ITL, les cas de tuberculose active qui n'ont pas été diagnostiqués. Il conviendrait aussi de déterminer si l'algorithme de diagnostic proposé dans les présentes directives est suffisamment performant, et des études conçues avec soin dans ce but constituent une priorité. Il conviendrait aussi de mettre au point des algorithmes de diagnostic adaptés aux besoins des groupes à risque et d'en évaluer la performance et la facilité d'utilisation.

4.3 Options thérapeutiques pour l'ITL et surveillance des événements indésirables

La mise au point de traitements de moins longue durée et mieux tolérés que ceux qui sont recommandés dans les présentes directives constitue une priorité pour la recherche. Il faut absolument entreprendre des études pour évaluer l'efficacité ainsi que le risque de toxicité et d'événements indésirables dans certains groupes à risque (par exemple les personnes qui consomment de la drogue ou qui souffrent de troubles dus à l'abus d'alcool). Un autre domaine où des lacunes subsistent et sur lequel il faut se pencher en priorité concerne les interactions entre les traitements à base de rifamycine et les antirétroviraux (y compris les médicaments de deuxième et de troisième intention) chez les sujets qui vivent avec le VIH.

Des études prospectives randomisées sont nécessaires pour déterminer si une surveillance systématique des enzymes hépatiques pourrait permettre une meilleure prévention des effets indésirables graves sur le plan clinique que la simple éducation et la surveillance clinique des patients. Il est capital que les éléments de preuve obtenus soient ventilés en fonction des différents groupes de population exposés au risque. Ces données seraient très utiles pour la connaissance du rapport coût/efficacité, car une surveillance systématique basée sur des examens de laboratoire pourrait se révéler coûteuse et irréalisable.

4.4 Risque de pharmacorésistance après un traitement contre l'ITL

Des systèmes de surveillance et des études cliniques intraprogrammatiques sont nécessaires pour veiller au risque de pharmacorésistance consécutif au traitement de l'ITL. Il faut s'intéresser tout particulièrement aux traitements à base de rifamycine en raison de la rareté des données. De même, nous avons besoin d'études sur l'efficacité des options thérapeutiques actuellement recommandées dans les zones où la pharmacorésistance est très répandue.

4.5 Observance et achèvement du traitement

Des études conçues avec soin, et notamment des essais cliniques randomisés, sont nécessaires pour que l'on puisse disposer d'éléments de preuve permettant de juger si des interventions adaptées au contexte sont efficaces pour inciter les patients à mieux observer le traitement et à le mener jusqu'à son terme. Ces études doivent être adaptées aux différents groupes à risque en tenant compte des ressources disponibles et de l'infrastructure du système de santé.

4.6 Études sur le rapport coût/efficacité

Il existe dans la littérature un grand nombre d'études consacrées à l'évaluation du rapport coût/efficacité mais, comme elles sont très hétérogènes, il est impossible de procéder à une estimation générale, ventilée par groupes de population et type d'intervention, de ce rapport dans le cas de la prise en charge de l'ITL. Si l'on veut étendre la stratégie de prise en charge de l'ITL au niveau local ou national, une évaluation directe du rapport coût/efficacité dans des contextes et des populations déterminés est absolument capitale.

4.7 Traitement préventif des contacts de cas de tuberculose multirésistante

Des essais cliniques randomisés d'une puissance statistique suffisante sont nécessaires pour pouvoir définir les effets bénéfiques et préjudiciables d'un traitement des contacts de cas de tuberculose multirésistante. Il faudrait que ces essais portent à la fois sur des populations d'adultes et d'enfants et se concentrent tout particulièrement sur l'évaluation du rapport risques/effets bénéfiques. Il faut déterminer la composition, les doses et la durée des traitements contre l'ITL chez les contacts des cas de tuberculose multirésistante et analyser le rôle que pourraient jouer de nouveaux médicaments dotés d'un bon pouvoir stérilisant. Il faudra notamment étudier les effets indésirables d'un traitement préventif au long cours par des fluoroquinolones. Il faut imaginer de meilleures stratégies pour renforcer la pharmacovigilance.

