



Infection latente à *M. tuberculosis*, mise à jour 2011

Rev Med Suisse 2011 ; 7: 2289-94

B. Lechartier
J. Mazza-Stalder
J.-P. Janssens
L. P. Nicod

Drs Benoît Lechartier
 et Jesica Mazza-Stalder
 Pr Laurent P. Nicod
 Service de pneumologie
 Département de médecine
 CHUV, 1011 Lausanne
 benoit.lechartier@chuv.ch
 jesica.mazza-stalder@chuv.ch
 laurent.nicod@chuv.ch

Pr Jean-Paul Janssens
 Centre antituberculeux
 Service de pneumologie
 HUG, 1211 Genève 14
 jean-paul.janssens@hcuge.ch

Latent *M. tuberculosis* infection, update 2011

It is estimated that one third of the world population is latently infected by *Mycobacterium tuberculosis* and thus at risk of reactivation. Latent tuberculosis (TB) impact in Switzerland is often overlooked. Diagnosis and prophylaxis are insufficiently undertaken, especially for people at higher risk of reactivation due to immunosuppression. Interferon-gamma release assays replace tuberculosis skin tests for diagnosis of latent infection in adults. It is still recommended to treat prophylactically a case of latent TB infection with 9 months of isoniazid; however therapy with rifampicin for 4 months, currently an alternative option, is linked to improved adherence and favorable cost-benefit ratio.

On estime que le tiers de la population mondiale est infecté par *Mycobacterium tuberculosis* de manière latente et ainsi à risque de réactivation. L'importance de cette maladie en Suisse est souvent négligée. Le diagnostic ainsi que la prophylaxie restent insuffisamment pratiqués, notamment chez les personnes à risque accru de réactivation tuberculeuse à la faveur d'une immunosuppression. Les tests IGRA (Interferon-gamma release assay) remplacent le test de Mantoux pour le diagnostic de la tuberculose latente chez l'adulte. Les recommandations actuelles sont encore de traiter prophylactiquement un cas d'infection tuberculeuse latente par neuf mois d'isoniazide, cependant un traitement de rifampicine durant quatre mois, actuellement présenté comme option alternative, offre l'intérêt d'une meilleure adhérence au traitement et d'un rapport coût-bénéfice favorable.

INTRODUCTION

L'infection à *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) reste une menace pour la population mondiale et le contrôle de cette maladie infectieuse est un défi du XXI^e siècle. Selon les dernières estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS),¹ un tiers de la population mondiale serait infecté par MTB et à risque de développer la forme active de la maladie durant leur vie. L'incidence mondiale de tuberculose (TB) active est estimée entre neuf et dix millions de cas par année, ceci causant entre 1,5 et 2 millions de décès, dont un quart chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Physiopathologie simplifiée

L'infection à MTB est disséminée par des gouttelettes en suspension contenant des bactéries issues des voies respiratoires d'un malade avec une tuberculose active. Ces gouttelettes infectieuses peuvent alors être inhalées par un tiers à proximité et demeurer dans les alvéoles pulmonaires, avant d'être phagocytées par les macrophages alvéolaires.² Une réponse inflammatoire locale se produit alors lorsque les macrophages infectés provoquent un recrutement de cellules mononuclées issues des vaisseaux sanguins à proximité. Ces nouvelles cellules sont autant d'hôtes potentiels pour le bacille tuberculeux et permettent une prolifération bactérienne localisée. La réponse immune produite dans les ganglions pulmonaires permet à des lymphocytes sensibilisés d'être aussi recrutés. Un granulome se forme alors, ce qui est le signe pathologique caractéristique de la TB. C'est au cours de la primo-infection qu'a lieu la dissémination initiale des mycobactéries par voie lymphatique et/ou hémotogène, expliquant la possibilité de réactivations endo- et extrathoraciques.

