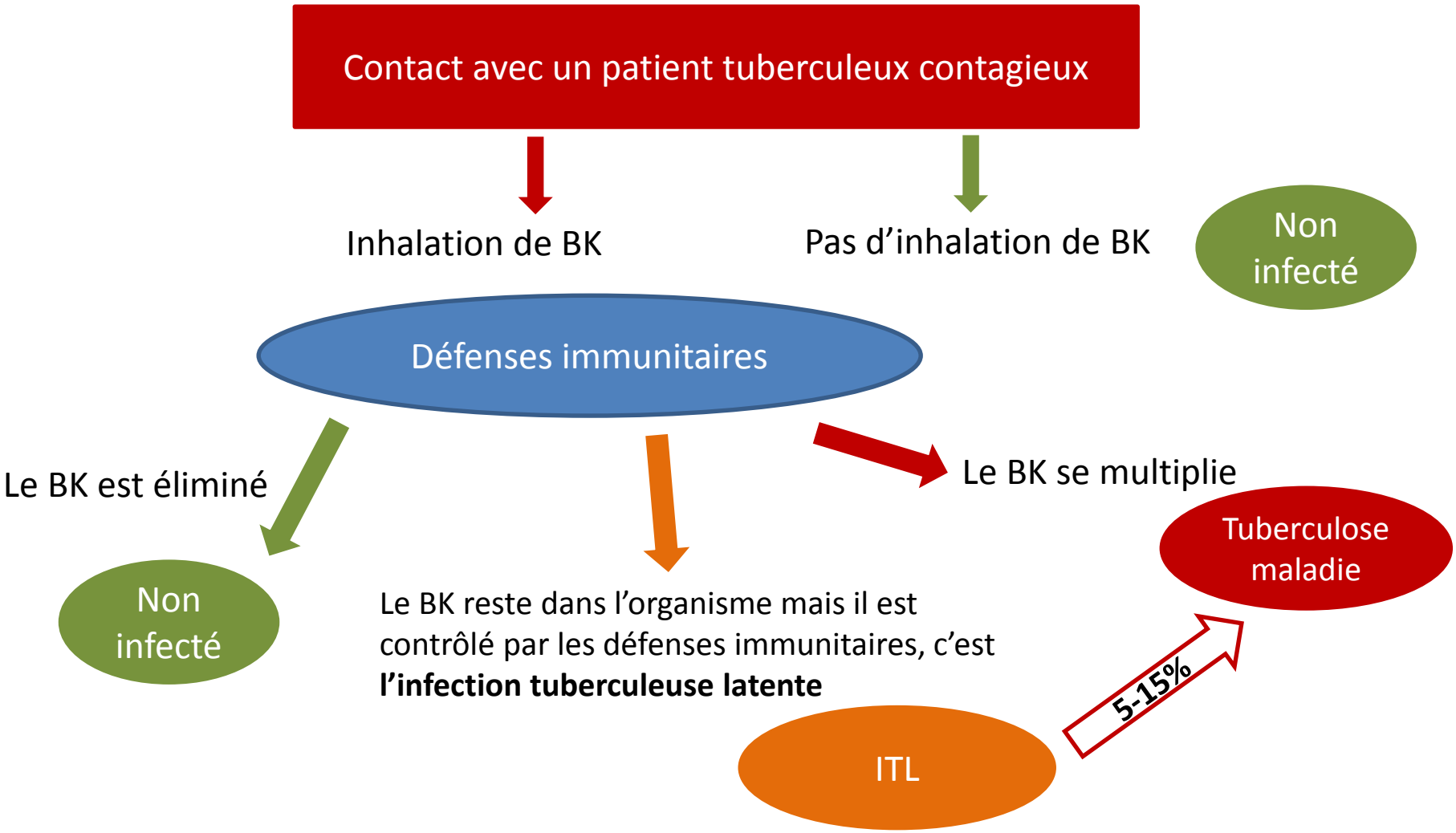
Infection tuberculeuse latente (diagnostic et prise en charge)

