

Infection Tuberculeuse Latente (ITL) : dépistage, enquête autour d'un cas index, prise en charge

S. Abgrall

Définitions

- Infection tuberculeuse

- multiplication des bacilles de la tuberculose (complexe *M tuberculosis*) suite à contact infectant

- Infection tuberculeuse latente (ITL)

- Présence de bacille du complexe *M tuberculosis* sans signe clinique ni radiologique de maladie. Non contagieux.

Bacilles viables, métabolisme ralenti, croissance contrôlée

- Tuberculose maladie (TM)

- Maladie (signes cliniques et/ou radiologiques) due à multiplication du bacille tuberculeux insuffisamment contrôlé par le système immunitaire.

- 5% dans les 2 ans de l'infection, 5% > 2 ans

- Histoire naturelle :

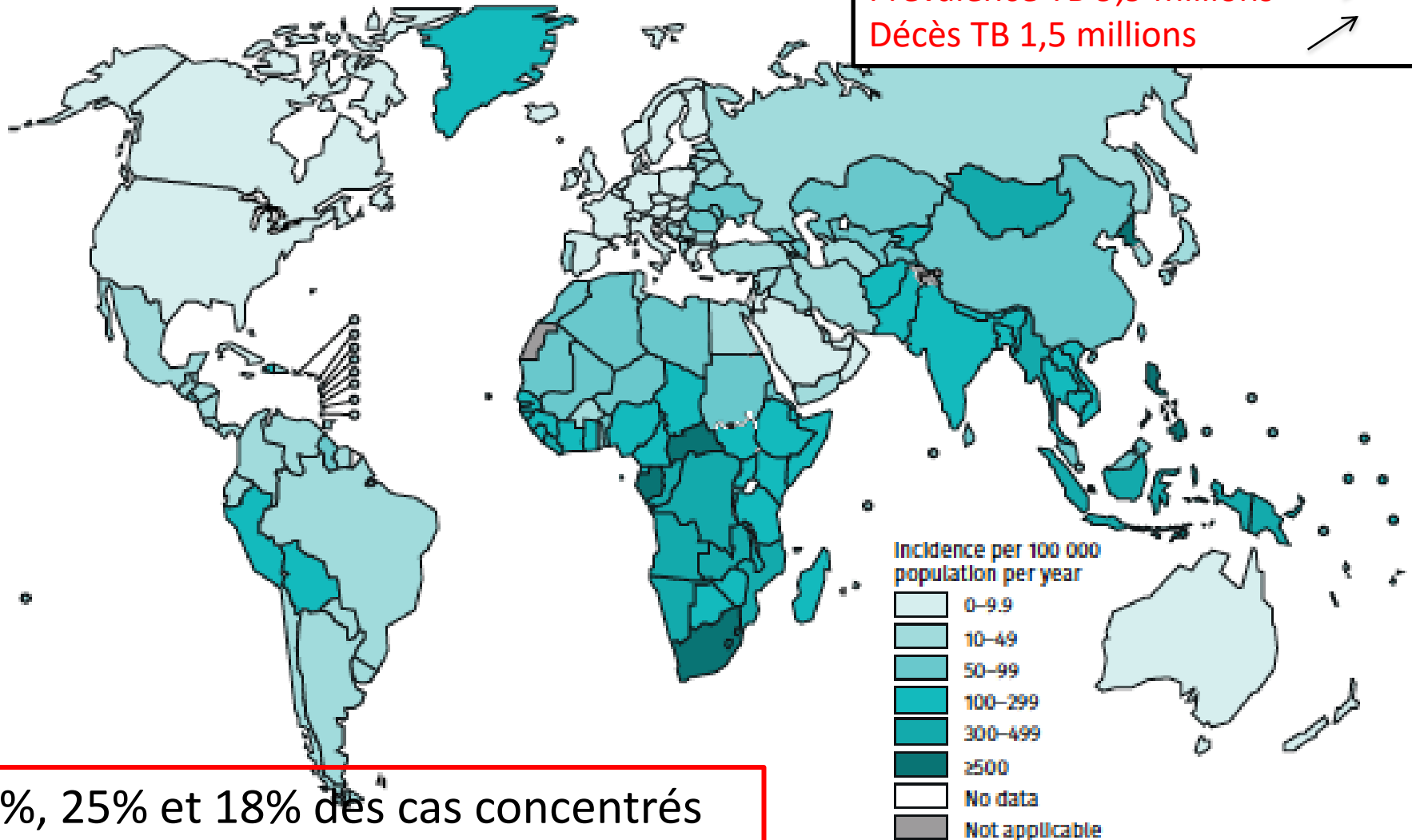
- TB M+ : 70% DC à 10 ans
- TB M-C+ : 20% DC à 10 ans