4.8 Gestion du programme

Des recherches en épidémiologie sont nécessaires pour se faire une idée de la charge que représente l'ITL et guider la mise au point d'interventions adaptées aux contextes local et national. Il convient également d'élaborer et d'évaluer les méthodes et les outils normalisés qui permettront de suivre et de mesurer l'impact, sur la santé publique, de la mise en œuvre des programmes de prise en charge de l'ITL.

Bibliographie

1. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al and TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956–73.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282:677–86.
3. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131–8.
4. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology* 2010;15:603–22.
5. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011.
6. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2012.
7. WHO handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2012.
8. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. Policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011.
9. 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;336:924.
10. McElroy PD, Ijaz K, Lambert LA, Jereb JA, Iademarco MF, Castro KG, et al. National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:1125–33.
11. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection - a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M14-1019. Published online first at www.annals.org on 12 August 2014.
12. Comstock G. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Counterpoint. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847–50.
13. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatric reports* 2011;3:E16.
14. 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;109:765–71.
15. Attamna A, Chemtob D, Attamna S, Fraser A, Rorman E, Paul M, et al. Risk of tuberculosis in close contacts of patients with multidrug resistant tuberculosis: a nationwide cohort. *Thorax* 2009;64:271.
16. Denholm JT, Leslie DE, Jenkin GA, Darby J, Johnson PD, Graham SM, et al. Long-term follow-up of contacts exposed to multidrug-resistant tuberculosis in Victoria, Australia, 1995–2010. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1320–5.
17. Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, Vieira MA, Werneck-Barroso E, Carvalho CE, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:331–5.
18. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient. Geneva: World Health Organization; 2012.
19. Canadian Tuberculosis Standards, 7th edition. Ontario: Public Health Agency of Canada; 2014.
20. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. Atlanta: Centers of Disease Control and Prevention; 2013.
21. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP). Recommendations for Therapy, Chemoprevention and Chemoprophylaxis of Tuberculosis in Adults and Children. *Pneumologie* 2012;66:133–71.
22. Tuberculosis - Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Manchester, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.

23. Tuberkulos Vägledning för sjukvårdspersonal. Stockholm, Sweden: Ministry of Health; 2009. Available at: <http://www.socialstyrelsen.se/smittykydd/sjukdomar/smittsammansjukdomarochsmittamnen/tuberkulos> Accessed on 25 June 2014
24. 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;365:11–20.
25. Swaminathan S, Menon PA, Gopalan N, Perumal V, Santhanakrishnan RK, Ramachandran R, et al. Efficacy of a six-month versus a 36-month regimen for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons in India: a randomized clinical trial. *Plos One* 2012;7:E47400.
26. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:1588–98.
27. Tortajada C, Martinez-Lacasa J, Sanchez F, Jimenez-Fuentes A, De Souza M, García J, et al. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus? *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:276–81.
28. 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;45:715–22.
29. 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. *N Engl J Med* 2011;365:2155–66.
30. Malotte CK, Hollingshead JR, Larro M. Incentives vs outreach workers for latent tuberculosis treatment in drug users. *Am J Prev Med* 2001;20:103–7.
31. Batki SL, Gruber VA, Bradley JM, Bradley M, Delucchi K. A controlled trial of methadone treatment combined with directly observed isoniazid for tuberculosis prevention in injection drug users. *Drug Alcohol Depend* 2000;66:283–93.
32. Tulsy J, Hahn J, Long H, Chambers D, Robertson M, Chesney M, et al. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:83–91.
33. White MC, Tulsy JP, Goldenson J, Portillo CJ, Kawamura M, Menendez E. Randomized controlled trial of interventions to improve follow-up for latent tuberculosis infection after release from jail. *Arch Intern Med* 2002;162:1044–50.
34. Hirsch-Moverman Y, Colson P, Bethel J, Franks J, El-Sadr W. Can a peer-based intervention impact adherence to the treatment of latent tuberculous infection? *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1178–85.
35. Hovell MF, Sipan CL, Blumberg EJ, Hofstetter CR, Slymen D, Friedman L, et al. Increasing Latino adolescents' adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a controlled trial. *Am J Public Health* 2003;93:1871–7.
36. Kominski GF, Varon SF, Morisky DE, Malotte CK, Ebin VJ, Coly A, et al. Costs and cost-effectiveness of adolescent compliance with treatment for latent tuberculosis infection: results from a randomized trial. *J Adolesc Health* 2007;40:61–8.
37. Nyamathi A, Christiani A, Nahid P, Gregerson P, Leake B. A randomized controlled trial of two treatment programs for homeless adults with latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:775–82.
38. Goldberg S, Wallace J, Jackson J, Chaulk C, Nolan C. Cultural case management of latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:76–82.
39. Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control. Geneva: World Health Organization; 2010.
40. Denholm JT, McBryde ES, Brown GV. Ethical evaluation of immigration screening policy for latent tuberculosis infection. *Aust N Z J Public Health* 2012;36:325–8.
41. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health* 2001;91:1776–82.

