



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

Actualisation des indications des tests de détection de l'infection tuberculeuse latente par mesure de la production d'interféron gamma (tests IGRA)

**Sujets présumés immunocompétents
à risque accru d'être porteurs d'une
infection tuberculeuse latente**

Adopté par le Collège le 23 octobre 2025

Descriptif de la publication

Titre	Actualisation des indications des tests de détection de l'infection tuberculeuse latente par mesure de la production d'interféron gamma (tests IGRA) Sujets présumés immunocompétents à risque accru d'être porteurs d'une infection tuberculeuse latente
Méthode de travail	Méthode rapide d'évaluation d'acte professionnel, associant une analyse critique de la littérature synthétique (revues systématiques avec ou sans méta-analyse(s)) au recueil du point de vue collectif des parties prenantes concernées (organismes professionnels et organismes publics concernés par l'infection tuberculeuse latente [ITL]).
Objectif(s)	Formuler un avis relatif à l'élargissement des indications remboursées par l'Assurance maladie des tests IGRA via l'inscription de nouvelles indications sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), visant à les mettre en cohérence avec les populations constituées de sujets présumés immunocompétents à risque accru d'être porteurs d'une ITL dont le dépistage est recommandé par le Haut conseil de la santé publique depuis 2019.
Cibles concernées	Pouvoirs publics, professionnels de santé (pneumologues, infectiologues, médecins généralistes, microbiologistes, biologistes médicaux...), organismes publics (centres de lutte antituberculeuse, office français de l'immigration et de l'intégration...), usagers du système de santé pour lesquels le dépistage des ITL est recommandé.
Demandeur	Direction générale de la santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Coordination : Carole GIRAUD, cheffe de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis Jean DAVID) Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante-documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGÈS, cheffe du service documentation et veille
Auteurs	Carole GIRAUD, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Version du 23 octobre 2025
Actualisation	
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – octobre 2025 – ISBN : 978-2-11-179594-5

Sommaire

1. Demande d'évaluation	6
1.1. Saisine	6
1.2. Justification de la demande	6
2. Contexte	7
2.1. Éléments généraux sur la tuberculose	7
2.1.1. Épidémiologie	7
2.1.2. Agent infectieux et mode de contamination	7
2.1.3. Physiopathologie et aspects cliniques	7
2.1.3.1. Tuberculose maladie (TM)	8
2.1.3.2. Infection tuberculeuse latente (ITL)	8
2.1.4. Tests de détection des ITL	8
2.1.4.1. Principe de fonctionnement de ces tests	8
2.1.4.2. Intradermoréaction à la tuberculine (dite « IDR »)	9
2.1.4.3. Tests de mesure de la production d'interféron gamma (dits « tests IGRA »)	10
2.1.4.4. Caractéristiques communes, limites et avantages respectifs de l'IDR et des tests IGRA	12
2.2. Dépistage des infections tuberculeuses latentes (ITL)	14
2.2.1. Objectifs et enjeux de ce dépistage	14
2.2.2. Populations cibles	15
2.2.2.1. Sujets à risque accru d'être porteurs d'une ITL	15
2.2.2.2. Sujets à risque accru de progression d'une ITL vers une tuberculose maladie	15
2.3. Recommandations de bonne pratique sur le choix des tests de détection des ITL	15
2.4. Modalités actuelles de prise en charge financière des tests de détection des ITL	16
3. Périmètre et méthode d'évaluation	17
3.1. Objectif et questions à traiter	17
3.2. Périmètre de l'évaluation (PICO)	17
3.3. Méthode d'évaluation	19
3.3.1. Recherche et sélection documentaires	19
3.3.1.1. Recherche documentaire systématique	19
3.3.1.2. Sélection des publications	19
3.3.1.3. Analyse des faits publiés	20
3.3.2. Recueil du point de vue des parties prenantes	21
3.3.3. Processus de validation	21

4. Analyse critique des publications sélectionnées	22
4.1. Publications sélectionnées	22
4.2. Description et analyse méthodologique de ces publications	22
4.2.1. Jonas <i>et al.</i> (2023)	22
4.2.2. Campbell <i>et al.</i> (2020)	24
4.2.3. Zhou <i>et al.</i> (2020)	25
4.2.4. Auguste <i>et al.</i> (2019)	26
4.2.5. Synthèse	27
4.3. Analyse critique des résultats	28
4.3.1. Performances diagnostiques des tests	28
4.3.2. Capacité prédictive de progression d'une ITL vers une TM	30
4.3.2.1. Campbell <i>et al.</i> , 2020	30
4.3.2.2. Zhou <i>et al.</i> , 2020	33
4.3.2.3. Auguste <i>et al.</i> , 2019	36
4.3.2.4. Synthèse	37
5. Consultation des parties prenantes	38
6. Synthèse générale et conclusions	41
Table des annexes	43
Références bibliographiques	66
Participants	69
Abréviations et acronymes	70

Table des figures

Figure 1. Flow chart de l'évaluation	20
--------------------------------------	----

Table des tableaux

Tableau 1. Modalités d'interprétation des résultats du test T-SPOT.TB	12
Tableau 2. Synthèse du PICO de l'évaluation	18
Tableau 3. Synthèse des résultats portant sur la sensibilité de l>IDR et des tests IGRA	28
Tableau 4. Synthèse des résultats portant sur la spécificité de l>IDR et des tests IGRA	29
Tableau 5. Principaux résultats chez les sujets-contact d'un cas de TM	31

Tableau 6. Principaux résultats chez les sujets migrants ou réfugiés arrivés depuis moins de 5 ans d'un pays à forte incidence de tuberculose	32
Tableau 7. VPP et VPN estimées pour les tests IGRA et l'IDR, toutes études réunies	34
Tableau 8. RR-prédiction et RR-traitement estimés pour les tests IGRA et l'IDR, toutes études réunies	34
Tableau 9. VPP et VPN estimées pour les tests IGRA et l'IDR chez les sujets-contact d'un cas de TM	34
Tableau 10. RR-prédiction et RR-traitement estimés pour les tests IGRA et l'IDR chez les sujets-contact	34
Tableau 11. Estimations des sensibilités et spécificité des tests IGRA et de l'IDR pour prédire la progression vers une TM	36

1. Demande d'évaluation

1.1. Saisine

La Direction générale de la santé (DGS) souhaite que la HAS formule un avis concernant la pertinence d'élargir les indications remboursées par l'Assurance maladie des tests de détection de production d'interféron gamma (dits tests IGRA, pour *interferon gamma release assay*) via l'inscription de nouvelles indications sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) sur laquelle ils sont déjà inscrits depuis 2017 à l'issue de deux précédentes évaluations réalisées par la HAS (1, 2). Ces nouvelles indications concernent le dépistage des infections tuberculeuses latentes (ITL), et leur inscription élargirait le champ des populations pour lesquelles ce dépistage serait remboursé, champ actuellement restreint à quatre situations : les sujets-contact d'un cas index de tuberculose maladie ayant plus de 15 ans, les migrants de moins de 15 ans en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse, les patients infectés par le VIH, et avant l'instauration d'un traitement par un médicament de la classe des anti-TNF alpha ou des anti-JAK¹.

Les nouvelles indications proposées dans la demande sont nombreuses et diverses. Il a donc été décidé par la HAS, au stade de cadrage de cette évaluation (*cf.* note de cadrage (3)) de les traiter en deux volets successifs, avec un premier volet d'évaluation dédié aux sujets *a priori* immunocompétents à risque accru d'être porteurs d'une ITL, auquel correspond ce rapport, et un second volet dédié aux sujets immunodéprimés ou amenés à recevoir un traitement immunosuppresseur, qui fera l'objet d'un rapport d'évaluation ultérieur.

Sur ces bases, les indications de la demande concernées par ce premier volet d'évaluation, sont les suivantes :

- les sujets-contact d'un cas de tuberculose maladie ayant moins de 15 ans ;
- les sujets migrants de 15 à 18 ans en provenance d'une zone à forte incidence de tuberculose et arrivés depuis moins de cinq ans en France ;
- les sujets migrants âgés de 18 à 40 ans issus de pays dont l'incidence de la tuberculose est supérieure à 100/10⁵, et remplissant par ailleurs une autre condition : vie avec des enfants de moins de 18 ans et/ou travaillant dans des collectivités d'enfants et/ou travaillant en milieu de soins ;
- les sujets expatriés (adultes et enfants) revenant en France après un séjour de plus de six mois dans un pays de forte endémicité tuberculeuse et/ou âgés de moins de cinq ans ;
- certains sous-groupes de sujets vivant dans des conditions précaires et/ou de promiscuité (détenus, personnes sans domicile fixe, usagers de drogues illicites).

1.2. Justification de la demande

Cette demande se justifie en premier lieu par le fait que, depuis une actualisation des recommandations portant sur le dépistage des ITL en 2019 par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) (4), les indications des tests IGRA inscrites sur la NABM ne recouvrent plus totalement les populations qu'il est recommandé de dépister en France, alors qu'elles les recouvraient auparavant en étant harmonisées avec les recommandations antérieures du HCSP (2011 et 2013) (5, 6). Cette saisine interroge donc en pratique la HAS sur l'opportunité d'actualiser les indications des tests IGRA inscrites sur la NABM pour les mettre en cohérence avec les populations dont le dépistage est recommandé depuis 2019 par le HCSP.

¹ Anti-TNF alpha : inhibiteur du TNF-alpha ; anti-JAK : inhibiteur de la Janus kinase.

2. Contexte

2.1. Éléments généraux sur la tuberculose

2.1.1. Épidémiologie

La tuberculose est la deuxième cause de mortalité infectieuse dans le monde (environ 1,2 million de décès en 2022²), et on estime qu'environ un quart de la population mondiale est infecté (7). La majorité du poids de l'infection est portée par trois régions du monde à forte endémie (Asie du Sud-Est, Pacifique et Afrique) mais, du fait des déplacements internationaux, la tuberculose est présente partout dans le monde et n'a pu être éliminée d'aucun pays. Ainsi, avec un taux d'incidence annuel estimé à 7,2 cas/10⁵ habitants (données 2022³), la France se situe, selon l'OMS, parmi les pays à faible incidence de la tuberculose, mais les données épidémiologiques montrent que la tuberculose n'est pas encore maîtrisée partout en France, avec des taux de déclaration de la maladie⁴ qui restent plus élevés en Île-de-France, en Guyane et à Mayotte, ainsi que dans certaines populations (chez les migrants arrivés récemment d'un pays à forte incidence de tuberculose notamment) (4, 8).

2.1.2. Agent infectieux et mode de contamination

La tuberculose est une infection mycobactérienne causée, dans la majorité des cas, par un bacille pathogénique du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* et *M. canettii*), également appelé bacille de Koch (BK). Le bacille *M. tuberculosis* est transmis par voie aérienne *via* des particules respiratoires infectieuses contenant le bacille vivant, que les sujets malades ayant une tuberculose respiratoire excrètent dans l'air lorsqu'ils toussent, éternuent ou crachent, pouvant ainsi provoquer la contamination d'autres sujets. Après exposition à une personne contagieuse, 30 % des sujets, en moyenne⁵, s'infectent. Une personne non traitée et atteinte de tuberculose pulmonaire active contamine en moyenne dix à quinze personnes par an (1).

2.1.3. Physiopathologie et aspects cliniques

À l'issue de la contamination d'un sujet par des particules respiratoires infectieuses, trois types d'évolution sont possibles (1, 9). Le sujet infecté peut alors :

- développer d'emblée une tuberculose maladie (TM), forme active de la tuberculose, se manifestant par des signes cliniques et/ou radiologiques de la maladie ;
- guérir de son infection en éradiquant le bacille ;
- ne pas développer de TM, mais conserver le bacille à l'état quiescent dans son organisme. On dit alors que ce sujet est porteur d'une infection tuberculeuse latente, état sans signe ni symptômes, mais pouvant évoluer ultérieurement vers une TM.

² [Profil de tuberculose : mondial](#)

³ [Profil de tuberculose : France](#)

⁴ En France, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964. La surveillance est assurée par Santé publique France.

⁵ Il s'agit d'une valeur moyenne, en sachant que, le taux de contamination varie, en fait, en fonction de la contagiosité du cas index et des conditions d'exposition.

2.1.3.1. Tuberculose maladie (TM)

La TM est la forme active de l'infection tuberculeuse. Le plus souvent (dans 75-80 % des cas), elle affecte les poumons et se manifeste par une toux prolongée (> 2-3 semaines), des expectorations pouvant être accompagnées d'une hémoptysie, de douleurs thoraciques, une perte de poids, une asthénie, des sueurs nocturnes et de la fièvre. Mais le bacille peut également affecter d'autres organes, voire être à l'origine de formes disséminées, sévères voire létales, qui touchent principalement les sujets immunodéprimés et les jeunes enfants.

Le diagnostic de la TM repose sur un ensemble d'éléments :

- une évaluation clinique (*cf.* symptômes ci-dessus) ;
- le contexte épidémiologique (contact avec un cas de tuberculose, séjour dans un pays à forte endémie, ...) ;
- imagerie : radiographie pulmonaire, scanner thoracique ;
- examens microbiologiques : examen direct et mise en culture des expectorations, recherches moléculaires (PCR).

Hormis dans de rares contextes (notamment pour le diagnostic difficile des formes paucibacillaires chez l'enfant), les tests de recherche d'ITL ne doivent pas être utilisés pour poser le diagnostic de TM.

2.1.3.2. Infection tuberculeuse latente (ITL)

Un sujet porteur d'une ITL ne présente ni signes ni symptômes, et n'est pas contagieux, mais son infection peut se réactiver et évoluer en TM contaminante. Ce risque de réactivation au cours de la vie d'une personne porteuse d'une ITL est estimé à moins de 5 %⁶ chez les sujets immunocompétents sans comorbidité, mais accru dans toutes les situations entraînant une diminution de l'immunité cellulaire (maladies immunosuppressives et prise de certains traitements immunosuppresseurs) et chez les jeunes enfants, en particulier ceux de moins de deux ans (2, 5, 10-12). Ces réactivations, lorsqu'elles se produisent, surviennent généralement au cours des deux premières années suivant la primo-infection, avec un risque diminuant fortement au-delà de cinq ans (4).

La présomption d'ITL repose sur un immunodiagnostic positif chez un sujet asymptomatique dans un contexte compatible (notion d'exposition à une personne contaminante). Les tests immunologiques actuellement disponibles sont détaillés ci-dessous.

2.1.4. Tests de détection des ITL

2.1.4.1. Principe de fonctionnement de ces tests

Pour mémoire, la réponse immunitaire contre le bacille de la tuberculose met en jeu une collaboration complexe, qui n'est pas entièrement comprise, entre différents types cellulaires au sein d'un granulome contenant les macrophages infectés. Des signaux antigène-spécifiques et non spécifiques issus des macrophages infectés stimulent l'immunité cellulaire T. Le rôle de la réponse des lymphocytes T CD4+ et CD8+ producteurs d'interféron (IFN) gamma est considéré comme essentiel.

Les tests de détection des ITL sont des tests immunologiques qui reposent sur le principe de faire réagir des lymphocytes T mémoires antérieurement sensibilisés par une rencontre avec des antigènes

⁶ En d'autres termes, 90 à 95 % des personnes (immunocompétentes) infectées par le BK et présentant une réponse positive à un test diagnostique de l'ITL ne développeront jamais de tuberculose active.

tuberculeux, en les mettant à nouveau en présence de certains de ces antigènes. En d'autres termes, ils permettent de mettre en évidence la présence d'une empreinte immunologique laissée par la rencontre antérieure avec des antigènes mycobactériens ou l'infection antérieure par une mycobactérie (13), mais, du fait de leur principe de détection indirecte des ITL (tests de type « *surrogate* »), ces tests ne permettent pas de distinguer :

- les porteurs de bacilles vivants (TM ou ITL) des personnes ayant guéri de leur infection (chez qui le bacille a été éliminé) ;
- les porteurs d'une infection récente, réellement à risque de progression vers une TM, de ceux ayant une infection ancienne (> 5 ans), à très faible risque de progression vers une TM (14).

Leur utilisation est donc associée à un risque important de proposer des traitements préventifs inutiles à des personnes qui n'auraient potentiellement jamais développé de TM sans prendre ces traitements (malades guéris, ITL ancienne).

En pratique, deux types de tests⁷ sont actuellement utilisés (en France), détaillés ci-dessous.

2.1.4.2. Intradermoréaction à la tuberculine (dite « IDR »)

L'intradermoréaction à la tuberculine (simplement appelée « IDR » dans la suite de ce document), ou test de Mantoux, est un test cutané explorant l'hypersensibilité retardée induite *in vivo* par l'injection de tuberculine dans le derme, généralement à la face antérieure de l'avant-bras. La tuberculine est un concentré purifié et standardisé de protéines issues d'un filtrat de culture de *M. tuberculosis* (« *purified protein derivatives* » - PPD), dont la plupart sont partagées avec le vaccin Bacille Calmette-Guérin (BCG)⁸ d'origine bovine et, dans une moindre mesure, avec plusieurs espèces de mycobactéries non tuberculeuses environnementales. Un sujet vacciné par le BCG peut donc présenter une réaction positive à l'IDR en l'absence de toute rencontre avec *M. tuberculosis*.

Si le sujet a déjà été exposé à des antigènes tuberculeux, l'injection de tuberculine provoque l'afflux local de cellules de l'immunité (lymphocytes T mémoires et macrophages), se traduisant par une induration cutanée dont le diamètre est mesuré (en millimètres) 48 à 72 heures après l'injection. La lecture du résultat utilise plusieurs valeurs seuils (5, 10 et 15 mm) et l'interprétation du résultat doit alors tenir compte du contexte de réalisation du test et du type de sujet testé, notamment de son niveau de compétence immunitaire, de son statut vaccinal pour le BCG ou encore de son âge. Les modalités d'interprétation précises de ces tests sont ensuite assez hétérogènes en fonction des pays et des organismes ou sociétés savantes auteurs de recommandations. En France, des recommandations pour l'interprétation des résultats de l'IDR distinguant les sujets de plus de 15 ans et les enfants de moins de 15 ans ont été établies par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) il y a une vingtaine d'années⁹ [cf. Annexe 1] (4, 9, 15, 16). Elles semblent avoir ensuite légèrement évolué en pratique, au moins pour les sujets de moins de 18 ans, pour lesquels les critères de diagnostic d'ITL définis dans le formulaire de notification obligatoire des ITL de l'enfant¹⁰ considèrent une IDR positive comme

⁷ À noter qu'il existe depuis peu un nouveau type de tests appelé « *M. tuberculosis antigen-based skin tests* » (ou TBST), mais que les trois tests de ce type, fabriqués par des laboratoires indien, russe et chinois, ne sont pas actuellement commercialisés en France (Cy-Tb®, Diaskintest® et C-TST®, respectivement).

⁸ En France, la vaccination par le BCG n'est recommandée que dans certaines populations spécifiques, telles que les enfants en contact régulier avec des adultes originaires de pays à forte endémie. Cependant, elle est recommandée pour l'ensemble de la population dans beaucoup de pays, en particulier ceux à forte incidence de tuberculose (<http://www.bcgatlas.org/>).

⁹ Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 15 novembre 2002 ; appliqué via la circulaire DGS/SD5C n° 2004-373 du 11 octobre 2004.

¹⁰ Formulaire électronique CERFA n°13351*03.

correspondant à une induration > 15 mm si le sujet a été vacciné, une induration > 10 mm si le sujet n'a pas été vacciné, ou une augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins 2 ans.

2.1.4.3. Tests de mesure de la production d'interféron gamma (dits « tests IGRA »)

Les tests IGRA (pour « *Interferon Gamma Release Assay* ») sont des tests réalisés sur prélèvement sanguin qui permettent d'identifier *in vitro* la présence de la réponse immune adaptative dirigée contre des antigènes peptidiques (quasi-)spécifiques de *M. tuberculosis* qui sont, à l'heure actuelle, ESAT-6 (*early secreted antigenic target 6*), et CFP-10 (*culture filtrate protein 10*). Ces tests mesurent la libération d'interféron gamma par les lymphocytes T après stimulation par ces antigènes. Ils s'appuient sur le fait que les lymphocytes T, préalablement sensibilisés à des antigènes du bacille tuberculeux, produisent des concentrations élevées d'interféron gamma lorsqu'ils sont réexposés aux mêmes antigènes (9, 17).

Les antigènes peptidiques utilisés sont absents des souches vaccinales du BCG et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses, à l'exception de *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. flavescens*. Ces tests sanguins ne sont donc pas influencés par la vaccination préalable par le BCG (contrairement à l'IDR), ni par les mycobactéries environnementales les plus courantes, incluant les espèces du complexe *M. avium* (14, 18).

Techniques utilisées par ces tests

– Techniques immunoenzymatiques de type ELISA, CLIA et FIA

Pour rappel, les techniques ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), CLIA (*ChemiLuminescent ImmunoAssay*), FIA (*Fluorescent ImmunoAssay*) sont des techniques immunoenzymatiques qui reposent globalement sur le même principe mais se distinguent par le système de détection qu'elles utilisent : détection du signal fourni par une enzyme produisant un substrat coloré et mesuré en utilisant l'absorbance pour l'ELISA, signal fourni par des colorants fluorescents pour la technique FIA (immunofluorescence) et signal fourni par une enzyme qui catalyse une réaction produisant de la lumière pour la technique CLIA (immunochimiluminescence).

Parmi ces techniques d'immunodosage, seule la technique ELISA était disponible jusqu'à récemment. Actuellement, un seul test de ce type est commercialisé sur le marché, le test QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus, laboratoire Qiagen), qui a été précédé par trois autres générations de tests : le QuantiFERON®-TB Gold in-tube (QFT-GIT), le QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) et le QuantiFERON®-TB PDD. Le test QFT-Plus correspond à un test ELISA réalisé sur sang total, qui utilise les antigènes ESAT-6 et CFP-10 dans un format en tubes : un tube contrôle négatif (aucun stimulus), un tube contrôle positif (contenant une substance mitogène), et des tubes TB1 et TB2 dont les parois internes sont recouvertes de substrats antigéniques qui permettent de stimuler les lymphocytes T mémoires, CD4+ et CD8+, respectivement¹¹. La quantité d'interféron gamma produite par les lymphocytes T mis en contact avec les substrats antigéniques est mesurée, après incubation, dans les surnageants. Des modalités d'interprétation du résultat (rendu en UI/mL) ont été proposées par le fabricant (cf. Annexe 2), qui amènent à considérer le test soit positif (infection tuberculeuse probable), soit négatif (infection

¹¹ La principale différence entre le test QFT-Plus et le test QFT-Gold-in-Tube de troisième génération, est l'ajout du tube TB2 et la suppression de la recherche de l'antigène TB7.7 dans le QFT-Plus en comparaison du test QFT-GIT.

tuberculeuse improbable), soit (plus rarement) ininterprétable, en fonction des valeurs des échantillons contrôles¹² (9, 16-21).

Plus récemment (vers 2018 en France), sont apparus sur le marché des tests IGRA adaptés à des automates d'immunoanalyse à haut débit, utilisant des systèmes de détection de type CLIA ou FIA. Ils recherchent les mêmes antigènes peptidiques que le test QFT-Plus, mais permettent de réaliser ces tests de façon totalement automatisés, donc plus rapidement et/ou en plus grand nombre. À date de ce rapport d'évaluation, deux tests de ce type ont été identifiés dans le contexte français¹³ :

- le test LIAISON® QuantiFERON®-TB Gold Plus (laboratoires Qiagen/Diasorin), qui correspond à une version du QFT-Plus adaptée à un automate utilisant un système d'analyse par CLIA ;
- et le test VIDAS® TB-IGRA (laboratoire Biomérieux) adapté à un automate d'immunoanalyse qui réalise des dosages par FIA (15).

