



L'infection tuberculeuse latente : un aperçu

S Kiazzyk^{1,2*}, TB Ball^{1,2,3}

Résumé

L'infection tuberculeuse latente (ITL) se définit comme un état caractérisé par une réponse immunitaire persistante à la stimulation par des antigènes de *Mycobacterium tuberculosis*, sans signes cliniques manifestes de tuberculose active. Les individus qui ont l'ITL représentent un réservoir propice à l'apparition de cas de tuberculose active. Le dépistage et la prise en charge de l'ITL sont aujourd'hui deux volets clés de la Stratégie de l'Organisation mondiale de la Santé pour mettre fin à la tuberculose, ainsi que du cadre d'action fédéral pour la prévention et le contrôle de la tuberculose mis en place par le gouvernement du Canada. L'importance accordée à ces deux volets s'explique du fait que l'ITL peut évoluer en tuberculose active ou être réactivée, un risque qui augmente largement chez les personnes immunodéprimées. Dans cet article, nous présentons un résumé de l'ITL et du risque de réactivation de l'infection et examinons les avancées récentes dans le diagnostic et le traitement de cette infection.

Affiliations

¹ Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Manitoba)

² Département de microbiologie médicale, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)

³ Département d'immunologie, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)

*Correspondance : sandra.kiazzyk@phac-aspc.gc.ca

Citation proposée : Kiazzyk S, Ball TB. L'infection tuberculeuse latente : un aperçu. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(3):68-72. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v43i34a01f>

Introduction

La tuberculose (TB) est une importante cause de décès à l'échelle mondiale avec 10,4 millions de cas et 1,8 million de décès recensés en 2015 (1). Les personnes infectées se répartissent en deux groupes, selon qu'elles sont atteintes d'une infection tuberculeuse latente (ITL) – un état clinique asymptomatique non transmissible – ou d'une tuberculose active, qui se caractérise par la présence de symptômes cliniques dus à une infection pouvant être présente dans de nombreux organes. Bien que *Mycobacterium tuberculosis*, la bactérie qui cause la tuberculose, puisse infecter plusieurs parties de l'organisme, la tuberculose pulmonaire est la principale forme transmissible. Notre perception de l'infection à *M. tuberculosis*, comme un état clairement binaire pouvant être soit actif ou latent, a récemment changé, les vues plus modernes envisageant l'infection plutôt comme un spectre d'états pathologiques (2).

La Stratégie de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour mettre fin à la tuberculose s'est fixée pour objectif de réduire l'incidence mondiale de la tuberculose de 90 % et les décès dus à la tuberculose de 95 % d'ici 2035 (3). Alors que le dépistage de la tuberculose active ait été la pierre angulaire des interventions de santé publique axées sur cette maladie, les modèles aujourd'hui semblent indiquer qu'il sera essentiel de réduire le réservoir d'ITL au moyen de traitements préventifs pour atteindre ces objectifs ambitieux (3,4). La prévention de l'évolution de l'ITL en tuberculose active est un important objectif de santé publique qui peut réduire sensiblement la transmission de l'infection. Un élément clé de la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose consiste donc à axer le traitement sur les personnes infectées chez qui l'infection risque d'évoluer en tuberculose active.

L'objectif du présent article est de résumer les connaissances actuelles sur l'ITL, notamment les facteurs de risque de réactivation, les avancées récentes en matière de diagnostic et

de traitement, ainsi que les prochaines étapes en vue d'atteindre les objectifs mondiaux pour l'élimination de la tuberculose.

L'infection tuberculeuse latente et sa réactivation

L'OMS définit l'infection tuberculeuse latente comme un état caractérisé par une réponse immunitaire persistante à une stimulation par des antigènes de *Mycobacterium tuberculosis*, sans signes cliniques manifestes de tuberculose active (5). Selon de récentes estimations, l'infection tuberculeuse latente serait présente chez près du quart de la population mondiale (6). La durée de la période de latence varie, et des personnes en bonne santé peuvent être porteuses de l'ITL pendant toute leur vie. Chez une faible proportion d'entre elles (environ 5 % à 15 %), il y a réactivation de l'infection, souvent dans les deux à cinq premières années suivant l'infection (7,8). La réactivation désigne le processus par lequel une infection latente subclinique évolue en tuberculose active. Par conséquent, les individus qui ont l'ITL représentent un important réservoir de nouveaux cas de tuberculose active (9).