Annexe 1 :

Pays auxquels s'adressent principalement les directives pour la prise en charge de l'ITL*

Nom du pays	Catégorie de revenu	Estimation de l'incidence de la tuberculose pour 100 000 habitants (2013)	Nom du pays	Catégorie de revenu	Estimation de l'incidence de la tuberculose pour 100 000 habitants (2013)
Albanie	Intermédiaire, tranche supérieure	18	Chypre	Élevé	5,8
Algérie	Intermédiaire, tranche supérieure	81	Colombie	Intermédiaire, tranche supérieure	32
Allemagne	Élevé	5,8	Costa Rica	Intermédiaire, tranche supérieure	11
Andorre	Élevé	7,3	Croatie	Élevé	13
Antigua-et-Barbuda	Élevé	13	Cuba	Intermédiaire, tranche supérieure	9,3
Arabie saoudite	Élevé	14	Curaçao	Intermédiaire, tranche supérieure	1,4
Argentine	Intermédiaire, tranche supérieure	24	Danemark	Élevé	7
Aruba	Élevé	12	Dominique	Intermédiaire, tranche supérieure	4,8
Australie	Élevé	6,2	Émirats arabes unis	Élevé	1,8
Autriche	Élevé	8,4	Équateur	Intermédiaire, tranche supérieure	56
Azerbaïdjan	Intermédiaire, tranche supérieure	85	Espagne	Élevé	13
Bahamas	Élevé	9,8	Estonie	Élevé	22
Bahreïn	Élevé	18	États-Unis	Élevé	3,3
Barbade	Élevé	1,4	Ex-République yougoslave de Macédoine	Intermédiaire, tranche supérieure	17
Bélarus	Intermédiaire, tranche supérieure	70	Fédération de Russie	Élevé	89
Belgique	Élevé	9,1	Fidji	Intermédiaire, tranche supérieure	36
Belize	Intermédiaire, tranche supérieure	37	Finlande	Élevé	5,7
Bermudes	Élevé	0	France	Élevé	8,8
Bosnie-Herzégovine	Intermédiaire, tranche supérieure	46	Grèce	Élevé	5
Brésil	Intermédiaire, tranche supérieure	46	Grenade	Intermédiaire, tranche supérieure	4,1
Brunéi Darussalam	Élevé	58	Guam	Élevé	33
Bulgarie	Intermédiaire, tranche supérieure	29	Hongrie	Intermédiaire, tranche supérieure	18
Canada	Élevé	5	Iles Caïmanes	Élevé	9,8
Chili	Élevé	16	Îles Mariannes du Nord	Élevé	70
Chine	Intermédiaire, tranche supérieure	70	Iles Turques et Caïques	Élevé	6,9
Chine, RAS de Hong Kong	Élevé	76			
Chine, RAS de Macao	Élevé	88			

* Pour des raisons pratiques (notamment pour les analyses systématiques), ces pays ont été qualifiés de pays de catégorie A alors que les autres ont été qualifiés de pays de catégorie B.