– Technique ELISPOT

Une autre technique immunoenzymatique peut être utilisée, de type ELISPOT (*enzyme-linked immunospot*). Cette technique est réalisée sur les cellules mononucléées du sang périphérique (qui comprennent majoritairement des lymphocytes), séparées et comptées afin de standardiser le nombre de cellules mises en présence des stimuli. Le seul test actuellement commercialisé est le test T-SPOT.TB®¹⁴ (laboratoire Oxford Immunotec), qui utilise, comme les tests ci-dessus, des peptides des antigènes ESAT-6 et CFP-10. Les lymphocytes sont mis dans quatre puits différents en présence d'antigène ESAT-6 (puits panel A) d'antigène CFP-10 (puits panel B), d'un mitogène (puits témoin positif) ou d'aucun stimulus (puits témoin négatif). Après incubation, la production d'interféron gamma par chaque cellule T est repérée sous forme d'un spot et les spots présents dans les différents puits sont alors comptés. Le nombre de spots obtenus dans le puits contrôle négatif est déduit de celui de chacun des panels A et B. Le résultat est exprimé en nombre de lymphocytes sensibles (cellules formant des « spots ») pour 250 000 cellules. Un sujet est considéré comme infecté par *M. tuberculosis* si le nombre de spots dans les puits contenant les antigènes du bacille dépasse un seuil établi par rapport aux puits contenant les témoins. Comme pour les autres techniques (ELISA, CLIA, FIA), il existe une zone grise d'incertitude autour de la valeur seuil, requérant de contrôler le résultat en réitérant le test. Le résultat obtenu est finalement soit positif (infection tuberculeuse probable), soit négatif (infection tuberculeuse improbable), soit, plus rarement, invalide en fonction des résultats donnés par les échantillons contrôles (18, 19). Cette technique est beaucoup moins utilisée et proposée par peu de laboratoires de biologie médicale, notamment parce que plus complexe et plus longue à réaliser que les autres techniques (9, 15).

¹² Lors de la phase de relecture de la version provisoire de ce rapport, le CNP de biologie médicale a précisé 1) qu'un seuil de positivité de 0,35 UI/mL a été choisi en tant que meilleur compromis pour que les sensibilité et spécificité du test soient toutes deux suffisamment satisfaisantes, 2) qu'il n'y a pas de zone grise d'interprétation au-dessus de ce seuil, *i.e.* que tout résultat supérieur à ce seuil doit être considéré comme positif, 3) mais qu'en revanche, il existe une zone grise en dessous mais à proximité de ce seuil qui doit amener à accompagner les résultats d'un commentaire d'interprétation afin d'éviter de rendre des résultats faussement négatifs.

¹³ Il s'agit des deux seuls tests IGRA entièrement automatisés identifiés comme étant disponibles en France à la fois par la recherche documentaire et les organismes professionnels ayant répondu à une enquête de pratiques réalisée par la HAS au stade de note de cadrage. Il n'a pas été réalisé d'enquête auprès des fabricants de DM-DIV.

¹⁴ Dans la suite du document, les tests seront nommés plus simplement sans symbole de marque déposé (R entouré).

Tableau 1. Modalités d'interprétation des résultats du test T-SPOT.TB

d'après la *Belgian Lung and Tuberculosis Association*, 2019 et la Haute Autorité de Santé, 2015 (9, 16)

Résultats = (nombre de spots dans les panels A et B) - (nombre de spots dans le puits témoin négatif)	Interprétation
0 à 4 spots	Négatif
≥ 8 spots	Positif
5 à 7 spots	Zone grise (à contrôler)
Témoins ininterprétables (positif trop faible ou négatif trop élevé)	Ininterprétable (test à réitérer)

2.1.4.4. Caractéristiques communes, limites et avantages respectifs de l'IDR et des tests IGRA

Les caractéristiques communes, et principaux avantages et inconvénients respectifs de l'IDR et des tests IGRA sont résumés ci-dessous (9, 19, 22).

Caractéristiques communes des tests IGRA et de l'IDR

- Un test immunologique négatif, que ce soit une IDR ou un test IGRA, ne peut exclure ni une ITL ni une tuberculose maladie.
- Aucun de ces tests (réalisé isolément¹⁵) ne permet de différencier une infection ancienne d'une infection récente.
- Aucun de ces tests, lorsqu'il est positif, ne peut donner d'indication quant au risque d'évoluer vers une tuberculose maladie.
- Ces tests sont dépendants du statut immunitaire du sujet.
- Les performances diagnostiques de ces tests sont déterminées de façon indirecte et donc connues de façon peu précise (cf. plus bas).

Avantages/inconvénients relatifs des tests IGRA par rapport à l'IDR

- **Avantages**
 - Tests plus spécifiques permettant de faire la différence entre une infection par *M. tuberculosis* et une vaccination par le BCG ou une infection par *M. avium*.
 - Pas de deuxième consultation nécessaire pour connaître les résultats du test¹⁶.
 - Réalisation standardisée, objectivité de la lecture et de l'interprétation.
 - Absence d'effet *booster* si les tests IGRA doivent être répétés.
 - Présence d'un contrôle positif évaluant la réponse cellulaire T globale qui permet de discriminer les réponses faussement négatives liées à une anergie ou une immunodépression déclarée.
- **Inconvénients**
 - Tests de réalisation technique plus difficile que l'IDR : les deux tests nécessitent un laboratoire équipé avec un matériel défini et du personnel formé. De plus, du fait d'une

¹⁵ Si on dispose d'un test antérieur négatif, il est possible d'en déduire (plus ou moins précisément) quand a eu la contamination.

¹⁶ On notera néanmoins qu'un sujet qui ne se présente pas à une deuxième consultation est un sujet perdu de vue au regard de la prise en charge des ITL, même si cette seconde consultation n'était pas nécessaire pour connaître ses résultats.

réalisation sur des échantillons de sang frais, les étapes pré-analytiques et délais de transport sont critiques (conditions précisées par les fabricants dans les notices d'utilisation des dispositifs).

- Risque théorique de résultats faussement positifs, les gènes codant pour ESAT-6 et CFP-10 existant dans le génome de *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum* (peut concerner les personnes possédant un aquarium, les vétérinaires ou les cultivateurs de fleurs).
- Risque théorique de fausses « conversions » ou « réversions », liées à des intensités de production fluctuantes d'interféron gamma non associées à une infection par *M. tuberculosis*.

Avantages/inconvénients relatifs de l'IDR par rapport aux tests IGRA

– Avantages

- La disponibilité décentralisée et l'absence de besoin de conservation et d'acheminement d'un prélèvement sanguin.
- La réaction immunitaire engendrée *in vivo* et pas en milieu artificiel, avec l'obtention du résultat de la totalité de la réaction immunitaire, plutôt que du niveau de sécrétion d'une seule cytokine (interféron gamma) (d'ailleurs principale cytokine défensive, ce qui laisse augurer plutôt des défenses que de la vulnérabilité du sujet testé).
- Son moindre coût.

– Inconvénients

- Manque de standardisation de réalisation, de lecture et d'interprétation ; l'IDR doit être réalisée par une personne entraînée.
- Difficultés possibles lors de la réalisation du test : injection trop profonde, erreur de dose injectée.
- Difficulté de lecture, subjectivité du résultat.
- Nécessité de deux visites pour une lecture à 48-72 h induisant de nombreux perdus de vue.
- Manque de spécificité (fausse positivité en cas d'infection à mycobactéries non tuberculeuses, en particulier du complexe *M. avium*, et de vaccination antérieure par le BCG).
- Manque de sensibilité avec des résultats faussement négatifs dans de nombreuses situations : immunodépression (infection VIH, traitements immunosuppresseurs, âges extrêmes de la vie), tuberculose évoluée, maladies virales (rubéole, mononucléose...), infections bactériennes sévères, vaccination récente avec un vaccin vivant (fièvre jaune, poliomyélite...), corticothérapie, sarcoïdose, malnutrition, néoplasies, insuffisance rénale chronique.
- Absence de possibilité d'éliminer un faux-négatif lié à une immunodépression.
- Possibilité d'une augmentation du diamètre d'induration liée à la répétition des IDR chez des sujets (soignants le plus souvent) vaccinés par le BCG.
- Effet *booster* ou effet de réactivation immunologique (possibilité d'observer un virage de l'IDR lorsqu'un second test est réalisé quelques jours/semaines après un premier test négatif chez une personne infectée ou vaccinée il y a longtemps, pouvant être interprété à tort comme une infection récente).

2.2. Dépistage des infections tuberculeuses latentes (ITL)

2.2.1. Objectifs et enjeux de ce dépistage

Le dépistage des ITL permet de proposer aux sujets infectés un traitement antituberculeux préventif qui réduit fortement le risque de progression d'une ITL non contagieuse vers une TM contaminante (réduction du risque de 60 à 90 % environ), et donc, outre un bénéfice clinique pour le sujet (en particulier s'il existe un risque de tuberculose sévère), diminue le risque de contamination d'autres personnes. Le traitement des ITL s'inscrit donc au sein de la stratégie d'amont (éviter de nouveaux cas de tuberculose), comme la vaccination par le BCG. Prévenir cette contamination est un enjeu essentiel pour maintenir la faible incidence de la tuberculose en France, et idéalement la diminuer encore.

Concrètement, le traitement préventif de première intention en France associe deux antituberculeux, l'isoniazide et la rifampicine, à prendre pendant trois mois ; cette association présente une toxicité hépatique et un risque de neuropathie périphérique. Les alternatives à ce traitement¹⁷ sont la prise d'isoniazide pendant six mois, ou de rifampicine pendant quatre mois (4, 23). Ces traitements sont donc certes efficaces, mais assez lourds et contraignants, avec un risque élevé de faible adhérence, majoré par le fait que les patients porteurs d'une ITL sont asymptomatiques, favorable à la propagation de bacilles antibiorésistants (23-25). Or, comme évoqué précédemment, les tests diagnostiques ne permettent pas d'identifier les porteurs de bacilles vivants, donc *a fortiori* ceux qui ont réellement un potentiel d'évolution vers une TB maladie, ni globalement de prédire si l'ITL diagnostiquée évoluera un jour. Il existe donc un risque important de traiter préventivement, avec des traitements relativement lourds, des patients guéris ou porteurs d'une ITL ancienne qui ne développeraient pas de TM en l'absence de traitement préventif.

Restreindre le dépistage à des personnes pour lesquelles le rapport bénéfices/risques de se voir proposer un traitement préventif est positif apparaît donc nécessaire. Dans ce sens, il est communément admis de cibler deux types de personnes, à savoir :

- celles qui présentent un risque accru (au regard de la population générale) d'avoir été exposées au bacille tuberculeux et donc d'être porteuses d'une ITL. En effet, comme évoqué plus haut, la prévalence de l'infection tuberculeuse en France est faible en population générale. Or, lorsque la prévalence de l'infection tuberculeuse est ≤ 1 %, même en considérant une spécificité de test de détection approchant les 99 %, la majorité des résultats positifs seront des faux-positifs. Cibler les populations au sein desquelles la prévalence de l'infection est plus élevée qu'en population générale diminue donc le risque de résultats faussement positifs induisant des traitements inutiles ;
- et celles qui ont un risque accru de progression de l'infection tuberculeuse latente vers une tuberculose maladie potentiellement sévère (1, 12, 26, 27).

¹⁷ Ces alternatives sont utilisées principalement en cas d'intolérance à la rifampicine (interactions), de résistance ou d'intolérance à l'isoniazide, ou de pénurie touchant un de ces antibiotiques.

2.2.2. Populations cibles

2.2.2.1. Sujets à risque accru d'être porteurs d'une ITL

Les sujets considérés comme ayant un risque accru d'être porteurs d'une ITL sont bien identifiés dans les recommandations de bonne pratique portant sur le dépistage des ITL (*cf.* Annexe 3) comme étant principalement :

- les personnes ayant été en contact étroit avec un cas de TM (communément appelées « sujets-contact ») ;
- les sujets migrants originaires de zones où l'incidence de la tuberculose est élevée, et personnes effectuant des séjours fréquents et/ou prolongés dans ces zones géographiques ;
- les personnes vivant en conditions précaires et/ou de promiscuité : détenus, personnes sans domicile fixe, sujets vivant dans un foyer d'hébergement collectif, usagers de drogues...

On soulignera que, pour les sujets migrants originaires de zones où l'incidence de la tuberculose est élevée, la survenue d'une TM est le plus souvent liée à la réactivation de l'infection acquise dans leur pays d'origine, et très peu à une nouvelle éventuelle infection contractée dans le pays d'accueil. Pour cette raison, il est fréquent que les recommandations ciblent plus précisément les sujets arrivés dans le pays d'accueil depuis moins de deux à cinq ans (qui ne sont plus fortement à risque de développer une TM), et les enfants et/ou jeunes adultes (dont la contamination a plus de risque d'être récente que celle des personnes plus âgées) (9).

2.2.2.2. Sujets à risque accru de progression d'une ITL vers une tuberculose maladie

Le rapport bénéfices/risques du dépistage des ITL augmente également dans les situations associées à un risque accru de progression de l'infection tuberculeuse latente vers la tuberculose maladie, qui de plus dans ces situations est potentiellement plus sévère, telles que :

- l'atteinte de l'intégrité du système immunitaire cellulaire ;
- les pathologies délétères pour le système immunitaire : l'infection par le VIH, la silicose, le diabète, l'insuffisance rénale chronique sévère (hémodialyse), les hémopathies malignes (leucémies et lymphomes), etc. ;
- les traitements tels que les médicaments immunosuppresseurs, les anti-TNF alpha, la corticothérapie au long cours, etc. ;
- l'âge : enfants de moins de cinq ans et personnes âgées de plus de 75 ans ;
- un temps court écoulé depuis que l'infection a été contractée : infection contractée dans les deux précédentes années (9, 16, 27, 28).

2.3. Recommandations de bonne pratique sur le choix des tests de détection des ITL

Comme le montre le tableau en Annexe 3, il existe un large consensus dans les recommandations de bonne pratique françaises, européennes, de l'OMS, et de divers pays étrangers où l'incidence de la tuberculose est faible concernant le choix du test de dépistage d'ITL dans les populations constituées par des sujets présumés immunocompétents à un risque accru d'être porteurs d'ITL. Plus précisément, un consensus existe quant au fait :

- qu'il n'y a, de manière générale, pas lieu de préconiser préférentiellement l'utilisation de l'IDR ou des tests IGRA dans ces populations sur la base de leurs capacités prédictives de progression d'une ITL respectives, car celles-ci semblent globalement équivalentes ;
- que le choix entre l'IDR et les tests IGRA devrait donc être fait en prenant en considération leurs avantages et inconvénients respectifs en fonction du type de sujets et/ou du contexte de dépistage, avec une préférence à attribuer aux tests IGRA chez les sujets vaccinés pour le BCG.

2.4. Modalités actuelles de prise en charge financière des tests de détection des ITL

A l'heure actuelle, l'IDR est prise en charge par l'Assurance maladie, quelle que soit l'indication d'utilisation, *via* le remboursement de la solution injectable tuberculinique utilisée, actuellement le Tubertest® (laboratoire Sanofi). À noter que cette spécialité ne devrait plus être commercialisée en France à compter de fin 2025, mais qu'une autre spécialité de tuberculine (Tuberculine PPD RT 23®, laboratoire AJ Vaccines) venant d'obtenir l'AMM en France devrait être disponible (et remboursée) d'ici-là pour pouvoir s'y substituer sans phase d'indisponibilité d'une spécialité de tuberculine.

Les tests IGRA font l'objet de deux principaux types de financement par la collectivité, qui reposent dans les faits tous deux (tout ou partie) sur des fonds de l'Assurance maladie :

– Prise en charge en tant qu'acte inscrit sur la NABM

Les tests IGRA sont inscrits depuis 2017 sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM ; codes 4103 et 4104), sur la base de deux précédents rapports d'évaluation et avis émis par la HAS en 2006 puis 2015 (1, 2). Ils sont remboursés à ce titre par l'Assurance maladie pour le dépistage des ITL dans quatre indications (*cf.* partie « Saisine » et pour rappel : les sujets-contact d'un cas index de tuberculose maladie ayant plus de 15 ans, les migrants de moins de 15 ans en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse, les patients infectés par le VIH, et avant l'instauration d'un traitement par un anti-TNF alpha ou un anti-JAK). En dehors de ces indications, ils sont pris en charge s'ils sont réalisés dans le cadre d'une hospitalisation au sein d'un établissement de santé public, mais ne le sont pas s'ils sont réalisés dans un laboratoire de biologie médicale (LBM) privé, ou dans un LBM public pour un patient ambulancier.

– Financement par les centres de lutte antituberculeuse (CLAT)

Les CLAT assurent la mise en œuvre opérationnelle de la lutte antituberculeuse au niveau local en relation avec les agences régionales de santé, et ont des financements dédiés au dépistage des ITL. Ils peuvent financer les tests IGRA sur leur budget (fonds d'intervention régionale) dans le cadre de leurs missions, en particulier pour la réalisation des enquêtes autour d'un cas de tuberculose.

3. Périmètre et méthode d'évaluation

3.1. Objectif et questions à traiter

Comme détaillé dans la note de cadrage publiée sur le site de la HAS (3), et rappelé plus haut dans la partie « Demande d'évaluation » de ce rapport, cette évaluation vise à formuler un avis concernant un élargissement du champ de remboursement des tests IGRA qui mettrait en cohérence, s'il est favorable, les indications remboursées des tests IGRA avec les populations pour lesquelles le dépistage des ITL a été recommandé par le HCSP en 2019. Pour ce faire, la HAS a décidé, au stade de cadrage :

- que, dans ce premier volet d'évaluation, tous les sujets appartenant à une population à risque accru d'être porteurs d'une ITL dont le dépistage est recommandé (sujets-contact d'un cas de TM, migrants et expatriés arrivant d'une zone à forte endémie TB, détenus, SDF, usagers de drogues) seraient regroupés au sein d'une population unique d'évaluation, constituée par l'ensemble des sujets présumés immunocompétents, et à risque accru d'être porteurs d'une ITL, indépendamment du contexte épidémiologique expliquant ce risque accru ;
- de limiter son périmètre d'évaluation à la comparaison des performances diagnostiques et des capacités prédictives de progression d'une ITL vers une TM des tests IGRA et de l'IDR dans cette population d'évaluation, sur la base des données de la littérature synthétique la plus récente (revues systématiques avec ou sans méta-analyse) ;
- que les questions à traiter seraient les deux suivantes :
 - Q1 : les tests IGRA présentent-ils des performances diagnostiques pour poser le diagnostic d'une ITL, au moins équivalentes à celles de l'IDR chez les sujets présumés immunocompétents, à risque accru d'être porteurs d'une ITL ?
 - Q2 : les tests IGRA présentent-ils une capacité prédictive de progression d'une ITL en TM au moins équivalente à celle de l'IDR chez ces mêmes sujets ?

3.2. Périmètre de l'évaluation (PICO)

Le périmètre général de l'évaluation a également été posé au stade de cadrage de l'évaluation, et est résumé ci-dessous sur la base des critères PICO¹⁸ (cf. Tableau 2).

Population : sujets présumés immunocompétents et considérés à risque accru d'être porteurs d'ITL, quel que soit le groupe épidémiologique auquel ils appartiennent (cf. ci-dessus), et de tous âges¹⁹. Ont été considérés hors champs les sujets dont le motif de dépistage est l'existence d'un risque accru de progression vers une TM en lien avec une immunodéficience actuelle ou à venir, auxquels seront dédiés un second volet d'évaluation.

Tests à évaluer (« intervention ») : tests IGRA commerciaux (QFT-GIT/QFT-Plus, Liaison® QFT-TB Gold Plus, VIDAS® TB IGRA, T.SPOT-TB).

¹⁸ PICO : *populations* [sujets concernés], *intervention* [test à évaluer], *comparator* [test comparateur], *outcomes* [critères de jugement].

¹⁹ La HAS précise, car cela n'était pas expliqué dans la note de cadrage, qu'elle estime que l'incomplète maturité du système immunitaire chez les enfants de moins de 2 ans, voire de moins de 5 ans, ne justifie pas de considérer que ces jeunes enfants ne sont pas « immunocompétents » (et donc de les exclure des conclusions de ce premier volet d'évaluation) dès lors qu'ils n'ont pas de motif d'être considérés comme immunodéficients (infection par le VIH, prise d'un traitement immunosuppresseur...).

Comparateur : IDR (seuils d'interprétation de 5, 10 ou 15 mm)²⁰.

Critères de jugement :

– Performances diagnostiques

Compte-tenu de l'absence de technique de référence (*gold standard*) pour poser le diagnostic d'ITL (*i.e.* d'une technique qui permettrait de savoir si un individu est réellement porteur de bacilles vivants), ces performances ne peuvent qu'être approchées par des estimations :

- chez des sujets atteints par une TM confirmée microbiologiquement, pour la sensibilité (correspondant à une approche de la sensibilité pour la détection des ITL par celle pour la détection des TM) ;
- chez des sujets ayant *a priori* un faible risque d'être infectés, pour la spécificité.

– Capacité prédictive de progression vers une TM (ou valeur pronostique)

La capacité prédictive de progression vers une TM est la capacité du test à discriminer correctement les personnes réellement à risque de développer une TM, de celles qui ne le sont pas²¹. Cette capacité prédictive a été estimée de différentes façons :

- le risque relatif de développer une TM (*risk-ratio* ou *relative risk*), calculé en comparant le risque de survenue de TM après un résultat positif d'ITL *versus* un résultat négatif chez des patients ne recevant pas de traitement préventif ;
- et/ou le ratio des taux d'incidence de TM (*incidence risk-ratio*) lorsque les études renseignent les personnes-années de suivi des personnes testées positives *versus* négatives pour l'ITL ;
- la valeur prédictive positive de progression vers une TM, définie comme la proportion de sujets participant à une étude qui étaient positifs pour le dépistage d'ITL et ont développé une TM ;
- la valeur prédictive négative de progression vers une TM, définie comme la proportion de sujets participant à une étude qui étaient négatifs pour le dépistage d'ITL et n'ont pas développé de TM.

Tableau 2. Synthèse du PICO de l'évaluation

Populations / sujets concernés	Sujets présumés immunocompétents à risque accru d'être porteurs d'ITL (sujets-contact d'un cas de TM, sujets migrants, sujets vivant en conditions précaires...), de tous âges. (Sont exclus les sujets ayant un motif d'immunodéficience actuelle ou à venir connu)
Intervention	Tests IGRA (QFT-GIT, QFT-Plus, Liaison® QFT-TB Gold Plus, VIDAS® TB IGRA, T.SPOT-TB)
Comparateur	IDR (seuils d'interprétation de 5, 10 ou 15 mm)
Critères de jugement (Outcomes)	Q1 - Performances diagnostiques pour poser le diagnostic d'ITL : sensibilité, spécificité. Q2 - Capacité prédictive de progression vers une TM (valeur pronostique), estimée par : – le risque relatif de développer une TM ; – et/ou le ratio des taux d'incidence de TM ; – les valeurs prédictives positives et négatives de la progression vers une TM.
Types de publications	Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse(s), publiées comme telles ou réalisées en support de rapports d'évaluation de technologie de santé.

²⁰ L'évaluation a tenu pour acquis le fait que les seuils d'interprétation utilisés dans les études l'ont été de façon appropriée en fonction du contexte et des sujets testés.

²¹ *Stricto sensu*, il s'agit d'une valeur pronostique mais la terminologie « capacité prédictive de progression vers une TM » est celle qui est de loin la plus utilisée dans la littérature et qui a donc été utilisée pour cette évaluation.

3.3. Méthode d'évaluation

Cette évaluation a été conduite sur la base des principes d'une méthode rapide d'évaluation d'acte professionnel²², associant une analyse critique de la littérature au recueil du point de vue collectif des parties prenantes concernées (organismes professionnels et organismes publics concernés par l'infection tuberculeuse latente, dans le cas présent).