Enquête autour d'un cas de tuberculose

Claire Fuhrman CLAT 94

Module "Tuberculose" DES de pneumologie, 2023

Transmission tuberculose



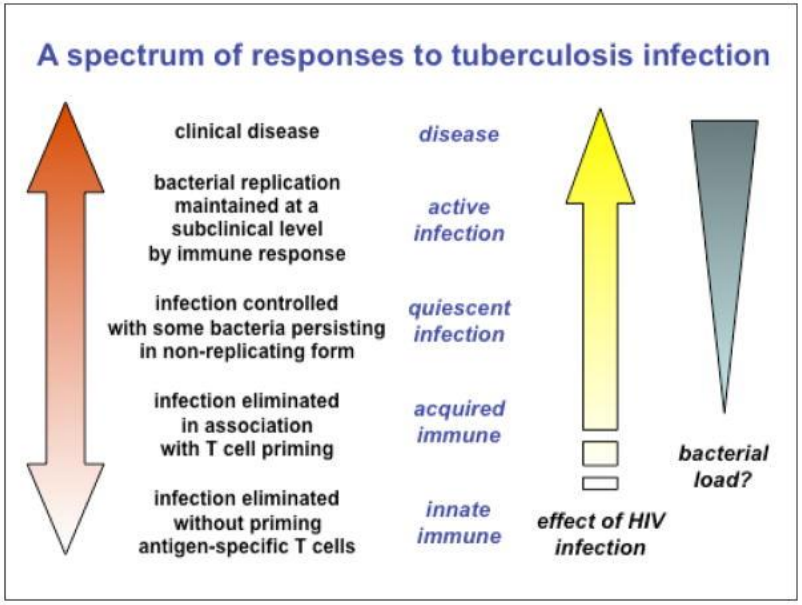
Infection tuberculeuse latente

ITL = Infection par bacille du complexe M tuberculosis sans signes cliniques ni radiologiques de tuberculose maladie

- Etat instable de **modulation entre bacilles tuberculeux et système immunitaire,**
- Absence (ou très faible quantité) de bacilles, non détectables = **pas de risque de contagiosité**
- **Risque d'évolution vers la tuberculose maladie**
- Pas de test étalon pour le diagnostic : **immunodiagnostic dont le seuil de positivité est fixé pour optimiser la valeur pronostique**

Infection tuberculeuse latente

Souvent concept binaire : TB / ITL.
Mais ITL inclus des personnes qui ont éliminé l'infection et d'autres qui on toujours une bactérie active mais sans symptômes cliniques



Barry, Nat Rev Microbiol. 2009

Elimination de la tuberculose ?

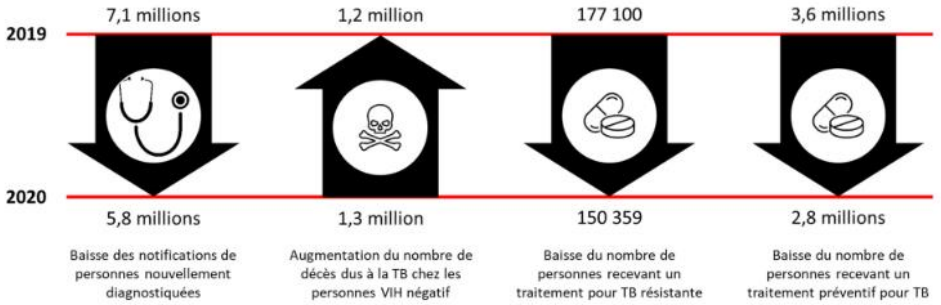
Objectif (2014) : réduction de 95 % de la mortalité et 90% de l'incidence à l'horizon 2035

Stratégie de contrôle de la TB :

- Identification précoce
- Traitement des maladies
- Prévention de la progression vers la maladie après exposition.

