

Traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL) au cours de l'infection VIH

Pierre Tattevin

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale,
Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes
INSERM U835, Université Rennes I

Au menu

1. La théorie

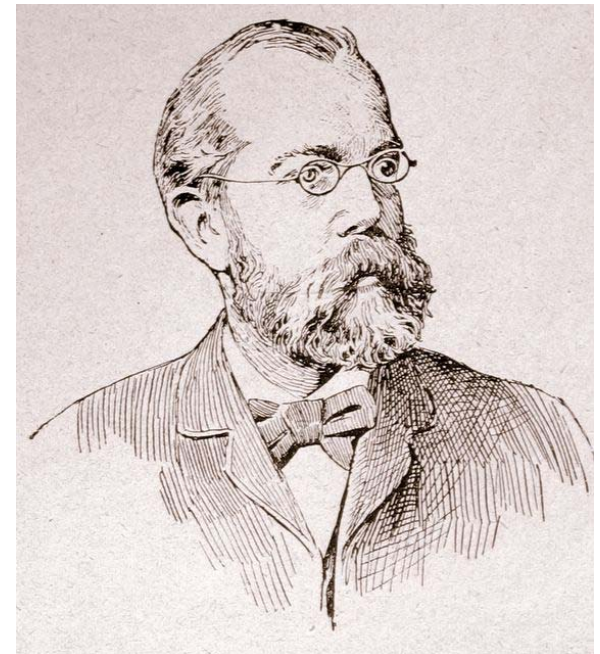
- Infection tuberculeuse latente
- Objectifs du traitement de l'ITL

2. Etudes cliniques

3. Recommandations

4. Pratiques en France

5. Conclusions



Infection tuberculeuse latente (ITL)

Définition

- 'Persistance de bacilles tuberculeux (BK) viables dont le métabolisme est ralenti' => aucun symptôme
- Mécanisme = stress hypoxique / efficacité de l'immunité
- Modèles expérimentaux (cultures / animaux)

Diagnostic

- Tests 2011 = réponse immune (IDR, IGRA)
- Pas de test pour 'persistance de BK viables'
- En pratique, 3 critères exigés pour ITL
 1. Exposition BK avérée (test immuno et/ou contage)
 2. Jamais bien traitée (6 mois INH/RMP)
 3. Eliminer une tuberculose-maladie
 - Pas de symptômes
 - RP strictement normale (sinon, recherche BK)



Principes du traitement de l'ITL

Objectifs

- Passer du stade ITL au stade tuberculose (TB) guérie
- c/o patients à risque d'évolution vers TB-maladie