Nom du pays	Catégorie de revenu	Estimation de l'incidence de la tuberculose pour 100 000 habitants (2013)	Nom du pays	Catégorie de revenu	Estimation de l'incidence de la tuberculose pour 100 000 habitants (2013)
Îles Vierges américaines	Élevé	7,7	Polynésie française	Élevé	22
Iran (République islamique d')	Intermédiaire, tranche supérieure	21	Porto Rico	Élevé	1,6
Iraq	Intermédiaire, tranche supérieure	45	Portugal	Élevé	26
Irlande	Élevé	8,8	Qatar	Élevé	40
Islande	Élevé	3,6	République de Corée	Élevé	97
Israël	Élevé	5,8	République dominicaine	Intermédiaire, tranche supérieure	60
Italie	Élevé	5,7	République tchèque	Élevé	5,5
Jamaïque	Intermédiaire, tranche supérieure	6,6	Roumanie	Intermédiaire, tranche supérieure	87
Japon	Élevé	18	Royaume-Uni	Élevé	14
Jordanie	Intermédiaire, tranche supérieure	5,8	Sainte-Lucie	Intermédiaire, tranche supérieure	5,7
Koweït	Élevé	24	Saint-Kitts-et-Nevis	Élevé	0
Lettonie	Élevé	50	Saint-Marin	Élevé	1,5
Liban	Intermédiaire, tranche supérieure	16	Saint-Martin	Élevé	5,1
Libye	Intermédiaire, tranche supérieure	40	Saint-Vincent-et-les-Grenadines	Intermédiaire, tranche supérieure	24
Lituanie	Élevé	65	Samoa américaines	Intermédiaire, tranche supérieure	18
Luxembourg	Élevé	8,7	Serbie	Intermédiaire, tranche supérieure	18
Malaisie	Intermédiaire, tranche supérieure	99	Seychelles	Intermédiaire, tranche supérieure	30
Maldives	Intermédiaire, tranche supérieure	40	Singapour	Élevé	47
Malte	Élevé	11	Slovaquie	Élevé	7,7
Maurice	Intermédiaire, tranche supérieure	21	Slovénie	Élevé	7,5
Mexique	Intermédiaire, tranche supérieure	21	Suède	Élevé	7,2
Monaco	Élevé	2,1	Suisse	Élevé	6,6
Monténégro	Intermédiaire, tranche supérieure	21	Suriname	Intermédiaire, tranche supérieure	39
Norvège	Élevé	8,2	Tonga	Intermédiaire, tranche supérieure	13
Nouvelle-Calédonie	Élevé	19	Trinité-et-Tobago	Élevé	21
Nouvelle-Zélande	Élevé	7,3	Tunisie	Intermédiaire, tranche supérieure	32
Oman	Élevé	11	Turkménistan	Intermédiaire, tranche supérieure	72
Palaos	Intermédiaire, tranche supérieure	44	Turquie	Intermédiaire, tranche supérieure	20
Panama	Intermédiaire, tranche supérieure	48	Uruguay	Élevé	30
Pays-Bas	Élevé	6,1	Venezuela (République bolivarienne du)	Intermédiaire, tranche supérieure	33
Pologne	Élevé	22			

Annexe 2 : Liste des analyses systématiques effectuées

Analyse systématique 1 : Quelle est la prévalence de l'ITL parmi les groupes à risque ?

Analyse systématique 2 : Quel est le risque de progression d'une ITL vers une tuberculose active parmi les groupes à risque ?