Après exposition à MTB, 90% des hôtes vont rester asymptomatiques durant toute la vie, alors que 5% d'entre eux vont développer une tuberculose active au cours des deux ans qui suivent l'infection. Cinq pour cent des infections latentes peuvent se réactiver même après plusieurs décennies, à la faveur d'une baisse

de l'efficacité du système immunitaire (immunosénescence, comorbidités, **tableau 1**), d'une co-infection avec le VIH, d'un traitement immunosuppresseur (en particulier: antifacteur de nécrose tumorale (anti-TNF α)).

La primo-infection tuberculeuse a classiquement trois issues possibles:³ 1) l'évolution rapide vers une TB active, surtout chez les enfants de moins de cinq ans et les sujets immunosupprimés; 2) la persistance d'une infection latente asymptomatique avec une réponse immunitaire spécifique (infection tuberculeuse latente: ITBL) et 3) la réactivation de l'ITBL et l'évolution vers une TB active. Certaines formes de tuberculose sont classiquement associées à une réactivation précoce de l'ITBL: les formes sévères touchant le jeune enfant ou le sujet immunosupprimé (méningites tuberculeuses, TB miliaires) ainsi que les atteintes pleurales. De manière générale, la probabilité de réactivation est maximale dans les deux ans qui suivent l'infection.⁴ La tuberculose active est pulmonaire dans 70% des cas environ; elle peut être aussi extrathoracique. La transmission de la TB est associée essentiellement aux formes qui touchent les voies aériennes: la présence de bacilles à l'examen direct des sécrétions, la toux et la présence d'une atteinte cavitaire augmentent le risque de transmission.

Tableau 1. Incidence et risque relatif de tuberculose active selon différents facteurs de risque
(Adapté de réf.¹⁰).

	Incidences*	Risque relatif
Infection tuberculeuse récente		
• < 1 an	12,9	
• Dans les 7 dernières années	1,6	
Ancienne cicatrice de TB	2-13,6	
Infection par le VIH	35-162	
Injection de drogues IV + infection par le VIH	10 76	
Tabagisme		
• Actif		2,63
• Ancien		1,41
• Passif		1,49
IMC (Indice de masse corporelle, kg/m²)		
• ≥ 30		0,38
• 25 à 30		0,58
• 23 à 25		0,74
• 18,5 à 23		1
• < 18,5		2,11
Silicose	68	30
Diabète		
• Diabétique vs non-diabétique		1,8-4,1
• HbA1c $\geq 7\%$ vs < 7%		3,1
Insuffisance rénale chronique		10-25,3
Gastrectomie		2-5
Bypass jéjunoléal		27-63
Transplantation rénale		37
Greffe cardiaque		20-74
Carcinome tête et cou		16

*Incidence parmi des individus à Mantoux positif par 1000 personnes-année.

Dans l'ITBL, l'hôte est capable de contrôler la prolifération des bacilles avec une éradication probablement variable de ceux-ci. L'ITBL est définie par la mise en évidence d'une sensibilisation aux protéines mycobactériennes et, de ce fait, par un résultat positif au test tuberculinique (Mantoux ou TST pour test de sensibilité à la tuberculine) ou à un test sanguin IGRA (Interferon-gamma release assay); en l'absence de tout symptôme clinique, d'anomalie radiologique ou de croissance de mycobactéries sur d'éventuels prélèvements. Un patient au stade d'infection latente est par définition asymptomatique et non contagieux.