Obstacles

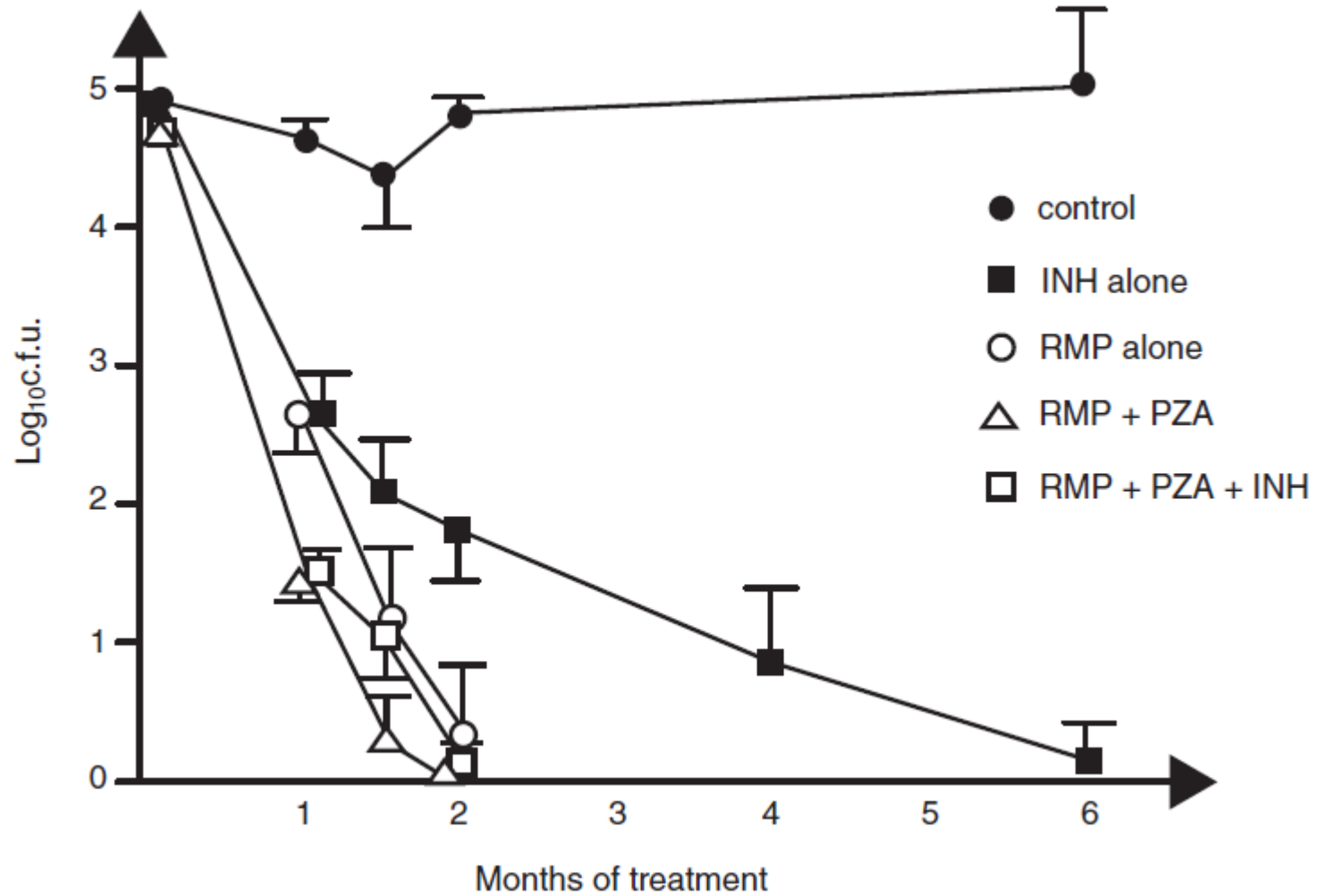
- Balance bénéfices/risques instable
- Pas de test diagnostique du succès
- Possibles ré-infections



Moyens

- Isoniazide (INH)
- Rifampicine (RMP)
- Pyrazinamide (PZA)

Efficacité comparée dans le modèle murin d'ITL



Etudes cliniques

Efficacité de l'INH dans les études cliniques

Multiples essais randomisés contre placebo

- > 100 000 patients évalués depuis 1957
- IUAT, Bull WHO 1982
 - 28 000 patients IDR + RP 'séquelles TB'
 - Suivi 5 ans
 - Risque TB -65% si 6 mois INH, -75% si 12 mois
 - c/o observants (> 80%): -69% et -93%
 - Risque hépatite grave (> 10 N): 1 à 3 ‰
 - Majoré si âge > 65 ans, hépatopathie chronique, toxiques (OH)
 - Diminué si suivi mensuel (< 1/10 000)
- Efficacité démontrée c/o VIH (Cochrane, 8 578 patients)
- Durée recommandée 9 ou 12 mois
- 6 mois suffit si observant et pas trop immunodéprimé

Quelle durée de traitement par INH ?

