

# Dépistage et traitement des tuberculoses latentes : faut-il élargir nos indications ?

Philippe FRAISSE

Réseau national des centres de lutte antituberculeuse – CLAT 67

GREPI de la SPLF



**Aucun lien d'intérêt...**

# De quoi avons-nous besoin ?

## Stratégie d'amont

- ✓ Traiter
- ✓ Surveiller

Décès  
1,6  
millions



# La stratégie Fin de la tuberculose



New cases

**80%**

drop in new TB cases by 2030

TB deaths

**90%**

drop in people dying of TB by 2030

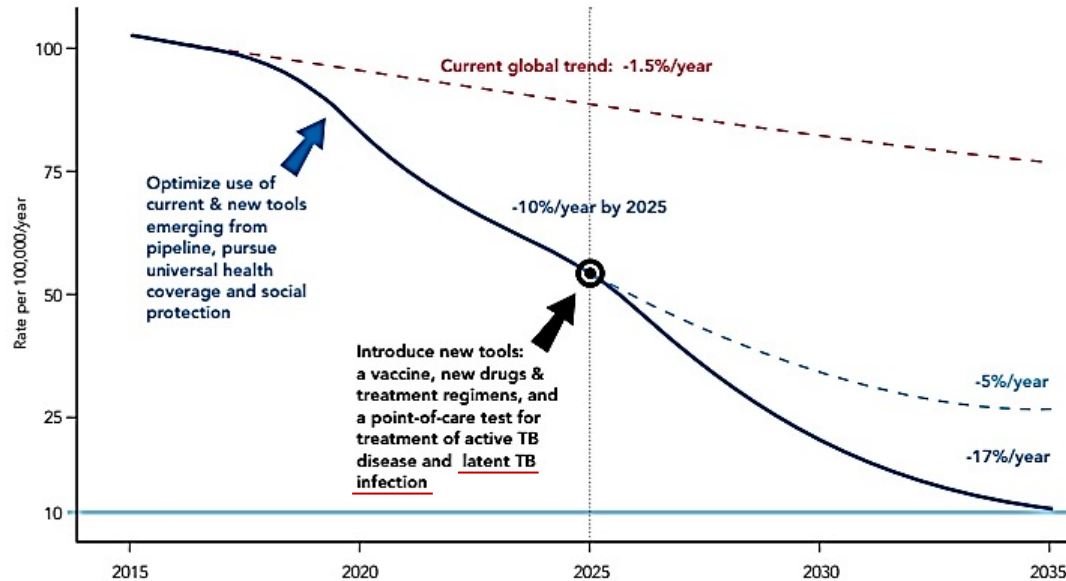
Reducing poverty

**100%**

of TB-affected families protected from catastrophic costs by 2030

# L'impact attendu du traitement des ITL *intégré dans une stratégie globale*

Figure 2. Projected acceleration in the decline of global tuberculosis incidence rates to target levels



United Nations High-Level Meeting  
2018

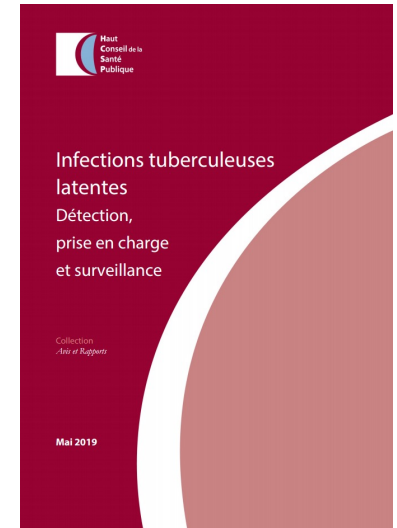
**Traiter d'ici 2022**

30 millions de sujets atteints d'ITL

- ✓ 6 millions VIH,
- ✓ 4 millions enfants < 5 ans,
- ✓ 20 millions de sujets contact

# Élargir, à partir de qui ?

- **Les recommandations françaises avant 2019**
  - Les sujets contact
  - Les enfants migrants < 15 ans
  - Avant anti-TNF
  - Atteints du VIH
  - Soignants
  - (Silicose)
  - Si ITL avant BCG



# Les groupes à risque, qui ? ↔

- Sujets contact 1 400<sup>1</sup> (↔ tabac – migrants – pauvreté/SDF)
- Migrants 14 -150 en France
- Sans domicile 222<sup>2</sup> (↔ tabac – drogue IV – migrants)
- Détenus 58<sup>2</sup>
- Soignants (pays de hauts revenus) RR 1-13<sup>10</sup> surtout en pneumologie (↔ tabac – migrants)
- VIH RR 20-37<sup>9</sup> (↔ migrants – drogue IV)
- Diabète RR 3,11 (2,27-4,26)<sup>3</sup> (↔ obésité)
- Dialyse rénale RR 3,62 (1,79-7,33) et Tx 11,35 (2,97-43,41)<sup>4,7</sup> (↔ migrants)
- Autres Tx 512 et RR 26,6 surtout pulmonaire 2 072 et RR 73,3<sup>8</sup>
- Tabagisme actif RR 2,33 (1,97-2,75)<sup>5</sup>
- Usage de drogues IV 900 RR 3,2 (1,9-5,2)<sup>6</sup> (↔ VIH – pauvreté/SDF – prisons – migrants)
- Anti-TNF 172<sup>11</sup>

1. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2013; 41: 140-156.
2. Guthmann JP, Laporal S, Lévy-Bruhl D. La tuberculose maladie en France en 2018. Faible incidence nationale, fortes incidences dans certains territoires et groupes de population. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2020; 196-203.
3. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008; 5: e152.
4. Al-Efraji K, Mota L, Lunny C, Schachter M, Cook V, Johnston J. Risk of active tuberculosis in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 1493-1499.
5. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 335-342.
6. Perlman DC, Salomon N, Perkins MP, Yancovitz S, Paone D, Des Jarlais DC. Tuberculosis in drug users. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1253-1264.
7. Gupta RK, Rosenberg G, Eriksen J, Lipman M, Jackson C, Roy A, Zenner D, Smith C, Harber M, Campbell C, Abubakar I. Tuberculosis following renal transplantation in England, Wales and Northern Ireland: a national registry-based cohort study. *Eur Respir J* 2019; 54.
8. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Len O, Carratala J, Cisneros JM, Bou G, Muñoz P, Ramos A, Gurgui M, Borrell N, Fortun J, Moreno A, Gavalda J, Spanish Network for Research in Infectious D. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1657-1665.
9. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010; 50 Suppl 3: S201-207.
10. Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 593-605.
11. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756-761.

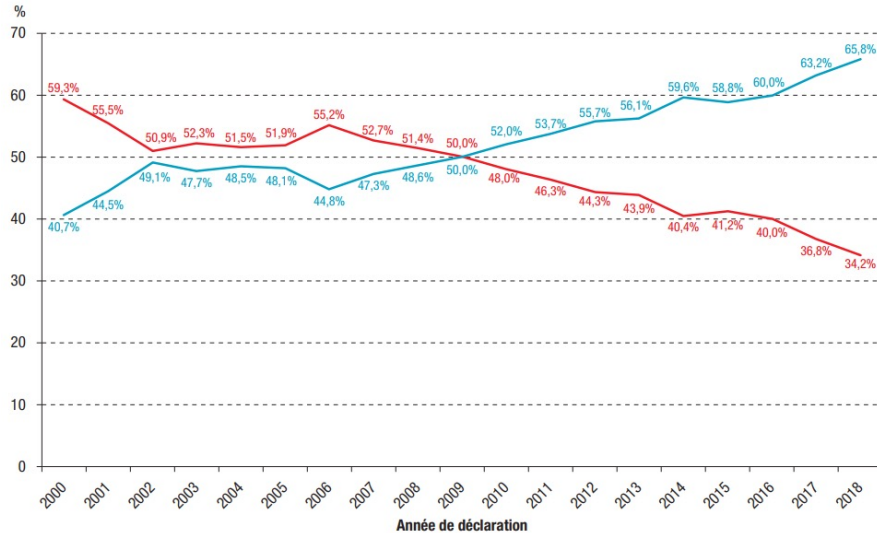
22<sup>es</sup> JNI, Montpellier du 30/08 au 1<sup>er</sup>/09/2021



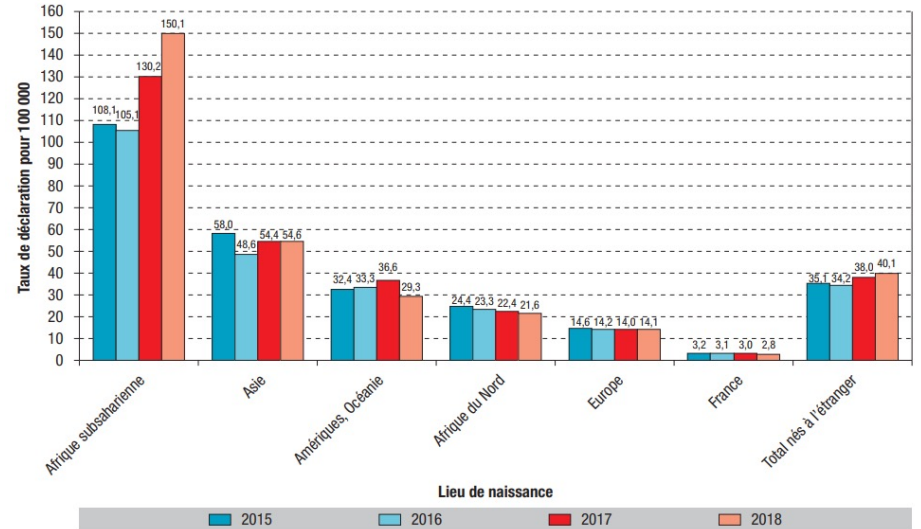
# Les deux priorités : sujets contact - migrants

## Répartition selon lieu de naissance, France 2018

Proportion de cas de tuberculose en fonction du lieu de naissance, France, 2000-2018



Taux de déclaration de tuberculose par lieu de naissance, France, 2015-2018



- ✓ « concentrer les efforts de surveillance des ITL sur deux groupes prioritaires : les enfants/adolescents (groupe désormais élargi jusqu'à l'âge de 18 ans) contacts de cas de tuberculose maladie, et les migrants âgés de moins de 18 ans »