La réaction immunitaire contre MTB reste extrêmement complexe et n'est encore que partiellement comprise.⁵

MOYENS DIAGNOSTIQUES DE MISE EN ÉVIDENCE D'UNE INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE

On dispose aujourd'hui de deux moyens diagnostiques pour mettre en évidence une infection tuberculeuse latente (**figure 1**): le test à la tuberculine, où l'on injecte des protéines mycobactériennes en intradermique, et les tests IGRA, à l'aide desquels on mesure la libération d'interféron γ (IFN- γ) à partir de lymphocytes T stimulés in vitro. Aucun de ces tests n'est adéquat pour confirmer ou infirmer le diagnostic de TB active en cas de suspicion clinique ou radiologique. On peut espérer que, dans le futur, les efforts fournis par les laboratoires de recherche nous permettront de distinguer par un test sanguin une infection latente d'une TB active.⁷

Test de sensibilité à la tuberculine (TST) ou test de Mantoux

La sensibilité et la spécificité du test à la tuberculine ne sont pas satisfaisantes. Le résultat peut s'avérer faussement positif lors d'une exposition à des mycobactéries environnementales ou suite à une vaccination par le BCG (Bacille de Calmette-Guérin). A l'inverse, le résultat peut être faussement négatif en raison d'une immunodéficience cellulaire transitoire, notamment lors d'une infection virale, ou lorsque le délai entre le test et l'exposition au bacille est trop court (en général inférieur à huit semaines).

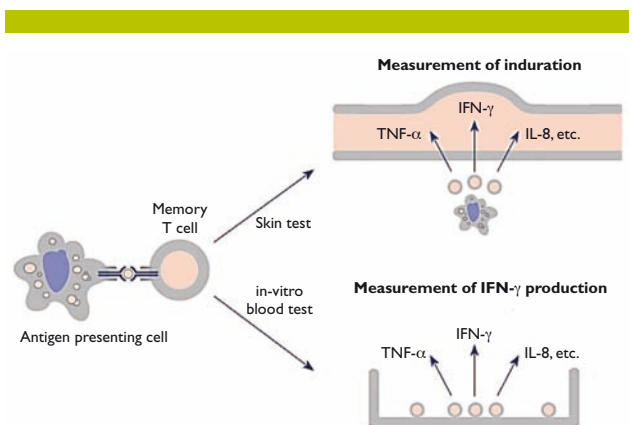


Figure 1. Principes des tests de détection d'une infection tuberculeuse latente
(Adaptée de réf.⁶).



Tests sanguins

Les tests IGRA sont basés sur la mesure *in vitro* de la libération d'IFN- γ par des lymphocytes T stimulés par des peptides (ESAT-6, CFP-10 et TB 7.7 pour l'un des tests commercialisés) spécifiques aux mycobactéries du complexe *tuberculosis* et absents chez *M. bovis* BCG (la souche utilisée pour la vaccination au BCG) ainsi que chez la plupart des mycobactéries non tuberculeuses.

Les tests IGRA ont une sensibilité comparable à celle du test à la tuberculine chez les sujets immunocompétents mais bénéficient d'une plus grande spécificité, en particulier chez les sujets vaccinés par le BCG (tableau 2). Ils permettent d'éviter un test faussement positif induit par une infection à mycobactéries non tuberculeuses. Leur interprétation est standardisée et indépendante du lecteur du test. Ils ne présentent pas d'effet booster et peuvent de ce fait être répétés sans altérer l'interprétation du test. Toutefois, de plus amples données longitudinales permettraient de vérifier la valeur prédictive des tests IGRA. Une étude allemande a démontré une valeur prédictive positive de tuberculose active supérieure comparée à celle du Mantoux.⁸ Le consortium européen TB-Net a publié une méta-analyse qui semble confirmer ces résultats.⁹

Les tests IGRA peuvent toutefois être ininterprétables si le prélèvement ne contient pas de lymphocytes vivants ou lorsque l'on ne peut les stimuler (erreur technique, transport

inapproprié) ou en raison d'une lymphopénie marquée. Le taux d'IFN- γ ainsi que le nombre de lymphocytes stimulés peuvent diminuer chez un même individu spontanément ou après un traitement antituberculeux. La réponse quantitative des IGRA n'est toutefois pas clairement corrélée à une diminution du nombre de mycobactéries vivantes dans l'organisme. Un test IGRA peut être occasionnellement faussement positif s'il est pratiqué plus de trois jours après un test de Mantoux.⁹ Ce phénomène nous fait préférer une approche diagnostique directe avec les IGRA sans test de Mantoux préalable chez l'adulte.