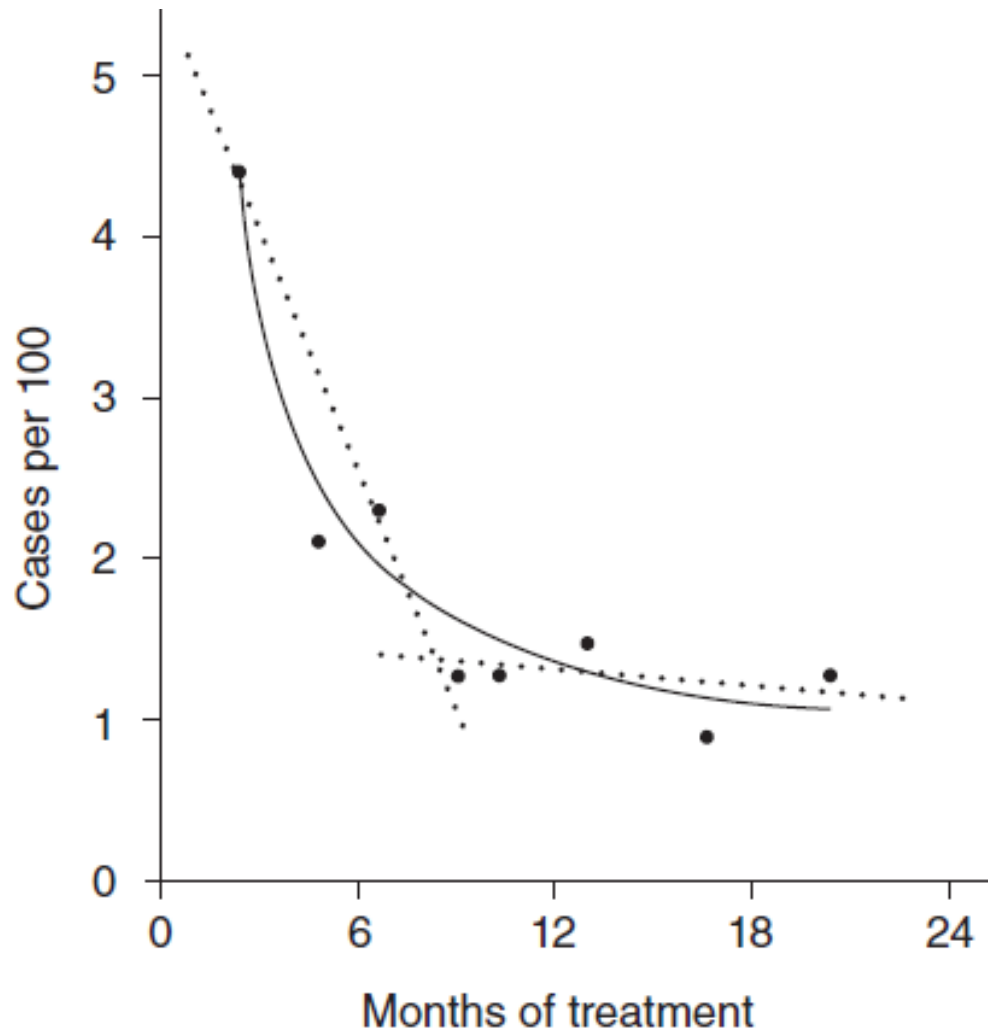
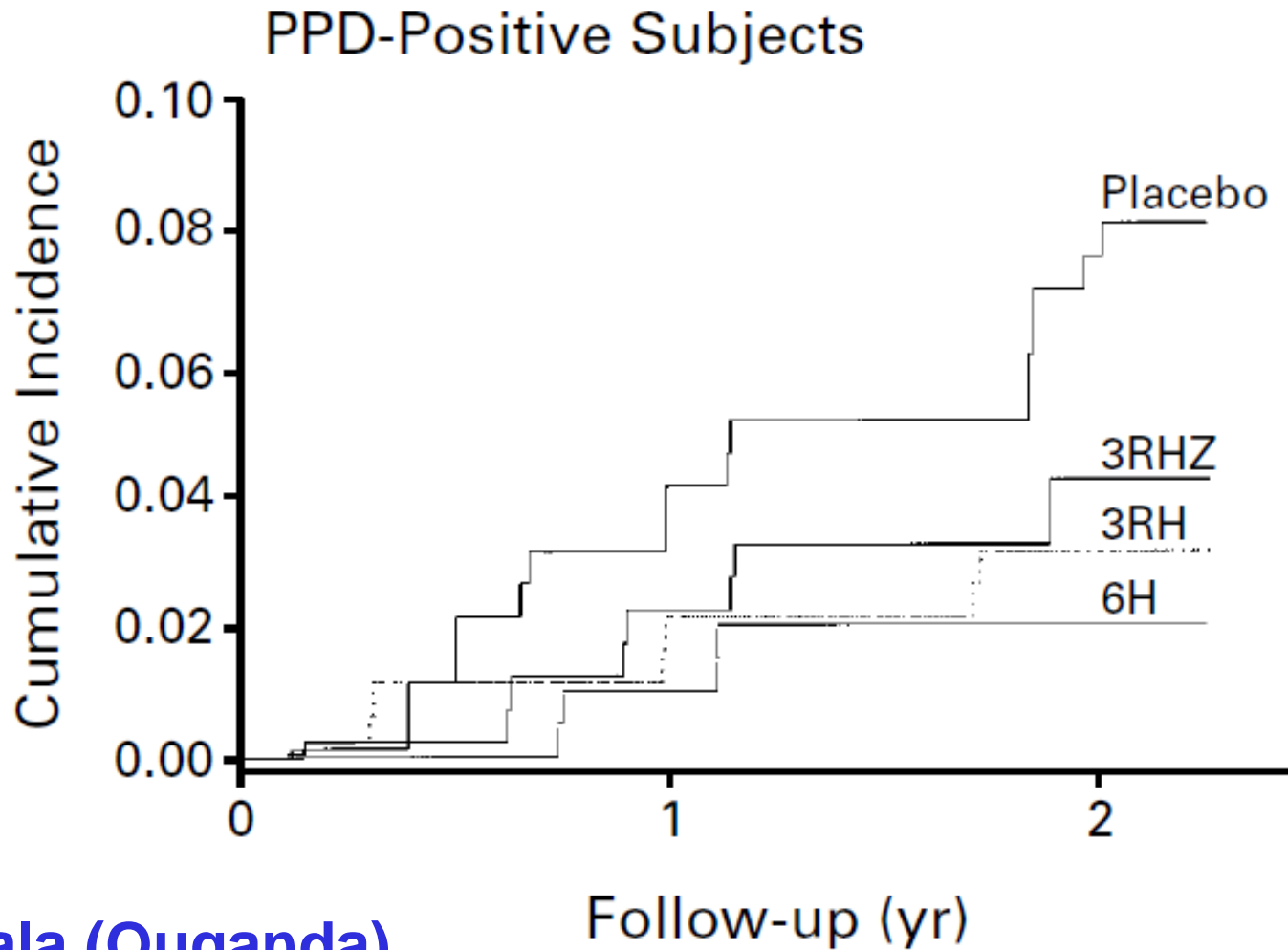