# Élargir, vers qui ?

## Sujet contact

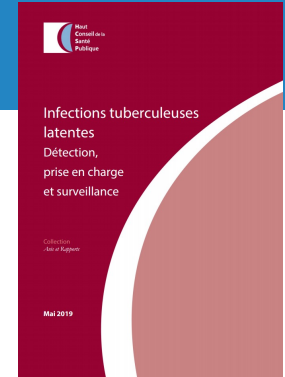
- De patient contagieux
- Dans les 2 ans suivant le contact
- + les indications des sujets sans contact identifié

\* Traitement selon avis spécialisé

\*\* Au cas par cas selon filière de prise en charge

## Pas de contact identifié

- Migrant âgé < 18 ans de pays de forte incidence > 100/100 000
- Migrant 18-40 ans si en France depuis moins de 5 ans et
  - Soignant
  - Immunodéprimé
  - Collectivité d'enfants
  - Au contact d'enfants < 18 ans
- Atteint du VIH
- Avant anti-TNF
- Soignants (embauche ; pas de suivi périodique par TDIG)
- (Relevant de) dialyse rénale\*
- Candidats à transplantation\*
- Usagers de drogues, détenus, SDF, expatriés\*\*



Haut Conseil de la Santé Publique. Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance. 86p. 2019.

# Elargir, avec quoi ? Les outils du diagnostic de l'ITL

## *pas de tuberculose et...*

- **TDIG positif**
  - toutes indications (sauf avant BCG ?) - pas remboursé dans entourages et médecine du travail
  - pas influencé par le BCG
  - alternative à IDR, préféré à l'IDR dans certaines situations
  - pas d'amélioration du service médical rendu (HAS)
  - fluctuations longitudinales
- **IDR**
  - toutes indications – toujours remboursée
  - influencée par le BCG
  - interprétation selon situations
    - IDR >15 mm ou phlyctène = ITL
    - IDR entre 10 et 15 mm : ITL si cas index à EM+ ou
    - Enfant de moins de 15 ans
      - IDR >= 10 mm et BCG depuis moins de 10 ans : selon avis spécialisé
      - IDR >= 10 mm et BCG > 10 ans = ITL (entre 5 et 10 mm avis spécialisé)
      - IDR >= 5 mm et non vacciné par le BCG = discuter traitement
    - Immunodépression et IDR >= 5 mm ≈ ITL (traitement à discuter)
  - > 15 mm si BCG ou > 10 mm sans BCG
  - augmentation IDR ≥ 10 mm : significative

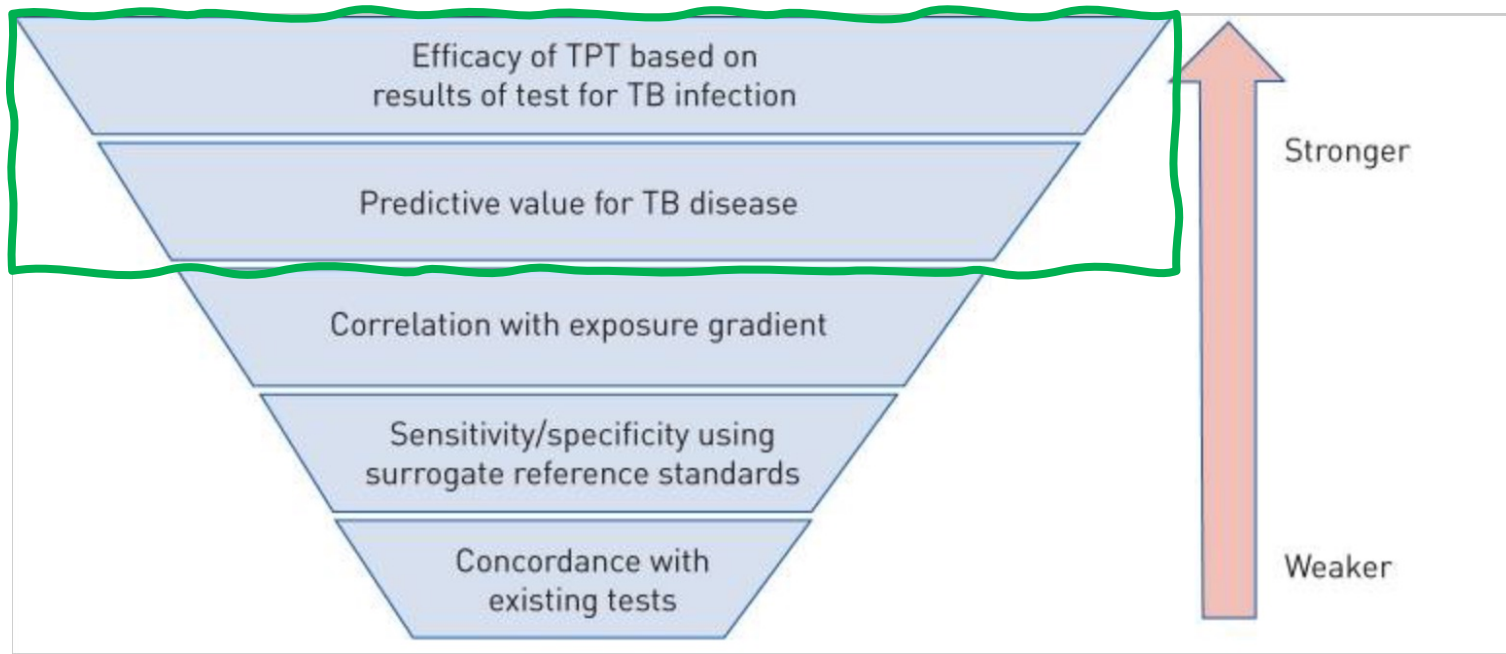
# Elargir, les tests ?