Chez les enfants, notamment lorsqu'ils sont âgés de moins de cinq ans, les tests IGRA ne sont pas recommandés, en raison de données cliniques insuffisantes ou seulement en complément au test à la tuberculine.

Tests IGRA (interferon-gamma release assay) enregistrés

Deux tests commercialisés sont actuellement enregistrés chez Swissmedic et figurent sur la liste d'analyses de l'OFSP:

- le test T-SPOT.TB;
- le test QuantiFERON-TB Gold/In Tube.

Ces tests sanguins sont plus onéreux que le test à la tuberculine et ne peuvent être réalisés que dans certains laboratoires équipés.

Tableau 2. Comparaison des moyens diagnostiques d'une infection tuberculeuse latente

(Adapté de réf.¹⁰).

	Test à la tuberculine	QuantiFERON-TB Gold/IT	T-SPOT.TB
Antigènes	Dérivés de protéines purifiées	ESAT-6, CFP-10, TB7.7 (spécifiques, absents du BCG et de la plupart des MNT)	ESAT-6, CFP-10, (spécifiques, absents du BCG et de la plupart des MNT)
Méthode du test	Test cutané intradermique; en deux temps	Mesure de la libération d'IFN; en une visite	Mesure du nombre de lymphocytes activés; en une visite
Support de laboratoire requis	Aucun; interprétation clinique	Prélèvement de sang frais; pas de séparation cellulaire	Prélèvement frais et séparation nécessaire
Interférence d'une vaccination par le BCG	Oui	Non	Non
Effet booster	Oui	Non	Non
Valeurs seuil	5, 10, 15 mm selon les situations cliniques; le risque d'infection est proportionnel à l'induration	Unique (mais zone grise proche du seuil)	Unique (mais zone grise proche du seuil)
Distinction entre TB latente ou active	Non	Non	Non
Infection récente ou de longue date	Pas de distinction	Pas de distinction	Pas de distinction
Corrélation avec l'exposition au MTB	Modérée, sauf après vaccination au BCG	Plus élevée	Plus élevée
Effet d'une immunosuppression	Affecte la sensibilité	Moins affecté	Moins affecté
Sensibilité*	64-82%	QFT-Gold: 73-82%; QFT-Gold IT: 63-78%	86-93%
Spécificité**	Sans BCG: 93-99%, après BCG: basse et variable	94-100%	86-100%

ESAT6: early secretory antigen target-6kDa; CFPI0: culture filtrate antigen-10kDa; MNT: mycobactéries non tuberculeuses; *: pourcentage de positifs parmi les cas confirmés à la culture; **: pourcentage de négatifs chez les individus à faible risque d'infection; TB: tuberculose, MTB: infection à *Mycobacterium tuberculosis*; BCG: Bacille de Calmette-Guérin.



Interprétation du test

Les résultats du test indiquent la quantité d'IFN- γ dans un prélèvement sanguin (QuantiFERON-TB Gold/ In Tube) ou le nombre de lymphocytes produisant de l'IFN- γ après stimulation (T-SPOT.TB). Pour ces deux tests, le résultat est interprété comme étant négatif, positif, indéterminé (pas de réaction au contrôle positif ou réaction non spécifique au contrôle négatif) ou limite (résultat proche du seuil).

Tableau 3. Indications au dépistage selon les facteurs de risque d'infection tuberculeuse latente

IGRA: Interferon-gamma release assay; TST: test de sensibilité à la tuberculine; BCG: Bacille de Calmette-Guérin.