Bien que les facteurs sous-jacents contribuant à la réactivation de l'ITL ne soient pas encore parfaitement compris, des facteurs d'origine bactérienne et environnementale et d'autres liés à l'hôte entrent en jeu (10). Alors que le risque cumulé de réactivation pendant la vie entière chez des personnes par ailleurs en bonne santé présentant une ITL avérée varierait entre environ 5 % et 15 % (7,8), diverses comorbidités et divers facteurs de risque augmentent ce risque et, donc, le taux de progression en tuberculose active. Le facteur de risque le plus important est une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le risque qu'une ITL évolue en tuberculose active est de 100 fois plus élevé chez les personnes co-infectées



par le VIH et l'ITL (11). Et ce risque demeure sensiblement élevé, même après un traitement antirétroviral réussi (12,13). D'autres comorbidités et états liés à la réactivation de l'ITL sont répartis en diverses catégories de risque (élevé, modéré, légèrement élevé, faible ou très faible), selon les facteurs de risque qui y sont associés (14). La catégorie à haut risque comprend, entre autres, les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse (15), les greffés sous immunosuppresseurs (16) et les patients atteints de silicose (17). Le risque est modéré chez les patients qui prennent des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), lesquels sont prescrits pour le traitement de nombreuses affections auto-immunes et inflammatoires (18), ou des glucocorticoïdes (19), ainsi que pour les personnes atteintes de diabète (tous types) et les enfants de moins de quatre ans qui ont récemment été infectés (20). Enfin, le risque de réactivation de l'ITL est légèrement accru chez les personnes qui font une consommation excessive d'alcool (21), qui fument la cigarette (22), qui ont une insuffisance pondérale ou qui sont dénutries (23). L'incidence de la tuberculose est plus élevée dans ces groupes que dans la population en général (14). L'immunosuppression est un facteur commun à la majorité des états qui augmente le risque de réactivation.

Traitement de l'ITL

L'administration d'un traitement préventif aux patients atteints d'une ITL peut réduire sensiblement (dans une proportion pouvant atteindre 90 %) les taux de réactivation de la tuberculose (24,25). Les principales indications du traitement de l'ITL sont une infection récente ou la présence d'autres facteurs parmi ceux précités qui augmentent le risque de réactivation. Le schéma thérapeutique classique consiste en un traitement auto-administré basé sur la prise quotidienne d'isoniazide pendant neuf mois (INH9), bien qu'un traitement de six mois soit également acceptable, quoique non optimal compte tenu de son efficacité réduite (14). En raison de la durée du traitement, et de ses effets secondaires hépatotoxiques, l'observance est un important problème qui nuit à l'achèvement du traitement. De nouveaux schémas thérapeutiques, qui produisent moins d'effets secondaires ou qui sont d'une durée plus courte, et qui sont associés à de meilleurs taux d'observance, se sont révélés aussi efficaces. Le schéma prévoyant la prise quotidienne d'isoniazide et de rifampin pendant trois à quatre mois est autorisé au Canada comme traitement de deuxième intention, tout comme le schéma basé sur la prise quotidienne de rifampin pendant quatre mois (14). Récemment, un schéma de 12 semaines associant la prise hebdomadaire d'isoniazide et de rifapentine (schéma communément appelé 3HP), en thérapie sous observation directe, s'est révélé aussi efficace que le traitement INH9 classique, en plus de s'accompagner d'une hépatotoxicité réduite et de meilleurs taux d'observance (26). La vente de rifapentine n'est actuellement pas autorisée au Canada et ce produit n'est offert que par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements sur le schéma 3HP, veuillez consulter l'article par Pease *et al.* dans le présent numéro (27).