## Peut-on prédire la progression vers la tuberculose ?

Immunodiagnostic	Populations	Pourcentages de progressions si test positif	Pourcentages de progressions si test négatif
<b>IDR à la tuberculine (seuil à 10 ou 15 mm)</b>	Sujets contact	1,25% à 4,8%	0,17% à 0,84%
	Contacts même toit	4% à 13%	0,001%
	Contacts enfants	37% à 67%	0,002%
	Migrants	1,9% à 15,8%	0% à 1,23%
	Immunodéprimés	3,9 à 14,3%	0,59% à 8,57%
	Atteints du VIH	7,61 à 14,3%	0,59 à 0,9%
<b>Tests de détection d'interféron gamma</b>	Sujets contact	1,96% à 12,9%	0,56%
	Contacts enfants	2,7% à 12%	0,1% à 0,3%
	Migrants	0,9% à 5,2%	0,17% à 3,3%
	Immunodéprimés	0% à 14,5%	0% à 3,3%
	Atteints du VIH	8,3% à 14,5%	0 à 0,9%

*« développer des tests de dépistage de l'ITL plus performants dotés d'une valeur pronostique positive plus élevée de l'évolution vers une TM. »*

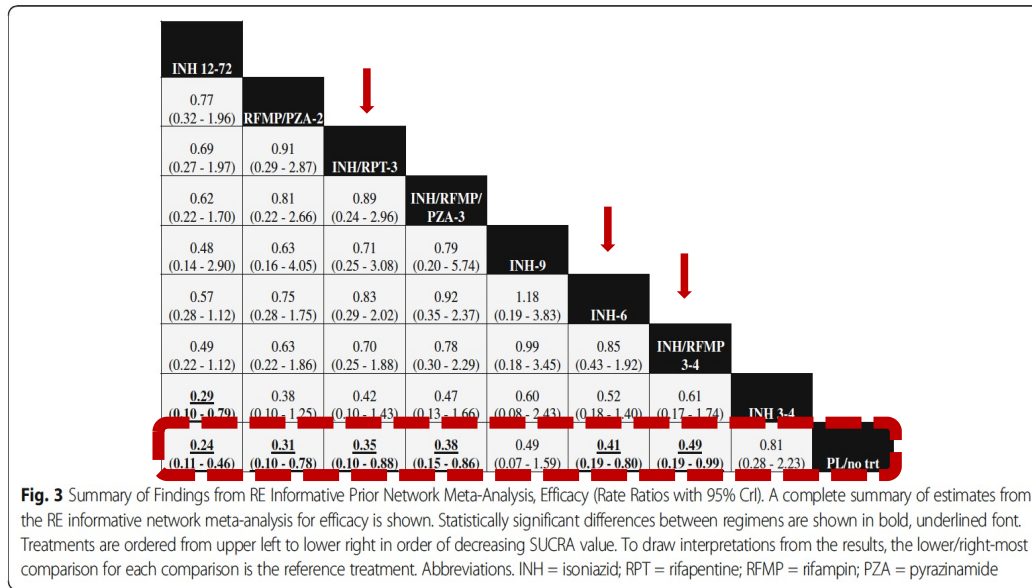
# Elargir à des tests plus performants



Hamada Y, den Boon S, Cirillo DM, Penn-Nicholson A, Ruhwald M, Menzies D, Oxlade O, Falzon D, Kanchar A, Korobitsyn A, Zignol M, Matteelli A, Kasaeva T. Framework for the evaluation of new tests for tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2021; 58.

# Peut-on éviter ? Elargir l'efficacité des traitements ?

L'intérêt en santé publique



Isoniazide-rifampicine  
 ↓ - 51%  
 Isoniazide 6 mois  
 ↓ - 59%  
 Isoniazide 12 mois  
 ↓ - 76%

Pease C et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:265

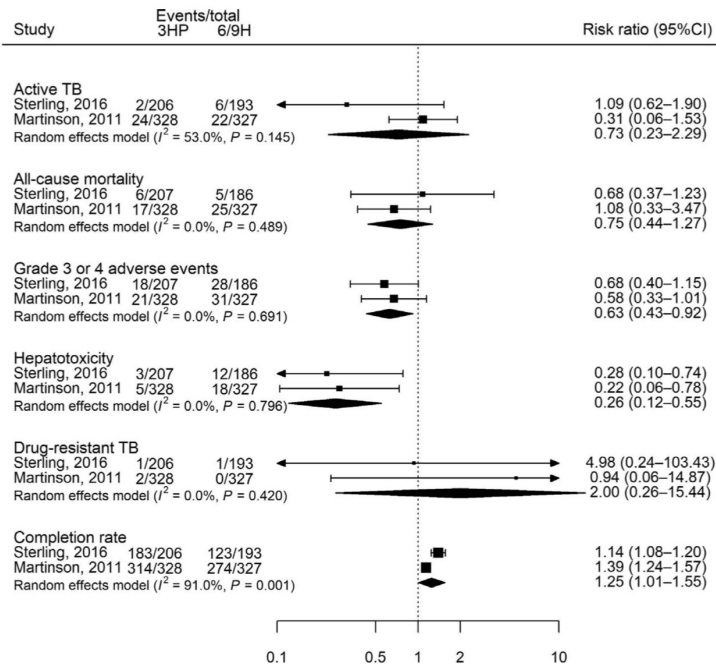
# Elargir à des traitements plus courts ?