TB : taux d'incidence estimé en 2020

TI 127 / 100 000 hab

Prévalence TB 9,9 millions →

Décès TB 1,5 millions ↗



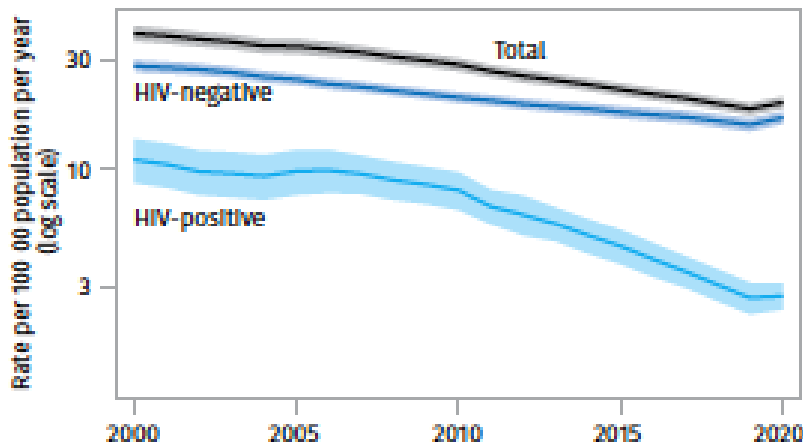
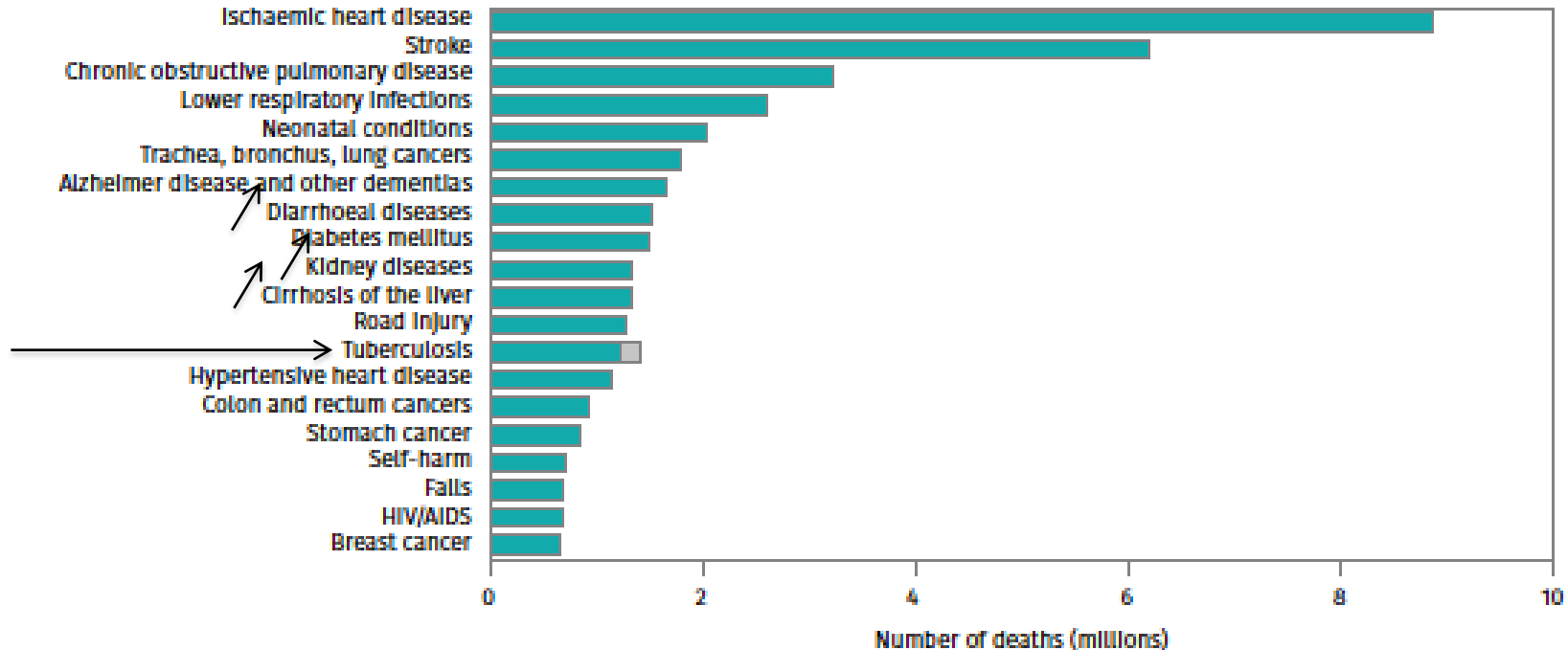
43%, 25% et 18% des cas concentrés en Asie SE, Afrique, Pacifique Ouest

Global tuberculosis report, OMS 2021

TB : Décès 2019

Top causes of death worldwide in 2019

Deaths from TB among HIV-positive people are shown in grey.