Diagnostic de l'ITL

L'efficacité des traitements préventifs dépend d'un diagnostic sensible et exact de l'ITL pour guider la prestation du traitement. Alors que la culture bactérienne constitue la référence pour le diagnostic d'une infection active, il n'existe encore aucune référence comparable pour le dépistage de l'ITL (28). Comme il est impossible de détecter le pathogène, le dépistage de l'ITL se fait en mesurant les réponses immunitaires aux antigènes de *M. tuberculosis*.

Deux tests mesurent actuellement les réponses immunitaires aux antigènes de *M. tuberculosis* : le test cutané à la tuberculine (TCT), qui est utilisé depuis plus de 100 ans, et le plus récent test de libération d'interféron gamma (TLIG) (28,29). Le premier, qui consiste en l'injection intradermique d'une petite quantité de protéines purifiées dérivées de la bactérie *M. tuberculosis*, évalue l'immunité à médiation cellulaire. Ce test exige deux visites à intervalle de 48 à 72 heures, entre l'administration du test et la lecture de son résultat. L'interprétation des résultats varie considérablement.

Le TLIG est un test *in vitro* réalisé sur du sang total, qui mesure la production d'interféron gamma par les cellules immunitaires en réponse à une stimulation par les antigènes de *M. tuberculosis*. Le patient n'a pas à retourner au laboratoire pour obtenir le résultat de ce test qui peut être effectué en 24 heures; ce test exige toutefois des infrastructures d'analyse plus poussées et une plus grande capacité technique, ce qui signifie qu'il est plus coûteux. Le TLIG est également plus spécifique que le TCT, car il n'utilise que des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*, ce qui élimine la réactivité croisée avec la souche du vaccin bacille Calmette-Guérin (BCG) qui est encore utilisé systématiquement dans bon nombre de pays, y compris dans certaines communautés du Nord du Canada où le fardeau de la tuberculose est élevé (14,28). Deux plateformes sont actuellement offertes au Canada pour le TLIG. Le test QuantiFERON-Gold In-Tube est un essai immuno-enzymatique (ELISA) qui détecte la production d'interféron gamma dans le plasma séparé. Le test T.SPOT.TB est un essai immuno-enzymatique de type ELISPOT qui repose sur le dénombrement des cellules immunitaires produisant de l'interféron gamma; ce test nécessite la séparation, la stimulation et la mise en culture des lymphocytes.

Les Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse recommandent l'utilisation de l'un ou l'autre test pour le diagnostic de l'ITL (14). Seules les personnes qui bénéficieraient du traitement, y compris les personnes à haut risque de réactivation, devraient être testées. Le TLIG est le test privilégié chez les personnes ayant reçu le vaccin BCG après la petite enfance, ainsi que dans les groupes où l'on observe un faible taux de retour pour la lecture du résultat du test cutané à la tuberculine (14). Le test cutané à la tuberculine est recommandé si des tests répétés sont prévus (14). Aucun de ces tests ne devrait être utilisé à des fins de dépistage chez les personnes à faible risque d'infection ou de progression de la maladie, ou encore pour le diagnostic d'une tuberculose active ou pour surveiller la réponse au traitement de la tuberculose.

Comme le TCT et le TLIG reposent tous deux sur la détection d'une réponse immunitaire spécifique, leur sensibilité est réduite chez les populations immunodéprimées chez qui l'on observe



des taux élevés de résultats faux négatifs. Ces populations incluent les personnes infectées par le VIH, chez qui la sensibilité du test diminue en raison de la diminution du nombre de lymphocytes T-CD4 (30,31), ainsi que chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique au stade ultime (32). Malheureusement, il s'agit également des groupes au sein desquels le risque de réactivation de l'ITL est le plus élevé et qui ont donc besoin de tests exacts et de traitement.