Sujets ayant été en contact avec un cas de tuberculose active
IGRA ou TST

Patients immunosupprimés (VIH, cure de prednisonne intense, anti-TNF)
IGRA ou TST

Migrants
Dépistage par IGRA ou TST si l'arrivée en Suisse est récente (< 5 ans)

Personnes vaccinées par BCG
IGRA

Personnes exposées professionnellement
IGRA

Enfants de moins de cinq ans
TST

Principales indications aux tests (tableau 3)

1. Recherche d'une infection tuberculeuse latente chez des personnes ayant été en contact avec un cas de tuberculose pulmonaire contagieuse (enquête d'entourage).
2. Recherche d'une infection tuberculeuse chez des personnes immunosupprimées (bilan initial d'un patient infecté par le VIH, bilan avant traitement immunosuppresseur, par exemple anti-TNF (par exemple: infliximab), cure de prednisonne de plus de trois semaines, ou avant transplantation d'organe).
3. Recherche d'une infection tuberculeuse chez des personnes professionnellement exposées à la tuberculose (travailleurs du secteur de la santé ou social, employés de laboratoire).

Les tests immunologiques peuvent être réalisés exceptionnellement comme un indice additionnel d'infection dans les cas cliniques douteux lors de symptômes suggestifs de tuberculose lorsque des recherches bactériologiques sont compliquées (enfants, sujets immunosupprimés, TB extrapulmonaires). Toutefois, en aucun cas un test immunologique ne permet de confirmer ou d'exclure un diagnostic de TB active.

FACTEURS DE RISQUE DE RÉACTIVATION TUBERCULEUSE

Lors d'une infection latente à MTB, tout individu est à risque de réactivation durant sa vie. Ce risque varie grandement dans les différents sous-groupes d'une population à faible incidence comme la Suisse. Le tableau 1 mentionne certains facteurs de risque de réactivation et le risque relatif qui leur est associé.

Diagnostic en cas d'immunosuppression

Dans une grande partie du monde, la tuberculose est l'infection opportuniste la plus importante chez les sujets infectés par le VIH. Une sensibilisation à MTB doit ainsi être recherchée chez ces patients, en Suisse comme ailleurs. Le concept d'infection latente nécessite toutefois des nuances lorsque l'on adresse la problématique de la co-infection avec le VIH:¹¹ 1) la sensibilité du diagnostic de l'ITBL est compromise; 2) le risque de progression rapide d'une ITBL vers une TB active est nettement supérieur aux 5-10% attendus dans la population globale, le risque annuel pouvant atteindre 30% selon les pays et 3) une TB active asymptomatique est fréquente chez ces sujets, rendant la limite avec l'ITBL plus floue. En raison du manque de données disponibles chez les sujets infectés par le VIH, la valeur prédictive des IGRA n'a pas été démontrée supérieure à celle du test de Mantoux chez ces patients. La sensibilité des tests sanguins semble être, comme celle du Mantoux, sujette au taux de lymphocytes T CD4+.

Le risque de réactivation tuberculeuse suite à un traitement anti-TNF est augmenté d'un facteur 10 à 25.¹² Le consensus européen TBNET recommande un dépistage par IGRA avant d'instaurer un traitement anti-TNF, le Mantoux demeurant une alternative chez les sujets sans vaccination par le BCG. Néanmoins, un test IGRA négatif ne peut exclure une ITBL chez un sujet immunosupprimé et des séquelles sur la radiographie standard doivent faire envisager un traitement prophylactique.

TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE

Le traitement d'une ITBL a pour objectif d'éliminer les mycobactéries qui survivent dans l'organisme après une infection. Lorsqu'il est bien conduit, il permet d'éviter une réactivation tuberculeuse dans 90% des cas chez un sujet immunocompétent d'où l'importance du médecin de premier recours dans la promotion et l'adhérence à cette prophylaxie.