Analyse systématique 3 : Quelle est l'incidence de la tuberculose active parmi les groupes à risque ?

Analyse systématique 4 : Parmi les groupes exposés au risque d'ITL, quels investigations et paramètres cliniques ont la meilleure valeur prédictive concernant l'absence de tuberculose active ?

Analyse systématique 5 : Parmi les personnes exposées à un risque élevé d'infection tuberculeuse latente (ITL) et qui ne sont pas traitées préventivement contre la tuberculose, quels tests seuls ou en association avec d'autres paramètres pour le diagnostic de l'ITL sont les plus à même, lorsqu'ils sont positifs, d'identifier les individus les plus exposés au risque de progression vers une tuberculose incidente ?

Analyse systématique 6 : Dépouillement systématique de la littérature et méta-analyse à la recherche des meilleures options thérapeutiques pour traiter une infection tuberculeuse latente

Analyse systématique 7 : Quelle est la meilleure manière de procéder pour surveiller et prendre en charge l'hépatotoxicité et d'autres événements indésirables chez les personnes qui sont traitées pour une ITL ?

Analyse systématique 8 : Le traitement de l'ITL conduit-il à l'apparition d'une résistance notable vis-à-vis des médicaments utilisés ?

Analyse systématique 9 : De quelle efficacité les antituberculeux (quel que soit le type de traitement) font-ils preuve dans la prévention de la tuberculose active chez les contacts de cas de tuberculose multirésistante ?

Analyse systématique 10 : Pour chaque traitement recommandé contre l'ITL, quelle est la proportion de patients qui commencent et mènent à bien leur traitement ?

Analyse systématique 11 : Pour chaque traitement recommandé contre l'ITL, quels sont les facteurs qui incitent les patients à commencer, à observer et à mener à bien leur traitement ?

Analyse systématique 12 : Chez les personnes qui satisfont aux conditions pour un traitement contre l'ITL, quelles sont les interventions qui ont fait preuve de la meilleure efficacité à inciter les patients à commencer, à observer et à mener à bien leur traitement ?

Analyse systématique 13 : La durée de la protection conférée par le traitement contre l'ITL peut-elle faire obstacle à la mise en œuvre de la prise en charge de cette infection ?

Analyse systématique 14 : Quel est le rapport coût/efficacité des interventions pour la prise en charge de l'ITL ?

Annex 3:

Posologie recommandée

Schéma thérapeutique	Dose en fonction du poids corporel	Dose maximale
Isoniazide seule en prise quotidienne pendant 6 ou 9 mois	Adulte = 5mg/kg Enfant = 10 mg/kg	300 mg
Rifampicine seule en prise quotidienne pendant 3-4 mois	Adulte = 10 mg/kg Enfant = 10 mg/kg	600 mg
Isoniazide plus rifampicine en prise quotidienne pendant 3-4 mois	Isoniazide Adulte = 5mg/kg Enfant = 10 mg/kg Rifampicine Adulte et enfant = 10 mg/kg	Isoniazide = 300 mg Rifampicine = 600 mg
Rifapentine plus isoniazide en prise hebdomadaire pendant 3 mois (12 doses)	Adulte et enfant Isoniazide: 15 mg/kg Rifapentine (selon le poids corporel) : 10,0–14,0 kg = 300 mg 14,1–25,0 kg = 450 mg 25,1–32,0 kg = 600 mg 32,1–49,9 kg = 750 mg ≥50,0 kg = 900 mg	Isoniazide = 900 mg Rifapentine = 900 mg



**Organisation
mondiale de la Santé**

Pour plus de renseignements, veuillez contacter :

Organisation mondiale de la Santé
20, avenue Appia – CH-1211 Genève 27 Suisse
Programme mondial de lutte contre la tuberculose (GTB)
Courriel : tbdocs@who.int
Site Web : www.who.int/tb

9789242548907