## Schéma thérapeutique

- Rifapentine 900 mg dose max
- + INH (15 mg/kg max 900 mg)
- 12 doses hebdomadaires

## Résultats / INH 6-9 mois

- ✓ Non infériorité
- ✓ Moins de toxicité hépatique
- ✓ Observance améliorée



**Figure 2** 3HP vs. 6/9H in adults with HIV. 3HP = 3-month regimen of weekly rifapentine plus isoniazid; 6/9H = 6 or 9 months of isoniazid monotherapy; CI = confidence interval; TB = tuberculosis.

Hamada Y, Ford N, Schenkel K, Getahun H. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22: 1422-1428.

# Elargir à des traitements encore plus courts ?

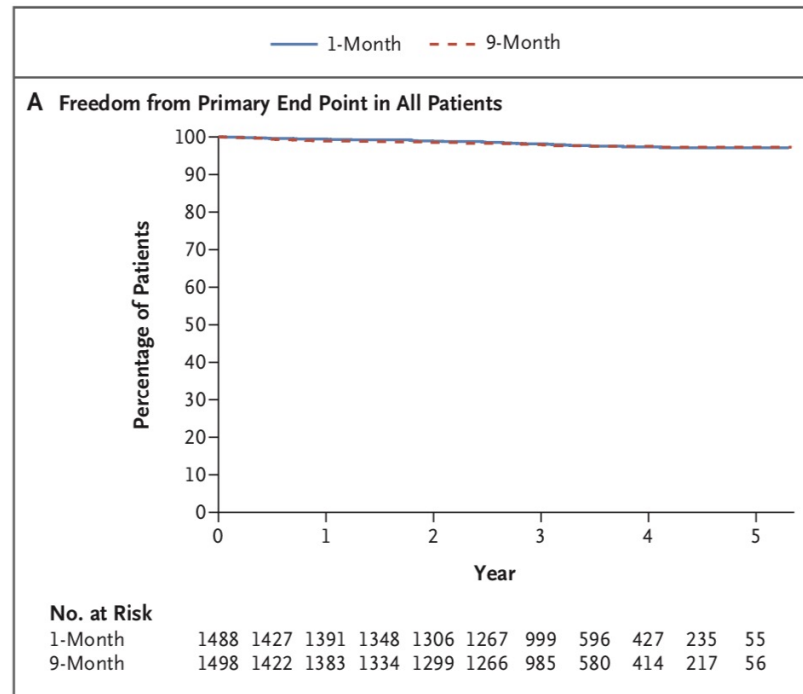
Patients VIH+ Essai ouvert

Schéma thérapeutique

- Rifapentine 600 mg dose max
- + INH 300 mg dose max
- doses quotidiennes
- **1 mois !**

Résultats / INH 9 mois

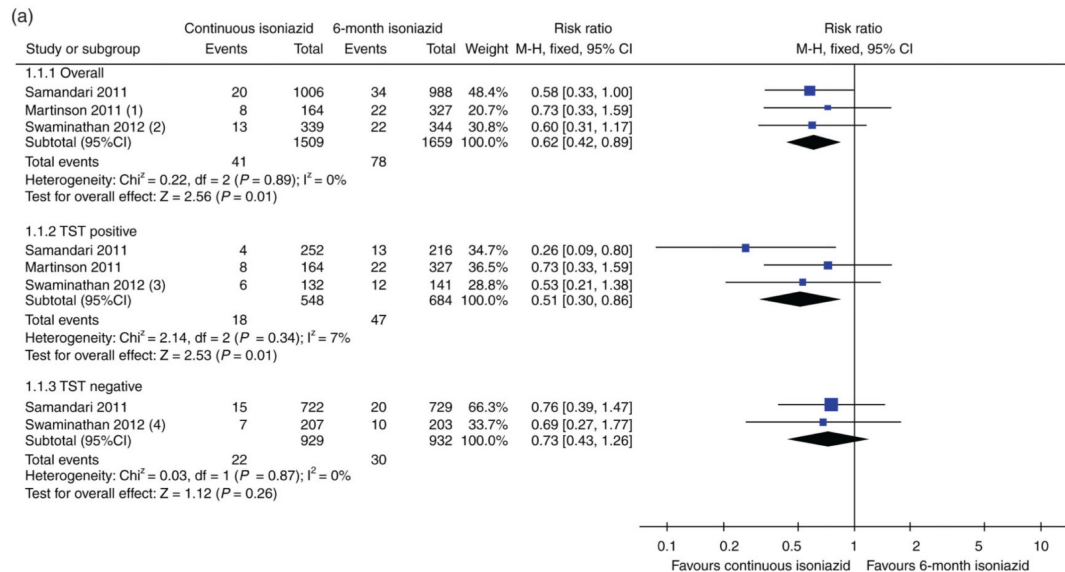
- ✓ Non infériorité
- ✓ Observance améliorée



Swindells S, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med* 2019; 380: 1001-1011.