Décès secondaires à TB en 2020 :
1,3 millions chez VIH -, 214 000 chez VIH +

Pourquoi dépister les ITL ?

The End TB Strategy at a glance

Lutte contre la TB (OMS)



VISION	A WORLD FREE OF TB — zero deaths, disease and suffering due to TB			
GOAL	END THE GLOBAL TB EPIDEMIC			
INDICATORS	MILESTONES		TARGETS	
	2020	2025	SDG 2030 ^a	END TB 2035
Percentage reduction in the absolute number of TB deaths (compared with 2015 baseline)	35% <small>14% 2015-2019 9,2% 2015-2020</small>	75%	90%	95%
Percentage reduction in the TB incidence rate (compared with 2015 baseline)	20% <small>6,3% 2015-2018 11% 2015-2020</small>	50%	80%	90%
Percentage of TB-affected households experiencing catastrophic costs due to TB (level in 2015 unknown)	0%	0%	0%	0%

TI < 10/100 000 en 2035

PILLARS AND COMPONENTS

1. INTEGRATED, PATIENT-CENTRED CARE AND PREVENTION

- A. Early diagnosis of TB including universal drug-susceptibility testing, and systematic screening of contacts and high-risk groups
- B. Treatment of all people with TB including drug-resistant TB, and patient support
- C. Collaborative TB/HIV activities, and management of comorbidities
- D. Preventive treatment of persons at high risk, and vaccination against TB

Chez les personnes infectées par le VIH : 2 priorités :

=> Dépister le VIH et traiter (ARV)

=> Dépister et traiter les ITL

Global tuberculosis report, OMS 2017, OMS 2021

Pourquoi ?

- ITL = réservoir pour les cas de TB maladie
 - 23% pop mondiale (2014), env 1,7 milliard de personnes
- Réservoir de nombreux cas émergents de tuberculose maladie (TM) dans les pays à faible incidence.
- Prévalence :
 - Forte : Sud-Est Asiatique (31%), Pacifique (28%) et Afrique (22%), cumulant environ 80% des cas d'ITL.
 - Dans la région Europe de l'OMS, cette prévalence est estimée à 14%.

Pourquoi ?

- Stratégie « End TB » OMS pour 2035
 - Objectifs d'incidence TB : 2035 : 10 cas/10⁵/an
 - Or le réservoir actuel sans nouvelles infections TB suffirait à générer 16,5 cas/10⁵/an en 2035 dans le Monde

=> Parmi les stratégies, ttt préventif des pers. à risque :