Celle-ci sera indiquée selon l'état clinique du patient (âge, facteurs de risque de réactivation) et la date estimée de l'infection (tableau 4). Un traitement de l'ITBL ne doit être entrepris que lorsque l'on a exclu une tuberculose active par un examen clinique et radiologique (radio de thorax), après un test IGRA ou Mantoux positif.

La Ligue pulmonaire suisse (www.lung.ch) et la Société suisse de pneumologie publient des mises à jour régulières des recommandations nationales dans ce domaine. Le traitement est indiqué en premier lieu chez les personnes récemment infectées et/ou présentant d'autres facteurs de risque de réactivation tuberculeuse. Pour les patients recevant une thérapie immunosuppressive avec un test IGRA positif, il est le plus souvent recommandé que le traitement de l'ITBL soit débuté, dans la mesure du possible, deux à trois semaines avant le traitement immunosuppresseur.

Il est à noter qu'une prophylaxie bien conduite diminue fortement le risque de réactivation mais ne l'élimine pas, notamment en présence de facteurs de risque majeurs comme un traitement anti-TNF.¹³



Tableau 4. Indication au traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITBL) selon la situation à risque
IGRA : Interferon-gamma release assay.

Nouveau-nés Traitement indiqué d'emblée en cas de contact rapproché avec un sujet atteint de tuberculose active (exposition avérée), suivi par un spécialiste
Enfants de 1 mois à < 5 ans Traitement indiqué d'emblée en cas d'exposition avérée, suivi par un spécialiste
Enfants de 5 à 12 ans Si le test de Mantoux est > 5 mm, ou en cas d'IGRA positif, le traitement de l'ITBL est indiqué
De 12 à 35 ans Dans le cas d'un test IGRA positif, le traitement est indiqué
Après 35 ans, en présence de facteurs de risque de réactivation Traitement de l'ITBL indiqué lors d'un test IGRA positif
Après 35 ans, en cas d'exposition avérée Traitement indiqué

MODALITÉS DE TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (tableau 5)

Le schéma thérapeutique recommandé par la Ligue pulmonaire suisse¹⁴ est le suivant:

- prise quotidienne d'isoniazide à 5 mg/kg (adultes), posologie maximale de 300 mg/jour durant neuf mois. La recommandation d'un traitement de neuf mois est basée sur une nouvelle analyse coûts-bénéfices de données cliniques pré-existantes. Un supplément en vitamine B6 doit être administré simultanément en cas de grossesse, d'éthylisme, de sous-alimentation, d'infection par le VIH, de pathologies chroniques du foie ainsi que chez les nourrissons allaités. Les personnes sous traitement de l'ITBL doivent être suivies mensuellement afin de contrôler leur tolérance au traitement.

Autres schémas alternatifs:

- rifampicine: 10 mg/kg/jour, posologie maximale de 600 mg/jour pendant quatre mois. Il semble que ce traitement soit mieux suivi et mieux supporté que le traitement à l'isoniazide, avec un meilleur coût-bénéfice.¹⁵ Cependant, ce traitement rend inefficace les contraceptifs oraux, diminue les taux de méthadone, et présente des interactions avec certains antirétroviraux et anticoagulants.
- Isoniazide et rifampicine en combinaison durant trois mois. Ce schéma est proposé dans des recommandations britanniques mais sa validité n'est pas suffisamment établie à l'heure actuelle.

Rapport coût-bénéfice des différents traitements de l'infection tuberculeuse latente

Des données récentes montrent que le traitement par rifampicine, durant quatre mois, est mieux toléré par les patients qu'un traitement d'isoniazide de neuf mois et que l'adhérence thérapeutique est supérieure.^{15,17} Le risque d'hépatotoxicité causant une interruption ou un arrêt définitif du traitement est nettement réduit par ce schéma de quatre mois. Le nombre de visites de contrôle est aussi réduit. Globalement, le rapport coût-bénéfice du traitement

Tableau 5. Comparaison des différents schémas thérapeutiques
(Adapté de réf.¹⁶).