➡ **le seul réservoir actuel d'ITL générerait une incidence de 16,5/10^5/an en 2035** (objectif mondial 2035 <10/10^5/an)

Impact majeur du COVID-19



Prévalence ITL ?

- 25% de la population mondiale

31% dans le sud-est asiatique, 14% en Europe

Infection tuberculeuse latente

Recommandations ECDC : 4 axes majeurs

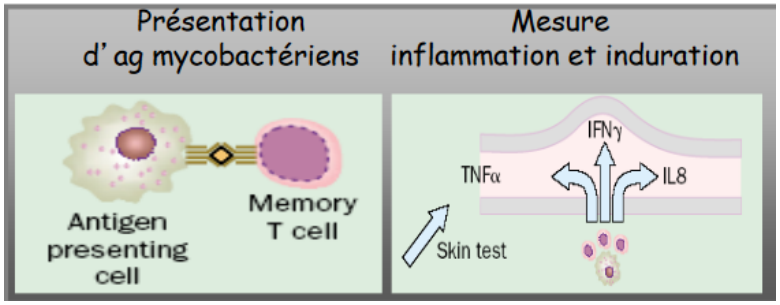
Eléments clés	Mesures de santé publique
Cibler les groupes à risques	Priorisation des groupes cibles : Personnes vivants avec le VIH Immunodéprimés (tt anti TNF attente de greffe Insuffisance rénale terminale Silicose Fibrose pulmonaire Cas contacts de TB
Diagnostiquer	Tubertest et/ou IGRA Disponibilité et accessibilité des tests **Intention de fournir un traitement** Mise en place d'interventions pour la réalisation des dépistages
Traiter	Sélection d'un traitement de l'ITL à partir des traitements suivants en fonction de l'évaluation du risque de chaque patient : - Isoniazide seul (pendant 6 à 9 mois) - Rifampicine seule (4 mois) - *Isoniazide et rifapentine (3 mois)* - Isoniazide et rifampicine (3 mois)
Organiser la prise en charge dans un cadre pragmatique	

Rosales-Klintz S, Bruchfeld J, Haas W, et al. Guidance for programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union/European Economic Area. Eur Respir J. 2019; 53(1).

Diagnostic de l'ITL

Tubertest (IDR)

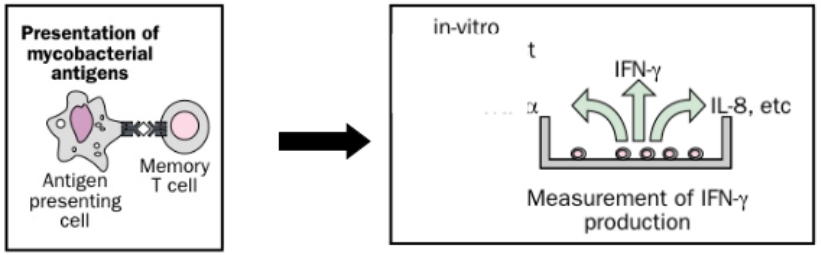
Recherche in vivo de l'hypersensibilité retardée à la tuberculine (Cellules T mémoire des mycobactéries)



Lecture de l'induration à H72 (H48)

IGRA (T spot, QTF)

Production d'interferon-y par les lymphocytes T en réponse à la stimulation par des antigènes spécifiques de M tuberculosis (in vitro)



Diagnostic de l'ITL

Tubertest

Administration de tous les antigènes mycobactériens **y compris ceux du BCG**

Interprétation en fonction du statut vaccinal

Lecture de l'induration à 72h

- \- Imprécision de lecture
- \- Nécessite 2 RDV
- \+ Pas cher
- \+ Résultats immédiats

Seuil chez le vacciné

>15mm = ITL

Entre 10-15 : douteux

<10 : non infecté

Seuil abaissé à 10 mm chez l'enfant avec contage ++

Tests IGRA

Non impactés par le BCG

Reproductibilité dans le temps imparfaite (surtout pour les valeurs proches du seuil)