Nouveaux outils diagnostiques de l'ITL

Bien que les progrès dans la mise au point de nouveaux outils de diagnostic de l'ITL aient été lents, de récentes avancées incluent un test cutané, C-Tb, qui utilise des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* comparables à ceux utilisés pour le test TIG, éliminant ainsi la réactivité croisée avec le vaccin BCG, tout en maintenant la sensibilité du TCT actuel (33). La dernière génération du test Quantiferon est également disponible depuis peu. Le test Quantiferon-TB Gold Plus inclut de nouveaux antigènes conçus pour accroître la sensibilité du test chez les groupes immunodéprimés, notamment les personnes vivant avec le VIH. Selon les premières évaluations indépendantes, toutefois, la sensibilité de ce nouveau test ne serait que peu améliorée (34). Des variations du test TIG utilisant d'autres indicateurs immunitaires en réponse à la stimulation par les antigènes de la tuberculose sont également à l'étude. L'un de ces indicateurs est la cytokine IP-10, qui est produite en quantités beaucoup plus abondantes que l'interféron gamma. L'utilisation d'un tel indicateur pourrait à la fois accroître la sensibilité du test, en particulier chez les groupes immunodéprimés, et réduire le temps de dépistage, ce qui nous offre un test se rapprochant du véritable test pouvant être utilisé au point de service (35).

En plus des questions de sensibilité, ni le TCT ni le TIG ne peuvent différencier de manière précise la tuberculose active de l'ITL, et aucun ne peut prévoir la réactivation de l'ITL (29,35,36). Des progrès s'imposent dans le domaine du diagnostic de l'ITL afin de mettre au point des outils améliorés pour le diagnostic de l'ITL et la prévision de sa réactivation. Il est crucial d'obtenir une compréhension plus approfondie de l'immunologie de l'ITL et des facteurs sous-jacents associés à l'évolution de cette infection en tuberculose active, pour déterminer de nouveaux biomarqueurs ou signatures immunitaires qui jetteront les bases de nouveaux outils de diagnostic de l'ITL et outils de surveillance du succès des schémas thérapeutiques. Une avancée prometteuse dans ce domaine repose sur la signature de transcription de 16 gènes par l'ARN messager dans le sang, qui permet de prévoir l'évolution de la maladie et qui peut distinguer l'infection latente de la tuberculose active (37). Il semble également y avoir un lien avec la charge bactérienne, la signature de transcription disparaissant après le traitement de la tuberculose. La mise au point de tests diagnostiques permettant d'identifier les personnes chez qui les risques de réactivation et d'apparition de la tuberculose sont les plus élevés pourrait aider à guider les stratégies d'intervention axées sur les personnes les plus à risque de réactivation et donc sur celles ayant le plus besoin de traitements préventifs.

La stratégie pour éliminer la tuberculose

Pour les pays comme le Canada qui ont déjà atteint les jalons de la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose (< 100 cas de tuberculose/million), l'OMS a élaboré un cadre d'action pour favoriser l'atteinte des cibles d'élimination de cette maladie (< 1 cas de tuberculose/million) d'ici 2050 (38). Ce cadre a été conçu en tenant compte du fait que, dans les pays à faible incidence, la transmission de la tuberculose est rare dans la population en général et, à part quelques éclosions occasionnelles, la plupart des cas de tuberculose active sont dus à la réactivation d'une ITL (9,39).