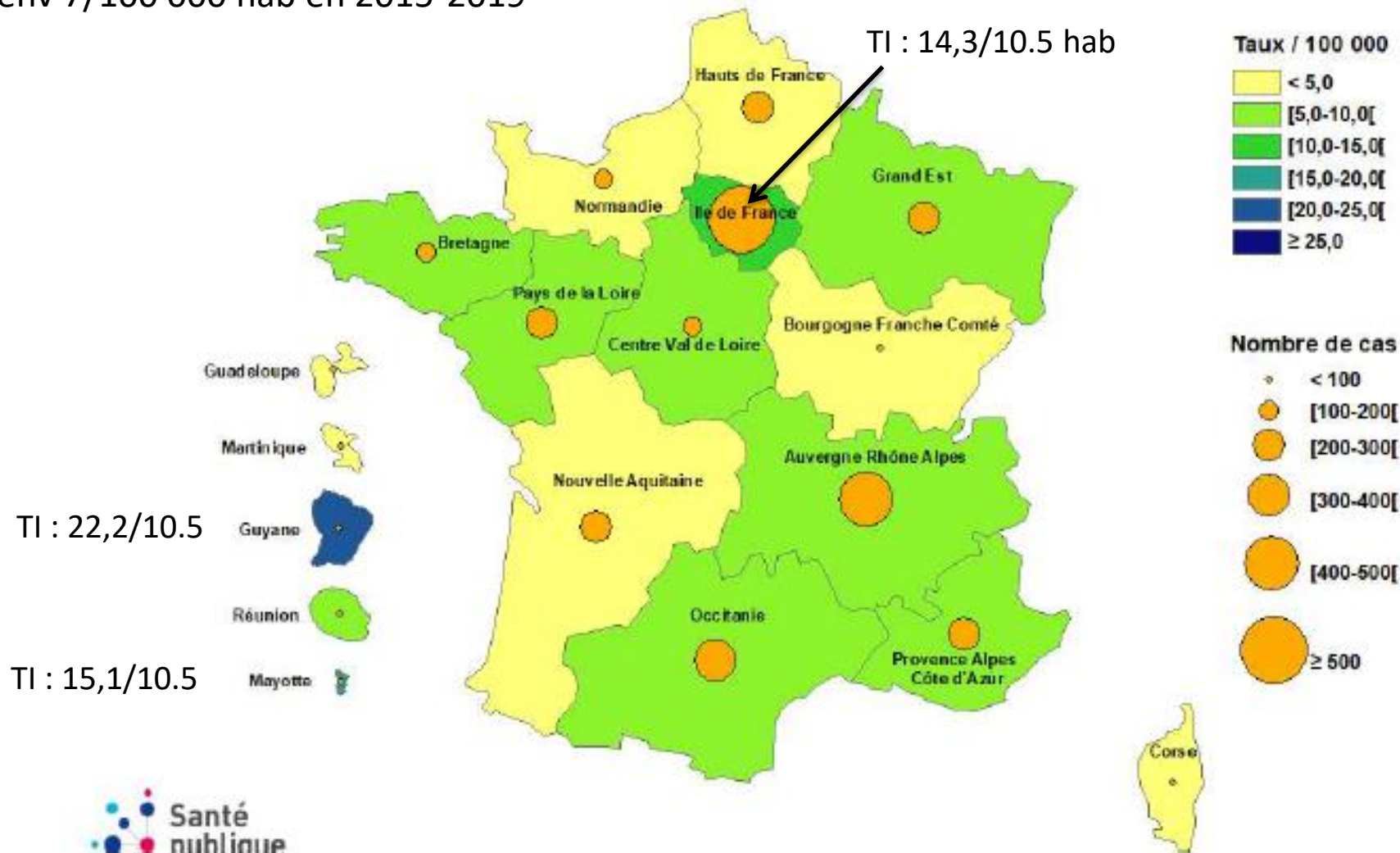
- Identifier et traiter les ITL dans les pays à revenus moyens-hauts et hauts avec incidence de TB < 100/100 000

End TB OMS

- => Prise en charge de l'ITL dans les groupes à haut risque = une des mesures prioritaires de la stratégie d'élimination de la tuberculose, principalement dans les pays à revenu élevé ou intermédiaire où le TI de la tuberculose est inférieur à $100/10^5$ habitants.
- En pratique, chaque pays doit définir les groupes à haut risque justifiant un dépistage, ainsi que le test à utiliser pour traiter préventivement l'apparition d'une tuberculose maladie
 - Personnes nées à l'étranger
 - Enquêtes autour d'un cas

TAUX DE DÉCLARATION ET NOMBRE DE CAS DE TUBERCULOSE MALADIE PAR RÉGION DE RÉSIDENCE, FRANCE, 2020

TI env 7/100 000 hab en 2015-2019



Feuille de route 2019-2023

Aller vers l'élimination de la TB en tant que problème de santé publique en France

Objectifs à atteindre :

- Une incidence nationale inférieure à 5 pour 100 000 habitants
- Une incidence régionale inférieure à 10 pour 100 000 dans toutes les régions de France les plus affectées
- Un suivi documenté et favorable pour 75% des cas traités
- Un suivi documenté de 100% des cas de tuberculose multi-résistantes

14 mesures pour mettre fin à la tuberculose en tant que problème de santé publique

Renouveler le pilotage et renforcer les missions des CLAT pour assurer une réponse homogène sur tout le territoire

1- Améliorer le pilotage du dispositif de lutte contre la tuberculose

2- Assurer le recueil et la publication réguliers des principaux indicateurs

Renforcer les stratégies de prévention et de dépistage de la tuberculose

3- Adapter les stratégies vaccinales par le BCG

4- Réévaluer la stratégie et les méthodes de dépistage de la tuberculose parmi les groupes à risque, et la stratégie de prise en charge des Infections « latentes »

5- Positionner les enquêtes d'entourage comme stratégie principale de lutte contre la tuberculose

6- Limiter la transmission de la tuberculose dans les lieux de soin, d'hébergement collectif et de privation de liberté

14 mesures pour mettre fin à la tuberculose en tant que problème de santé publique

Renouveler le pilotage et renforcer les missions des CLAT pour assurer une réponse homogène sur tout le territoire

1- Améliorer le pilotage du dispositif de lutte contre la tuberculose

2- Assurer le recueil et la publication réguliers des principaux indicateurs

Renforcer les stratégies de prévention et de dépistage de la tuberculose

3- Adapter les stratégies vaccinales par le BCG

4- Réévaluer la stratégie et les méthodes de dépistage de la tuberculose parmi les groupes à risque, et la stratégie de prise en charge des Infections « latentes »