Figure 1 How much isoniazid is needed for prevention

Efficacité INH pour ITL c/o VIH



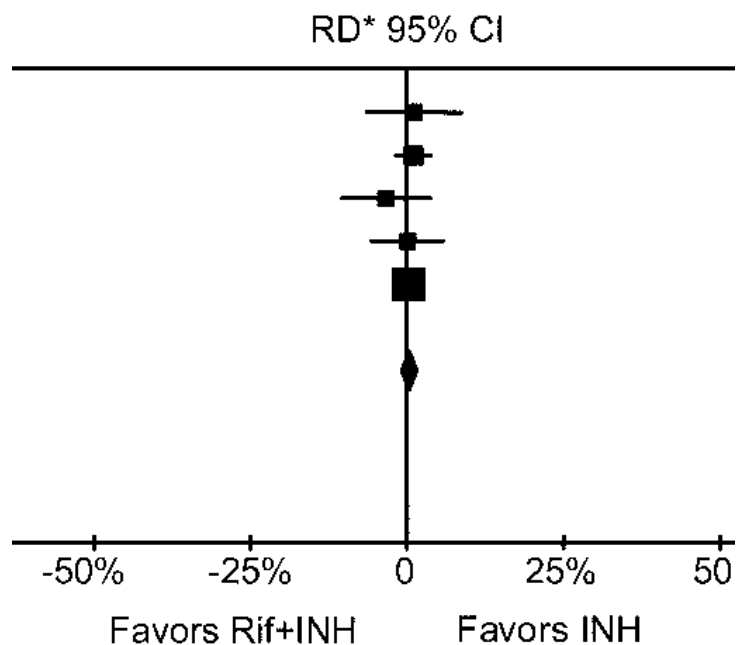
Kampala (Ouganda)