	Posologie	Effets secondaires
Isoniazide 9 mois	5 mg/kg/jour : max. 300 mg ; 10 mg/kg/jour pour les enfants d'âge préscolaire	Hépatite, rash, neuropathie périphérique (ad. Vit B6)
Rifampicine 4 mois	10 mg/kg/jour (max. 600 mg)	Hépatite, leucopénie transitoire, éosinophilie, thrombopénie, coloration rougeâtre des liquides de l'organisme (larmes, urine, expectorations) ; interactions médicamenteuses, notamment avec les contraceptifs oraux
Rifampicine et isoniazide 3 mois	600 mg de rifampicine + 300 mg d'isoniazide	Idem

par rifampicine est plus favorable que celui du traitement par isoniazide.

CONCLUSION

L'infection tuberculeuse latente est une des cibles pour la prise en charge de la tuberculose, en Suisse comme dans le reste du monde. Le test de Mantoux a été remplacé par les tests sanguins IGRA pour de nombreuses indications mais garde son utilité dans certains cas. Une ITBL doit être recherchée dans toutes les situations discutées dans ce texte, particulièrement chez les sujets immunosupprimés. Même si les recommandations actuelles sont encore de traiter tout nouveau cas d'ITBL par isoniazide durant neuf mois, des nouvelles données ont déjà modifié les recommandations vers la rifampicine durant quatre mois dans de nombreux centres, permettant aussi d'améliorer l'adhérence au traitement. ■

Implications pratiques

- > Tout cas d'infection tuberculeuse latente (ITBL) est à risque de réactivation au cours de la vie et ne doit pas être banalisé, surtout en présence de facteurs de risque de réactivation
- > Le diagnostic d'une ITBL se fait par un test IGRA (Interferon-gamma release assay) chez l'adulte. Un test IGRA ne fait pas partie de la démarche diagnostique d'une suspicion de tuberculose active
- > Un traitement prophylactique bien conduit offre un haut taux de protection contre une réactivation
- > Le traitement de rifampicine durant quatre mois tend à remplacer l'isoniazide



Bibliographie

- 1 WHO. Global Tuberculosis Report 2010. www.who.int/tb/publications/global_report/2010/
- 2 Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: Latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956-73.
- 3 Gideon HP, Flynn JL. Latent tuberculosis: What the host «sees»? *Immunol Res* 2011;50:202-12.
- 4 Rieder H. Epidemiological basis of tuberculosis. IUATLD, 1999.
- 5 Nicod LP. Immunology of tuberculosis. *Swiss Med Wkly* 2007;137:357-62.
- 6 Andersen P, Munk ME, Pollock JM, et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099-104.
- 7 Harari A, Rozot V, Enders FB, et al. Dominant TNF-alpha+ Mycobacterium tuberculosis-specific CD4+ T cell responses discriminate between latent infection and active disease. *Nat Med* 2011;17:372-6.
- 8 Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, et al. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-gamma release assay for developing active tuberculosis: An update. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:88-95.
- 9 Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37:88-99.
- 10 * Leung CC, Rieder HL, Lange C, et al. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: Update 2010. *Eur Respir J* 2011;37:690-711.
- 11 Schutz C, Meintjes G, Almajid F, et al. Clinical management of tuberculosis and HIV-1 co-infection. *Eur Respir J* 2010;36:1460-81.
- 12 Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.
- 13 Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: Comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009;161:797-800.
- 14 ** Ligue pulmonaire suisse. Manuel de la tuberculose 2011. www.tbinfo.ch/fr/publications/manuel-de-la-tuberculose.html
- 15 Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, et al. Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1055-60.
- 16 Horsburgh CR, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2011;364:1441-8.
- 17 * Fresard I, Bridevaux PP, Rochat T, et al. Adverse effects and adherence to treatment of rifampicine 4 months vs isoniazid 6 months for latent tuberculosis. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13240.

* à lire

** à lire absolument