3.3.1. Recherche et sélection documentaires

3.3.1.1. Recherche documentaire systématique

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée avec pour objectif d'identifier toutes les revues systématiques avec ou sans méta-analyse(s), publiées individuellement ou réalisées en support de rapports d'évaluation technologique de santé (HTA, *Health technology assessment*), dans lesquelles les performances diagnostiques et/ou la capacité prédictive de TM des tests IGRA et de l'IDR sont comparées dans des groupes de sujets à risque accru d'être porteurs d'ITL, en se limitant à la période comprise entre le 01/01/2018 et aujourd'hui (afin de prendre en considération les données publiées ultérieurement à celles sur lesquelles reposent les recommandations du HCSP de 2019).

La stratégie de recherche documentaire systématique a associé plusieurs modalités :

- recherche sur plusieurs bases de données (*Medline, Embase, Cochrane*) ;
- recherche sur littérature grise : sites Internet des organismes, institutions ou agences de santé, ou sociétés savantes concernées par le sujet (françaises, internationales et de pays étrangers) ;
- recherche complémentaire *via* les listes de références des publications identifiées par les recherches ci-dessus ;
- sollicitation des parties prenantes pour identifier possiblement des références qui n'auraient pas été identifiées par les trois modalités de recherche ci-dessus.

Les équations de recherche sur bases de données et les sites Internet consultés pour identifier la littérature grise sont détaillés en Annexe 4.

Au total, la recherche (recherche initiale et veille) sur bases de données a permis d'identifier 79 publications (après suppression des doublons) et les recherches complémentaires 33 publications.

3.3.1.2. Sélection des publications

Les documents identifiés par la recherche systématique ont été sélectionnés selon les critères explicites suivants visant à ne retenir que les publications pertinentes pour répondre aux questions à traiter, ce dans le périmètre établi ci-dessus.

Critères de sélection (correspondant aux critères définis ci-dessus dans le PICO)

- revues systématiques de la littérature avec ou sans méta-analyse(s), publiées comme telles ou réalisées en support de rapports d'évaluation de technologie de santé, entre le 01/01/2018 et aujourd'hui, dans lesquelles les performances diagnostiques et/ou capacités de prédiction de progression vers une TM des tests IGRA et l'IDR sont comparées chez des sujets présumés

²² Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832068/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels

immunocompétents appartenant à une population de sujets à risque accru d'être porteurs d'ITL (sujets-contact d'un cas de TM, sujets migrants, sujets vivant en conditions précaires...) ;

- seuils de positivité pour l'IDR : 5, 10 et/ou 15 mm ;
- tests IGRA commerciaux seulement, et plus précisément les tests QFT-GIT, QFT-Plus, Liaison® QFT-TB Gold Plus, VIDAS® TB IGRA et T.SPOT-TB.

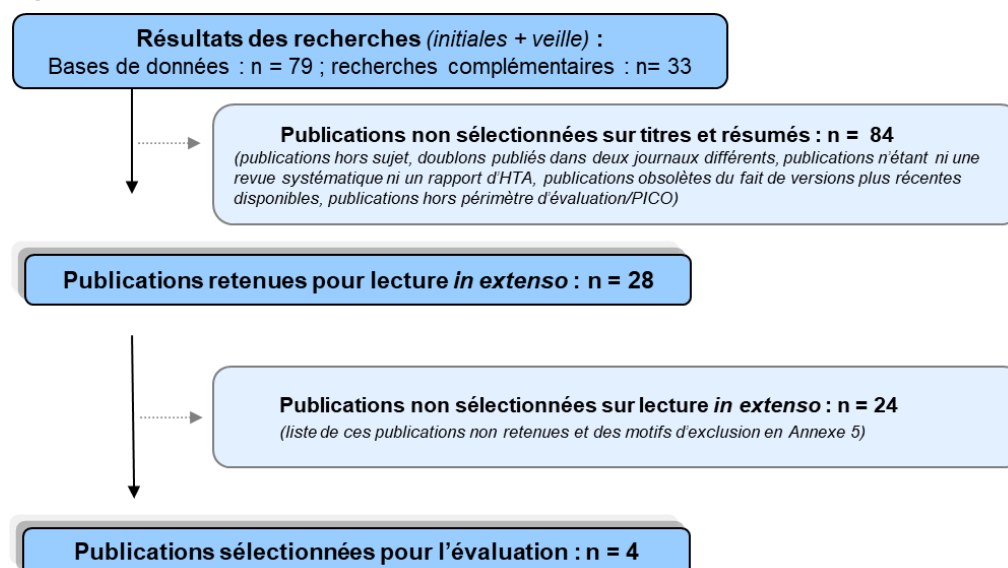
Critères d'exclusion

- publications s'intéressant à comparer les tests IGRA et l'IDR chez des sujets présentant un motif d'immunodéficience identifié, ou dépistés en raison d'une maladie requérant l'instauration d'un traitement immunosuppresseur (ex : avant instauration d'un anti-TNF ou d'un anti-JAK) ;
- publication devenue obsolète du fait de la publication d'une actualisation de son contenu par ses auteurs ;
- publication non disponible en français ou en anglais.

Déroulement et résultats de la sélection

Le processus de sélection est illustré dans le *flow chart* ci-dessous (Figure 1). En résumé, une première sélection a été réalisée sur titre et résumé, et a écarté 84 publications. Ont donc été conservées 28 publications pour lecture *in extenso*, à l'issue de laquelle seulement quatre publications ont été retenues pour l'évaluation. La liste des 24 publications exclues et leurs motifs d'exclusion sont détaillés dans l'Annexe 5.

Figure 1. Flow chart de l'évaluation



3.3.1.3. Analyse des faits publiés

Les revues systématiques avec méta-analyses identifiées par la recherche systématique de la littérature, et répondant aux critères de sélection/exclusion définis ci-dessous ont fait l'objet d'une revue descriptive et analyse critique de leurs caractéristiques, méthodes et résultats.

Une appréciation de la qualité méthodologique/du risque de biais de ces publications a été réalisée sur la base des critères de la grille AMSTAR-2²³.

3.3.2. Recueil du point de vue des parties prenantes

En complément de l'analyse des faits publiés, les professionnels de santé (*via* leurs conseils nationaux professionnels) et organismes publics concernés par l'infection tuberculeuse latente²⁴, listés ci-dessous, ont été sollicités en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013²⁵, conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS²⁶. En pratique, les président(e)s de ces organismes professionnels et organismes publics ont été sollicités afin que les structures qu'ils président expriment leurs points de vue collectifs argumentés. Il leur a été adressé à cette fin le rapport d'évaluation provisoire de la HAS contenant une présentation du contexte, l'analyse bibliographique et les conclusions qui en étaient issues, accompagné d'un questionnaire leur demandant de transmettre leurs remarques éventuelles.

Spécialités	Noms des organismes sollicités
Biologie médicale - microbiologie - immunologie	– Conseil national professionnel de biologie médicale (CNP BM) – Conseil national professionnel de microbiologie-hygiène (qui inclut la Société française de microbiologie) (CNP MH) – Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR MyRMA)
Infectiologie	Conseil national professionnel d'infectiologie - maladies infectieuses et tropicales (CNP MIT)
Pneumologie	Conseil national professionnel de pneumologie, représenté par la Fédération française de pneumologie (FFP)
Médecine générale	Collège de la médecine générale (CMG)
Organismes publics	– Réseau national des Centres de lutte antituberculeuse (RN CLAT) – Office français de l'immigration et de l'intégration (OFII)

Cette sollicitation a été envoyée à ces parties prenantes le 29 juillet 2025. Toutes ont répondu entre le 18 août 2025 et le 18 septembre 2025, à l'exception du CMG qui n'a pas répondu. Une synthèse, rédigée par la HAS, est présentée dans la partie 5 de ce rapport.

3.3.3. Processus de validation

Les faits analysés et opinions recueillies durant cette évaluation ont été réunis dans ce rapport. Celui-ci a été examiné et validé par le Collège qui a formulé l'avis de la HAS.

²³ AMSTAR-2 : *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*.

²⁴ Aucune association d'usagers n'a été consultée pour ce volet d'évaluation car cela ne semblait pas pertinent sur ce sujet portant sur la comparaison des performances de deux types de techniques immunologiques déjà largement utilisées et diffusées depuis longtemps, avec pour objectif de l'évaluation de formuler un avis sur un élargissement d'indications de tests déjà remboursés.

²⁵ Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027434015>.

²⁶ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

4. Analyse critique des publications sélectionnées

4.1. Publications sélectionnées

Quatre revues systématiques avec méta-analyses ont été sélectionnées sur la base des critères de sélection explicites détaillés dans la partie « Méthode » ci-dessus. Elles sont les suivantes :

- **Jonas et al. (2023)** : « *Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force* » (29) ;
- **Campbell et al. (2020)** : « *Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis* » (30) ;
- **Zhou et al. (2020)** : « *Interferon- γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis* » (31) ;
- **Auguste et al. (2019)** : « *Identifying latent tuberculosis in high-risk populations: systematic review and meta-analysis of test accuracy* » (32).

4.2. Description et analyse méthodologique de ces publications

L'analyse méthodologique présentée ci-dessous a porté uniquement sur le niveau de qualité de méthode d'élaboration des quatre revues systématiques avec méta-analyses retenues, apprécié sur la base des critères de qualité de la grille AMSTAR-2²⁷ (cf. Annexe 6). Les risques de biais introduits par ailleurs par les limites méthodologiques des études incluses dans les méta-analyses ont été décrits et analysés dans la partie « Analyse critique des résultats ».

Cette séparation des analyses a été réalisée principalement pour mettre en exergue le fait que ce sujet d'évaluation est en lui-même associé à une problématique d'ensemble en matière de qualité et niveau de preuve des études disponibles (rareté des études prospectives et des études de comparaison directe entre les tests, fréquents faibles effectifs liés à la faible incidence de la TM et à la difficulté d'inclure des sujets non traités après un test d'ITL positif [puisque l'objectif du dépistage est de proposer un traitement en cas de test positif], hétérogénéité des sujets constituant les populations d'étude, en encore absence de technique de référence pour estimer les performances des tests), qui s'imposent aux auteurs quel que soit le niveau de rigueur qu'ils aient voulu garantir avec leur méthode.

4.2.1. Jonas et al. (2023)

La revue systématique avec méta-analyse de Jonas et al. avait pour objectif de constituer un des supports pour l'actualisation des recommandations de l'*US Preventive Services Task Force* (USPSTF)²⁸ sur le dépistage des ITL chez les sujets adultes à risque accru d'être porteurs d'une ITL (29).

²⁷ AMSTAR-2: A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews.

²⁸ Groupe de travail réalisant des recommandations dans le domaine de la prévention en santé au sein de l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) américaine.

La recherche systématique des études a reposé sur une recherche des études publiées jusqu'en 2023, sur trois bases de données (*Medline*, *Cochrane library* et *ClinicalTrials registries*), complétée par une recherche de la littérature grise et une recherche manuelle au sein des listes de références des publications identifiées, la sollicitation d'experts sur le sujet et une relecture publique du document, pour identifier d'éventuelles études qui n'auraient pas été identifiées par la recherche sur bases de données.

Les critères de jugement étudiés étaient les performances diagnostiques des tests IGRA et de l'IDR, ou plus précisément la sensibilité et la spécificité diagnostiques, estimées indirectement selon les modalités standard établies dans ce domaine pour pallier l'absence de technique de référence (*gold standard*), à savoir :

- chez les personnes atteintes d'une TM confirmée bactériologiquement et n'ayant pas encore reçu de traitement (ou n'ayant reçu que quelques semaines de traitement), pour la sensibilité ;
- chez les sujets en bonne santé sans antécédent d'exposition connu au bacille TB, ni facteur de risque d'être infecté par ce bacille, pour la spécificité.

La sélection des études a été réalisée par deux personnes différentes de façon indépendante. Les auteurs ont inclus les études de cohortes et études transversales portant chez les types de sujets définis ci-dessus, et utilisant l'IDR (positivité interprétée sur la base des seuils standard [5 mm, 10 mm, et 15 mm] et/ou des tests IGRA commerciaux (T-SPOT.TB, QFT-GIT, QFT-Plus). Ils ont par ailleurs :

- exclu les études dans lesquelles plus de 25 % des sujets avaient moins de 18 ans ou étaient connus VIH+, sauf si une stratification était réalisée sur la base de ces caractéristiques ;
- pour les études de spécificité, inclus uniquement des études réalisées dans des pays où l'incidence de la tuberculose est faible²⁹ ;
- exclu les études considérées de mauvaise qualité selon des critères de qualité établis par l'USPSTF pour la réalisation des méta-analyses.

Les données des études sélectionnées ont été extraites par deux personnes différentes de façon indépendante. Les caractéristiques des études ont été décrites individuellement. Une analyse du risque de biais des études a été réalisée, également par deux personnes, en utilisant des critères de qualité établis par l'USPSTF. Les auteurs ont également recherché l'existence possible d'un biais de publication. La liste des études exclues au stade de lecture *in extenso*, et leurs motifs d'exclusion, sont renseignés.

La méta-analyse réalisée a estimé la sensibilité et la spécificité de l'IDR par seuil d'induration d'une part, et des tests IGRA par type de test d'autre part, en regroupant les résultats des études à l'aide de modèles à effets aléatoires, afin de tenir compte de l'hétérogénéité qui existait entre ces études. Les sources d'hétérogénéité ont été recherchées en réalisant des analyses stratifiées sur la base de covariables susceptibles d'impacter les performances des tests évalués, lorsque les données renseignées dans les études le permettaient (incidence annuelle de la tuberculose dans le pays, prévalence des personnes vaccinées par le BCG, prévalence des personnes infectées par le VIH...).

Au total, **selon les critères de qualité de la grille AMSTAR-2** [analyse plus complète et distinguant chaque critère présentée dans l'Annexe 6], **la méthode d'élaboration de la revue systématique avec méta-analyse de Jonas *et al.* apparaît de bonne qualité.**

²⁹ La raison sous-jacente était la volonté des auteurs de se rapprocher du contexte épidémiologique américain.

On soulignera néanmoins, d'ores et déjà, le fait que l'absence de technique de référence pour estimer les performances diagnostiques des tests de dépistage des d'ITL, qui s'impose aux auteurs, doit amener à interpréter les résultats avec prudence quelle que soit la rigueur d'élaboration de la méthode en elle-même.

4.2.2. Campbell *et al.* (2020)

La revue systématique avec méta-analyse de Campbell *et al.* avait pour principal objectif d'estimer le taux annuel de développement d'une TM après une IDR ou un test IGRA positif (ou risque absolu de développer une TM après un test positif), dans des populations présentant un risque accru d'être porteurs d'une ITL et/ou de progression vers une TM, et n'ayant pas reçu de traitement antituberculeux (30). Parmi les populations incluses dans cette publication, quatre entraient dans le périmètre de ce premier volet d'évaluation, qui étaient les sujets-contact d'un cas de TM, les migrants en provenance d'un pays où l'incidence de la tuberculose est élevée, et les sujets détenus et personnes sans domicile fixe.

Les auteurs ont spécifié avoir établi leur méthode sur la base des directives internationales PRISMA, qui visent à garantir la qualité des revues systématiques et méta-analyses³⁰. La recherche systématique de la littérature a reposé sur une recherche des études publiées entre janvier 1990 et mai 2019, en français ou anglais, sur plusieurs bases de données (*Medline*, *Embase* et le registre « *Cochrane controlled register of trials* »), complétée par une recherche manuelle au sein des listes de références pertinentes identifiées.

Les analyses effectuées ont porté sur la capacité prédictive de progression vers une TM des tests IGRA et de l'IDR, mesurée *via* :

- le taux d'incidence de TM chez les patients ayant un test d'ITL positif (exprimé pour 1 000 personnes-années) ;
- et le ratio des taux d'incidence de TM, qui correspond au rapport entre le taux d'incidence de TM chez les sujets ayant un test d'ITL positif *versus* celui chez les sujets ayant test d'ITL négatif.

La sélection des études a été réalisée par deux personnes différentes de façon indépendante. Les auteurs ont inclus les études contrôlées randomisées, et cohortes prospectives ou rétrospectives, qui répondaient aux conditions suivantes :

- suivi moyen des sujets d'au moins 12 mois ;
- au moins dix participants ayant un test d'ITL positif (par IDR, test IGRA ou les deux) et non traités ;
- au moins 100 participants testés pour une ITL, et n'ayant pas reçu de traitement antituberculeux ;
- utilisation de l'IDR, interprétée sur la base des seuils standard de diamètres d'induration (≥ 5 mm, ≥ 10 mm ou ≥ 15 mm) ou de tests IGRA commerciaux (QFT-Gold, QFT-Gold-In-Tube ou T-SPOT.TB).

Ils ont par ailleurs exclu :

- les études portant sur les personnes vivant avec le VIH dans les pays où l'incidence de la tuberculose était supérieure à 100 cas pour 100 000 personnes ;

³⁰ PRISMA : *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*.

- les études menées dans des pays où la prévalence du VIH dans la population générale était supérieure à 5 % et, où les auteurs n'ont pas explicitement exclu ou rapporté séparément les résultats des personnes vivant avec le VIH.

Deux personnes différentes ont extrait les données des études éligibles, de façon indépendante, et évalué la qualité de ces études à l'aide des outils QUADAS-2 et MOOSE³¹. Les auteurs ont également recherché l'existence possible d'un biais de publication (uniquement par l'observation des *forest plots* pour des raisons explicitement précisées). Pour chaque type de population à risque, les auteurs ont réuni séparément les résultats des études pour l>IDR (par seuil d'induration) et les tests IGRA (regroupés entre eux), à l'aide de modèles mixtes linéaires généralisés à effets aléatoires afin de tenir compte de l'hétérogénéité qui existait entre les études. Des analyses stratifiées ont été réalisées en fonction de différentes covariables susceptibles d'avoir un impact sur ces résultats (schéma de l'étude, durée moyenne de suivi des sujets, incidence annuelle de la tuberculose dans le pays de l'étude, modalités diagnostiques de la tuberculose maladie, niveau de qualité de l'étude, politique vaccinale pour le BCG du pays d'étude).

Au total, **selon les critères de qualité de la grille AMSTAR-2 (cf. Annexe 66), la méthode d'élaboration de la revue systématique avec méta-analyse de Campbell et al. apparaît de bonne qualité.**

4.2.3. Zhou et al. (2020)

La revue systématique avec méta-analyse de Zhou et al. avait pour objectif principal d'estimer et comparer la capacité de prédiction de progression d'une ITL en TM de l>IDR et des tests IGRA dans des populations de sujets à risque accru d'être porteurs d'une ITL (représentés par les sujets-contact d'un cas de TM et les sujets migrants arrivant d'un pays où l'incidence de la tuberculose est élevée) et/ou de progression vers une TM (31). La recherche des études a été réalisée de façon systématique en combinant une recherche sans date limite de début de recherche et jusqu'en octobre 2019, sans restriction de langues, sur quatre bases de données (*Medline, Embase, Web of Science et Cochrane Library*), complétée par une recherche manuelle au sein des listes de références des publications ainsi identifiées. Les analyses effectuées ont porté sur la capacité prédictive de progression vers une TM, estimée par :

- la valeur prédictive positive de progression vers une TM³², estimée par la proportion des sujets testés positifs ayant développé une TM ;
- la valeur prédictive négative de progression vers une TM, estimée par la proportion de sujets testés négatifs qui n'ont pas développé une TM ;
- le risque relatif de progression vers une TM, lui-même estimé par :
 - le rapport des risques de TM chez les sujets non traités ayant un résultat de test positif *versus* chez ceux ayant un résultat négatif (appelé « RR-prédiction »),
 - et le rapport des risques de TM chez les sujets testés positifs et qui ont reçu un traitement préventif *versus* les sujets testés positifs qui n'en ont pas reçu (appelé « RR-traitement »).

³¹ QUADAS-2 : *quality assessment of diagnostic accuracy studies* ; MOOSE : *Meta-analyses of observational studies in epidemiology*.

³² La HAS souligne que les « valeurs prédictives de progression vers une TM » positives et négatives correspondent ici à des estimateurs de valeur pronostique, et non à des estimateurs de performances diagnostiques de ces tests [l'utilisation de la terminologie de « VPP » et « VPN » est plus classiquement associée aux mesures de ces performances, ce qui peut induire une confusion].

La sélection des études a été réalisée par deux personnes différentes de façon indépendante. Ont été incluses les études de cohortes prospectives et rétrospectives comprenant des informations sur l'évolution vers une TM de sujets appartenant à une population entrant dans le périmètre de la publication, où les sujets avaient été testés par IDR et/ou test IGRA, et contenant des informations sur la prise (ou non) d'un traitement préventif à l'issue du résultat du test. Les auteurs ont par ailleurs exclu les études incluant des sujets ayant une TM active ou suspectée, utilisant des tests IGRA non commerciaux, incluant des participants ayant déjà eu une TM et/ou dans lesquelles la durée de suivi des sujets était inférieure à un an. Ils ont procédé à une évaluation de la qualité des études en utilisant les critères d'une échelle de qualité appelée « *Newcastle–Ottawa Scale (NOS)* », et ont évalué le biais de publication à l'aide du test d'Egger.

Pour leur méta-analyse, les auteurs ont réuni toutes les études éligibles quels que soient les types de sujets à risque inclus dans ces études, séparément pour l>IDR (par seuil d'induration) et les tests IGRA, à l'aide de modèles à effets aléatoires pour tenir compte de l'hétérogénéité qui existait entre les études. Des analyses de méta-régression ont été réalisées pour identifier les facteurs d'hétérogénéité. Des analyses en sous-groupes ont distingué les principaux types de sujets, et réalisé des estimations des différents critères mesurés en considérant en particulier les sujets-contact pris isolément.

Au total, **selon les critères de qualité de la grille AMSTAR-2** (cf. Annexe 6), **la méthode d'élaboration de la revue systématique avec méta-analyse de Zhou et al. apparaît de bonne qualité.**

4.2.4. Auguste et al. (2019)

Cette revue systématique avec méta-analyse, réalisée à l'initiative du *National Institute for Health and Care Research* (NIHR), avait pour objectif de constituer un des supports d'actualisation³³ des recommandations anglaises sur le choix du test de dépistage des ITL (en pratique, sur le choix entre l>IDR et les tests IGRA). Cette publication a ciblé spécifiquement certaines populations cibles, parmi lesquelles les sujets migrants arrivés depuis moins de cinq ans d'un pays où l'incidence de la tuberculose est élevée, et pour lesquelles les auteurs avaient pour objectif de comparer les performances de prédiction de progression vers une TM des tests (32).

Comme Campbell et al. (cf. plus haut), les auteurs ont spécifié avoir établi leur méthode sur la base des directives internationales PRISMA. La recherche documentaire a consisté en une recherche systématique des études d'intérêt sur les bases de données *Medline*, *Cochrane library*, *Medline In-Process Citations*, *Daily Update* et *Epub Ahead of Print (Ovid)*, *EMBASE (Ovid)*, et *Science Citation Index (Web of Knowledge)* sur la période allant de décembre 2009 à septembre 2018, limitée aux publications en langue anglaise, complétée par une recherche manuelle au sein des listes de références des publications identifiées, et par la sollicitation d'experts dans le domaine, pour identifier d'éventuelles références manquantes. Le critère de jugement utilisé correspondait aux performances des tests (sensibilité et spécificité) pour prédire la progression vers une TM, en prenant comme

³³ À toutes fins utiles, on notera que cette publication correspond à une version actualisée d'une revue systématique avec méta-analyse publiée par Auguste et al. en 2017, dont l'existence a été signalée par une des parties prenantes au cours du processus de relecture du rapport provisoire et dont la HAS avait effectivement connaissance, mais qu'elle n'a pas retenu pour cette évaluation, car elle n'entre pas dans le périmètre de recherche et sélection documentaires posé pour cette évaluation, et surtout parce que ces deux publications reposent sur les mêmes études à l'exception d'une étude publiée en 2018 ajoutée dans la version actualisée de 2019 (33).

référence le fait de développer une TM³⁴. Il s'agissait donc en quelque sorte d'un critère composite entre les performances diagnostiques et la capacité prédictive de progression vers une TM des tests. Pour alléger le texte, ce critère sera appelé « performances de prédiction » dans la suite de ce rapport. Ces performances de prédiction ont été estimées de la façon suivante :

1. sensibilité de prédiction : proportion des sujets exposés à *M. tuberculosis*, testés pour rechercher une ITL et non traités, ayant développé une TM et qui avaient été correctement identifiés par le test comme étant positifs ;
2. spécificité de prédiction : proportion des sujets exposés à *M. tuberculosis*, testés pour rechercher une ITL et non traités, qui n'ont pas développé de TM, et qui avaient été correctement identifiés par le test comme étant négatifs.