2736 VIH sans ARV

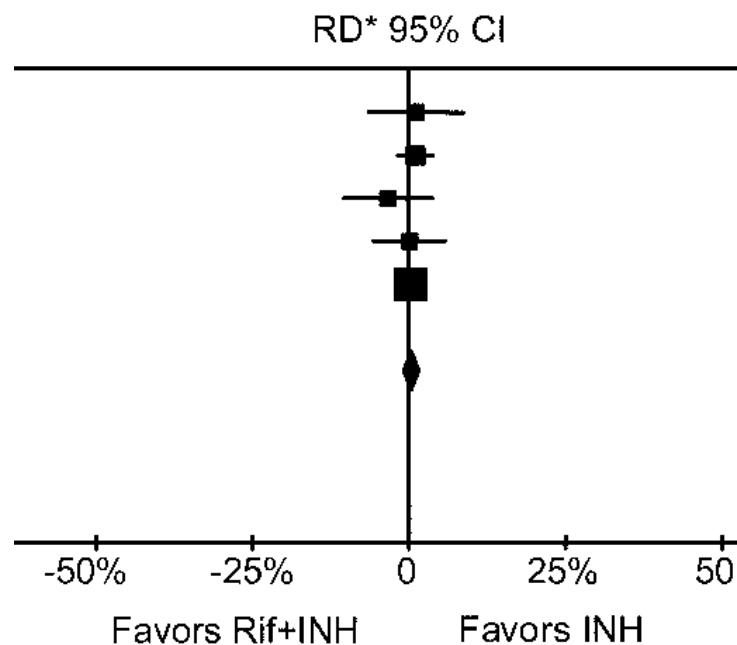
Efficacité 3 mois INH + RMP

5 essais randomisés contre INH (6 à 12 mois)

- 1926 patients, dont 1390 VIH
- Suivi 13 à 37 mois



EFFICACITE



TOLERANCE

RMP + PZA: moins toxique si VIH ?

Study population, site	No. of patients	TA threshold, U/L	Treatment group, % of patients with TA levels greater than the threshold	
			Isoniazid	RZ
HIV-infected patients				
United States, Mexico, Brazil, and Haiti	1583	>250	1.6	2.1
Haiti	784	>150	1–3	1–3
Zambia	720	>90	<1	<1
Largely HIV-uninfected patients				
San Francisco, CA	589	>250	1	7.7
North Carolina	224	>160	4	13

NOTE. PR, present report; RZ, rifampin-pyrazinamide; TA, transaminase.

3 essais randomisés RMP/PZA vs INH c/o VIH

- 3 000 patients
- Hépatotoxicité idem – pas d'explication

L'avenir ?



Etudes en cours (clinicaltrials.gov)

- Rifapentine/INH (900/900, 1/sem x 3 mois), vs INH 9 mois (CDC)
- RMP 4 mois
- INH + RMP 3 mois
- Etudes candidats vaccins (+/- INH)

Avis d'experts (pas d'étude)

- Moxifloxacine (bof)
- Nouvelles molécules
 - PA-824 (nitroimidazo-oxazine)
 - OPC-67683
 - TMC-207 (diarylquinoline)
 - SQ-109 ('super' EMB)

Recommandations officielles

Risque de tuberculose maladie c/o ITL

Tableau 1 Facteurs de risque de développement d'une tuberculose active chez les sujets infectés par *M. tuberculosis* ³

Facteurs de risque	Risque estimé de TB*
Risque élevé	
SIDA	110-170
Infection VIH	50-110
Transplantation (via le traitement immunodépresseur)	20-74
Silicose	30
Insuffisance rénale chronique exigeant une hémodialyse	10-25
Carcinome de la tête et du cou	16
Infection TB récente (≤ 2 ans)	15
RXT anormal - image fibronodulaire	6-19
Risque accru	
Traitement aux stéroïdes	4.9
Inhibiteurs de la TNF- α	1,5-4
Diabète sucré (tous types)	2,0-3,6

Landry J. Respir Res 2010

* par comparaison avec les personnes sans facteurs de risques

Recommendations anglaises (NICE)



*National Institute for
Health and Clinical Excellence*

1.1.1.11 For people with HIV and CD4 counts less than 200 cells/mm³, offer an interferon-gamma test and a concurrent Mantoux test. If either test is positive:

- perform a clinical assessment to exclude active TB **and**
- consider treating latent TB infection. **[new 2011]**

1.1.1.12 For people with HIV and CD4 counts of 200–500 cells/mm³, offer an interferon-gamma test alone or an interferon-gamma test with a concurrent Mantoux test. If either test is positive:

- perform a clinical assessment to exclude active TB **and**
- consider treating latent TB infection. **[new 2011]**

Recommandations françaises

Prévention et prise en charge TB (CSHP, 2004)

1. Pas de recommandation spécifique ITL VIH
2. Traitement ITL systématique si 'IDP ou susceptible de le devenir'
3. Schémas = INH/RMP 3 mois ou INH 9 mois

Rapport Yéni 2010

1. RP non systématique (seulement CD4 < 200 ou zone endémie BK)
2. Rien sur dépistage/traitement ITL dans les 'points forts'

S'il existe une indication théorique à traiter les sujets non vaccinés par le BCG ayant une IDR > 5 mm et les vaccinés ayant une IDR > 10 mm, la faible performance de l'IDR chez le patient infecté par le VIH rend le diagnostic de tuberculose latente délicat. La place des tests de détection d'interféron dans le dépistage de la tuberculose-infection latente, reconnue dans cette situation chez les sujets non VIH, fait encore l'objet d'études chez les patients VIH pour valider leur indication en tenant compte de plus du taux de lymphocytes CD4 et de l'utilisation ou non d'antirétroviraux [17].

Les pratiques

Dépistage et traitement ITL c/o VIH dans le Monde

The HIV-associated tuberculosis epidemic—when will we act?

Anthony D Harries, Rony Zachariah, Elizabeth L Corbett, Stephen D Lawn, Ezio T Santos-Filho, Rhehab Chimzizi, Mark Harrington, Dermot Maher, Brian G Williams, Kevin M De Cock

Lancet 2010; 375: 1906–19

	Global Plan target for 2006	Country reports for 2006*	Global Plan target for 2007	Country reports for 2007*	Global Plan target for 2008	Country reports for 2008*
Number of HIV-infected people who were actively screened for tuberculosis	11 000 000	314 000 (2.9%)	14 000 000	630 000 (4.5%)	16 000 000	1 385 000 (8.7%)
Number of eligible HIV-infected people who were offered isoniazid preventive therapy	1 200 000	27 000 (2.3%)	1 500 000	29 000 (1.9%)	1 900 000	48 000 (2.5%)
Number of tuberculosis patients who were tested and counselled for HIV infection	1 600 000	687 000 (42.9%)	2 000 000	1 122 000 (56.1%)	2 300 000	1 374 000 (59.7%)
Number of HIV-positive tuberculosis patients who started co-trimoxazole treatment	500 000	147 000 (29.4%)	600 000	196 000 (32.7%)	700 000	229 000 (32.7%)
Number of HIV-positive tuberculosis patients who started antiretroviral treatment	220 000	66 000 (30.0%)	300 000	90 000 (30.0%)	300 000	109 000 (36.3%)

Adapted from WHO Global Tuberculosis Control 2009,¹⁸ the Global Plan to Stop TB 2006–2015,¹⁹ and WHO Global Tuberculosis Control.¹⁸ *Numbers are rounded to nearest thousand; percentages are the proportion of the Global Plan target.

Table 1: Progress against collaborative tuberculosis and HIV targets in the Global Plan to Stop TB, 2006–2015

Estimations OMS:

Traitement ITL proposé à 2,5% des patients VIH/TB éligibles en 2008

Dépistage et traitement ITL c/o VIH en France

Enquête de pratiques (déclarées)

- Liste infectio-flash, 17/1 – 19/2/2011
- 71 répondeurs (12% des abonnés)
 - 51% CHU
 - 71% infectiologues

1. Dépistez vous les ITL chez les patients VIH ?

Systematiquement
26%

Populations ciblées
50,6%

Quand j'y pense
14%

Dépistage ITL VIH ciblé 50%, systématique 25%

Dépistage ITL c/o VIH en France

2. Quels tests pour dépister les ITL chez les VIH ?

RP + IDR
28%

RP + IDR + IGRA
23%

RP + IGRA
19%

RP seule
12%

IGRA seul
11%

IDR + IGRA
8%

Tests dépistage ITL en France

RP 82%

IGRA 61%

IDR 59%



Traitement ITL c/o VIH en France

3. Quel traitement des ITL chez les VIH ?

INH + RMP
64%

Rien (surveillance)
35%

INH seul
5%

Résumé enquête de pratiques en France

- Dépistage ITL VIH systématique 25%, ciblé 50%
- Combinaison outils diagnostiques 'variable'
 - RP (82%) > IGRA (61%) > IDR (59%)
- Traitement
 - homogène (65% INH + RMP)
 - abstention thérapeutique 35% (à quoi ça sert ?)