Faux positifs si exposition à M atypiques (*Kansasii Marinum Szulgai Leprae*)

- \+ Mesure objective,
- \+ Un seul RDV
- \- Résultats différés
- \- Cher… et **non remboursé (sauf indications particulières) +/- 100€**

Tubertest, IGRA

- Déterminent que l'infection a conduit à une réponse immunitaire détectable après réexposition à l'antigène.
- Mais ne permettent pas de différencier ITL et TM
- Seuil de positivité fixé pour optimiser la valeur pronostique (= évolution vers maladie)
- En général pas utile pour le diagnostic de tuberculose (aide au diagnostic dans les formes atypiques)
- Il est inutile de renouveler IDR/IGRA quand connu positif.

IGRA : conditions de prise en charge

IGRA, indications (HSCP)	Prise en charge assurance maladie (sept 2022)
Enfants (5-18 ans) migrants récents provenant de pays de forte endémie TB	Oui (moins de 15 ans)
Professionnels de santé à l'embauche si IDR +5mm	NON
Bilan initial VIH	oui
Avant mise sous anti TNF	oui
Enquête autour d'un cas pour les cas contacts (≥8 , idéalement ≥10 semaines après dernier contact)	Oui (plus de 15 ans) depuis 09/2022
Non indiqué pour le diagnostic de tuberculose	**Remboursement :** Dans un contexte de prise en charge pluri-disciplinaire : aide au diagnostic de tuberculose pauci bacillaire en cas de diagnostic difficile chez l'enfant ou de tuberculose extra pulmonaire

ITL : évolution

Environ 5 à 15% évoluent vers une tuberculose maladie.

Délai depuis la contamination :

- Le risque est maximal dans les 2 années qui suivent la contamination
- Parmi les cas secondaires : 45% dans l'année, 62 % dans les 2 ans, 83 % dans les 5 ans.

Facteurs de vulnérabilité :

- VIH, Insuffisance rénale, diabète, cancers, immunosuppresseurs, etc.
- Enfants

Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. BMJ 2020;368:m549-m549.

ITL et risque de tuberculose maladie

- Enfants : risque +++ avant 2 ans

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

ITL et risque de tuberculose maladie

	OR ou RR
Déficit immunitaire	
VIH / SIDA	50 - 150
Greffe d'organe sous immunosuppresseur	20 - 74
Anti TNF alpha	1.5-17
Corticoïdes équivalent >10mg >2-4 semaines)	4 -9
Néoplasie	
Hémopathie maligne	16
Cancer (tête, cou, poumon)	2.5 - 6

	OR ou RR
Autres :	
Insuffisance rénale/ hémodialyse	10-25
Gastrectomie	2.5
Anastomose jéjuno iléale	27-63
silicose	30
Diabète	2-3.6
Tabac	2-3
Alcool	3
Déficit pondéral	2 – 2.6
Age < 5 ans	2-5

ITL : traitement

Le traitement réduit l'incidence de la tuberculose de 50-75 %

- **Bénéfice individuel plus élevé si :**
  - Infection récente (contacts),
  - personnes jeunes sans risque de toxicité
  - personnes avec facteur de risque de progression vers la TM

- **Bénéfice populationnel** :
  - Serait plus efficace que le traitement des TM ou que le BCG pour réduire l'incidence dans les pays à faible incidence

Problème = observance, ….conviction du prescripteur et éducation thérapeutique +++

Pease C, Hutton B, Yazdi F, 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 Infect Dis. 2017;17. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387294/

ITL : traitement

Traitement : 3 protocoles validés :

- INH + RFM (RIFINAH) pendant 3 mois (protocole le plus utilisé en France)
- INH pendant 9 mois (traitement de première intention pour l'OMS et CDC)
- Rifampicine seule pendant 4 mois (recommandations CDC si souche résistante à l'isoniazide)
- *INH + Rifapentine hebdomadaire : non disponible en France*

Surveillance hépatique +++ J10 M1 M2 M3 (arrêt ++ si supérieur à 2-3N)
Interactions médicamenteuses +++ (contraception hormonale)
Excellente tolérance chez les enfants (pas de surveillance bio)

Si pas de traitement : surveillance « radio clinique » 2 ans

/!\ En cas de contexte de contage :
s'assurer de la sensibilité du BK …(rôle du CLAT ++)

Quand faut-il rechercher / traiter l'ITL?