En 2015, l'OMS a publié des directives sur le dépistage, le traitement et la prise en charge de l'ITL chez les personnes infectées pour lesquelles le risque d'évolution en maladie active était le plus élevé (5). Ces directives préconisent l'adoption d'une approche ciblée en matière de santé publique, qui inclut le dépistage dans certains groupes à haut risque de réactivation de l'ITL, associé à un traitement préventif chez les personnes pour qui ce traitement sera le plus bénéfique (40,41). Les groupes cibles incluent les personnes vivant avec le VIH, les adultes et les enfants en contact avec des personnes atteintes d'une tuberculose pulmonaire, les patients qui commencent un traitement par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale, les patients sous dialyse, les patients en préparation d'une greffe et les patients atteints d'une silicose. D'autres groupes vulnérables ou difficiles à joindre, dans lesquels l'incidence de la tuberculose est plus élevée, incluent les détenus, les personnes ayant une pharmacodépendance ou une dépendance à l'alcool, les intervenants auprès des sans-abri, les résidents d'établissements de soins de longue durée, les peuples autochtones et les immigrants en provenance de pays où le fardeau de la tuberculose est élevé. Un dépistage systématique est recommandé auprès de ces groupes à haut risque dans les pays qui disposent des ressources à cette fin. Le TIG et le TCT sont tous deux recommandés comme outils de dépistage; une radiographie pulmonaire devrait être réalisée avant d'instaurer un traitement de l'ITL pour exclure une tuberculose active. De plus, les patients qui reçoivent un traitement pour l'ITL devraient être suivis régulièrement afin de détecter tout effet secondaire néfaste possible (5).

Certains éléments des directives de l'OMS sont actuellement mis en œuvre au Canada, et le dépistage et le traitement de l'ITL chez les personnes à haut risque d'être atteintes d'une tuberculose active est l'un des domaines prioritaires définis dans le cadre d'action fédéral pour la prévention et le contrôle de la tuberculose du gouvernement du Canada (42). Les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, élaborées conjointement par la Société canadienne de thoracologie et l'Agence de la santé publique du Canada, recommandent le dépistage ciblé des groupes considérés comme à risque accru de réactivation de l'ITL, ces groupes étant comparables à ceux énoncés dans les directives de l'OMS pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (14). Comme il est probable que ces approches ciblées en matière de dépistage et de traitement relèveront principalement des prestataires de soins primaires, il est important que les médecins soient informés des politiques de dépistage et de prise en charge de l'ITL afin de pouvoir reconnaître les facteurs de risque. Pour déterminer les personnes



devant faire l'objet d'un dépistage et d'un traitement de l'ITL, il s'agit avant tout de soupeser le risque d'exposition préalable à la tuberculose et de réactivation de l'infection en regard du risque d'hépatotoxicité et de la probabilité d'achèvement du traitement.

Conclusion

La réactivation de la tuberculose chez les personnes atteintes d'une ITL non traitée est une importante source de nouveaux cas de tuberculose active et de transmission de la maladie. De fait, la réactivation est responsable de la majorité des nouveaux cas de tuberculose dans les pays où l'incidence est faible, comme le Canada. Pour atteindre les objectifs d'élimination de la tuberculose, la priorité doit aller au dépistage ciblé de l'ITL et au traitement des groupes marginalisés et difficiles à joindre, ainsi que des personnes à haut risque de réactivation. La mise au point de schémas prophylactiques efficaces et de plus courte durée, ainsi que de nouveaux tests plus sensibles pour le diagnostic de l'ITL permettant de détecter les personnes chez qui le risque de réactivation de la tuberculose est le plus grand, sont toutes des mesures qui favoriseront l'atteinte des objectifs pour éliminer la tuberculose.

Conflit d'intérêts

Aucun.

Contributions

SK : conceptualisation, préparation de la version originale, examen et révision. TBB : conceptualisation, examen et révision.