Le processus de sélection des études a été réalisé par deux personnes différentes, mais de façon non indépendante³⁵. Les études éligibles étaient les études prospectives, comparatives ou non, ayant suivi pendant une durée d'au moins un an des personnes dépistées pour une ITL avec un test IGRA commercial et/ou une IDR, et n'ayant pas reçu de traitement sur la base du résultat du test. Deux personnes différentes ont extrait les données des études sélectionnées et procédé à une évaluation de la qualité des études avec l'outil QUIPS (*Quality in Prognosis Studies*), également de façon non indépendante. Les auteurs ont utilisé un modèle bayésien bivarié à effets aléatoires pour estimer les sensibilités et spécificités de prédiction des tests IGRA et de l'IDR séparément, en distinguant les différents types de sujets (dont les sujets migrants isolément). Les facteurs d'hétérogénéité n'ont pas pu être explorés en raison du faible nombre d'études qui ne permettait pas de procéder à des analyses de méta-régression. La possibilité d'un biais de publication n'a pas été explorée non plus.

Au total, **selon les critères de qualité de la grille AMSTAR-2** (cf. Annexe 6), **la méthode d'élaboration de la publication d'Auguste et al. apparaît de faible qualité.**

4.2.5. Synthèse

Au total, l'analyse méthodologique réalisée ici sur la base des critères de qualité de la grille AMSTAR-2 montre que, pour répondre aux questions posées par l'évaluation, les publications disponibles sont peu nombreuses, mais qu'elles couvrent globalement le champ des deux questions posées (Q1 et Q2) et sont, pour la majorité d'entre elles, d'un bon niveau de confiance du point de vue de la rigueur de leur méthode d'élaboration. Plus précisément :

- pour répondre à la question Q1 portant sur les performances diagnostiques des tests, une seule publication répondant aux exigences du PICO de l'évaluation a été identifiée, mais elle est très récente (2023) et a été bien élaborée ;
- pour répondre à la question Q2 portant sur la capacité prédictive des tests à l'égard de la progression vers une TM, trois publications répondant aux exigences du PICO ont pu être identifiées, dont deux datant de 2020 et de bonne qualité. La troisième est de faible qualité.

³⁴ Sur cette base, un vrai-positif correspondant à un sujet exposé ayant eu un test positif et qui a développé une TM, et un vrai-négatif à un sujet exposé dont le test était négatif et qui n'a pas développé de TM.

³⁵ Une personne a vérifié la sélection des études faite par une (unique) autre personne.

4.3. Analyse critique des résultats

Préambule

La HAS souligne que, dans le cadre de cette évaluation, le terme « équivalent » a été utilisé pour des raisons de cohérence avec la terminologie largement utilisée dans les recommandations portant sur le choix entre tests IGRA et IDR, mais que *stricto sensu*, les publications retenues n'ont pas été conçues méthodologiquement pour démontrer une équivalence entre ces deux types de tests d'un point de vue statistique. Le terme « équivalent » a ici été utilisé pour traduire en langage commun l'absence de différence statistiquement significative démontrée entre les performances diagnostiques ou valeurs pronostiques des tests³⁶.

4.3.1. Performances diagnostiques des tests

Pour rappel (cf. plus haut), la **revue systématique avec méta-analyse de Jonas et al. (2023)** avait pour objectif d'estimer les performances des tests IGRA et de l'IDR pour détecter les ITL (performances diagnostiques) chez des sujets adultes à risque accru d'en être porteurs, avec pour contrainte le fait de devoir pallier l'absence de technique de référence en estimant ces performances indirectement (29).

→ Principaux résultats

Après exclusion des études considérées de mauvaise qualité par les auteurs de cette publication, 101 études observationnelles de qualité bonne ou intermédiaire, en grande majorité non comparatives, répondaient aux critères de sélection pour inclusion dans la méta-analyse.

Sensibilité des tests

Le Tableau 3 ci-dessous présente une synthèse des estimations faites pour la sensibilité de l'IDR et des tests IGRA. On peut constater, sur la base d'un nombre d'études assez important, que :

- la sensibilité du test QFT-GIT apparaît quasi-superposable à celle de l'IDR (5 mm/10 mm), avec des valeurs moyennes autour de 80 %, et des IC95 % totalement chevauchants entre les deux tests ;
- les sensibilités des test QFT-Plus et T-SPOT.TB apparaissent également quasi-superposables avec des valeurs moyennes autour de 90 % et des IC95 % totalement chevauchants, et tendent à être supérieures à celle de l'IDR.

Tableau 3. Synthèse des résultats portant sur la sensibilité de l'IDR et des tests IGRA

Test	Sensibilité [valeur moyenne, (IC95 %)]	Nb d'études ; nb de sujets	I ² (%)
IDR (seuil 5 mm)	0,80 (0,74-0,87)	12 études ; n = 1 323	94,2
IDR (seuil 10 mm)	0,81 (0,76-0,87)	15 études ; n = 1 427	91,4
QFT-GIT	0,81 (0,79-0,84)	48 études ; n = 7 055	89,9
QFT-Plus	0,89 (0,84-0,94)	11 études ; n = 939	87,9
T-SPOT.TB	0,90 (0,87-0,92)	37 études ; n = 5 367	93,2

³⁶ En tous les cas, avec un niveau de risque maîtrisé de conclure à tort à l'existence d'une différence.

Spécificité des tests

Le Tableau 4 présente une synthèse des estimations faites pour la spécificité de l'IDR et des tests IGRA. Les résultats reposent globalement sur peu d'études. Toutes ont été conduites dans des pays où l'incidence de la tuberculose est faible, avec des proportions de sujets vaccinés en règle générale très faibles, lorsque cette information était renseignée (compris entre 0 et 3,5 %). On observe des résultats tous quasi-similaires. En l'occurrence, les niveaux de spécificité sont très élevés et semblables entre les tests IGRA et l'IDR, avec des valeurs moyennes ≥ 95 % et un faible niveau d'incertitude (IC95 % étroits).

Tableau 4. Synthèse des résultats portant sur la spécificité de l'IDR et des tests IGRA

Test	Spécificité [valeur moyenne, (IC95 %)]	Nb d'études ; nb de sujets	I ² (%)
IDR 5 mm	0,95 (0,94-0,97)	3 études ; n = 5 149	NA (**)
IDR 10 mm	0,98 (0,97-0,99)	8 études ; n = 9 604	96,2
QFT-GIT	0,99 (0,98-0,99)	3 études ; n = 2 090	NA
QFT-Plus	0,98 (0,95-0,99)	1 étude ; n = 211	NA
T-SPOT.TB	0,95 (0,91-0,97) 0,97 (0,96-0,98) (*)	2 études ; n=1 664	NA

(*) Les auteurs n'ont pas regroupé les résultats des études lorsque moins de trois études étaient disponibles ; (**) I² n'a pas été calculé lorsque moins de quatre études étaient disponibles.

→ Limites méthodologiques

Pour rappel (cf. plus haut), l'analyse de la méthode d'élaboration de cette publication a conclu qu'elle apparaissait de bonne qualité en elle-même, mais que l'absence de technique de référence devait amener à interpréter ses résultats avec prudence, car les performances de l'IDR et des tests IGRA chez les sujets à risque accru d'être porteurs d'ITL ne peuvent alors être estimées que par une extrapolation des performances mesurées chez d'autres types de sujets (sujets ayant une tuberculose active pour la sensibilité, et sujets présumés sans risque d'être porteurs d'ITL pour la spécificité). Cette extrapolation repose sur l'hypothèse d'applicabilité des résultats obtenus chez certains sujets à d'autres sujets, sans certitude possible sur la légitimité de ce raisonnement. Par ailleurs, on peut observer l'existence d'une forte hétérogénéité entre les résultats des études regroupées entre elles (I² > 85 % lorsque ce paramètre a pu être calculé), que les auteurs n'ont pas pu expliquer principalement du fait qu'une proportion importante de ces études ne rapportait pas les informations nécessaires pour réaliser des analyses stratifiées basées sur différents facteurs d'influence possibles (incidence de la tuberculose dans le pays, prévalence du VIH, prévalence de la vaccination par le BCG dans la population...). Enfin, du fait de la rareté des études de comparaison directe entre les tests IGRA et l'IDR, la comparaison de leurs performances a dû se limiter à une comparaison indirecte d'estimations obtenues séparément pour les deux types de tests, sans analyse de significativité statistique.

→ Interprétation des résultats et conclusions proposées

Les limites d'ordre méthodologique identifiées ci-dessus constituent des motifs de réserves majeures au regard de l'interprétation des résultats de cette publication, et donc de la formulation de conclusions pouvant en être issues. Sachant cela, il apparaît raisonnable de se limiter à conclure que :

- la sensibilité des tests IGRA semble vraisemblablement au moins équivalente (*i.e.* possiblement soit équivalente, soit supérieure en fonction des générations de tests et techniques) à celle de l'IDR chez les sujets présumés immunocompétents ;
- les spécificités des tests IGRA et de l'IDR semblent vraisemblablement équivalentes (ou en tous cas non différentes), et en l'occurrence excellentes (de l'ordre de 95 %) chez les sujets présumés immunocompétents non vaccinés par le BCG.

S'agissant des sujets vaccinés par le BCG, cette publication n'apparaît pas informative compte-tenu de la très faible proportion de ces sujets dans les études incluses, mais il est admis que ces sujets peuvent présenter des résultats faussement positifs avec l'IDR ou, en d'autres termes, que les tests IGRA ont une meilleure spécificité chez eux.

Au total, au regard de la question Q1 posée par cette évaluation, **tous ces éléments réunis vont dans le sens de performances diagnostiques des tests IGRA vraisemblablement au moins équivalentes à celles de l'IDR chez les sujets présumés immunocompétents.**

4.3.2. Capacité prédictive de progression d'une ITL vers une TM

4.3.2.1. Campbell *et al.*, 2020

Cent-vingt études regroupant 269 cohortes (116 197 sujets) constituées de différents types de sujets à risque accru d'être porteurs d'une ITL et/ou de progression vers une TM étaient éligibles pour inclusion dans la méta-analyse. Deux tiers de ces études étaient des cohortes prospectives et un tiers des études rétrospectives. Elles étaient en très large majorité non comparatives, et présentaient dans leur ensemble, selon les auteurs, un risque de biais modéré à élevé (30).

Quatre types de sujets concernés par ce premier volet d'évaluation étaient représentés par au moins deux cohortes, à savoir :

- les sujets-contact d'un cas de TM, pour lesquels dix-neuf, dix-huit et 27 cohortes pouvaient permettre d'estimer les taux d'incidence de TM chez des sujets testés positifs avec les tests IGRA, l'IDR au seuil de 5 mm, et l'IDR au seuil de 10 mm, respectivement ;
- les sujets migrants ou réfugiés en provenance d'un pays où l'incidence de la tuberculose est élevée, pour lesquels quatre, trois et trois cohortes pouvaient permettre d'estimer ces mêmes taux d'incidence à la fois pour l'IDR et les tests IGRA ;
- les sujets détenus, qui représentaient trois cohortes, mais dans lesquelles seule l'IDR était utilisée, donc non contributives pour comparer l'IDR et les tests IGRA ;
- les SDF, qui représentaient deux cohortes de très faibles effectifs (une réalisée avec l'IDR et une utilisant les tests IGRA), insuffisantes pour réaliser des estimations regroupées pour chacun des tests.

Le statut vaccinal des sujets pour le BCG était rarement renseigné dans les études. Pour pallier ce manque d'informations, les auteurs ont approché le statut vaccinal des sujets par la politique vaccinale de leur pays d'appartenance³⁷. Sur cette base, on pouvait considérer qu'environ 50 % des études chez les sujets-contact et 70 % des études chez les sujets migrants ou réfugiés avaient été conduites dans des pays où les sujets étaient présumés en majorité vaccinés.

³⁷ Vaccination non recommandée ou seulement à la naissance = sujet non vacciné ou à très faible risque de réaction faussement positive à l'IDR ; vaccination multiple et/ou réalisée après la petite enfance = sujet vacciné à risque important de faux-positif.

→ Principaux résultats

Pour rappel (cf. partie 4.1), les auteurs ont estimé ici la capacité prédictive de progression vers une TM des tests *via* : 1) la proportion des sujets ayant développé une TM parmi les patients ayant un test d'ITL positif et le taux d'incidence de TM pour 1 000 personnes-années chez ces mêmes sujets (risque absolu de progression vers une TM), et 2) le ratio des taux d'incidence de TM, correspondant au rapport entre le taux d'incidence de TM chez les sujets ayant un test d'ITL positif *versus* celui chez les sujets ayant test d'ITL négatif.

Les tableaux 5 et 6 ci-dessous présentent une synthèse des résultats obtenus, d'une part chez les sujets-contact d'un cas de TM, et d'autre part chez les sujets migrants ou réfugiés arrivés d'un pays à forte incidence de tuberculose. On peut y observer :

- que le risque absolu de développer une TM après un résultat positif avec l'IDR ou les tests IGRA apparaît du même ordre pour les deux types de tests, et en l'occurrence, faible puisque seulement 1,7 à 4,6 % des sujets-contact ou migrants/réfugiés testés positivement ont ensuite développé une TM ;
- chez les sujets-contact, une tendance de supériorité des taux d'incidence et ratios de taux d'incidence des tests IGRA de l'ordre d'un facteur 2 en comparaison de l'IDR (5 mm et 10 mm), néanmoins avec des IC95 % larges et partiellement chevauchants pour certains ;
- chez les sujets migrants et réfugiés, des taux d'incidence et ratios des taux d'incidence moyens du même ordre entre les tests IGRA et l'IDR au seuil de 5 mm, et supérieurs à celles de l'IDR au seuil de 10 mm, avec comme pour les sujets-contact, des IC95 % larges et chevauchants pour certains.

Tableau 5. Principaux résultats chez les sujets-contact d'un cas de TM

Test	Pour les sujets ayant un test positif					Pour les sujets ayant un test positif <i>versus</i> ceux ayant un test négatif		
	Nb de cohortes (n = nb de sujets)	Nb total de personnes-années (moyenne)	Nb de sujets ayant développé une TM (%)	Taux d'incidence de TM pour 1 000 personnes-années (IC95 %)	I ² (%)	Nb de cohortes	Ratio des taux d'incidence de TM (IC95 %)	I ² (%)
Test IGRA	19 (n = 4 060)	11 743 (2,9)	211 (4,6)	17,0 (12,9-22,4)	81	15	10,8 (6,1-19,0)	74
IDR ≥ 5 mm	18 (n = 19 628)	90 266 (4,6)	615 (2,8)	8,4 (5,6-12,6)	96	16	6,0 (3,9-9,2)	70
IDR ≥ 10 mm	27 (n = 18 414)	69 596 (3,8)	461 (2,6)	9,4 (6,3-14,1)	94	22	4,1 (2,6-6,4)	82

Tableau 6. Principaux résultats chez les sujets migrants ou réfugiés arrivés depuis moins de 5 ans d'un pays à forte incidence de tuberculose

	Pour les sujets ayant un test positif					Pour les sujets ayant un test positif en comparaison de ceux ayant un test négatif		
Test	Nb de cohortes (n = nb de sujets)	Nb total de personnes-années (moyenne)	Nb de sujets ayant développé une TM (%)	Taux d'incidence de TM pour 1 000 personnes-années (IC95 %)	I ² (%)	Nb de cohortes	Ratio des taux d'incidence de TM (IC95 %)	I ² (%)
Test IGRA	4 (n = 1 597)	4 673 (2,9)	50 (3,1)	10,7 (8,1-14,1)	0	4	10,9 (6,3-18,9)	0
IDR ≥ 5 mm	3 (n = 2 145)	8 132 (3,8)	103 (3,5)	9,5 (4,3-21,0)	90	2	6,4 (2,4-16,5)	0
IDR ≥ 10 mm	3 (n = 10 735)	10 3142 (9,6)	133 (1,7)	2,7 (1,0-7,1)	96	2	4,0 (2,1-7,9)	34

→ Limites méthodologiques

Pour rappel, l'analyse méthodologique présentée plus haut a conclu que la méthode d'élaboration de cette publication apparaît de bonne qualité en elle-même. Cependant, en pratique, les caractéristiques et faiblesses méthodologiques des études incluses dans la méta-analyse introduisent un risque de biais élevé et limitent de façon importante la confiance qui peut être accordée dans les estimations de valeurs pronostiques rapportées pour les tests IGRA et l'IDR. On relèvera en particulier :

- la proportion importante des études rétrospectives (faible niveau de preuve) ou plus globalement des études à risque de biais élevé ;
- pour les migrants (uniquement), le faible nombre d'études ;
- le niveau d'hétérogénéité élevé entre les études réunies. On signalera que les analyses stratifiées ont identifié au moins trois facteurs d'influence sur les résultats (durée du suivi des sujets, incidence de la tuberculose dans le pays d'étude et niveau de qualité de l'étude).

Par ailleurs, la comparaison de ces valeurs pronostiques est ensuite associée à des motifs de réserves supplémentaires impactant la possibilité de conclure à l'existence ou non d'une différence entre elles, parmi lesquelles :

- le fait que la comparaison statistique des capacités prédictives de l'IDR et des tests IGRA n'était pas un objectif principal de cette publication (se traduisant par une méthodologie inadaptée pour démontrer l'existence d'une différence possible) ;
- la variabilité importante des taux d'incidence de TM avec l'IDR en fonction du seuil de positivité utilisé, induisant plusieurs interprétations différentes possibles pour la comparaison des tests IGRA avec l'IDR en fonction du seuil utilisé pour cette dernière.

→ Interprétation des résultats et conclusions proposées

Les résultats montrent une tendance en faveur d'une supériorité de la capacité de prédiction de progression vers une TM des tests IGRA en comparaison de l'IDR chez les sujets-contact. Chez les sujets migrants ou réfugiés, cette tendance n'est pas constante puisqu'elle est retrouvée au seuil de

10 mm, mais pas au seuil de 5 mm. S'ajoutent à l'incomplète convergence de ces résultats les nombreuses limites pour l'interprétation des résultats identifiées ci-dessus, amenant à ce qu'au total, il n'apparaisse pas possible d'affirmer, avec un niveau de doute raisonnable, qu'il existe une supériorité de la capacité de prédiction de développement d'une TM des tests IGRA en comparaison de l>IDR. En revanche, il apparaît possible de conclure que **les résultats de cette publication vont dans le sens d'une capacité de prédiction de TM des tests IGRA au moins équivalente** (*i.e.* en réalité soit équivalente, soit supérieure, sans possibilité de trancher) **à celles de l>IDR chez les sujets présumés immunocompétents**.

On notera que la tendance observée en faveur d'une supériorité des tests IGRA en comparaison de l>IDR chez les sujets-contact pourrait avoir pour possible explication le fait que l>IDR génère plus de faux-positifs chez les sujets vaccinés par le BCG, en sachant que plus de la moitié des sujets inclus dans la méta-analyse sont justement considérés comme vaccinés. Si tel est le cas, cette tendance pourrait ne pas être retrouvée chez les sujets non vaccinés, ce qui renforce d'autant plus la nécessité de se limiter à la conclusion prudente d'ordre général proposée ci-dessus.

4.3.2.2. Zhou *et al.*, 2020

Quarante études regroupant 41 cohortes (n = 50 592) constituées par différents types de sujets à risque accru d'être porteurs d'une ITL et/ou de progression vers une TM étaient éligibles pour inclusion dans la méta-analyse, dont environ deux tiers de cohortes prospectives, et un tiers d'études rétrospectives (31). Selon les auteurs, ces études étaient en majorité de bonne qualité ou de qualité intermédiaire³⁸. Lorsque l'information était renseignée, la prévalence des sujets présentant une cicatrice vaccinale liée au BCG était généralement importante, comprise entre 60 et 90 % en fonction des études, probablement en lien avec le fait que seules onze études sur les 40 avaient été menées dans un pays d'incidence faible pour la tuberculose est faible.

Environ 70 % des sujets entraient dans le périmètre de ce premier volet d'évaluation en tant que sujets à risque accru d'être porteurs d'une ITL. Ces sujets correspondaient en large majorité à des sujets-contact d'un cas de TM (seize cohortes ; n = 30 818) et, en faible proportion, à des sujets migrants ou réfugiés arrivant de pays où l'incidence de la tuberculose est élevée (trois cohortes ; n = 4 749). Les 30 % de sujets restants avaient un motif d'immunodéficience (PVVIH, patients sous anti-TNFα, patients transplantés, patients dialysés...).

➔ Principaux résultats

Pour rappel, les auteurs ont estimé la capacité de prédiction de progression vers une TM des tests IGRA et de l>IDR en mesurant, pour chacun de ces deux types de tests, les valeurs prédictives et risques relatifs suivants :

- valeur prédictive positive de progression vers une TM (VPP) : proportion des sujets testés positifs ayant développé une TM ;
- valeur prédictive négative de progression vers une TM (VPN) : proportion de sujets testés négatifs qui n'ont pas développé une TM ;

³⁸ On notera que l'échelle NOS utilisée pour classer le risque de biais des études est une échelle assez peu exigeante, qui tend donc à surestimer le niveau de qualité global des études incluses.

- « RR-prédiction » : rapport des risques de progression vers une TM chez les sujets non traités ayant un résultat de test IGRA positif *versus* ceux ayant un résultat de test IGRA négatif ;
- « RR-traitement » : rapport des risques de progression vers une TM chez les sujets testés positifs ayant reçu un traitement préventif *versus* les sujets testés positifs qui n'en ont pas reçu.

Les analyses principales ont été réalisées en regroupant toutes les études (41 cohortes ; n = 50 592), *i.e.* environ 70 % de sujets entrant dans le périmètre de ce premier volet d'évaluation et 30 % de sujets ayant un motif d'immunodéficience. Les estimations regroupées issues de ces analyses sont présentées dans les tableaux 7 et 8 ci-dessous.

Tableau 7. VPP et VPN estimées pour les tests IGRA et l'IDR, toutes études réunies

Test	Nb de cohortes (nb de sujets)	VPP (IC95 %)	I2 (%)	Nb de cohortes (nb de sujets)	VPN (IC95 %)	I ² (%)
Tests IGRA	38 (4 212)	4,5 % (3,3-5,8)	58	40 (23 607)	99,7 % (99,5-99,8)	68
IDR	26 (6 019)	2,3 % (1,5-3,1)	59	28 (19 638)	99,3 % (99,0-99,5)	65

Tableau 8. RR-prédiction et RR-traitement estimés pour les tests IGRA et l'IDR, toutes études réunies

Test	Nb de cohortes (nb de sujets)	RR-prédiction (IC95 %)	I2 (%)	Nb de cohortes (nb de sujets)	RR-traitement (IC95 %)	I ² (%)
Tests IGRA	33 (22 612)	9,35 (6,48-13,49)	27	20 (4 563)	3,09 (2,08-4,60)	0
IDR	23 (24 301)	4,24 (3,30-5,46)	0	13 (4 775)	1,11 (0,69-1,79)	18

Les auteurs ont par ailleurs procédé à des analyses en sous-groupes, dont certaines individualisant les sujets-contact, qui représentaient donc les deux tiers des effectifs totaux (seize cohortes ; n = 30 818). Les résultats de ces analyses sont présentés dans les tableaux 9 et 10 ci-dessous, et sont quasi-superposables avec ceux obtenus en regroupant tous les sujets au sein desquels ils représentent une large majorité.