# Elargir à des traitements (beaucoup) plus longs ?

Botswana, South Africa  
and India  
Patients VIH+  
Comparaison 6 mois INH  
contre 36 mois INH



#### Footnotes

- (1) In TST + only
- (2) The comparison group is isoniazid 300 mg and ethambutol 800 mg for 6 months
- (3) The comparison group is isoniazid 300 mg and ethambutol 800 mg for 6 months
- (4) The comparison group is isoniazid 300 mg and ethambutol 800 mg for 6 months

Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV. *Aids* 2016; 30: 797-801.



# À quel prix ?

- **avec l'isoniazide**
  - 0,5% à 2,6% d'hépatites cliniques,
  - 0,5% d'hospitalisations
  - 0 à 0,014% de décès
  - 13,8% d'interruptions
  - élévation des transaminases excessive (>3xN ou >5xN) 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.
- **avec isoniazide et rifampicine**
  - chez l'adulte entre 1,6% et 9% d'arrêts pour toxicité (surtout hépatiques notamment chez les patients prédisposés)
  - chez les enfants 1,23% à 2,92% d'arrêts pour effets indésirables et 1,23% pour toxicité hépatique
- **L'effet indésirable est responsable de 62% des arrêts de traitements (variable selon l'observance).**

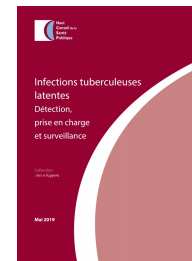
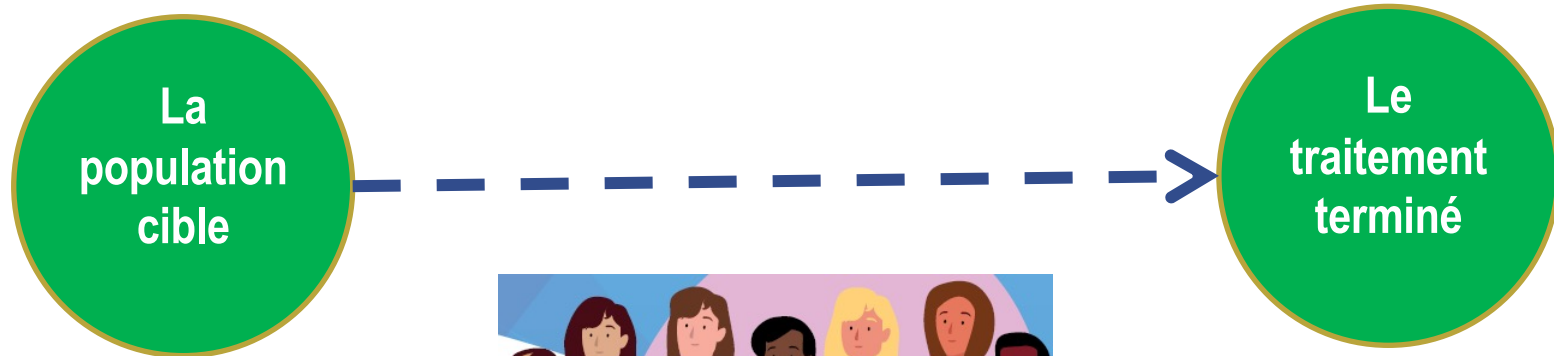
Nombre nécessaire à traiter pour provoquer une toxicité inacceptable

Isoniazide 11-22 sujets

Isoniazide-rifampicine

- 6,25-11 adultes
- 3,43-67 enfants

# Elargir, vers un meilleur rendement ?

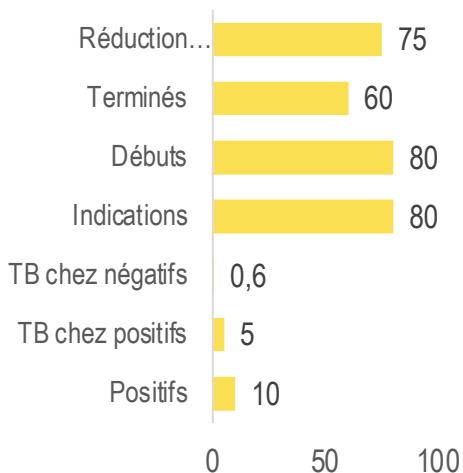


- ✓ « De recueillir, chez les personnes contact de 0 à 18 ans, les données suivantes (en nombre) : personnes à dépister, personnes effectivement dépistées, cas de tuberculose maladie et d'ITL diagnostiqués et parmi ces derniers : cas ayant une indication de traitement, cas ayant débuté le traitement, cas ayant terminé leur traitement ».