5- Positionner les enquêtes d'entourage comme stratégie principale de lutte contre la tuberculose

6- Limiter la transmission de la tuberculose dans les lieux de soin, d'hébergement collectif et de privation de liberté

Enquête autour d'un cas de TM

Enquête autour d'un cas de TB

- **Signalement CLAT -> enquête autour d'un cas**
 - Evaluation du risque de transmission dans l'entourage (contacts)
 - Liste des sujets contact
 - Evaluation nécessité de rechercher cas secondaires TM et ITL
- **Sujet contact**
 - Personne qui a inhalé un volume d'air possiblement contaminé par une personne souffrant de TB contagieuse
 - **Contacts étroits (premier cercle)**
 - Personnes vivant sous le même toit
 - Personnes proches (collègues, amis, soignants), contact prolongé, même espace limité (2 m), quotidien (bureau, chambre, cellule...)
 - **Contacts rég et/ou occas (2^e cercle)** : moins long, occasionnel
- **Durée d'exposition**
 - Durée **cumulée** de contact entre le CI et le SC pendant la période de contagiosité (début des symptômes à date isolement)

Evaluation risque de transmission

- Toutes les formes pulmonaires
- 1. Facteurs de contagiosité accrue
 - si présence de bacille tuberculeux dans l'expectoration
 - Contagiosité accrue :
 - si crachat M+ (BAAR) > M-C+
 - Si forte positivité (≥ 100 BAAR/champ)
 - Cavernes à RP
 - Toux fréquente > 3 semaines
- 2. Facteurs d'exposition/d'environnement
 - Intensité de exposition (confinement, promiscuité)
 - Durée de l'exposition
 - 8h si CI M+, 40h si M-C+
 - Manœuvres à risque (soignants)

Evaluation risque de transmission

- 3. Facteurs de vulnérabilité à la TB des SC
 - Sujets infectés => 10% feront TM au cours de leur vie
 - 1/2 dans l'année => seules enquête rapprochée et ttt ITL récente sont utiles
 - Risque différent selon :
 - Âge => < 18 ans (ITL=ALD30); < 2 ans

Tableau 2 - Risque de développer une tuberculose maladie après infection par le bacille de Koch chez des enfants immunocompétents. Source : HCSP 2013 [3].

Age de la primo-infection	Risque de maladie pulmonaire ou de maladie lymphatique médiastinale %	Risque de tuberculose méningée ou disséminée %
Moins de 12 mois	30-40	10-20
De 12 à 24 mois	10-20	2-5
De 2 à 4 ans	5	0,5
De 5 à 10 ans	2	Inférieur à 0,5
Plus de 10 ans	10-20	Inférieur à 0,5

Enfants < 18 ans

1. Ex clinique + RP

2. Recherche ITL

-- Test rapide (2 sem) et ttt ITL si < 2 ans

si ID, diabète, dialyse...

. Si pos -> INH-RFP 3 mois

. Si nég -> 2^e test à 8-12 mois dernier contact

-- Test immunologique (IDR ou IGRA) 8 à 12 sem après dernier contact

- Immunodépression sous-jacente (VIH, médicaments, greffe...)

Conditions augmentant le risque de tuberculose maladie à partir d'une ITL	Odds ratio ou Risque relatif
Déficit immunitaire avéré	
Infection à VIH	50-110
Sida	110-170
Greffe d'organe solide avec traitement immunosuppresseur	20-74
Traitement par anti-TNF-alpha	1,5-17
Corticostéroïdes >10 mg d'équivalent prednisone/jour pendant > 2-4 semaines [4]	4-9
Néoplasie	4-8
Hémopathie maligne (leucémie, lymphome)	16
Cancer de la tête, cou ou poumon	2,5-6,3
Autres situations	
Gastrectomie	2,5
Anastomose jéjuno-iléale	27 - 63
Silicose	30
Insuffisance rénale chronique / hémodialyse	10-25
Diabète sucré	2-3,6
Consommation de tabac	2-3
Consommation excessive d'alcool	3
Déficit pondéral	2,0-2,6

Evaluation risque de transmission

- 4. Evaluation ancienneté infection
 - Sujets adulte né dans un pays de forte endémie de TB
 - ATCD de TM
 - ATCD d'ITL
 - Exposition professionnelle ancienne
 - Contage ancien probable (âge)

Evaluation risque de transmission

• 5. Evaluation priorité

Les contacts à « risque élevé » constituent la priorité [3] :

- tous les contacts étroits (premier cercle) ;
- les contacts réguliers (deuxième cercle) **avec** un facteur de vulnérabilité à la tuberculose dans la mesure où cette information est disponible;
- tous les contacts avec des signes ou symptômes évocateurs de tuberculose.