Conclusions (1)

Arguments forts pour dépistage/traitement ITL VIH

- Population très à risque: 400/100 000 (FHDH) vs 8/100 000 (InVS 2009)

- ITL c/o VIH 50 x plus à risque de TB-maladie que ITL c/o anti-TNF !

- 2 schémas thérapeutiques validés c/o VIH

1. 40-90% réduction risque TB-maladie (si INH 9 mois, observance)

2. INH + RMP 3 mois idem (ou rifabutine) / Toxicité sévère 1‰

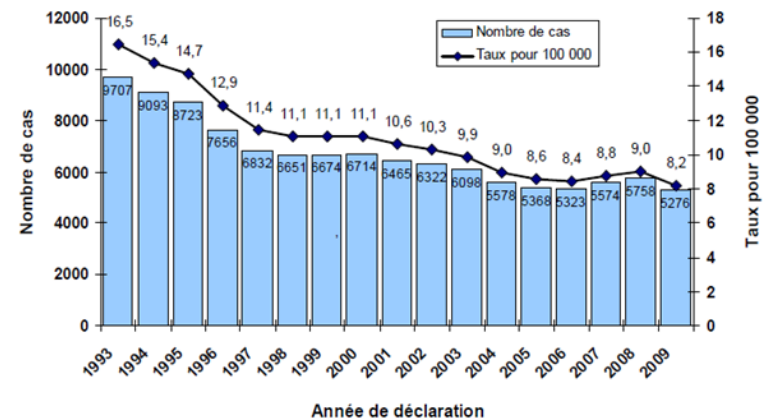
3. Traiter 8 ITL pour éviter une TB-maladie (cohorte Suisse)

- Baisse 'historique' de l'incidence en France (InVS 2009)

1. Prédominance de TB 'endogène' (réactivation)

2. Bénéfice du traitement ITL majoré

Cas déclarés de tuberculose maladie
1993-2009 (Nombre de cas et taux)



Conclusions (2)

Les obstacles

- **Carence des tests diagnostiques**
 - crainte de 'rater' une TB maladie
 - Attente résultats recherche (IGRAVIH)
- **Observance**
- **Risque émergence résistance**
- **Interactions avec ARV**
- **Tolérance (foie, neuropathie périphérique)**
- **Image de 'vieux traitement' (1957 !)**
- **INH et RMP = génériques**
- **Sur-risque TB c/o VIH méconnu**
- **Surestimation bénéfice cARV**

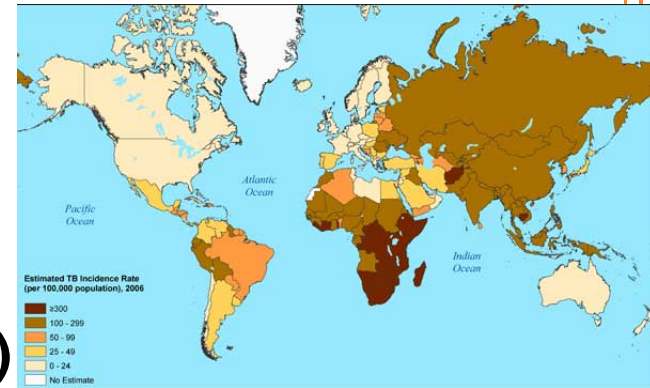
Propositions

Plan A. Dépistage systématique de tous les VIH

- Renforcer la recommandation (rapport Yéni 2012 ?)

Plan B. Dépistage ciblé VIH si

- Séjour zone forte endémie
- Ou notion de contagé
- Ou âge > 65 ans
- Ou département forte endémie (Guyane, IdF)
- Ou précaire (incarcération, foyer, SDF)



Dans les 2 cas:

- Dépistage ITL: au moins RP et un test immunologique
- Traitement systématique des ITL du VIH
 - INH 6 à 9 mois (+ vit. B6, 25 mg/j si dénutri)
 - INH/RMP ou INH/rifabutine 3 mois
- Evaluation (FHDH ?)