# Elargir le rendement ?

Le nombre nécessaire à traiter – tester pour éviter 1 cas de tuberculose (pour 1 000 résultats connus)

La situation est « standard » – sujets contact adultes en France  
(Rapport d'activité des CLAT)

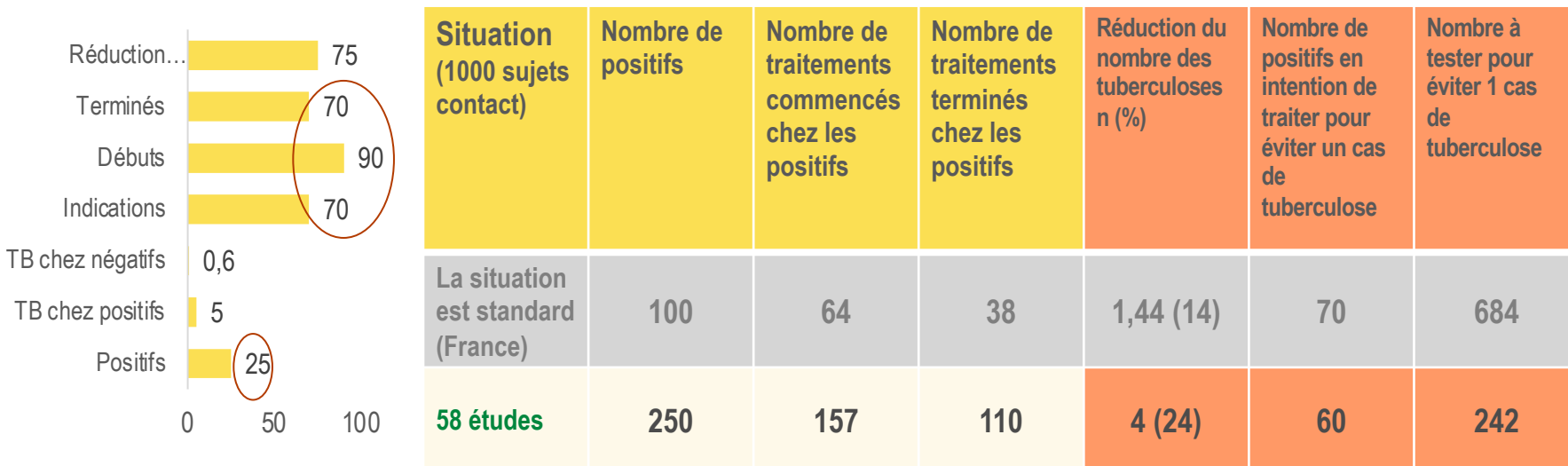


Situation (1000 sujets contact)	Nombre de positifs	Nombre de traitements commencés chez les positifs	Nombre de traitements terminés chez les positifs	Réduction du nombre des tuberculoses n (%)	Nombre de positifs en intention de traiter pour éviter un cas de tuberculose	Nombre à tester pour éviter 1 cas de tuberculose
La situation est standard	100	64	38	1,44 (14)	70	684

# Elargir le rendement ?

Le nombre nécessaire à traiter – tester pour éviter 1 cas de tuberculose (pour 1 000 résultats connus)

La situation de 58 études 748 572 sujets

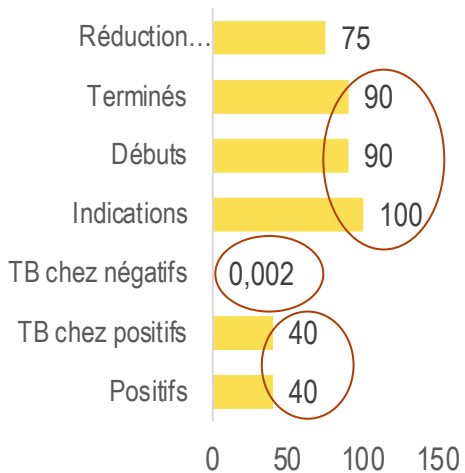


Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1269-1278.

# Elargir le rendement ?

Le nombre nécessaire à traiter – tester pour éviter 1 cas de tuberculose (pour 1 000 résultats connus)

## La situation des enfants – sujets contact-étroit en Europe

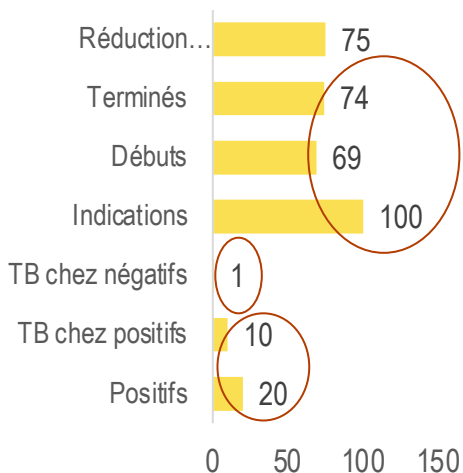


Situation (1000 sujets contact testés)	Nombre de positifs	Nombre de traitements commencés chez les positifs	Nombre de traitements terminés chez les positifs	Réduction du nombre des tuberculoses n (%)	Nombre de positifs en intention de traiter pour éviter un cas de tuberculose	Nombre à tester pour éviter 1 cas de tuberculose
La situation est standard	100	64	38	1,44 (14)	70	684
Enfants contact	400	360	324	97 (60)	4	10

# Elargir le rendement ?

Le nombre nécessaire à traiter – tester pour éviter 1 cas de tuberculose (pour 1 000 résultats connus)