Les contacts à « risque intermédiaire » représentent le deuxième niveau de priorité. Leur dépistage sera envisagé en fonction des résultats du dépistage du 1^{er} cercle.

Un dépistage n'est pas justifié lorsque le risque de transmission récente est inférieur au taux d'infection latente dans la population générale.

En particulier, **un dépistage n'est pas justifié** lorsqu'un sujet contact âgé de plus de 5 ans et immunocompétent répond **à tous** ces critères :

- contact avec une personne EM (examen microscopique) négatif et dont la durée de contact est inférieure à 40 heures ;
- contact avec une personne sans caverne radiologique ;
- contact ne partageant pas le même domicile que le cas index ;
- contact ayant eu moins de 8 heures de contact cumulées avec le cas index sur la période de contagiosité théorique (3 mois précédent la mise sous traitement).

Algorithme de dépistage des sujets contact (âge ≥ 5 ans)

SANS DÉLAI \Rightarrow Consultation, radiographie pulmonaire

\Rightarrow **TM**

ESTIMATION DU DÉLAI depuis le dernier contact

< 8 semaines

Convocation à 8 semaines

≥ 8 semaines

IGRA / IDR

Positif

Négatif

ITL

Pas
d'ITL

Pas de Traitement

Traitement

12-24 mois plus tard : CS + RP

STOP SUIVI

IDR à 5U positive sans signe clinique ni para clinique : induration > 15 mm si vaccination antérieure par BCG, IDR > 10 mm si pas de vaccination antérieure par le BCG ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans.

Traitement ITL

- Rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 5 mg/kg/j pendant 3 mois
 - Rifinah[®] 2 cp/jour si poids \geq 50 kg
 - Alternative : isoniazide 6 à 9 mois (interactions RFP)
 - Surveillance hépatotoxicité
 - J15, J30 puis une fois/mois
 - Si âge > 65 ans
 - Si co-facteurs tels que alcool, autre traitement hépatotoxique, hépatopathie chronique pré-existante
 - Alternative :
 - rifapentine + isoniazide hebdomadaires 3 mois
 - Rifapentine + isoniazide quotidien 1 mois

Dépistage autres ITL
(hors enquête autour d'un cas)

Migrants d'un pays de forte endémie

- 20 à 30% ITL chez les migrants
- Précarité : facteur de réactivation ITL ancienne
- Groupe clés avec incidence et risque de TM après migration
 - Migrants d'Asie SE et ASS
 - Migrants récents (arrivée < 5 ans)
 - Réfugiés
 - Comorbidités (VIH, diabète)

Tableau 6 : Risque de progression vers la TM pour 10 000 migrants. Source : [71, 73, 77, 78].

	T0	T 2ans*	T 5ans**	T 10 ans
10 000 migrants	38 TM 50 TM 125 TM	12 TM	75 TM	100 TM 1 000 TM
10 000 avec QFT +, non traités		40-50 TM	320 TM	
10 000 avec QFT +, traités			33 TM	
10 000 avec QFT -		2-3 TM	12 TM	

*T 2 ans : nombre cumulé de TM à 2 ans (T0 exclu) ;