Tableau 9. VPP et VPN estimées pour les tests IGRA et l'IDR chez les sujets-contact d'un cas de TM

Test	Nb de cohortes	VPP (IC95 %)	I2 (%)	Nb de cohortes	VPN (IC95 %)	I ² (%)
Tests IGRA	16	4,6 % (2,9-6,6)	70	16	99,7 % (99,5-99,8)	55
IDR	10	2,3 % (1,3-3,5)	76	10	99,5 % (99,3-99,6)	31

Tableau 10. RR-prédiction et RR-traitement estimés pour les tests IGRA et l'IDR chez les sujets-contact

Test	Nb de cohortes	RR-prédiction (IC95 %)	I2 (%)	Nb de cohortes	RR-traitement (IC95 %)	I ² (%)
Tests IGRA	13	11,13 (6,95-17,82)	25	10	3,63 (2,25-5,87)	0
IDR	8	4,75 (3,53-6,40)	3	5	0,98 (0,64-1,49)	??

Au total, concernant les valeurs prédictives de progression vers une TM, on peut observer ici :

- des VPP en excellente cohérence avec les taux d'incidence de TM chez les sujets ayant un résultat de test positif tels qu'ils ont été estimés par Campbell *et al.* (*cf.* plus haut), *i.e.* très faibles (inférieures à 5 %) pour les deux types de tests, avec une supériorité de l'ordre d'un facteur 2

entre les valeurs moyennes rapportées pour les tests IGRA (autour de 4,5 %) et pour l'IDR (2,5 %) ;

- des VPN très élevées, précises et similaires pour les deux types de tests (> 99 %). Un sujet dont le résultat est négatif aurait donc moins d'1 % de risque de développer une TM à partir d'une ITL (présente mais non détectée au moment du test).

Concernant les risques relatifs estimés :

- le RR-prédiction apparaît en valeur moyenne plus élevée, d'un facteur 2 environ, pour les sujets testés avec les tests IGRA en comparaison de ceux testés avec l'IDR ;
- le RR-traitement apparaît en valeur moyenne plus élevée, d'un facteur 3 environ, pour les sujets testés avec les tests IGRA en comparaison de ceux testés avec l'IDR ;
- les estimations de RR-prédiction et RR-traitement sont donc cohérentes avec celles de la VPP, en allant dans le sens d'une supériorité de la capacité prédictive de progression vers une TM des tests IGRA, d'un facteur 2-3 en comparaison de l'IDR.

À noter que les auteurs n'ont pas réalisé d'analyses en sous-groupes chez les sujets migrants spécifiquement, pour lesquels ils ont considéré que le nombre d'études était insuffisant.

À noter également que parmi les analyses en sous-groupes, certaines individualisaient les études de comparaison directe entre l'IDR et les tests IGRA (douze études sur les 40) dont la majorité portait chez des sujets immunodéprimés ou dépistés pour une ITL avant instauration d'un traitement immunosuppresseur, donc hors champ de ce premier volet d'évaluation. Les résultats de ces analyses ne sont donc pas rapportés ici ni intégrés à l'analyse critique de la littérature mais on signalera qu'ils sont similaires à ceux rapportés en incluant la totalité des études.

→ **Interprétation des résultats et conclusions proposées**

Pour rappel, l'analyse méthodologique présentée plus haut a conclu que la méthode d'élaboration de cette publication de Zhou *et al.* apparaît de bonne qualité en elle-même. Cependant, comme pour Campbell *et al.*, certaines caractéristiques et faiblesses méthodologiques des études sur lesquelles reposent les résultats de la méta-analyse introduisent un risque de biais élevé et limitent finalement la confiance à accorder à ses résultats. On relèvera en particulier :

- la forte proportion des études à faible niveau de preuve (études rétrospectives) ;
- l'hétérogénéité importante entre les études réunies pour estimer les VPP et VPN regroupées ($I^2 > 50\%$), et restée inexpliquée par les analyses de méta-régression ;
- l'impossibilité d'affirmer que la tendance observée d'une possible supériorité des tests IGRA traduit une véritable supériorité sur la base d'une méthode ne permettant pas une comparaison statistique entre ces tests.

Au total, on observe, comme pour Campbell *et al.*, des limites importantes qui impactent le niveau de fiabilité des résultats rapportés dans cette publication. Néanmoins, la très bonne cohérence entre les résultats de ces deux publications de bonne qualité d'élaboration renforce le niveau de confiance possible dans le fait d'affirmer que **la capacité des tests IGRA pour prédire la progression vers une TM est probablement au moins équivalente** (*i.e.* en réalité soit équivalente, soit supérieure, sans possibilité de trancher) **à celle de l'IDR** chez les sujets concernés par ce premier volet d'évaluation.

4.3.2.3. Auguste *et al.*, 2019

Les auteurs ont identifié seulement trois études répondant à leurs critères de sélection [dont celui du caractère prospectif] et qui conduites chez des sujets migrants arrivés depuis moins de cinq ans d'un pays où l'incidence de la tuberculose est élevée (32)³⁹. Leurs effectifs étaient variables, allant de quelques centaines à plus de 4 700 sujets. Deux études étaient à risque de biais faible (dont la plus grande) et une à risque de biais élevé. Lorsque le statut BCG était renseigné, il était supérieur à 80 %.

Pour rappel, les auteurs ont estimé la capacité de prédiction de progression vers une TM des tests de dépistage des ITL en utilisant un critère composite qu'il a été proposé d'appeler « performances de prédiction » dans la partie 4.1 de ce rapport, utilisant comme référence le fait d'avoir développé une TM au cours du suivi réalisé après avoir effectué le test. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 11. Estimations des sensibilités et spécificité des tests IGRA et de l'IDR pour prédire la progression vers une TM

Test	Nb d'études (nb de sujets)	Sensibilité pour prédire la progression vers une TM	Spécificité pour prédire la progression vers une TM
Test IGRA (QFT-GIT)	3 (3 958)	0,70 (IC95 % : 0,46-0,88)	0,65 (IC95 % : 0,43-0,82)
T-SPOT.TB	2 (3 115)	0,76 (IC95 % : 0,47-0,93)	0,60 (IC95 % : 0,28-0,85)
IDR 5 mm	1 (2 816)	0,90 (IC95 % : 0,78-0,98)	0,34 (IC95 % : 0,04-0,58)
IDR 10 mm	2 (3 155)	0,77 (IC95 % : 0,58-0,90)	0,59 (IC95 % : 0,37-0,79)
IDR 15 mm	3 (3 951)	0,59 (IC95 % : 0,30-0,80)	0,76 (IC95 % : 0,59-0,92)

On peut y observer :

- que les niveaux de sensibilité et spécificité de prédiction des tests IGRA et l'IDR sont estimés avec des niveaux d'incertitude très élevés, caractérisés par des IC95 % de très larges amplitudes, donc facilement chevauchants ;
- que les niveaux de sensibilité et spécificité de prédiction estimés pour l'IDR varient de façon très importante en fonction des valeurs seuils de positivité utilisées (la sensibilité de prédiction diminue et la spécificité de prédiction augmente lorsque la valeur seuil de positivité de l'IDR augmente) avec des IC95 % qui se recoupent même à peine entre les valeurs seuils de 5 et 15 mm ;
- que la conjugaison entre le niveau très élevé d'imprécision des estimations de sensibilité et spécificité de prédiction pour l'IDR, et la forte variation de ces estimations en fonction des valeurs seuils de positivité, induit une diversité d'interprétation possibles en comparant les tests IGRA avec l'IDR (ici quasi-assimilable à trois tests différents) [les tests IGRA peuvent sembler en moyenne plus, moins ou aussi performants que l'IDR en fonction du seuil d'interprétation utilisé].

Au total, ces résultats, qui plus est issus d'une publication considérée de faible qualité méthodologique (cf. partie 4.1), apparaissent très difficiles à interpréter, d'autant plus que le critère de jugement

³⁹ On notera que c'est principalement le fait d'avoir exclu les études rétrospectives de la sélection, avec l'objectif de garantir autant que possible la fiabilité des résultats, qui a restreint fortement la quantité d'études (données) disponibles pour réaliser la méta-analyse.

composite choisi agrège en lui-même deux types d'informations différentes (diagnostic d'ITL et capacité de prédiction de TM). Pour toutes ces raisons, on considérera que **ces résultats n'apparaissent pas contributifs pour répondre aux questions de l'évaluation.**

4.3.2.4. Synthèse

Sur la base des résultats des revues systématiques avec méta-analyses de Campbell *et al.* (30) et de Zhou *et al.* (31), à interpréter avec réserves mais convergents entre eux, et en rappelant que le fait d'extrapoler ces résultats aux sujets à risque accru d'être porteurs d'ITL dans leur ensemble constitue en lui-même un motif de réserve, les conclusions suivantes peuvent être proposées concernant la capacité prédictive de progression vers une TM des tests IGRA et de l'IDR chez les sujets présumés immunocompétents à risque accru d'être porteurs d'une ITL :

- **un résultat positif avec un test IGRA est vraisemblablement associé à un risque de progression vers une TM au moins équivalent à celui associé à un résultat positif avec l'IDR.** Il est estimé inférieur à 5 % dans les deux cas, ce qui signifierait que, concrètement, sur la base d'un risque de 5 %, environ une personne sur 20 testées positivement développerait une TM en l'absence de traitement ;
- **un résultat négatif avec un test IGRA semble associé à un risque de progression vers une TM équivalent à celui associé à un résultat négatif avec l'IDR,** avec vraisemblablement moins d'une personne sur 100 testées positives qui développerait une TM en l'absence de traitement.

5. Consultation des parties prenantes

Pour rappel (cf. partie 3.3.2), les organismes professionnels et organismes publics concernés par le sujet ont été interrogés au titre de parties prenantes⁴⁰, en vue de recueillir leur point de vue collectif sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis (analyse critique des données) et les conclusions pouvant en être tirées. Un questionnaire de relecture leur a été transmis à cet effet. Leurs réponses à ce questionnaire sont présentées *in extenso* en Annexe 7 de ce rapport, et une synthèse de ces réponses, réalisée par la HAS, est présentée ci-dessous.

Partie « Contexte » du rapport : commentaires/suggestions de modifications

Certains organismes ont formulé des suggestions de modifications de terminologie, apporté des informations sur les pratiques professionnelles en France spécifiquement, et/ou suggéré l'ajout de certaines références bibliographiques. En règle générale, ces suggestions ont été prises en compte pour la finalisation de ce rapport.

Publications pertinentes (cohérentes avec les critères de sélection et d'exclusion de la littérature) qui auraient pu ne pas être prises en compte,

Les parties prenantes n'ont identifié aucune publication répondant aux critères de sélection et d'exclusion de la littérature, qui n'aurait pas été prise en compte dans cette évaluation.

On notera qu'un des organismes (FFP) a signalé qu'une autre revue systématique avec méta-analyse lui aurait semblé pertinente à intégrer dans l'analyse, correspondant à une publication de l'équipe d'Auguste *et al.* de 2017 (33). La HAS en avait bien connaissance, mais ne l'avait pas retenue pour son analyse, d'une part parce qu'elle ne rentre pas dans la période de recherche et sélection documentaires posée pour la méthode d'évaluation (2018 à aujourd'hui), et d'autre part parce qu'une publication plus récente (2019) de la même équipe d'Auguste *et al.* a été intégrée dans cette évaluation. Elle correspond à une actualisation de la méta-analyse de 2017. Les études incluses dans la version de 2017 le sont donc également dans la version de 2019, qui inclut en outre des études plus récentes.

Précision et cohérence de l'analyse critique des publications sélectionnées

Les parties prenantes n'ont exprimé aucun commentaire qui remette en question la façon dont l'analyse critique a été conduite par la HAS, ni aucun désaccord avec les conclusions de cette analyse. Les commentaires émis par certains organismes consistaient essentiellement à souligner certaines limites méthodologiques que la HAS avait relevées, mais qui leur semblaient particulièrement importantes à signaler.

Ainsi, concernant la capacité prédictive de progression vers une TM des tests IGRA et de l'IDR :

- la FFP et le RN CLAT ont souligné que les estimations de performances diagnostiques sont, comme la HAS l'a relevé, très discutables du fait de l'absence de technique de référence (au sens de *gold standard*).
- la FFP a par ailleurs signalé que, selon elle, l'affirmation de meilleure spécificité des tests IGRA par rapport à l'IDR (du fait de son absence d'interférence avec les souches vaccinales du BCG) devrait progressivement être relativisée dans des pays comme la France où l'obligation vaccinale par le BCG est suspendue depuis 18 ans (2007), et où la couverture vaccinale chez les enfants pour lesquels elle reste fortement recommandée est défaillante. La limite de l'IDR

⁴⁰ Cf. [Guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts](#).

liée aux faux-positifs dus au BCG se poserait donc de moins en moins, d'autant plus que la réaction post-vaccinale s'affaiblit avec le temps, *i.e.* que le risque de faux-positif devient plus faible chez les sujets dont la vaccination est ancienne.

Ensuite, concernant la capacité prédictive de progression vers une TM des tests IGRA et de l'IDR :

- la FFP a mis l'accent sur une des limites signalées par la HAS, qui est le fait que les méta-analyses disponibles ne permettent de formuler aucune conclusion formelle sur la comparaison IDR/IGRA, et en particulier ne permettent pas de conclure à une supériorité des IGRA, car leurs résultats ne reposent pas sur des études ayant une méthodologie et des conditions de réalisation adaptées pour permettre cette démonstration d'un point de vue statistique ;
- la FFP et le CNP BM ont rappelé que la France est un pays où l'incidence de la tuberculose est faible, et souligné que le fait que les méta-analyses retenues pour l'évaluation incluent des études conduites dans des pays où cette incidence est élevée constitue une limite méthodologique pouvant impacter l'applicabilité de leurs résultats aux pays de faible incidence ;
- le CNP BM a précisé que, selon lui, l'intérêt de l'utilisation des tests de dépistage des ITL dans les pays de faible incidence est leur valeur prédictive négative élevée pour exclure le risque de développer une TM à partir d'une ITL [$> 99\%$], et que le fait que leur valeur pronostique soit faible [$< 5\%$] est une limite dont l'importance est à relativiser, compte tenu du fait que la positivité d'un résultat de test d'ITL n'est qu'un des paramètres intervenant dans la décision de traiter le patient n'est pas prise uniquement sur la base d'un résultat de test IGRA ou d'IDR positif, mais dépend aussi de son interrogatoire et de ses examens cliniques et paracliniques ;
- le RN CLAT a relevé qu'il serait opportun de s'interroger sur la pertinence clinique d'une faible différence (si elle existe) entre les valeurs pronostiques des tests IGRA et de l'IDR dans la mesure où ces valeurs pronostiques n'en resteraient pas moins très faibles, quel que soit le test ;
- le CNR MyRMA a noté que la fiabilité des résultats des études peut aussi être impactée négativement par l'absence de critères de qualité visant à garantir que l'IDR y est réalisée correctement, *i.e.* 1) que les injections ont été correctement faites, 2) que la lecture des résultats a été correctement réalisée et 3) que l'interprétation des résultats a été réalisée correctement dans le respect des (mêmes) recommandations.

Cohérence entre l'argumentaire, la synthèse générale des résultats et les propositions de conclusions, et accord avec ses conclusions

Aucun organisme n'a remis en question la cohérence entre l'argumentaire, la synthèse générale des résultats et les propositions de conclusions, ni exprimé de désaccord avec les conclusions formulées. On notera que la FFP a souligné qu'il lui semblait très important de bien s'en tenir aux faits (*i.e.* à l'absence de démonstration d'une réelle supériorité des IGRA) pour ne pas risquer d'entraîner une censure à l'égard de l'IDR, alors que la différence statistique entre les valeurs pronostiques de ces deux types de tests est très discutable.

Lisibilité globale du rapport

Toutes les parties prenantes ont répondu que la lisibilité du rapport leur paraît bonne.

Commentaires complémentaires

Deux organismes ont souligné que la mise en cohérence entre les populations à risque pour lesquelles le dépistage des ITL est recommandé en France, et celles pour lesquelles les tests IGRA sont remboursés, est très attendue par les acteurs intervenant dans ce dépistage.

La FFP a ainsi souligné que les conclusions de cette évaluation rétablissent, de son point de vue, une cohérence là où il existait une discordance injustifiée entre les indications de l'IDR et des tests IGRA qui devraient, selon elle, pouvoir être utilisés indifféremment (et donc remboursées au même titre) dans toutes les indications de dépistage (et plus encore lorsqu'il s'agit d'une recommandation de dépistage systématique, tels que les migrants entre 15 et 18 ans notamment).

L'OFII a souligné que la mise en cohérence envisagée, qui inclurait *de facto* toutes les situations de sujets migrants ou sujets-contact (présumés immunocompétents) pour lesquelles le dépistage systématique est recommandé, serait déterminante pour la bonne conduite de l'application des récentes recommandations de la HAS de mars 2025 sur le dépistage/repérage précoce de la TM. Ces recommandations de la HAS ont en effet introduit la préconisation du dépistage systématique de nouveaux sous-groupes de sujets cibles à risque accru d'avoir été contaminés par le bacille tuberculeux (dont notamment les enfants et nourrissons migrants issus d'un pays à forte endémie de tuberculose pulmonaire [incidence > 100/100 000] et arrivés en France depuis moins de deux ans), pour lesquels l'absence de prise en charge des tests IGRA en alternative à l'IDR générerait, selon l'OFII, une problématique semblable à celle apparue avec l'actualisation des recommandations 2019 du HCSP.

Enfin, deux organismes (FFP et CNR MyRMA) ont souligné qu'il sera important de réfléchir à l'incidence financière liée à la recommandation qui s'est généralisée d'utiliser les tests IGRA ou l'IDR indifféremment pour le dépistage des sujets à risque accru d'être porteurs d'ITL [plusieurs dizaines de milliers de sujets chaque année en France selon la FFP], alors qu'il n'est pas clairement démontré que la valeur pronostique des tests IGRA est meilleure que celle l'IDR chez ces sujets, mais qu'en revanche leur coût est, selon ces organismes, nettement plus élevé.

6. Synthèse générale et conclusions

La HAS a été interrogée par la DGS sur l'opportunité de mettre en cohérence les indications remboursées des tests IGRA avec celles recommandées par le HCSP, qui a actualisé en 2019 ses préconisations relatives aux populations justifiant d'un dépistage des ITL, c'est-à-dire à risque accru d'être porteurs d'une ITL ou de progression d'une ITL vers une TM, en France, en les élargissant à des nouveaux groupes de sujets. La HAS a entrepris de répondre à cette demande en évaluant dans un premier temps les indications correspondant à des groupes de sujets présumés immunocompétents à risque accru d'être porteurs d'une ITL, pour lesquels, lors du cadrage de cette évaluation, elle avait soumis la formulation d'un avis favorable à la confirmation de performances diagnostiques pour poser le diagnostic d'une ITL et de capacités prédictives de progression vers une TM, des tests IGRA, *a minima* équivalentes à celles de l>IDR, test plus ancien et remboursé dans toutes les situations où un dépistage de l'ITL est recommandé, sur la base de la littérature synthétique de plus haut niveau de preuve (revues systématiques avec méta-analyses) et la plus récente, et après avoir recueilli le point de vue collectif des parties prenantes concernées.

Ayant donc réalisé l'analyse critique de ces publications recherchées de façon systématique et sélectionnées sur la base de critères explicitement posés, et en soulignant que des réserves méthodologiques importantes existent, et doivent induire une interprétation prudente des résultats rapportés, la HAS conclut que, chez les sujets présumés immunocompétents à risque accru d'être porteurs d'une ITL :

- la sensibilité diagnostique des tests IGRA semble au moins équivalente⁴¹ à celle de l>IDR (de l'ordre de 90 % et 80 %, respectivement) ;
- la spécificité diagnostique semble équivalente entre les deux types de tests chez les sujets non vaccinés par le BCG, et en l'occurrence très élevée (≥ 95 %) ; et, pour rappel, l>IDR peut être faussement positive chez les sujets vaccinés par le BCG, contrairement aux tests IGRA ;
- la capacité d'un résultat positif de test IGRA pour prédire la progression vers une TM est vraisemblablement au moins équivalente à celle de l>IDR et faible, quel que soit le test (de l'ordre de moins de 5 %) ;
- la capacité d'un résultat négatif pour prédire qu'un sujet ne développera pas de TM par progression d'une ITL est vraisemblablement équivalente entre les tests IGRA et l>IDR, et en l'occurrence très élevée. Ainsi, un sujet testé négatif avec l'un de ces tests présenterait un risque probablement inférieur à 1 % de développer une TM.

À noter que ces conclusions reposent sur des études ayant inclus essentiellement des adultes ou des adolescents.

Sur ces bases, la HAS :

- formule un avis favorable concernant l'élargissement des indications des tests IGRA inscrites sur la NABM à d'autres groupes de sujets présumés immunocompétents à risque accru d'être porteurs d'une ITL, dont notamment ceux concernés par la saisine, à savoir :
 - les sujets-contact d'un cas de tuberculose maladie ayant moins de 15 ans,

⁴¹ Pour rappel, le qualificatif d'« équivalent » est utilisé tel qu'on l'utilise dans le langage courant, et non en tant que résultat démontré par un test d'équivalence (cf. note de bas de page n°28).

- les sujets migrants de 15 à 18 ans en provenance d'une zone de forte incidence tuberculeuse et arrivés depuis moins de cinq ans en France,
 - les sujets migrants âgés de 18 à 40 ans issus de pays ayant une incidence tuberculeuse supérieure à 100/10⁵, et remplissant par ailleurs une autre condition : vie avec des enfants de moins de 18 ans et/ou travaillant dans des collectivités d'enfants et/ou travaillant en milieu de soins,
 - les sujets expatriés (adultes et enfants) revenant en France après un séjour de plus de 6 mois dans un pays de forte endémicité tuberculeuse et/ou âgés de moins de 5 ans,
 - certains sous-groupes de sujets vivant dans des conditions précaires et de promiscuité : détenus, personnes sans domicile fixe, usagers de drogues illicites ;
- souligne qu'en pratique, les conclusions de son analyse concernent tous les sujets répondant aux caractéristiques d'être à risque accru d'être porteurs d'ITL et présumés immunocompétents, dont aux groupes de sujets répondant à ces caractéristiques susceptibles d'être introduits en tant que nouvelles indications pour le dépistage des ITL lors d'une prochaine actualisation des recommandations françaises sur ce dépistage par le HCSP⁴². La HAS considère ainsi qu'une nouvelle mise en cohérence du remboursement des tests IGRA avec les indications actualisées ne justifierait pas de nouvelle évaluation ni formulation d'avis de sa part ;
 - souligne également que les tests IGRA disponibles actuellement sont, tout comme l'IDR, des tests très peu performants pour prédire si un sujet testé positivement développera ou non une TM, et qu'il serait donc souhaitable de disposer d'alternatives plus performantes pour couvrir le besoin médical que ces deux types de tests sont actuellement les seuls à pouvoir couvrir en France.

La HAS rappelle par ailleurs que, dans le cadre de ses recommandations de mars 2025⁴³, elle préconise la réalisation d'une IDR ou d'un test IGRA chez les enfants (2-11 ans) et nourrissons (< 2 ans) répondant aux critères d'éligibilité au dépistage/repérage précoce systématique de la tuberculose pulmonaire qu'elle a établis, et est donc également favorable à l'élargissement des indications des tests IGRA inscrites sur la NABM dans ces situations, à savoir les enfants et nourrissons :

- migrants entrés en France depuis 2 ans ou moins et issus d'un pays ayant une incidence $\geq 100/10^5$;
- ayant eu un contact prolongé avec une personne porteuse de la tuberculose pulmonaire ou avec une personne issue d'un pays ayant une incidence $\geq 100/10^5$ et arrivée en France depuis moins de 2 ans ;
- ayant des conditions de vie en situation de promiscuité (squat, bidonville, centre d'hébergement, centre de rétention administrative) : sans-abris, vulnérables et précaires, dont la famille vit en marge du système de soins.