Contexte	CAT	Traitement ?
Contage tuberculeux	**Appui du CLAT qui évalue la contagiosité et l'attitude pratique**	**Toujours pour les enfants** **A discuter pour les adultes** (traitement ou surveillance 2 ans
Jeune migrant récent (arrivée pays de forte endémie depuis moins de 2 ans)	**Recherche d'ITL recommandée** **Radio pulmonaire recommandée** IDR Ou QTF (remboursé en précisant cette indication pour <15 ans uniquement)	**Fortement recommandé** si accepté par le jeune. A défaut surveillance ++
Demande pour un dossier d'agrément, formation soignant, visite d'embauche	**IDR ++ (QTF non remboursé)** ✓ IDR <10mm (vacciné) : OK ✓ IDR >10mm et <15mm : douteux, radio à faire et avis CLAT si besoin (ou surveillance) ✓ IDR > 15mm faire radio. Si normale= OK pour certificat. Discuter traitement (avis CLAT)	**A discuter pour les adultes** (traitement ou surveillance pendant 2 ans)
Autres indications : tt anti-TNF, bilan initial VIH, bilan pré greffe	✓ QTF remboursé si avant anti TNF, VIH,	**Traitement**

On ne refait pas IDR ni QTF si TB ancienne connue ou ITL connue

ITL Références

Barry CE, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. Nat Rev Microbiol. (2009) 7:845–55. doi: 10.1038/ nrmicro2236

Infections tuberculeuses latentes, détection, prise en charge et surveillance, Haut Conseil de la Santé Publique; Mai 2019

Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2019;54:1900655-1900655.

Rosales-Klintz S, Bruchfeld J, Haas W, et al. Guidance for programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union/European Economic Area. Eur Respir J. 2019; 53(1).

Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. BMJ 2020;368:m549-m549.

Pease C, Hutton B, Yazdi F, 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 Infect Dis. 2017;17. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387294/

Tuberculose : Enquête autour d'un cas

Objectif : interrompre la chaîne de transmission

- Identification précoce des cas de tuberculose maladie
- Identification des ITL (traitement ou surveillance)
- Traitement préventif dans les situations à risque
  - Enfants de moins de 2 ans
  - Immunodéprimés