** T 5 ans : nombre cumulé de TM entre T 1 an et T 5 ans.

TI TM chez personnes nées hors de France 38/10⁵ en 2017

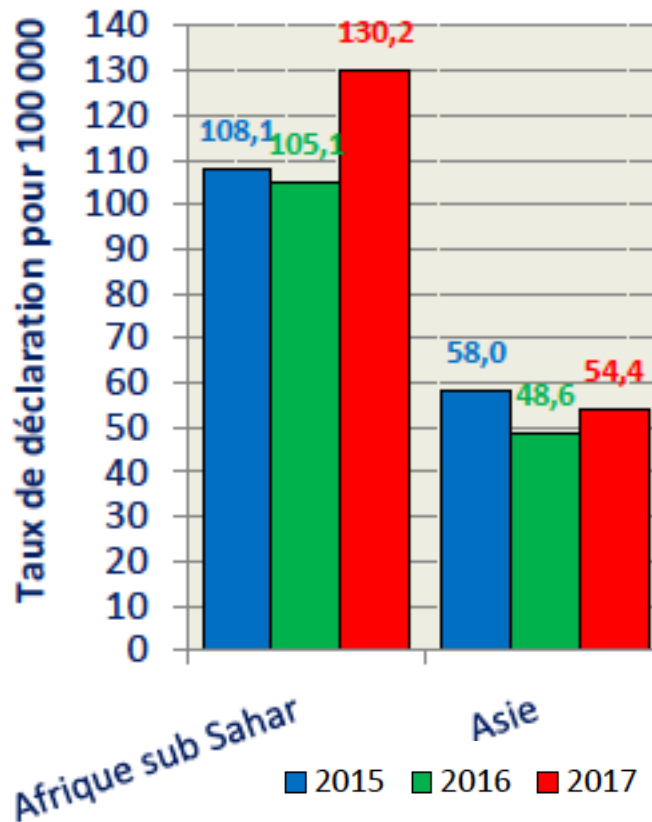
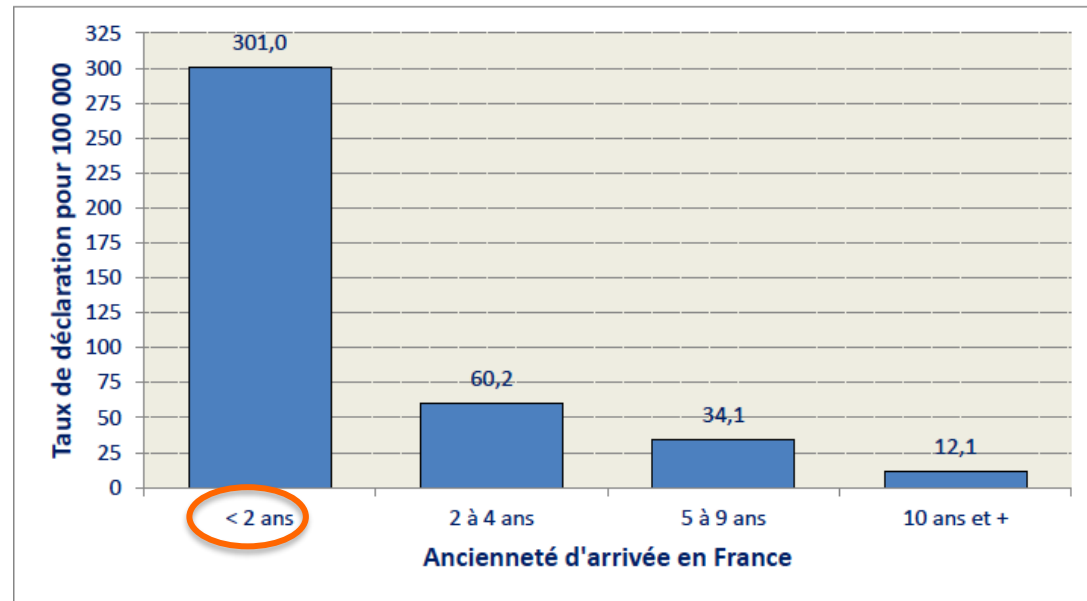


Figure 6 - Taux de déclaration de TB chez les personnes nées hors de France selon l'ancienneté d'arrivée, 2017. [Source : Santé publique France, déclaration obligatoire de tuberculose, INSEE, recensement 2015 pour lieu de naissance].



Âge	Naissance en France			Naissance à l'étranger*			ASS et En France depuis < 2 ans*			ASS et En France depuis 2 ans ou plus*		
	Cas (N)	Population (N)	Incidence (N/10 ⁵)	Cas (N)	Population (N)	Incidence (N/10 ⁵)	Cas (N)	Population (N)	Incidence (N/10 ⁵)	Cas (N)	Population (N)	Incidence (N/10 ⁵)
<5	91	3912391	2,3	25	83147	30,1	1	1839	54,4	0	3657	0,0
5-14	69	7769527	0,9	56	328815	17,0	18	4090	440,1	12	36442	32,9
15-19	65	3730370	1,7	165	235523	70,1	57	4449	1281,2	27	32949	81,9
20-24	104	3585639	2,9	251	364755	68,8	39	4389	888,6	54	47624	113,4
25-29	126	3476246	3,6	334	480553	69,5	50	3789	1319,6	72	64938	110,9
30-34	140	3456251	4,1	335	589849	56,8	41	2850	1438,6	68	81083	83,9
35-39	102	3653124	2,8	314	631316	49,7	30	1936	1549,6	74	86308	85,7

- La détection et le traitement de l'ITL chez les migrants est associée à un important bénéfice en terme de santé publique et d'économie
- Cibler les jeunes migrants venant de pays de forte incidence de TB augmente le rapport coût-efficacité du dépistage
- Norvège
 - 90% des TB sont chez immigrants de pays de forte incidence
 - dépistage tous migrants (demandeurs d'asile et réfugiés) dans les 15 jours de l'arrivée
- France :
 - Idéal tester dans les 4 mois de arrivée / diff migr illégale
 - **Recommandations 2019 : cibler enfants jusqu'à 18 ans à l'arrivée en France (rapport coût-bénéfice le meilleur)**

