

Faut-il dépister et traiter toutes les infections tuberculeuses latentes ?

Mots clés :
ITL - *diagnostic-traitement*
[LTI - *diagnosis - treatment*]

Dans le contexte de réduction régulière de l'incidence de la tuberculose dans la plupart des pays occidentaux, le HCSP fixait en 2012 comme priorités l'identification rapide des cas de tuberculose maladie (TM) et leur traitement dans les populations à risque, le dépistage des sujets contacts d'un malade contagieux, et le dépistage et le traitement des infections tuberculeuses latentes (ITL) surtout chez les enfants avant 15 ans et les sujets séropositifs (*Bibliomed* 761). Quel est le rapport bénéfices / risques du traitement de ces ITL ?

Qui dépister ?

L'ITL se définit comme une réponse immunitaire persistante aux antigènes de *Mycobacterium Tuberculosis* acquis antérieurement, sans signes cliniques manifestes de tuberculose active, et avec une image radiologique normale. 10% risquent de développer une tuberculose active au cours de leur vie, la moitié au cours de la 1^{ère} année après le contage, 25% la 2^{ème}. Les patients chez lesquels il faut considérer que le risque d'évolution d'une ITL vers une TM est le plus élevé sont ceux parmi lesquels la prévalence de l'ITL est plus importante que dans la population générale : patients dénutris, immunodéprimés (HIV, cancers, dialyse ou attente de greffe d'organe, traitements immunosuppresseurs), ayant des antécédents de chirurgie gastro-intestinale, ou atteints de silicose (recommandation forte)^{1,2}. Une ITL sera recherchée systématiquement chez les contacts adultes et juvéniles de cas de tuberculose pulmonaire, les migrants en provenance de pays à forte prévalence de tuberculose et ayant des antécédents récents (<2 ans) de tuberculose non ou insuffisamment traitée, les détenus, les sans abris et les usagers de drogues illicites, les personnels soignants¹. Un dépistage systématique n'est pas recommandé chez les diabétiques, les fumeurs, les buveurs excessifs ou présentant une insuffisance pondérale¹.

Comment dépister ?

15 études totalisant 26 680 participants ont évalué sur 4 ans l'incidence des nouveaux cas de TM. Comparativement aux résultats de tests négatifs il n'y avait pas de différence dans l'évaluation du risque entre un résultat de test IGRA positif ou d'IDR ≥ 10 mm avec respectivement un RR 2,11 (IC 1,29-3,46) vs 1,60 (0,94-2,72). Cependant dans 7 des 11 études ayant évalué à la fois les tests IGR et cutanés la proportion de tests IGR + était plus faible que celle des tests IDR+³. Une récente

méta analyse de 28 études a évalué la sensibilité, les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) du QuantiFERON[®] et de l'IDR chez des patients non précédemment traités⁴. La VPP de développer une TM était de 2,7% pour le QuantiFERON[®] et 1,5% pour l'IDR ($p < 0,0001$). Elle augmente respectivement à 6,8% vs 2,4% dans les populations à haut risque ($p < 0,0001$). La VPN était significativement plus élevée pour le QuantiFERON[®], 99,7% vs 99,4% pour l'IDR ($p < 0,01$). Les auteurs concluent à l'intérêt du test IGRA principalement chez les sujets à haut risque de développer une TM. L'IDR est préférable chez les enfants avant 5ans, leur système immunitaire restant encore insuffisamment développé².

Évaluer la balance bénéfique/risque des traitements

Après exclusion d'une TM dans une méta analyse⁵ ayant évalué l'efficacité des différents traitements des ITL et leurs effets indésirables, comparativement au placebo, le risque d'apparition d'une tuberculose incidente était, selon la durée du traitement, avec des niveaux de preuve faibles, respectivement 0,61 (IC 0,48-0,77) avec isoniazide (INH) x 6 mois, 0,53 (0,41-0,69) pour 12 mois ou plus, 0,48 (0,26-0,87) avec la rifampicine (RMP) x 3 à 4 mois et 0,52 (0,33-0,84) avec RMP + INH x 3 à 4 mois. Dans ses dernières recommandations, l'OMS considère qu'une association de RMP + INH x 3 mois ou que 4 mois de RMP seule se sont avérées aussi efficaces que 6 à 12 mois d'INH seul¹.

Le risque d'hépatotoxicité de l'INH vs placebo était de 0,99 (0,42-2,32), accru après 35 ans, en cas de pathologie hépatique antérieure, d'infection VIH et de grossesse. Comparativement à 6 mois d'INH le risque était respectivement de 0,03 (0,00-0,48) et 0,89 (0,52-1,55) avec 3 à 4 mois de RMP seule et RMP + INH. D'une façon globale, compte tenu des faibles niveaux de preuve, ces comparaisons n'ont pas permis de mettre en évidence la supériorité d'un traitement par rapport aux autres¹.

Que conclure pour notre pratique ?

Prendre des médicaments pour traiter une infection latente non symptomatique est difficile à faire accepter au patient. Il est indispensable de fournir une bonne information avant de prescrire le traitement.

En dehors de situations particulières (enfant < 5 ans, traitement anti VIH) il n'existe pas de niveau de preuve suffisant de la supériorité de 6 mois d'INH seul ou 4 mois de RMP seule ou associée à l'INH.

Dans une étude des CDC d'Atlanta, seulement 56% des patients mis sous traitement l'ont suivi jusqu'au bout. L'observance est conditionnée par la durée du traitement qui sera la plus courte possible fonction de l'importance des facteurs de risque de développer une TM.

De nouveaux protocoles de prise bihebdomadaire sous surveillance directe de la prise sont susceptibles d'améliorer le suivi, mais des études complémentaires sont nécessaires.

Références

- 1- OMS. Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente. The end TB stratégie. Genève 2015.
- 2- Chapman HJ, Lauzardo M. Advances in diagnosis and treatment of Latent Tuberculosis Infection. JABFM 2014 ;27(5) :704-12.
- 3- Diel R et al. Predictive Value of interferon- γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State. A Meta-analysis. CHEST. 2012;142(1):63-75..
- 4- Stagg HR et al. Treatment of Latent Tuberculosis Infection. A Network Meta-analysis. Annals of Internal Medicine. 2014;161(6):419-29.