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. [Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2016](#). Genève: OMS; 2016. Disponible à l'adresse : http://www.who.int/tb/publications/global_report/fr/.
2. Barry CE, 3rd, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrh S, Flynn J, Schnappinger D, Wilkinson RJ, Young D. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:845-55.
3. World Health Organization. The End TB Strategy. Geneva: WHO; 2014.
4. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:271-86. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114431.
5. Organisation mondiale de la Santé. [Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente](#). Genève: OMS; 2015. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/fr/>.
6. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med*. 2016;13: e1002152.
7. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99:131-8.
8. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect*. 1997;119:183-201.
9. Shea KM, Kammerer JS, Winston CA, Navin TR, Horsburgh CR Jr. Estimated rate of reactivation of latent tuberculosis infection in the United States, overall and by population subgroup. *Am J Epidemiol*. 2014;179:216-25.
10. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015;372:2127-35.
11. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, Walker AT, Friedland GH. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1989;320:545-50.
12. Moore D, Liechty C, Ekwaru P, Were W, Mwima G, Solberg P, Rutherford R, Mermin J. Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda. *AIDS*. 2007;21:713-9.
13. Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(4):325-33.
14. [Normes Canadiennes pour la lutte antituberculeuse 7^e édition](#). Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2014. p. 1-513. Disponible à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tb-canada-7/appendix-annexe-a-fra.php>.
15. Christopoulos AI, Diamantopoulos AA, Dimopoulos PA, Goumenos DS, Barbalias GA. Risk factors for tuberculosis in dialysis patients: a prospective multi-center clinical trial. *BMC Nephrol*. 2009;10:36.
16. Sidhu A, Verma G, Humar A, Kumar D. Outcome of latent tuberculosis infection in solid organ transplant recipients over a 10-year period. *Transplantation*. 2014;98:671-5.
17. Rees D, Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(5):474-84.
18. Keane J, Bresnihan B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: diagnostic and therapeutic strategies. *Curr Opin Rheumatology*. 2008;20:443-9.
19. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006;55:19-26.
20. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5:e152.
21. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lonnroth K, Patra J, Poznyak V, Popova S. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health*. 2009;9:450.
22. Maurya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(11):942-51.
23. Lonnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol*. 2010;39:149-55.



24. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(10):847-50.
25. LoBue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology.* 2010;15:603-22.
26. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore V, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR, Chaisson RE; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;365:2155-66.
27. Pease C, Amaratunga KR, Alvarez GG. [Un schéma thérapeutique plus court qui s'annonce prometteur pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente chez les Canadiens à risque.](#) *Relevé des maladies transmissibles au Canada.* 2017;43(3):73-8. Disponible à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/17vol43/dr-rm43-3-4/ar-02-fra.php>.
28. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, Metcalfe JZ, Cattamanchi A, Dowdy DW, Dheda K, Banaei N. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:3-20.
29. Wallis RS, Pai M, Menzies D, Doherty TM, Walzl G, Perkins MD, Zumla A. Biomarkers and diagnostics for tuberculosis: progress, needs, and translation into practice. *Lancet.* 2010;375:1920-37.
30. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, Marston BJ, Huang L, Hopewell PC, Pai M. 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;56:230-8.
31. Santin M, Munoz L, Rigau D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7:e32482.
32. Ferguson TW, Tangri N, Macdonald K, Hiebert B, Rigatto C, Sood MM, Shaw S, Lerner B, Xu Y, Mahmud V, Komenda P. [The diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis.](#) *Transplantation.* 2015;99(5):1084-91. doi: 10.1097/TP.0000000000000451. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286055>.
33. Hoff ST, Peter JG, Theron G, Pascoe M, Tingskov PN, Aggerbeck H, Kolbus D, Ruhwald M, Andersen P, Dheda K. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. *Eur Respir J.* 2016;47:919-28.
34. Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D, Castellotti PF, Codecasa LR, Cugnata F, Di Serio C, Ferrarese M, Goletti D, Lipman M, Rancoita PM, Russo G, Tadolini M, Vanino V, Cirillo DM. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J.* 2016; 48(5):1411-9.
35. Chegou NN, Heyckendorf J, Walzl G, Lange C, Ruhwald M. Beyond the IFN- γ horizon: biomarkers for immunodiagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis. *Eur Respir J.* 2014;43:1472-86.
36. Pai M, Schito M. Tuberculosis diagnostics in 2015: landscape, priorities, needs, and prospects. *J Infect Dis.* 2015;211 Suppl 2:S21-8.
37. Zak DE, Penn-Nicholson A, Scriba TJ, Thompson E, Suliman S, Amon LM, Mahomed H, Erasmus M, Whatney W, Hussey GD, Abrahams D, Kafaar F, Hawkridge T, Verver S, Hughes EJ, Ota M, Sutherland J, Howe R, Dockrell HM, Boom WH, Thiel B, Ottenhoff TH, Mayanja-Kizza H, Crampin AC, Downing K, Hatherill M, Valvo J, Shankar S, Parida SK, Kaufmann SH, Walzl G, Aderem A, Hanekom WA; ACS and GC6-74 cohort study groups. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet.* 2016;387(10035):2312-22.
38. Lönnroth K, Migliori GB, Raviglione MC, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, Douglas P, Falzon D, Gaudreau MA, Goletti D, LoBue P, Matteelli A, Njoo H, Ochoa EA, Solovic I, Story A, Tayeb T, van der Werf MJ, Weil D, Zellweger JP. Towards TB elimination: an action framework for low-incidence countries. Geneva: World Health Organization; 2014.
39. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, Douglas P, Falzon D, Gaudreau MA, Goletti D, González Ochoa ER, LoBue P, Matteelli A, Njoo H, Solovic I, Story A, Tayeb T, van der Werf MJ, Weil D, Zellweger JP, Abdel Aziz M, Al Lawati MR, Aliberti S, Arrazola de Onate W, Barreira D, Bhatia V, Blasi F, Bloom A, Bruchfeld J, Castelli F, Centis R, Chemtob D, Cirillo DM, Colorado A, Dadu A, Dahle UR, De Paoli L, Dias HM, Duarte R, Fattorini L, Gaga M, Getahun H, Glaziou P, Gogvadze L, Del Granado M, Haas W, Järvinen A, Kwon GY, Mosca D, Nahid P, Nishikiori N, Noguer I, O'Donnell J, Pace-Asciak A, Pompa MG, Popescu GG, Robalo Cordeiro C, Rønning K, Ruhwald M, Sculier JP, Simunović A, Smith-Palmer A, Sotgiu G, Sulis G, Torres-Duque CA, Umeki K, Uplekar M, van Weezenbeek C, Vasankari T, Vitillo RJ, Voniatis C, Wanlin M, Raviglione MC. Towards TB elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J.* 2015;45(4):928-52.
40. Uplekar M, Weil D, Lönnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, Falzon D, Floyd K, Gargioni G, Getahun H, Gilpin C, Glaziou P, Grzemska M, Mirzayev F, Nakatani H, Raviglione M; WHO's Global TB Programme. WHO's new end TB strategy. *Lancet.* 2015;385:1799-801.
41. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, Den Boon S, Borroto Gutierrez SM, Bruchfeld J, Burhan E, Cavalcante S, Cedillos R, Chaisson R, Chee CB, Chesire L, Corbett E, Dara M, Denholm J, de Vries G, Falzon D, Ford N, Gale-Rowe M, Gilpin C, Girardi E, Go UY, Govindasamy D, D Grant A, Grzemska M, Harris R, Horsburgh CR Jr, Ismayilov A, Jaramillo E, Kik S, Kranzer K, Lienhardt C, LoBue P, Lönnroth K, Marks G, Menzies D, Migliori GB, Mosca D, Mukadi YD, Mwinga A, Nelson L, Nishikiori N, Oordt-Speets A, Rangaka MX, Reis A, Rotz L, Sandgren A, Sane Schepisi M, Schunemann HJ, Sharma SK, Sotgiu G, Stagg HR, Sterling TR, Tayeb T, Uplekar M, van der Werf MJ, Vandeveld W, van Kessel F, van't Hoog A, Varma JK, Vezhnina N, Voniatis C, Vonk Noordegraaf-Schouten M, Weil D, Weyer K, Wilkinson RJ, Yoshiyama T, Zellweger JP, Raviglione M. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46:1563-76.
42. [Prévention et contrôle de la tuberculose au Canada: un cadre d'action fédéral.](#) Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2014. p. 1-14. Disponible à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tpc-pct/index-fra.php>.