PVVIH

- **Bilan initial** personne infectée par le VIH
 - Interrogatoire, examen clinique
 - Radiographie pulmonaire (+/- scanner) si originaire de zone d'endémie
 - **Dépistage ITL** : test IGRA (QTF ou T-spot TB), systématique en bilan initial, surtout si originaire de zone d'endémie, précarité, CD4 < 500
- **Résultats**
 - Test **positif** => recherche TM, si absente envisager ttt ITL
 - Si test **indéterminé** et CD4 ≥ 200 => faire l'autre test
 - Si test **négatif ou indéterminé** et CD4 < 200 => faire l'autre test, si négatif refaire quand CD4 > 200
- **Essai Temprano**
 - 2056 pts, CD4 moyens 477, Côte d'Ivoire
 - ARV et INH diminuent chacun le **risque de TM** de 50 à 60%
 - ARV et INH diminuent chacun le **risque de DC** de 30 à 40%

Avant initiation d'un traitement IS

Incidence de la tuberculose pour 100 000 patients /année

Anti-TNF α	Certolizumab	474,2 (IC95% : 350 - 640)
	Infliximab	347,7 (IC95% : 193,5 - 539,2)
	Golimumab	172,13 (IC95% : 57,6 - 341,8)
	Etanercept	65,01 (IC95% : 18,2 - 136,8)
	Adalimumab	184 (IC95% : 87 - 318,8)
	Tofacitinib	169 (IC95% : 90 - 300)
	Tocilizumab	75,6 (IC95% : 36,1 - 129,5)
	Abatacept	60 (IC95% : 18,5 - 125,9)

Également :

corticoïdes, surtout si ttt prolongé,

IS tq cyclophosphamide, azathioprine, chlorambucil, mycophénolate mofetil

RR de TM chez transplantés d'organe : 20-74

RECOMMANDATIONS

Le HCSP recommande :

- de dépister une ITL systématiquement chez tous les patients avant la mise sous traitement par anti-TNF α ;
- de réaliser ce dépistage préférentiellement avec un test IGRA ;
- qu'un avis spécialisé soit requis pour la décision de traitement de l'ITL et le choix du schéma thérapeutique.
- un dépistage systématique d'ITL chez les personnes candidates à une greffe d'organe, par IGRA ou IDR ;
- qu'un avis spécialisé soit requis pour la décision de traitement de l'ITL et le choix du schéma thérapeutique.

Autres populations

- un dépistage systématique d'ITL, préférentiellement par un test IGRA ;chez les dialysés et chez les sujets en insuffisance rénale terminale
- qu'un avis spécialisé soit requis pour la décision de traitement de l'ITL et le choix du schéma thérapeutique.
- Le dépistage systématique d'une ITL chez les détenus, les SDF et les consommateurs de drogues illicites n'est pas recommandé ;
- Un dépistage peut être envisagé au cas par cas en présence de facteurs de risques individuels associés (provenance d'une région de haute endémicité de la tuberculose et /ou immunodépression) si la filière de prise en charge peut garantir un taux d'observance et de surveillance au moins équivalent à celui des filières des autres groupes à risque ;

Traitement

Les recommandations françaises proposent depuis 2004 un choix de première intention reposant sur 3 mois d'isoniazide et rifampicine (ou INH 9 mois si interactions)

La proportion de personnes ayant commencé un traitement qui le terminent est de (les références pour l'ensemble de ces données sont regroupées dans l'annexe 5) :

- parmi les sujets contact, 35% à 94% ;
- chez les enfants, 61% à 94% ;
- parmi les migrants, 52 à 96% ;
- chez les adultes atteints du VIH, 72% à 86% ;
- chez les usagers de drogues, 27% à 97% ;
- chez les prisonniers, 11% à 61%.

Observance moyenne

Sont retenues comme incidences des toxicités limitantes avec l'isoniazide 0,5% à 2,6% d'hépatites cliniques, 0,5% d'hospitalisations (0 à 0,014% de décès) et 13,8% d'interruptions ; une élévation des transaminases excessive (supérieure à 3 fois la norme ou supérieure à 5 fois la norme) dans 0,3 à 9,18% des cas (facteurs de risque) ; chez des patients atteints du VIH, un arrêt de l'isoniazide est attendu dans 1,9% des cas et une toxicité de grade 3 ou 4 dans 5,5% des cas.

Conclusion

- Dépistage et traitement des ITL
 - ITL = réservoir de maladie
 - Stratégie OMS pour élimination de la tuberculose dans pays de faible incidence
- Qui ?
 - Contacts autour des cas
 - Evaluation probabilité de transmission
 - Elimination TM
 - Tests QTF à 8 semaines
 - Traitement
 - Migrants (< 4 mois de arrivée)
 - PVVIH
 - Avant traitement immunosuppresseur
- Comment ?
 - Rifinah® 2cp/j 3 mois

Merci