## La situation des migrants dans un pays de faible incidence



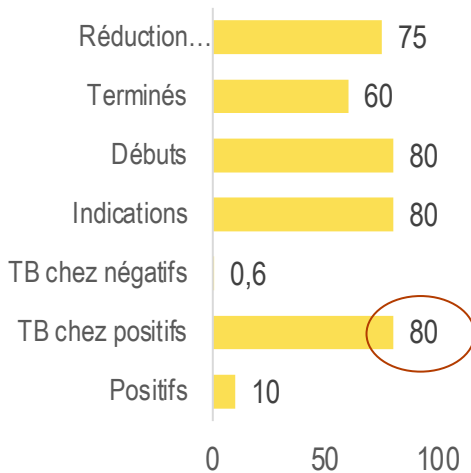
Situation (1000 sujets contact testés)	Nombre de positifs	Nombre de traitements commencés chez les positifs	Nombre de traitements terminés chez les positifs	Réduction du nombre des tuberculoses n (%)	Nombre de positifs en intention de traiter pour éviter un cas de tuberculose	Nombre à tester pour éviter 1 cas de tuberculose
La situation est standard	100	64	38	1,44 (14)	70	684
<b>39 études</b>	200	138	102	<b>7,7 (27)</b>	26	130

Rustage K, Lobe J, Hayward SE, Kristensen KL, Margineanu I, Stienstra Y, Goletti D, Zenner D, Noori T, Pareek M, Greenaway C, Friedland JS, Nellums LB, Hargreaves S, Esgitm, groups Es. Initiation and completion of treatment for latent tuberculosis infection in migrants globally: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021.

# Elargir le rendement ?

Le nombre nécessaire à traiter – tester pour éviter 1 cas de tuberculose (pour 1 000 résultats connus)

Un test plus « pronostique » – sujets contact en Europe



Situation (1000 sujets contact testés)	Nombre de positifs	Nombre de traitements commencés chez les positifs	Nombre de traitements terminés chez les positifs	Réduction du nombre des tuberculoses n (%)	Nombre de positifs en intention de traiter pour éviter un cas de tuberculose	Nombre à tester pour éviter 1 cas de tuberculose
La situation est standard	100	64	38	1,44 (14)	70	684
<b>Le pronostic est élevé</b>	100	64	38	23 (27)	4	43

« développer des tests de dépistage de l'ITL plus performants dotés d'une valeur pronostique positive plus élevée de l'évolution vers une TM. »

# Elargir à quel prix ? (fourchette selon les coûts des modalités du dépistage des ITL et les coûts d'hospitalisation des TM)

Coûts directs de santé – horizon à 2 ans – pas de prise en compte des cas secondaires

Situation	Dépense pour éviter 1 cas de TM (€)	Bilan comptable pour éviter 1 cas de TM / recours spontané (€) *
Enfants sujets contact en Europe	1 415 à 2 132	- 6 209 à + 744
Migrants	14 101 à 19 122	6 478 à 17 733
Méta-analyse de 58 études**	27 416 à 37 194	19 792 à 35 806
Méta-analyse de 58 études** <u>SC seulement</u>	29 547 à 39 858	21 923 à 38 470
SC adultes contact étroit en France	66 819 à 86 886	59 196 à 85 497

\* Dépense en positif, **bénéfice en négatif**

\*\* Dépenses extrapolées aux tarifs en France (cotation à l'acte) – renseigne sur le consentement à payer dans les pays explorés.



# Donc élargir...

- À d'autres populations
- Dans chaque population :
  - le rendement ++
  - la valeur pronostique des tests (score composite ?)
- À des traitements plus courts ? Plus longs ?
- Quid des ré-infections ?
- Quid des bacilles MDR / XDR ?
- Quid des ITL « hors recommandations » ?

# Les points-clefs

WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1 : prevention.  
Tuberculosis preventive treatment.

People in close contact with TB patients are at high risk of developing TB. Governments and donors should commit resources to strengthen contact investigation to reach individuals who need TPT.

**It's time** to invest in health systems for effective contact investigation



A complete course of TPT offers most benefit. Governments and donors should support patient and family education and treatment support during TPT.

**It's time** to invest and build patient support systems to ensure TPT completion



Shorter, safer and affordable TPT options are now also recommended. Government and donors should support access to an uninterrupted supply of these new regimens.

**It's time** to invest in shorter TPT regimens for adults and children



Increased investment in diagnostic services will target TPT better to people who need it most by confirming TB infection.

**It's time** to invest in systems for testing for TB infection



Tuberculosis is the world's top infectious killer. TPT preserves health, reduces deaths and transmission, and saves families from catastrophic costs.

**It's time** for governments and donors to be more proactive to help all people at higher risk of TB to access TPT



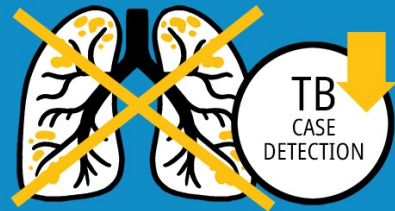
Le financement  
L'observance  
Les traitements courts  
La volonté politique  
Les filières préservées / Covid

# Limiter l'impact de la pandémie Covid-19 sur la tuberculose

A major disruption in TB case detection could result in an additional 400 000 lives lost.



**1.49** MILLION  
**DEATHS, 2018**  
WORLDWIDE



**1.85** MILLION  
**ESTIMATED**  
**DEATHS, 2020**  
WORLDWIDE

In the face of a pandemic, the prevention and treatment of killer diseases must continue.