Concernant la détection des personnes à risque accru d'être porteur d'une ITL, la HAS va maintenant mener une évaluation similaire chez les personnes immunodéprimées ou amenées à l'être.

⁴² Le HCSP a été saisi par la DGS le 27/01/2025 pour procéder à une actualisation de ses recommandations portant sur le dépistage des ITL avec une réponse attendue pour la fin de l'année 2025.

⁴³ Haute Autorité de santé. Évaluation des stratégies de dépistage et de repérage précoce de la tuberculose pulmonaire. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3598200/fr/evaluation-des-strategies-de-depistage-et-de-reperage-precoce-de-la-tuberculose-pulmonaire-argumentaire

Table des annexes

Annexe 1.	Modalités d'interprétation des résultats de l'IDR selon le CSHPF (2002/2004)	44
Annexe 2.	Interprétation du test QuantiFERON-TB Gold Plus	45
Annexe 3.	Synthèse de recommandations de bonne pratique de différentes sociétés savantes et agences/institutions de santé sur le choix entre IDR et tests IGRA dans les populations à risque accru d'être porteuses d'ITL	46
Annexe 4.	Stratégie de recherche documentaire utilisée	50
Annexe 5.	Liste des publications exclues après lecture <i>in extenso</i>	52
Annexe 6.	Analyse de la qualité méthodologique d'élaboration des revues systématiques avec méta-analyses retenues avec la grille AMSTAR-2	55
Annexe 7.	Réponses in extenso des parties prenantes au questionnaire de relecture du rapport provisoire	56

Annexe 1. Modalités d'interprétation des résultats de l'IDR selon le CSHPF (2002/2004)

D'après l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) du 15 novembre 2002 ; appliqué via la circulaire DGS/SD5C n° 2004-373 du 11 octobre 2004.

Chez une personne de plus de 15 ans

0-4 mm	IDR négative. Infection tuberculeuse peu probable.
5-9 mm	IDR positive. Réaction due à une vaccination BCG ancienne ou à une infection tuberculeuse latente, mais non en faveur d'une infection récente.
10-14 mm	IDR positive. Infection tuberculeuse latente probable, le contexte aide à définir l'ancienneté.
≥ 15 mm	IDR positive. Infection tuberculeuse latente probablement récente.

Chez une personne de moins de 15 ans

Si aucune vaccination BCG : une IDR ≥ 5 mm évoque une infection tuberculeuse latente.

Si BCG datant de dix ans ou plus : une IDR ≥ 10 mm évoque une infection tuberculeuse latente (entre 5 et 9 mm, il peut s'agir d'une réaction due au BCG ou d'une infection tuberculeuse latente).

Si BCG datant de moins de dix ans : une IDR ≥ 15 mm évoque une infection tuberculeuse latente. Entre 10 et 14 mm, il peut s'agir d'une réaction due au BCG ou d'une infection tuberculeuse latente. Entre 5 et 9 mm, il s'agit plutôt d'une réaction due au vaccin.

Annexe 2. Interprétation du test QuantiFERON-TB Gold Plus

Source : notice du fabricant (laboratoire Qiagen)

Contenu et rôle des tubes utilisés

Tube	Contenu	Rôle principal
Nil	Contrôle négatif (pas d'antigènes)	Mesure la réponse de base (bruit)
TB1	Antigènes ESAT-6 et CFP-10 (CD4+)	Détecte la réponse des lymphocytes T CD4+
TB2	Antigènes ESAT-6 et CFP-10 (CD4+ et CD8+)	Détecte la réponse des lymphocytes CD4+ et CD8+
Mitogène	Contrôle positif (stimule tous lymphocytes)	Vérifie que le système immunitaire est réactif

Interprétation des résultats

Résultat IFN- γ (IU/ml)	Critères	Interprétation
(TB1 - Nil) $\geq$ 0,35 et $\geq$ 25 % du Nil ou (TB2 - Nil) $\geq$ 0,35 et $\geq$ 25 % du Nil	Positif	Infection tuberculeuse probable (latente ou active)
(TB1 - Nil) et (TB2 - Nil) < 0,35 ou < 25 % du Nil	Négatif	Absence d'infection détectée
Faible réponse au Mitogène (ex. < 0,5 IU/ml) combinée à des résultats faibles ou nuls dans TB1 et TB2	Ininterprétable	Résultat ininterprétable (test à réitérer, en particulier si suspicion clinique)

Annexe 3. Synthèse de recommandations de bonne pratique de différentes sociétés savantes et agences/institutions de santé sur le choix entre IDR et tests IGRA dans les populations à risque accru d'être porteuses d'ITL

Période de recherche documentaire : 2016 - 2024

Organisme	Date	Pays	Titre	Choix IDR/IGRA chez les sujets à risque accru d'être porteurs d'une ITL
American Academy of Pediatrics (AAP) (34)	2021	Etats-Unis	<i>Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment</i>	Les tests IGRA sont recommandés préférentiellement à l'IDR chez les enfants vaccinés par le BCG à partir de l'âge de deux ans.
Belgian Lung and Tuberculosis Association (BELTA) / Fonds des affections respiratoires (FARES) / VRG⁴⁴ (16)	2019	Belgique	<i>Belgian Guidelines on the Diagnosis and Management of Latent Tuberculosis Infection</i>	Selon ce consortium, il n'y a pas de préférence générale pour l'IDR ou les tests IGRA, mais seulement des situations spécifiques où l'IDR ou les tests IGRA est/sont préférable(s), ou bien où les deux types de tests peuvent être effectués consécutivement ou simultanément. On notera en particulier que : – pour les tests répétés, l'IDR est recommandée (donc pour les travailleurs de la santé ou le personnel des centres de détention notamment) ; – un test IGRA est préféré dans les situations où l'IDR pourrait donner un résultat faussement positif en raison d'une vaccination BCG antérieure. Les situations précisées sont les suivantes : • sujets vaccinés par le BCG au cours des 12 derniers mois ; • sujets ayant reçu le vaccin BCG de façon répétée ; • sujets ayant reçu le vaccin BCG à un âge supérieur à un an ; • enfants de cinq ans ou plus qui ont reçu à nouveau le vaccin BCG ; • sujets qui ne reviendront probablement pas pour la lecture du TST. Il est recommandé que le choix du test chez les enfants de moins de cinq ans relève d'une décision médicale individuelle (basée sur un algorithme proposé dans ce document de recommandations belges).
American Thoracic Society (ATS) / Infectious Disease Society of America (IDSA) / Centers for Disease Control	2017	Etats-Unis	<i>Official ATC/IDSA/CDC clinical practice guidelines: diagnosis of TB in adults and children</i>	Pour tous les contextes autres que l'enfant de moins de cinq ans, le consortium ATC/IDSA/CDC recommande : – l'IDR ou les tests IGRA indifféremment de manière générale ; – les tests IGRA préférentiellement chez les sujets vaccinés par le BCG et/ou susceptibles de ne pas revenir pour la lecture des résultats de l'IDR.

⁴⁴ VRGT : Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding vzw.

Organisme	Date	Pays	Titre	Choix IDR/IGRA chez les sujets à risque accru d'être porteurs d'une ITL
and Prevention (CDC) (35)				Pour l'enfant de moins de cinq ans, l>IDR est préférée, mais les tests IGRA sont considérés comme acceptables.
European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (36)	2018	Europe	<i>ECDC. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union</i>	L'ECDC considère que l>IDR ou les tests IGRA peuvent être utilisés indifféremment pour diagnostiquer les ITL et que le choix du test doit tenir compte des circonstances et des aspects pratiques.
Ministry of Health Singapore (37)	2016	Singapour	<i>Prevention, Diagnosis and Management of Tuberculosis</i>	L>IDR et les tests IGRA peuvent être utilisés indifféremment pour le diagnostic d'ITL chez les adultes et les enfants de cinq ans ou plus. Les tests IGRA sont préférés pour les adolescents et les adultes qui ont été vaccinés par le BCG, tandis que l>IDR est à préférer chez les enfants de moins de cinq ans.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (38)	2016	Royaume-Uni	<i>Tuberculosis: Prevention, diagnosis, management and service organisation NICE NG33 - Methods, evidence and recommendations</i>	Les recommandations du NICE sont issues d'une modélisation médico-économique de comparaison du rapport coût-efficacité IDR/IGRA dans plusieurs sous-populations. Le NICE conclut que les stratégies les plus coût-efficaces sont : – chez les enfants (dont sujets-contact) : IDR suivie d'un test IGRA en cas de résultat négatif ; – chez les migrants : IDR seule.
National Tuberculosis Advisory Committee (NTAC) (39)	2017	Australie	<i>Position statement on interferon-gamma release assays for the detection of latent tuberculosis infection</i>	Le NTAC considère que l>IDR et les tests IGRA peuvent être utilisés indifféremment pour dépister une ITL de manière générale, mais que les tests IGRA doivent être préférés en cas d'antécédents de vaccination par le BCG après l'âge d'un an.
Organisation mondiale de la santé (OMS) (23)	2022	Monde	<i>WHO consolidated guidelines on tuberculosis - Module 3: diagnosis - Tests for tuberculosis infection</i>	L'OMS considère que l>IDR et les tests IGRA peuvent être utilisés indifféremment pour le dépistage de l'ITL quel que soit le groupe à risque considéré.
Organisation mondiale de la santé (OMS) (8)	2018	Monde	Infection tuberculeuse latente : lignes directrices unifiées et actualisées pour la prise	L'OMS considère que l>IDR ou les tests IGRA peuvent tous deux être utilisés pour diagnostiquer les ITL et que le choix du test doit tenir compte des circonstances et des aspects pratiques.

Organisme	Date	Pays	Titre	Choix IDR/IGRA chez les sujets à risque accru d'être porteurs d'une ITL
			en charge programmatique	
Public Health Agency of Canada / Canadian Lung Association / Canadian Thoracic Society (21)	2022	Canada	<i>Canadian Tuberculosis Standard, 8th edition – chapter 4: diagnostic of ITL</i>	L'IDR et les tests IGRA sont considérés comme étant tous deux des alternatives acceptables pour le diagnostic de l'ITL dans toutes les situations où le test est indiqué, avec néanmoins certaines préférences et exceptions détaillées ci-dessous. 1) Une préférence pour les tests IGRA : – chez les enfants de plus de deux ans et de moins de dix ans ayant été vaccinés par le BCG ; – chez les personnes âgées d'au moins dix ans si elles ont été vaccinées par le BCG après la petite enfance (âge > 1 an), ou ont reçu le vaccin BCG plus d'une fois et/ou sont incertaines de la date à laquelle elles ont été vaccinées ; – lorsqu'une personne n'est pas en mesure ou n'est pas susceptible de revenir pour la lecture de l'IDR. 2) Une préférence pour l'IDR lorsque des tests répétés sont prévus, notamment dans le cadre d'une enquête autour d'un cas de TM ou dans des populations susceptibles d'être exposées de façon régulière (personnel de santé, personnel pénitentiaire, détenus). 3) IDR et tests IGRA peuvent être utilisés de manière séquentielle si l'IDR est positive mais que la probabilité d'ITL est faible, ou que le risque d'un résultat faussement positif dû au BCG est élevé.
Société de pneumologie de langue française (SPLF) (40)	2018	France	Recommandations pratiques pour l'utilisation et l'interprétation des tests IGRA dans le diagnostic de l'ITL et de la TM	Chez les sujets-contact, il existe une préférence pour les tests IGRA si le sujet a reçu une vaccination BCG antérieurement, ou s'il est peu susceptible de revenir pour la lecture de l'IDR. Chez les sujets migrants, les tests IGRA ou l'IDR peuvent être tous deux utilisés mais il existe une préférence pour les tests IGRA s'il existe une notion de vaccination BCG antérieure, ou si le sujet est peu susceptible de revenir pour la lecture de l'IDR. Chez les jeunes enfants < 5 ans, l'utilisation des tests IGRA au lieu de l'IDR est possible mais peu recommandée (données de performances jugées insuffisantes).
Spanish Society of Respiratory Diseases and Thoracic Surgery / Spanish Society of Infectious Diseases	2016	Espagne	<i>Guidelines for the use of interferon-γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection</i>	Pour les sujets-contact de plus de cinq ans, il est préconisé d'utiliser en 1^{ère} intention l'IDR, et de contrôler le résultat s'il est positif chez une personne vaccinée par le BCG. Dans ce cas, le prélèvement pour les tests IGRA doit être réalisé le même jour que la lecture de l'IDR. Pour les enfants de moins de cinq ans, il est recommandé d'utiliser conjointement l'IDR et les tests IGRA indépendamment du statut vaccinal pour le BCG.

Organisme	Date	Pays	Titre	Choix IDR/IGRA chez les sujets à risque accru d'être porteurs d'une ITL
<i>and Clinical Microbiology (41)</i>				
US Preventive Services Task Force (USPSTF) (42)	2023	Etats-Unis	<i>Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement</i>	L'USPSTF ne recommande pas préférentiellement l'IDR ou les tests IGRA chez les sujets adultes migrants ou vivant en conditions précaires. Il accorde néanmoins une préférence aux tests IGRA chez les personnes ayant été vaccinées par le BCG, et/ou qui sont fortement susceptibles de ne pas revenir en consultation pour l'interprétation de l'IDR.

Annexe 4. Stratégie de recherche documentaire utilisée

Méthode de recherche sur bases de données bibliographiques

Bases bibliographiques utilisées :

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis)
- The Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis)
- Science Direct (Elsevier)
- Embase (Elsevier)
- Trip database
- Inahta Database
- WHO TB Knowledge Sharing Platform
- Australian Living Evidence collaboration
- Cairn
- LiSSA
- Cismef

Langue : toutes

Dates limites : 01/01/2018-03/10/2025 (recherche initiale + veille)

Type d'étude / sujet / Termes utilisés	Période de recherche
Méta-analyses, revues systématiques	
"Interferon-gamma Release Tests"[MeSH Terms] OR "IGRA"[Title/Abstract] OR "interferon gamma release assay"[Title/Abstract]) AND "Tuberculosis, Pulmonary"[Mesh] OR "Tuberculosis"[Majr:NoExp] OR "Latent Tuberculosis"[Mesh] Or TB[title/abstract] OR LTB[tittle/abstract] OR tuberculosis[title/abstract]) AND "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review" [Publication Type] OR Meta Analysis[title] OR systematic Review[title] Or Quantitative Review [title] OR pooled analysis[title] OR scoping review [title] OR "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]	01/2018 -10/2025
"Tuberculosis, Pulmonary"[Mesh] OR "Tuberculosis"[Majr:NoExp] OR "Latent Tuberculosis"[Mesh] Or TB[title] OR LTB[tittle] OR tuberculosis[title] OR ("Interferon-gamma Release Tests"[MeSH Terms] OR "IGRA"[fulltext] OR "interferon gamma release assay"[fulltext]) AND"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review" [Publication Type] OR Meta Analysis[title] OR systematic Review[title] Or Quantitative Review [title] OR pooled analysis[title] OR scoping review [title] "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]	01/2018-10/2025

Sites Internet professionnels et institutionnels consultés

Les sites Internet français et internationaux des sociétés pertinentes cités ci-dessous ont été explorés en complément des bases bibliographiques interrogées :

- Adelaide Health Technology Assessment
- Agence de la Santé Publique du Canada
- Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña

- *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia*
- *Agency for Healthcare Research and Quality*
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research*
- *Alberta Health Services,*
- *American College of Physicians*
- *American Medical Association*
- *BMJ Best practice*
- *British Thoracic Society*
- *Caisse nationale de l'assurance maladie*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
- *Centers for Disease Control and Prevention*
- *California Technology Assessment Forum*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé*
- *Comité québécois sur la tuberculose*
- *Conseil supérieur d'hygiène*
- *European Centre for Disease Prevention and Control*
- *Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision*
- *GIN (Guidelines International Network)*
- *Haute Autorité de santé*
- *Haut conseil de la Santé Publique*
- *Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS)*
- *Ligue Pulmonaire Suisse*
- *National Horizon Scanning Centre*
- *National Health and Medical Research Council*
- *National Health committee*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*
- *National Institutes of Health*
- *New Zealand Guidelines Group*
- *Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)*
- *Santé Publique France*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*
- *Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française*
- *World Health Organization*

Annexe 5. Liste des publications exclues après lecture *in extenso*

Auteur, date, référence	Titre	Motif non-inclusion
UK Health Security Agency, 2025 (43)	<i>Effectiveness of methods to identify people infected with tuberculosis or people with active tuberculosis disease in prisons and places of detention: a rapid systematic review</i>	Porte principalement sur le rapport coût-efficacité du dépistage des sujets détenus (pas sur les performances diagnostiques, ni capacités prédictives des tests de dépistage des ITL)
UK Health Security Agency, 2025 (44)	<i>Effectiveness of methods to identify people infected with tuberculosis or people with active tuberculosis disease in refugees or people seeking asylum: a rapid systematic review</i>	Porte principalement sur le rapport coût-efficacité du dépistage des sujets migrants ou demandeurs d'asile (pas sur les performances diagnostiques, ni capacités prédictives des tests de dépistage des ITL)
Organisation mondiale de la santé, 2025 (45)	<i>WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis</i>	Cite les résultats des revues systématiques faites en 2015 et 2018 (sans actualisation de ces revues systématiques)
Benjumea-Bedoya et al., 2025 (46)	<i>Clinical practice guideline for the evaluation, treatment, and follow-up of children in contact with patients with pulmonary tuberculosis in Colombia</i>	Recommandations de bonne pratique qui ne reposent pas sur une revue systématique
Pinheiro et al., 2025 (47)	<i>European guidelines for the management of tuberculosis screening procedures in migrants: a systematic review</i>	Porte sur l'efficacité et le rapport coût-efficacité des politiques de dépistage, et non sur l'efficacité des tests de dépistage des ITL
Ontario Health, 2024 (48)	<i>Interferon-gamma release assay testing for latent tuberculosis infection. A health technology assessment</i>	S'intéresse aux tests IGRA spécifiquement et non à les comparer à l'IDR, et utilise l'IDR comme test de référence pour estimer les performances diagnostiques des tests IGRA
Volkman et al., 2024 (49)	<i>QuantiFERON Gold-In-Tube for the diagnosis of mycobacterial tuberculosis infection in children under 5 years of age: a systematic review and meta-analysis</i>	Utilise l'IDR comme test de référence (gold standard) pour estimer les performances diagnostiques des tests IGRA (i.e. hors critères du PICO)
Hamada et al., 2023 (50)	<i>Predictive performance of interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test for incident tuberculosis: an individual participant data meta-analysis</i>	Regroupe ensemble des sujets immunodéprimés et (présumés) immunocompétents dans l'analyse principale, et ne fait pas d'analyse stratifiée qui pourrait permettre de distinguer les sujets (présumés) immunocompétents, seuls concernés par ce volet d'évaluation
Zhang et al., 2023 (51)	<i>Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB Gold Plus with QFT-GIT, T-SPOT.TB and TST: a systematic review and meta-analysis</i>	Compare les performances de l'IDR et des tests IGRA en regroupant seulement deux études dont une porte chez des sujets avec maladie auto-immune (population hors PICO) ; le critère de jugement n'est pas non approprié par rapport au PICO
Zhou et al., 2023 (52)	<i>Indeterminate results of interferon gamma release assays in the screening of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis</i>	S'intéresse aux performances des tests IGRA chez les sujets immunodéprimés (population hors PICO) et sans comparaison à l'IDR
Organisation mondiale de la santé, 2022 (23)	<i>WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection</i>	Cite les résultats des revues systématiques avec méta-analyses publiés en 2018, sans actualisation

Auteur, date, référence	Titre	Motif non-inclusion
Organisation mondiale de la santé, 2022 (53)	<i>Use of alternative interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB infection. WHO policy statement</i>	Compare des tests IGRA récents à des tests IGRA plus anciens (pas de comparaison à l'IDR)
Campbell et al., 2022 (21)	<i>Canadian Tuberculosis Standard, 8th edition – chapitre 4 : diagnostic of ITL</i>	N'est pas une revue systématique
Zhou et al., 2022 (54)	<i>Positive rates of interferon-γ release assay and tuberculin skin test in detection of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis of 200,000 head-to-head comparative tests</i>	Critère de jugement utilisé en inadéquation avec le PICO (différence de taux de positivité entre IGRA et IDR)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2021 (55)	<i>Interferon gamma release assay for identifying latent tuberculosis infection in people with Bacillus Calmette-Guérin vaccination. CADTH Health Technology Review</i>	N'est pas une revue systématique
Oh et al., 2021 (56)	<i>Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB Gold Plus to other tests of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis</i>	Compare uniquement des IGRA entre eux (i.e. pas de de comparaison à l'IDR)
Ghosh et al., 2020 (57)	<i>Tuberculosis infection in under-2-year-old refugees: should we be screening? A systematic review and meta-regression analysis</i>	S'intéresse à la prévalence des ITL chez les enfants de moins de deux ans, et non à comparer IDR/IGRA
Gupta et al., 2020 (10)	<i>Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings</i>	Pas de comparaison IDR/IGRA
Martinez et al., 2020 (11)	<i>The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis</i>	Pas de comparaison IDR/IGRA
Ministry of Health Malaysia, 2012 (58)	<i>Management of tuberculosis</i>	Rapport d'HTA qui ne repose pas sur une revue systématique de la littérature
Abubakar et al., 2018 (59)	<i>Two interferon gamma release assays for predicting active tuberculosis: the UK PREDICT TB prognostic test study</i>	Publié dans le « <i>Health technology assessment journal</i> » mais correspond à une grande étude de cohorte, et non à un rapport d'HTA
European Centre for Disease Prevention and Control, 2018 (60)	<i>Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management</i>	Les capacités prédictives de progression vers une TM des tests IGRA et de l'IDR qui sont rapportées sont issues d'une revue systématique avec méta-analyse publiée par l'OMS en 2015 (l'année de cette revue systématique de l'OMS est antérieure à 2018 (borne inférieure de temps de la recherche bibliographique pour cette évaluation))
Greenaway et al., 2018 (61)	<i>The effectiveness and cost-effectiveness of screening for latent tuberculosis among migrants in the EU/EEA: a systematic review</i>	Pas de recherche systématique de la littérature

Auteur, date, référence	Titre	Motif non-inclusion
Organisation mondiale de la santé, 2018 (8)	Infection tuberculeuse latente. Lignes directrices unifiées et actualisées pour la prise en charge programmatique	Recommandations reposant sur un « <i>evidence report</i> » contenant des résultats de méta-analyse reposant sur une revue systématique de la littérature, mais ces résultats sont issus soit d'un regroupement d'études portant chez des sujets immunodéprimés, soit d'un regroupement d'études portant chez des sujets (présumés) immunocompétents avec des études portant chez des personnes infectées par le VIH. En outre, une sélection des études avait été faite pour ne conserver que celles réalisées dans des pays d'incidence tuberculeuse > 100/10 ⁵

Annexe 6. Analyse de la qualité méthodologique d'élaboration des revues systématiques avec méta-analyses retenues avec la grille AMSTAR-2

	Jonas <i>et al.</i> , 2023 (29)	Campbell <i>et al.</i> , 2020 (30)	Zhou <i>et al.</i> , 2020 (31)	Auguste <i>et al.</i> , 2019 (32)
Les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue comprenaient-ils les éléments de PICO (population, intervention, comparateur et critères d'évaluation) ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Un protocole a-t-il été établi a priori, avant réalisation de la revue, et (si oui) tout écart important au protocole est-il justifié ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Les auteurs ont-ils expliqué le choix du (des) type(s) d'études à inclure ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Ont-ils utilisé une stratégie de recherche systématique de la littérature ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Ont-ils réalisé la sélection des études à inclure en double ?	Oui	Oui	Oui	Partiel
Ont-ils réalisé l'extraction des données en double ?	Oui	Oui	Oui	Partiel
Ont-ils fourni la liste des études exclues et une justification de leur exclusion ?	Oui	Partiel	Partiel	Partiel
Ont-ils fourni une description détaillée des caractéristiques des études incluses ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Ont-ils analysé le risque de biais des études individuelles incluses ?	Oui	Oui	Oui	Oui
[Si méta-analyse] ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour réaliser une combinaison statistique des résultats ?	Oui	Oui	Oui	Oui
[Si méta-analyse] ont-ils analysé l'impact possible du risque de biais des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ?	Oui	Oui	Oui	Non
[Si méta-analyse] ont-ils tenu compte de l'impact possible du risque de biais des études incluses pour interpréter/discuter les résultats de la méta-analyse ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Ont-ils analysé et expliqué de façon satisfaisante l'hétérogénéité observée dans les résultats (s'il y a lieu) ?	Oui	Oui	Oui	Non
Ont-ils analysé la possibilité d'un biais de publication et, le cas échéant, discuté ses effets probables sur les résultats de la revue ?	Non	Oui	Oui	Non
Ont-ils rapporté les sources de financement de la publication ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Ont-ils déclaré les potentiels conflits d'intérêts associés à la réalisation/publication de cette revue ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Conclusion sur le niveau de qualité méthodologique	Elevé	Elevé	Elevé	Faible

Annexe 7. Réponses in extenso des parties prenantes au questionnaire de relecture du rapport provisoire

	Concernant la partie « Contexte » du rapport (partie 2), auriez-vous des commentaires à formuler, ou des suggestions de modifications à proposer sur des points qui ne vous sembleraient pas correspondre à votre pratique ?
Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR MyRMA)	Cette partie est très bien faite et bien écrite. Il faut juste harmoniser l'écriture des mycobactéries non tuberculeuses (et non atypiques, ceci ne se dit plus). Dans l'interrogation précédente nous n'avons pas inclus le test récent qui recherche l'IP10 produit par les lymphocytes et non l'interferon gamma. Je ne sais pas s'il est encore temps de le rajouter (voir test RIDAScreen, Rbiopharm ; Diagnostics 2024, 14, 177. https://doi.org/10.3390/diagnostics14020177) Les résultats dits « indéterminés » pourraient être plutôt appelés « ininterprétables » en français comme dit dans votre Tableau 2. Les points discutables (qu'il faut peut-être référencer ou présenter comme tels) sont les suivants : la réactivité avec <i>M. leprae</i> (que je n'ai jamais observée) et l'effet booster de l'IDR qu'il est difficile d'expliquer ; les fausses conversions/réversions des tests IGRA.
CNP de biologie médicale (CNP de BM)	2.1.4.3 page 11 : Les critères d'interprétation proposés dans le tableau 1 sont anciens, incomplets et ne font pas consensus en France. La zone grise proposée prenait en compte une incertitude technique qui n'est plus actuelle grâce à l'évolution des méthodes et l'ajout d'un second tube pour le Quantiféron Gold Plus. Un résultat compris entre 0,35 et 0,7 UI/mL n'est pas une zone grise ni une zone d'incertitude technique mais un résultat positif. Cette grille d'interprétation est adaptée pour l'utilisation du Quantiféron pour le contexte de santé au travail, comme indiqué par le GERES dans son rapport 2017, mais ne l'est pas pour les autres indications du Quantiféron®. Un rendu de la conclusion « zone grise » pour un patient (hors contexte de la santé au travail) entraînerait un contrôle sur un nouvel échantillon et donc un retard de prise en charge pour la suite de son parcours médical. De plus, la grille d'interprétation propose de retester le patient mais ne tranche pas explicitement en cas de résultat deux fois douteux.
CNP de microbiologie-hygiène (CNP MH)	Le contexte est clairement exposé, pas de commentaire ni sur la forme, ni sur le fond. Excepté peut-être le changement de certains mots : – remplacer mycobactérie atypique par mycobactérie non tuberculeuse – page 11, paragraphe ELISPOT, ligne 8 : remplacer le mot « culture » par « incubation », car les cellules ne sont pas mises en culture.
CNP des maladies infectieuses et tropicales (CNP MIT)	Page 13 : par définition les ITL sont non contagieuses, les patients ne peuvent donc pas favoriser la propagation de bacille
Fédération française de pneumologie – CNP de pneumologie (FFP)	Pour le fond. Chapitre 2.1.1. À vrai dire le seul groupe à risque est celui des sujets contact. Son incidence est supérieure à 1000/100 000 (exemple Cruz-Ferro E <i>et al. Epidemiology of tuberculosis in Galicia, Spain, 16 years after the launch of the Galician tuberculosis program</i>. INT J TUBERC LUNG DIS 2014; 18(2):134–140). Les autres groupes en dérivent. Chapitre 2.1.2. et 2.1.3. Le terme de « microgouttelettes » a été remplacé par « particules respiratoires infectieuses » dans la dernière recommandation de la SF2H (octobre 2024, p32) (1).

Chapitre 2.1.3. La proportion des sujets contact ayant un immunodiagnostic positif : le chiffre de 30 % est une moyenne(2), mais cette prévalence est très variable selon la contagiosité du cas index et les conditions d'exposition(3).

« On dit alors que ce sujet est porteur d'une **infection tuberculeuse latente**. » qui est un état instable et évolutif pouvant évoluer vers la tuberculose. À ce stade, cette infection peut faire l'objet d'une tentative d'éradication par antibiotiques.

2.1.3.2. La présomption d'ITL repose sur un immunodiagnostic positif (IDR à la tuberculine ou IGRA), chez un sujet asymptomatique et dans un contexte compatible (sujet contact, migrant, soignant exposé...).

« Ce risque de réactivation au cours de la vie d'une personne porteuse... ». Chez l'adulte immunocompétent et sans comorbidité, le risque de réactivation est plutôt < 5 % comme le démontre la bibliographie présentée (valeur pronostique d'un test positif).

« favorisant donc l'aggravation de l'antibiorésistance de ce bacille » : est-il établi que des écarts thérapeutiques dans l'ITL provoquent des résistances aux antituberculeux ?

2.1.4.2. « En France, les recommandations pour l'interprétation des résultats de l'IDR en vigueur... ». Voir les critères de la notification obligatoire de l'ITL de l'enfant (e-DO ou formulaire CERFA n°13351*03).

2.1.4.4. **L'avantage des IGRA** est qu'ils s'affranchissent en effet des antigènes spécifiques du BCG et peuvent donc être préférés chez les sujets vaccinés. Rappelons toutefois que l'obligation vaccinale par le BCG est suspendue depuis 18 ans (2007), que le problème se pose de moins en moins, même chez les enfants relevant de l'obligation vaccinale dont la couverture est défectueuse. Il est mentionné d'ailleurs dans le paragraphe Spécificité des tests p.28 que « Les résultats reposent ici globalement sur peu d'études. Toutes ont été conduites en pays de faible incidence tuberculeuse, avec des proportions de sujets vaccinés en règle générale très faibles, lorsque cette information était renseignée (compris entre 0 et 3,5 %) ». Chez les plus âgés anciennement vaccinés, la réaction post-vaccinale s'affaiblit avec le temps. Dans l'analyse de Campbell *et al* 2020, la réglementation sur le BCG dans un pays n'influençait pas les résultats d'incidence de la TM après un immunodiagnostic positif.

« Pas de deuxième consultation nécessaire pour la lecture du résultat du test, i.e. peut limiter les perdus de vue à la lecture. » : on connaîtra effectivement le résultat même si le sujet ne se représente pas pour la lecture ; mais ce même sujet sera également perdu de vue comme pour l'IDR.

Il n'y a pas dans ce chapitre de paragraphe intitulé « Avantages relatifs de l'IDR en comparaison avec les tests IGRA ». Ses avantages : son moindre coût ; la disponibilité décentralisée et l'absence de besoin de conservation et d'acheminement d'un prélèvement ; la lecture très facile après un bref apprentissage (# la sophistication de l'analyse et de l'interprétation en laboratoire, cf. paragraphe 2.1.4.1.) ; les antigènes représentant le panel complet des antigènes de M. tuberculosis (et non seulement 2 antigènes avec un nombre limité d'épitopes pas forcément reconnu par tous les sujets humains, pouvant expliquer des faux négatifs) ; la réaction immunitaire engendrée in vivo et pas en milieu artificiel ; la totalité de la réaction immunitaire et pas seulement la seule cytokine interféron-gamma (d'ailleurs principale cytokine défensive, ce qui laisse augurer plutôt des défenses que de la vulnérabilité du sujet testé).

Chapitre 2.2.1. Le traitement des ITL constitue une prévention essentielle de la tuberculose. Il s'inscrit au sein de la stratégie d'amont (éviter de nouveaux cas de tuberculose), à côté du BCG et de l'immunorestauration des patients atteints par le VIH dans les régions de forte co-prévalence. C'est un moyen d'approcher les objectifs du plan mondial End-TB(4), ce que ne permet pas la stratégie d'aval.

« Il existe donc un risque important de traiter préventivement, avec des traitements relativement lourds, des patients en réalité guéris et/ou qui n'évolueront jamais » : c'est toute la question de la très faible valeur pronostique positive des immunodiagnostic actuels. En l'absence de traitement, avec un taux net de progression de 3 %, on constatera seulement 1 TM sur 33 sujets positifs.

2.2.2.1. Parmi les sujets en contact étroit, ne pas oublier les soignants exposés sans précaution respiratoire à des malades contagieux.

« les personnes vivant en conditions de promiscuité... » les usagers de drogues aussi ?

Note en bas de page 14 « Les alternatives à ce traitement sont la prise d'isoniazide pendant six mois, ou de rifampicine pendant quatre mois. », ces alternatives sont utilisées en cas d'intolérance à la rifampicine (interactions), de résistance ou d'intolérance à l'isoniazide, de pénuries d'un antibiotique.

2.4. Le financement des IDR peut également être effectué par le FIR (budget des CLAT). C'est même très majoritaire puisqu'actuellement les CLAT sont les principaux utilisateurs de l'IDR.

Pour la forme

Dans le chapitre 2.1.1 « à 7,2 cas/105 habitants » : le 5 serait en exposant.

1. Société française d'hygiène hospitalière. Recommandations pour la Prévention de la transmission par voie respiratoire. SF2H; 2024 oct p. 180.
2. Cruz-Ferro E, Ursua-Diaz MI, Taboada-Rodriguez JA, Hervada-Vidal X, Anibarro L, Tunez V, et al. Epidemiology of tuberculosis in Galicia, Spain, 16 years after the launch of the Galician tuberculosis programme. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. févr 2014;18(2):134-40.
3. Melsew YA, Doan TN, Gambhir M, Cheng AC, McBryde E, Trauer JM. Risk factors for infectiousness of patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Infect. févr 2018;146(3):345-53.
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cité 15 mars 2025]. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/378536/9789240096196-eng.pdf?sequence=1>

Office français de l'immigration et de l'intégration (OFII)	En termes de pratique de dépistage de la tuberculose pulmonaire, l'OFII s'inscrit dans les recommandations « Evaluation des stratégies de dépistage et de repérage précoce de la tuberculose pulmonaire » de la HAS, validé par le collège du 13 mars 2025. À cet effet nous nous étonnons que vous ne fassiez pas plus référence à ce document, qui ne figure pas dans votre bibliographie. Ce document recommande (page 118/119) un dépistage systématique pour les populations à risque dont notamment les enfants et nourrissons migrants issus d'un pays à forte endémie de tuberculose pulmonaire (incidence $\geq 100/100\ 000$) et arrivés en France depuis moins de deux ans. L'algorithme séquentiel de dépistage (systématique) de cette population (page 120/121/123) faisant intervenir la réalisation d'IDR ou de test IGRA, votre travail et ses conséquences sur le remboursement des tests IGRA, pour cette population à risque de tuberculose pulmonaire, apparaît comme déterminant dans la conduite de cette politique de dépistage systématique.
Réseau national des Centres de lutte antituberculeuse (RN CLAT)	Page 5 : Cas contacts □ Sujets contact. Ayant une incidence tuberculeuse □ issus de pays dont l'incidence de la tuberculose est... Vivant dans des conditions précaires (promiscuité) : il serait mieux de dire « sous groupes à risque accru d'infection tuberculeuse latente et de tuberculose maladie ». Page 6 : Les indications des tests IGRA inscrites sur la NABM ne recouvrent plus entièrement les populations. J'aurais tendance à remplacer l'opportunité par intérêt ou opportunité. Dont le dépistage est recommandé Page 7 : Un quart de la population mondiale est infecté : il faut documenter cette affirmation. Voici une référence possible : The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. doi https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019 105 habitants : il faut mettre 100 000 ou 10^5 habitants. La tuberculose est une infection mycobactérienne chronique : il vaut mieux dire « la tuberculose est une maladie infectieuse causée par la bactérie du complexe Mycobacterium tuberculosis ». Via des microgouttelettes en suspension : j'ajouterais « en air ambiant » et le fait que les microgouttelettes en suspension dans l'air correspond à un aérosol. Après exposition à un aérosol infecté : je dirais plutôt après exposition à une personne contagieuse.

Provoquant : je préciserais « pouvant provoquer ».

Développer une tuberculose maladie : préciser développer d'emblée une tuberculose maladie.

TM : terme à définir d'emblée comme une tuberculose maladie ; même s'il est défini ensuite.

Page 8 :

Forme active contagieuse : non pas forcément, s'il s'agit d'une atteinte extrapulmonaire, ce n'est pas le cas ;

Elle touche le plus souvent les poumons : peut être préciser que 75 à 80% des tuberculoses diagnostiquées touchent les poumons ;

Au-delà de cinq ans (8) : je ne comprends pas cette référence. Pourquoi ne pas prendre cette référence (Haut Conseil de la Santé Publique, 2019. Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance. Haut Conseil de la Santé Publique, Paris.)

En France, les traitements préventifs utilisés sont la prise d'isoniazide pendant six mois : 6 à 9 mois d'après la recommandation de 2019.

ou de l'association de rifampicine et isoniazide pendant trois mois (12) : pourquoi cette référence au lieu de la reco 2019 du HCSP, puisque vous parlez du cas français?

Favorisant donc l'aggravation de l'antibiorésistance de ce bacille : à argumenter. quelques références possibles : Balcells, M.E., Thomas, S.L., Godfrey-Faussett, P., Grant, A.D., 2006. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 12, 744–751. <https://doi.org/10.3201/eid1205.050681> /// Cattamanchi, A., Dantes, R.B., Metcalfe, J.Z., Jarlsberg, L.G., Grinsdale, J., Kawamura, L.M., Osmond, D., Hopewell, P.C., Nahid, P., 2009. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 48, 179–185. <https://doi.org/10.1086/595689>

Page 9 :

sans prendre ces traitements (malades guéris, ITL ancienne) : potentiellement guéris, on n'a pas le moyen de le savoir.

par l'injection de tuberculine dans le derme à la face antérieure de l'avant-bras : généralement à la face antérieure de l'avant-bras.

La tuberculine contient un mélange de nombreux peptides mycobactériens différents : La tuberculine est un concentré purifié et standardisé de protéines issues d'un filtrat de culture de *Mycobacterium tuberculosis*.

avec plusieurs espèces de mycobactéries atypiques : c'est un terme que l'on utilise plus vraiment maintenant. On parle plutôt de mycobactéries non tuberculeuses.

Page 10 :

lorsqu'ils sont réexposés aux mêmes antigènes : Pourquoi pas cette référence ?

Haute Autorité de santé. Tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma. Argumentaire. HAS; 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire_igra_vd_2015-06-29_11-57-54_758.pdf

Page 12 :

invalide en fonction des résultats donnés par les échantillons contrôles (17, 18) : même remarque que précédemment.

Source : Belta 2019 (8), même remarque.

Aucun de ces tests ne permet de différencier une infection ancienne d'une infection récente : Aucun de ces tests pris isolément (car dans les faits, si on a un test antérieur négatif, on peut déduire quand a eu lieu l'infection).

Manque de spécificité (fausse positivité en cas d'infection à mycobactéries atypiques : idem remarque précédente, plutôt mycobactérie non tuberculeuse.

Avantages relatifs des tests IGRA en comparaison de l'IDR : quelle source pour les avantages et inconvénients?

Page 13 :

le fait que les patients porteurs d'une ITL sont asymptomatiques, favorable à la propagation de bacilles antibiorésistants (12) : voir remarque plus haut sur le risque de résistance avec le traitement préventif.

que la prévalence de l'infection tuberculeuse en France est faible en population générale : quelle source ?

et très peu à une nouvelle éventuelle infection contractée dans le pays d'accueil : oui c'est vrai mais quelle source ?

Page 15 :

l'insuffisance rénale chronique sévère (hémodialyse), les leucémies et lymphomes : on peut résumer par "les hémopathies malignes"

Page 16 :

Cas-contacts : remplacer par sujet-contacts.

ou dans un LBM public pour un patient ambulant : j'ai un doute là-dessus ; je crois qu'ils sont pris en charge sur le budget hospitalier dans cette situation.

	Concernant la partie décrivant la méthode de l'évaluation (partie 3), auriez-vous connaissance de publications pertinentes, cohérentes avec les critères de sélection et critères d'exclusion de la littérature, qui n'auraient pas été prises en compte ? Veuillez référencer le cas échéant les publications concernées.
CNR MyRMA	Regarder si vous voulez ajouter le test IP10 Diagnostics 2024, 14, 177. https://doi.org/10.3390/diagnostics14020177
CNP de BM	Non
CNP MH	Non
CNP MIT	Rien à dire
FFP	Une méta-analyse publiée en 2017 n'avait pas pu démontrer l'avantage de l'un ou l'autre type de tests (IDR vers IGRA), en termes de valeur pronostique positive (Auguste P, Tsertsivadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, <i>et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis.</i> 9 mars 2017;17(1):200). L'idéal est une étude prospective, portant sur les diverses populations d'intérêt, munies d'un nombre suffisant de sujets, de préférence nationale (et non un cas clinique autour d'une tuberculose aussi fourni soit-il), dans un pays d'incidence comparable à celle de la France, comparant frontalement les risques absolus de tuberculose dans les deux années suivant le test, utilisant chez les mêmes sujets au départ l'IDR et un IGRA (<i>cf infra</i> 4.2.3). Sans cela, les meilleures méta-analyses ne répondent pas à la question de la non-infériorité voire de la supériorité des IGRA versus IDR. 3.1. « Population : sujets présumés immunocompétents » : la question qui reste à préciser ici ainsi que dans le titre, est si un enfant de moins de 2 ans est considéré comme immunocompétent. Ne parle-t-on pas globalement de sujets adultes, ou au moins d'âge > 5 ans ? Articles sélectionnés. Il peut être intéressant de citer : Comparaison des performances IDR/IGRA : Auguste P, Tsertsivadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, <i>et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis.</i> 9 mars 2017;17(1):200. Pour l'IDR :

Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick DM, FitzGerald JM. *Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts*. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. sept 2007;11(9):1014-20

Pour les IGRA :

Zellweger J-P, Sotgiu G, Block M, et al., TBNET. *Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN-γ Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study*. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191(10):1176-84.

Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al. *Prognostic value of interferon-γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study*. Lancet Infect Dis. 2018; 18(10):1077-87

Globalement :

Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick D, FitzGerald JM. *Risk factors for developing tuberculosis: a 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases*. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. sept 2010;14(9):1112-9.

Altet N, Dominguez J, Souza-Galvão M-L de, et al. *Predicting the Development of Tuberculosis with the Tuberculin Skin Test and Quantiferon Testing*. Ann Am Thorac Soc. 2015; 12(5):680-8

En cas de positivité entre deux tests :

Kim JW, Nazareth J, Lee J, Patel H, Woltmann G, Verma R, et al. *Interferon-gamma release assay conversion after Mycobacterium tuberculosis exposure specifically associates with greater risk of progression to tuberculosis: A prospective cohort study in Leicester, UK*. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. avr 2024;141:106982

Gupta RK, Lipman M, Jackson C, Sitch AJ, Southern J, Drobniewski F, et al. *Quantitative IFN-gamma Release Assay and Tuberculin Skin Test Results to Predict Incident Tuberculosis. A Prospective Cohort Study*. Am J Respir Crit Care Med. 15 avr 2020;201(8):984-91.

Il pourrait être intéressant de consulter l'approche de l'OMS d'un « bon test » d'ITL, pour vérifier que les tests IDR et IGRA répondent déjà à ces critères (ce n'est pas le cas) :

World Health Organization. *Development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease*. Geneva; 2017 p. 32

OFII	Pas de remarque particulière
RNCLAT	Une remarque : Que leur comparaison a pour objectif d'apprécier les capacités respectives des tests IGRA et de l'IDR pour identifier correctement les personnes effectivement porteuses d'une ITL → dans la mesure où nous n'avons pas de test de référence, identifier correctement est difficile.

	L'analyse critique des publications sélectionnées qui est présentée en partie 4, vous semble-t-elle précise et cohérente ? Si non, merci de bien vouloir préciser pour quelle(s) raison(s).
CNR MyRMA	L'analyse critique est bien faite et bien présentée. J'ai une question concernant les publications choisies car dans les résultats des recherches il y a 78 + 32 = 120 publications ; puis 80 non sélectionnées et pour vous il en reste 28, alors qu'en comptant il en reste 40. Est-ce que certaines publications issues de la recherches des bases de données et des recherches complémentaires sont communes ?
CNP de BM	Non. La partie de l'analyse critique concernant la prédiction de l'évolution de l'ITL vers la TM n'est pas pertinente dans un pays de faible endémie comme la France. Ce sont les examens cliniques et paracliniques ainsi que l'interrogatoire du patient qui vont permettre de proposer une prise en charge adaptée. Les performances des tests IGRA n'ont pas vocation à prédire cette évolution. Le positionnement de la méthode est décrit dans la partie 2. L'intérêt majeur du Quantiféron® est sa forte VPN dans les pays de faible endémie.

CNP MH	Oui, l'analyse des publications retenues est rigoureuse et exhaustive. Juste une erreur de frappe : page 33, paragraphe « Principaux résultats », il est noté 2 fois la valeur prédictive positive : à remplacer par valeur prédictive négative sur le 2ème alinéa. À contrôler : certains noms de bactéries ne figurent pas en italique
CNP MIT	Oui. (NB : le tableau 12 présente des erreurs typographiques (points virgules à la place des virgules))
FFP	4.2.1. Jonas et al. (2023). Ce type d'études ne nous paraît à l'inverse pas à retenir. Elle pallie l'absence de test étalon d'ITL. Les VVP et VPN classiques (en non pas les valeurs pronostiques) n'ont pas d'intérêt en santé publique dans ce domaine. La valeur pronostique (le risque absolu de TM après un test positif) dans les différentes populations constitue le seul critère de jugement, ainsi que cela est rappelé dans les limites méthodologiques. 4.2.2. La méta-analyse de Campbell et al 2020. Il faut bien préciser que cette analyse n'avait pas pour objectif de comparer l'IDR et les IGRA. En gardant en tête qu'une comparaison statistique entre les types de tests n'est pas possible, ce qui est intéressant dans cette analyse, ce sont les risques absolus de progression vers la tuberculose dans les différents groupes (sujets contact, contact sous le même toit, migrants enfants...). Il en ressort surtout, comme mentionné, « que le risque de développer une TM après un résultat de test de dépistage d'ITL positif est estimé très faible quel que soit le test utilisé (IDR ou test IGRA) », ce qui devrait inciter à recommander l'élaboration de tests nettement plus pronostiques de TM (cf. conclusion du rapport p. 39). Ainsi, chez les sujets contact, avec un seuil d'IDR à 10mm, le risque absolu de progression est de 2,6 % avec l'IDR et de 4,6 % avec les IGRA. Les sujets ayant les deux types de tests positifs ont une densité d'incidence poolée très élevée. De plus, le risque absolu de TM est nettement supérieur quand les 2 types de tests sont positifs qu'en cas de discordance entre les types de tests (dans les deux sens) (tableau 4). Cette population « enrichie » est une piste pour améliorer le rendement des filières de dépistage. 4.2.3. la revue et méta-analyse de Zhou et al. serait pertinente pour la comparaison IDR/IGRA. Parmi les 40 études utilisées, 11 seulement avaient été menées dans un pays de faible incidence comparable à la France (plusieurs dans le même pays). Dix d'entre elles comparaient frontalement les deux types de tests, les seules à retenir pour évaluer une non-infériorité des IGRA. Le nombre de sujets était variable de 26 à 822 (1632 dans l'étude européenne). Cinq seulement sont exploitables en forest plot de rapports de risque pour l'IDR et tous les rapports sont positifs ; 7 sont exploitables pour les IGRA et 4/7 seulement sont positifs (1 cohorte d'immunodéprimés). Parmi les 12 études de comparaison frontale, le recouvrement des intervalles de confiance des risques relatifs en termes de valeurs pronostiques IDR/IGRA est net. Il a fallu un tel nombre de sujets enrôlés et d'études pour parvenir à ce résultat incertain que, contrairement à l'assertion des auteurs dans le résumé, il n'est pas évident que la valeur pronostique des IGRA soit statistiquement supérieure à celle de l'IDR. C'est ce qu'avait déjà conclu l'analyse de Auguste 2017. 4.3.2.4. Ne peut-on se contenter de conclure que « la capacité de prédiction de progression d'une ITL vers une TM des tests IGRA est vraisemblablement au moins équivalente à celle de l'IDR chez les sujets présumés immunocompétents à risque accru d'être porteurs d'une ITL » ? Affirmer que le risque absolu de progression vers la TM avec les IGRA est « peut-être un peu supérieur à un résultat positif avec l'IDR » ainsi que pour « dans l'ensemble, on observe une tendance en faveur d'une supériorité des tests IGRA en comparaison de l'IDR dans leurs capacités de prédiction », risque d'être interprété comme une supériorité et entraîner une censure de l'IDR avec ses conséquences organisationnelles et financières. Certains sujets ou certaines institutions pourraient opposer cet avis aux acteurs de dépistage utilisant actuellement les IDR, alors que la différence statistique n'est pas indiscutable.
OFII	Pas de remarque particulière
RNCLAT	Peut-être peut-on questionner aussi la pertinence de la tendance supérieure de la capacité de prédiction. Les résultats tendent effectivement à cela mais est-ce pertinent en pratique clinique ? à méditer.

	La synthèse générale des résultats et les propositions de conclusions qui sont formulées en partie 6 vous semblent-elles cohérentes avec l'argumentaire ? Êtes-vous en accord avec ces conclusions ? Si non, merci de bien vouloir préciser pour quelle(s) raison(s).
CNR MyRMA	La synthèse générale est bien faite et les propositions de conclusions sont correctes, mise à part l'interprétation des chiffres. ON ne peut pas dire que le risque est FAIBLE car de l'ordre de 5 % puisque comparativement à une population générale qui n'a pas eu de test, le risque de TM est probablement 1000 fois plus faible. D'ailleurs, dans la publication Zhou <i>et al</i> ; 2020 le RR prédiction est très élevé pour une maladie grave comme la tuberculose. Il ne faut pas rêver, aucun test actuel ne pourra vous donner de risque > 5 % donc je pense qu'il ne faut pas donner le qualificatif de faible car entre < 5 % et < 1 %, le lecteur peut penser que cela ne sert à rien de faire le test. Donc encore moins de le payer. Il serait utile de mesurer la probabilité de la TM pré-test et post-test.
CNP de BM	Oui
CNP MH	Oui, les conclusions sont cohérentes avec l'argumentaire.
CNP MIT	Oui
FFP	p. 38 : – la sensibilité diagnostique des tests IGRA semble au moins équivalente à celle de l>IDR ; en l'absence d'étalon, les calculs de sensibilité et spécificité des tests sont discutables. – la spécificité diagnostique semble équivalente entre les deux types de tests chez les sujets non vaccinés par le BCG, et pour rappel, l>IDR peut être faussement positive chez les sujets vaccinés par le BCG, contrairement aux tests IGRA ; le BCG n'est plus pratiqué en population générale depuis 2007, et la couverture dans les populations relevant de l'indication est incomplète (cf. supra sur le BCG). – « la capacité d'un résultat positif de test IGRA pour prédire la progression vers une TM est vraisemblablement soit équivalente, soit supérieure à celle de l>IDR, et pour les deux tests faible (de l'ordre de moins de 5 %). Il serait préférable de s'en tenir aux faits, en concluant simplement que la capacité de prédiction de progression d'une ITL vers une TM des tests IGRA est vraisemblablement équivalente à celle de l>IDR chez les sujets présumés immunocompétents à risque accru d'être porteurs d'une ITL » – « la capacité d'un résultat négatif pour prédire qu'un sujet ne développera pas de TM par progression d'une ITL est vraisemblablement équivalente entre les tests IGRA et l>IDR, et en l'occurrence très élevée. Ainsi, un sujet testé négatif avec l'un de ces tests présenterait un risque probablement inférieur à 1 % de développer une TM ». En effet, dans l'analyse de Campbel et al 2020 les « Incidence rate ratios among test positive versus test negative participants were significantly greater than 1.0 in almost all risk groups, for all tests ». Les rapports d'incidences dans cette étude s'étendaient de seulement 0,5 à 10,9 (hormis les prisonniers). Mais comme la capacité pronostique positive d'un test est de l'ordre de 3 %, la différence de risque entre un test + et un test – est faible. Or, lors des suivis de sujets à risque, la proportion des négatifs est nettement majoritaire. De sorte que le nombre de tuberculoses survenant dans la cohorte négative peut être au moins égal au nombre survenant dans la cohorte positive. – p. 39 : « souligne également que les tests IGRA disponibles actuellement sont, tout comme l>IDR, des tests très peu performants pour prédire si un sujet testé positivement développera ou non une TM, et qu'il serait donc souhaitable de disposer d'alternatives plus performantes pour couvrir le besoin médical que ces deux types de tests sont actuellement les seuls à pouvoir couvrir en France. » Pleinement d'accord. – On peut souligner enfin que cet avis (et l'utilisation des IGRA) repose sur des résultats incertains (intervalles de confiance) (issus de l'ensemble des études présentées en excluant Jonas et en ajoutant Auguste 2017), pour une pratique portant sur des dizaines de milliers de sujets chaque année en France.
OFII	Au terme de l'analyse que vous avez menée, nous partageons vos conclusions
RNCLAT	Quelques remarques : La HAS a été interrogée par la DGS sur l'opportunité : propose de remplacer par intérêt ou pertinence.

La sensibilité diagnostique des tests IGRA : éventuellement préciser diagnostique de la tuberculose maladie.

La spécificité diagnostique semble équivalente : éventuellement préciser diagnostique de la tuberculose maladie.

	La lisibilité globale du rapport vous semble-t-elle bonne ? Si non, auriez-vous des suggestions pour l'améliorer ?
CNR MyRMA	Très bonne lisibilité. Le texte est très bien écrit et les tableaux bien construits et documentés ? quelques points de forme avec les italiques pour les noms des bactéries et les MNT (voir ci-dessus).
CNP de BM	Oui
CNP MH	Oui, le rapport est clair et bien structuré.
CNP MIT	Très bonne lisibilité, de nombreuses redondances, mais peut-être volontaires pour permettre une lecture non linéaire ?
FFP	Oui
OFII	La lisibilité du document nous semble bonne
RNCLAT	Oui

	Auriez-vous des commentaires complémentaires à formuler ?
CNR MyRMA	Je trouve qu'il est dommage de ne pas avoir inclus une partie de coût-efficacité ; car si nous devons décider du remboursement, cela est important. Je pense aussi qu'il faudrait avoir des critères de qualité pour pouvoir juger des résultats des IDR et des tests IGRA. Y a-t-il des publications qui lisent ou qui réalisent les tests en double aveugle par exemple. Il ne me paraît pas évident que tous les tests IDR soient faits et lus correctement par rapport aux recommandations. Pour les tests IGRA c'est plus facile car ce sont des troussees validées IVDR et les laboratoires sont ou doivent être accrédités.
CNP de BM	Le seuil de positivité de 0,35 UI/mL pour le Quantiféron® a été choisi car présentant le meilleur compromis sensibilité / spécificité (à partir de cette étude : 10.1164/rccm.200402-179OC). Il paraît donc important de proposer un commentaire d'interprétation sur le compte-rendu des résultats pour les valeurs inférieures à 0,35 proches du seuil au risque de rendre des résultats faussement négatifs et en revanche pousser une zone grise au-delà de 0,35 n'augmentera pas significativement la spécificité au risque de retarder la prise en charge médicale du patient.
CNP MH	Non
CNP MIT	Argumentaire beaucoup plus équilibré et moins partial que le premier.
FFP	Globalement, cet avis clarifie un sujet difficile, celui de l'ITL et celui des mesures de dépistage de ce concept. Il régularise une discordance injustifiée entre les indications de l>IDR et des IGRA. On doit pouvoir utiliser indifféremment l'un ou l'autre type de test. Il résout la difficulté apportée par l'extension du dépistage des ITL jusqu'à 18 ans chez certains migrants, alors que la prise en charge antérieure s'interrompait à 15 ans. Cet avis (et l'utilisation des IGRA) repose sur un nombre limité d'études, dont les résultats ne parviennent pas à trancher indiscutablement en faveur de l'un ou l'autre test alors que cela concerne des dizaines de milliers de sujets chaque année en France. L'incidence financière du coût des IGRA devrait également être pris en compte après ces considérations scientifiques. La faible valeur pronostique positive des immunodiagnostic IDR ou IGRA affecte le rendement (et le retour sur investissement) des filières de dépistage de l'ITL, ce qui est, à juste titre, mentionné.

	Le titre pourrait préciser la population à laquelle est dédiée ce rapport (peut-on dire qu'un enfant de moins de 2 ans atteint d'ITL et qui a plus de risque de progresser vers la tuberculose qu'un patient atteint du VIH est « immunocompétent » ?) Il y a des erreurs de vocabulaire entre « sujets contact » et « cas contact ». Les cas sont a priori des malades. Le sujet contact, même atteint d'ITL, n'est pas vraiment malade. De plus on ne connaît pas son statut a priori avant le test (infecté ou non). Nous aurions plutôt gardé contact au singulier (les sujets en contact, donc les sujets-contact).
OFII	Il nous semble avoir observé une coquille en page 5 (Introduction) à la 8^{eme} ligne : « ... restreint à cinq situations ... » On en dénombre que quatre citées par la suite. Ce sont bien quatre situations qui sont dénombrées page 16 ligne 4 de votre document. Par ailleurs la définition du terme précaire ("Dont l'avenir, la durée, la stabilité ne sont pas assurés »), ne nous semble pas être correctement attribuée à la population de « détenu » ou d' «usagers de drogues illicites» (page 5 ; page18)
RNCLAT	Non

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Tests de détection de la production d'interféron gamma pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse. Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fdr_igra_vd.pdf
2. Haute Autorité de Santé. Test de détection de la production d'interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_detection_de_linterferon-gamma.pdf
3. Haute Autorité de Santé. Actualisation des indications des tests de détection de l'infection tuberculeuse latente par mesure de la production d'interféron gamma (dits tests IGRA). Volet n°1 : Sujets à risque accru d'être porteurs d'une infection tuberculeuse latente. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3599452/fr/actualisation-des-indications-des-tests-igra-note-de-cadrage
4. Haut conseil de la santé publique. Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance. Paris: HCSP; 2019.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=731>
5. Haut conseil de la santé publique. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma. Paris: HCSP; 2011.
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=221>
6. Haut conseil de la santé publique. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. Paris: HCSP; 2013.
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=391>
7. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2019;54(3):1900655.
<https://dx.doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>
8. Organisation mondiale de la santé. Infection tuberculeuse latente. Lignes directrices unifiées et actualisées pour la prise en charge programmatique. Genève: OMS; 2018.
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/312054/9789242550238-fre.pdf>
9. Haute Autorité de Santé. Tests *in vitro* de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2042475/fr/tests-in-vitro-de-depistage-de-l-infection-tuberculeuse-latente-par-detection-de-production-d-interferon-gamma-argumentaire
10. Gupta RK, Calderwood CJ, Yavlinsky A, Krutikov M, Quartagno M, Aichelburg MC, *et al.* Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat Med* 2020;26(12):1941-9.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1076-0>
11. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet* 2020;395(10228):973-84.
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30166-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30166-5)
12. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, *et al.* Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010;36(4):925-49.
<https://dx.doi.org/10.1183/09031936.00201609>
13. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, *et al.* LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33(5):956-73.
<https://dx.doi.org/10.1183/09031936.00120908>
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. ECDC guidance. Ad hoc scientific panel opinion. Stockholm: ECDC; 2011.
https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf
15. Hamada Y, Cirillo DM, Matteelli A, Penn-Nicholson A, Rangaka MX, Ruhwald M. Tests for tuberculosis infection: landscape analysis. *Eur Respir J* 2021;58(5):2100167.
<https://dx.doi.org/10.1183/13993003.00167-2021>
16. Belgian Lung and Tuberculosis Association, Fonds des affections respiratoires, Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding. Belgian guidelines on the diagnosis and management of latent tuberculosis infection. Brussels: BELTA;FARES;VRGT; 2019.
<https://www.fares.be/tuberculose/publications/recommandations/belgian-guidelines-on-the-diagnosis-and-management-of-latent-tuberculosis-infection>
17. Comité québécois sur la tuberculose, Ministère de la santé et des services sociaux. La tuberculose. Guide d'intervention. Mise à jour août 2017. Québec: MSSS; 2017.
18. Agence de la santé publique du Canada. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse. Ottawa: ASPC; 2014.
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/normes-canadiennes-lutte-antituberculeuse-7e-edition.html>
19. Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux. Surveillance des personnels de santé vis à vis du risque de tuberculose. Place des tests IGRA et des autres examens complémentaires. Propositions de recommandations pour les médecins du travail. Actualisation 2017. Paris: GERES; 2017.
https://www.geres.org/wp-content/uploads/2017/12/Tuberculose_PdS_actu2017.pdf
20. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, *et al.* The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012;40(4):990-1013.
<https://dx.doi.org/10.1183/09031936.00000712>
21. Campbell JR, Pease C, Daley P, Pai M, Menzies D. Chapter 4: diagnosis of tuberculosis infection. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2022;6(Suppl 1):49-65.
<https://dx.doi.org/10.1080/24745332.2022.2036503>

22. Tattevin P, Carcelain G, Fournier A, Antoun F, Quelet S. Tuberculose et santé au travail. *Références en santé au travail* 2012;132:15-31.
23. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: WHO; 2022. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/362936/9789240056084-eng.pdf?sequence=1>
24. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2006;12(5):744-51. <https://dx.doi.org/10.3201/eid1205.050681>
25. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, *et al.* Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56(3):230-8. <https://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e31820b07ab>
26. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselink AC, Obihara CC, Starke JJ, *et al.* The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):392-402.
27. Organisation mondiale de la santé. Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Genève: OMS; 2015. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/137335/9789242548907_fre.pdf?sequence=1
28. Centers for Disease Control and Prevention. Updates guidelines for using Interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *Morb Mortal Weekly Report* 2010;59(RR-5).
29. U.S. Preventive Services Task Force, Jonas DE, Riley SR, Lee LC, Coffey CP, Wang SH, *et al.* Screening for latent tuberculosis infection in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2023;329(17):1495-509. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.3954>
30. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;368:m549. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m549>
31. Zhou G, Luo Q, Luo S, Teng Z, Ji Z, Yang J, *et al.* Interferon-γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20(12):1457-69. [https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30276-0](https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30276-0)
32. Auguste P, Madan J, Tsertsvadze A, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, *et al.* Identifying latent tuberculosis in high-risk populations: systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019;23(11):1178-90. <https://dx.doi.org/10.5588/ijtld.18.0743>
33. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, *et al.* Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17:200. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2301-4>
34. American Academy of Pediatrics, Nolt D, Starke JR. Tuberculosis infection in children and adolescents: testing and treatment. *Pediatrics* 2021;148(6):e2021054663. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2021-054663>
35. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America, Centers for Disease Control and Prevention, Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, *et al.* Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis* 2017;64(2):e1-e33. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw694>
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Stockholm: ECDC; 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/October-2018-Programmatic-management-LTBI-EU.pdf>
37. Ministry of Health Singapore. Prevention, diagnosis and management of tuberculosis. Singapore: MoH; 2016.
38. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis. Prevention, diagnosis, management and service organisation. NICE NG33. Methods, evidence and recommendations. Update 2016. London: NICE; 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/evidence/full-guideline-80851860868>
39. National Tuberculosis Advisory Committee, Bastian I, Coulter C. Position statement on interferon-γ release assays for the detection of latent tuberculosis infection. *Commun Dis Intell Q Rep* 2017;41(4):E322-E36. <https://dx.doi.org/10.33321/cdi.2017.41.43>
40. Bergot E, Abiteboul D, Andréjak C, Antoun F, Barras E, Blanc FX, *et al.* Recommandations pratiques pour l'utilisation et l'interprétation des tests de détection de l'interféron gamma dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente et de la tuberculose maladie. *Rev Mal Respir* 2018;35(8):852-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2018.08.007>
41. Santin M, García-García JM, Domínguez J. Guidelines for the use of interferon-γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34(5):303.e1-13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.11.022>
42. U.S. Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, *et al.* Screening for latent tuberculosis infection in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2023;329(17):1487-94. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.4899>
43. UK Health Security Agency. Effectiveness of methods to identify people infected with tuberculosis or people with active tuberculosis disease in prisons and places of detention: a rapid systematic review. London: UKHSA; 2025. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/682efee8baff3da_b997751e3/Effectiveness-of-methods-to-identify-infected-or-active-TB-in-prisons_rapid-review.pdf

44. UK Health Security Agency. Effectiveness of methods to identify people infected with tuberculosis or people with active tuberculosis disease in refugees or people seeking asylum: a rapid systematic review. London: UKHSA; 2025. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/682efab7baff3da_b997751dc/Effectiveness-of-methods-to-identify-latent-or-active-TB-in-refugees-people-seeking-asylum.pdf
45. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Geneva: WHO; 2025. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/381003/9789240107984-eng.pdf?sequence=1>
46. Benjumea-Bedoya D, Robledo-Restrepo JA, Arbelaez-Montoya MP, Estupiñán-Bohorquez AF, Sabella-Jimenez VS, Restrepo-Gouzy AV, *et al.* Clinical practice guideline for the evaluation, treatment, and follow-up of children in contact with patients with pulmonary tuberculosis in Colombia. *Colomb Med* 2025;56(1):e6005918. <https://dx.doi.org/10.25100/cm.v56i1.5918>
47. Pinheiro M, Valente C, Cruz M, Nascimento Moreira D, Aguiar A, Duarte R. European guidelines for the management of tuberculosis screening procedures in migrants: a systematic review. *Pulmonology* 2025;31(1):2482855. <https://dx.doi.org/10.1080/25310429.2025.2482855>
48. Ontario Health. Interferon-gamma release assay testing for latent tuberculosis infection. A health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2024;24(11).
49. Volkman T, Muruganandah V, Graham H, Tosif S, Stokes S, Ranganathan S. QuantiFERON Gold-In-Tube for the diagnosis of mycobacterial tuberculosis infection in children under 5 years of age: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2024;19(1):e0295913. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0295913>
50. Hamada Y, Gupta RK, Quartagno M, Izzard A, Acuna-Villaorduna C, Altet N, *et al.* Predictive performance of interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test for incident tuberculosis: an individual participant data meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;56:101815. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101815>
51. Zhang Y, Zhou G, Shi W, Shi W, Hu M, Kong D, *et al.* Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB Gold Plus with QFT-GIT, T-SPOT.TB and TST: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2023;23:40. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-023-08008-2>
52. Zhou G, Luo Q, Luo S, Chen H, Cai S, Guo X, *et al.* Indeterminate results of interferon gamma release assays in the screening of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2023;14:1170579. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1170579>
53. World Health Organization. Use of alternative interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB infection. WHO policy statement. Geneva: WHO; 2022. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/351191/9789240042346-eng.pdf?sequence=1>
54. Zhou G, Luo Q, Luo S, He J, Chen N, Zhang Y, *et al.* Positive rates of interferon-γ release assay and tuberculin skin test in detection of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis of 200,000 head-to-head comparative tests. *Clin Immunol* 2022;245:109132. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2022.109132>
55. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Brett K, Severn M. Interferon gamma release assay for identifying latent tuberculosis infection in people with Bacillus Calmette-Guérin vaccination. *CADTH Health Technology Review*. *Can J Health Technol* 2021;1(5).
56. Oh CE, Ortiz-Brizuela E, Bastos ML, Menzies D. Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB Gold Plus to other tests of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2021;73(5):e1116-e25. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1822>
57. Ghosh S, Dronavalli M, Raman S. Tuberculosis infection in under-2-year-old refugees: should we be screening? A systematic review and meta-regression analysis. *J Paediatr Child Health* 2020;56(4):622-9. <https://dx.doi.org/10.1111/jpc.14701>
58. Ministry of Health Malaysia, Academy of Medicine Malaysia, Malaysian Thoracic Society. Management of tuberculosis. Putrajaya: MOH; 2012.
59. Abubakar I, Lalvani A, Southern J, Sitch A, Jackson C, Onyimadu O, *et al.* Two interferon gamma release assays for predicting active tuberculosis: the UK PREDICT TB prognostic test study. *Health Technol Assess* 2018;22(56). <https://dx.doi.org/10.3310/hta22560>
60. European Centre for Disease Prevention and Control. Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management. Stockholm: ECDC; 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/October-2018-Review-guidelines-latent-TB-management.pdf>
61. Greenaway C, Pareek M, Abou Chakra CN, Walji M, Makarenko I, Alabdulkarim B, *et al.* The effectiveness and cost-effectiveness of screening for latent tuberculosis among migrants in the EU/EEA: a systematic review. *Euro Surveill* 2018;23(14):17-00543. <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2018.23.14.17-00543>

Participants

Groupe de lecture

Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux

Conseil national professionnel de biologie médicale

Conseil national professionnel de microbiologie – hygiène

Conseil national professionnel d'infectiologie – maladies infectieuses et tropicales

Fédération française de pneumologie – Conseil national professionnel de pneumologie

Office français de l'immigration et de l'intégration

Réseau national des Centres de lutte antituberculeuse

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

CLAT	centres de lutte antituberculeuse
CLIA	ChemiLuminescent ImmunoAssay
CMG	Collège de la médecine générale
CNP BM	Conseil national professionnel de biologie médicale
CNP MH	Conseil national professionnel de microbiologie - hygiène
CNP MIT	Conseil national professionnel d'infectiologie - maladies infectieuses et tropicales
CNR-MyRMA	Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux
DGS	Direction générale de la santé
ELISA	<i>enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ELISPOT	<i>enzyme-linked immunospot</i>
FFP	Fédération française de pneumologie
FIA	<i>fluorescent ImmunoAssay</i>
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut conseil de la santé publique
IDR	intradermoréaction à la tuberculine
IGRA	tests de détection de production d'interféron gamma (<i>interferon gamma release assay</i>)
ITL	infection tuberculeuse latente
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
OFII	Office français de l'immigration et de l'intégration
OMS	Organisation mondiale de la santé
QFT-G	QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G)
QFT-GIT	QuantiFERON®-TB Gold in-tube
QFT-Plus	QuantiFERON®-TB Gold Plus
RR	risque relatif
TM	tuberculose maladie
Vaccin BCG	vaccin bilié de Calmette et Guérin (anti-tuberculose)
VPP	valeur prédictive positive (de progression vers une TM)
VPN	valeur prédictive négative (de progression vers une TM)

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