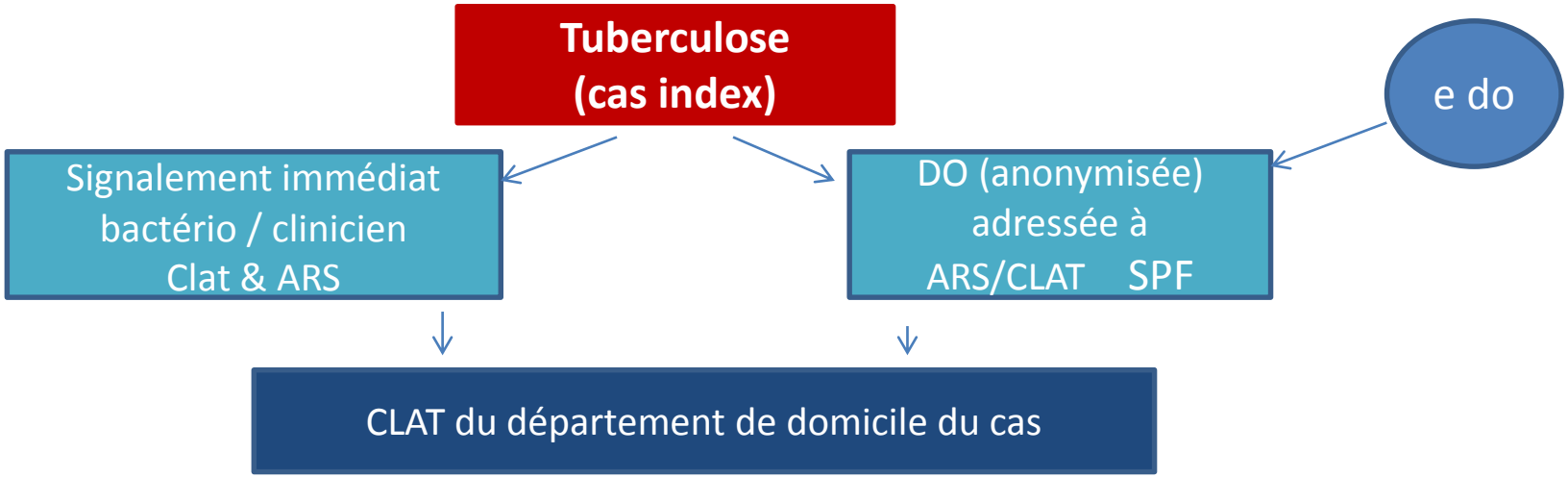
Enquête autour d'un cas

Enquête coordonnée par le CLAT de domicile du cas index

Equipe pluri disciplinaire (médecin(s), IDE, secrétaire(s), travailleur social)

Partenariats avec cliniciens, pédiatres, services de santé au travail, médecins scolaires, universitaires, structures d'accueil usagers précaires, médecins traitants

Enquête autour d'un cas



Evaluer le risque de transmission :

•Examen direct des prélèvements respiratoires : +/-

•Cultures : Positivité et délai de positivité

•Imagerie : images parenchymateuses, cavernes

•Clinique : toux

Récupérer antibiogramme

Etablir la liste des sujets contacts

•Proximité du contact

•Durée cumulée de contact sur la période de contagiosité (3 mois avant le diagnostic ou le début de la toux si toux depuis plus de 3 mois)

•Facteur de vulnérabilité des sujets contact

Médecins du travail, médecins scolaires ,
médecin de crèche
EOH, Autres CLATs
Médecins traitant

Enquête autour d'un cas

- **Entretien avec le cas index le plus rapidement possible**
  - **Information** sur la maladie, la contagiosité, les risques de contamination de l'entourage, information adaptée au contexte (support écrit, recours à l'interprétariat)
  - **Evaluation des difficultés** (socio culturelles, linguistiques, financières, compréhension, mode de vie, etc…)
  - **Identification des personnes contacts** en remontant la période de contagiosité sur minimum 3 mois, (ou date de début de la toux si toux depuis plus de 3 mois et BAAR +). Fiche de recueil standardisée

Contage :
principes du dépistage des contacts

Le CLAT évalue la **contagiosité** du cas index (CI) et la **période de contagiosité** du cas (3 mois précédant le diagnostic ou date de début de la toux si tx depuis + de 3 mois)

Critère de contagiosité	Temps de contact	CAS PARTICULIERS
Tb pulmonaire bacillifère ou avec cavernes direct positif sur prélèvements respi ou cavernes à la radio/TDM	Dépistage si plus de **8 heures de contact en cumulé** sur la période de contagiosité	**Enfants < 5 ans :** pas de seuil de tps de contact **Enfants < 2 ans :** pas de seuil de temps de contact ET traitement préventif en attendant résultat final de dépistage **Immunodéprimés :** pas de seuil de temps de contact ET traitement préventif en attendant résultat final de dépistage
Tb pulmonaire non bacillifère sans cavernes négatif au direct mais positif en culture ET pas de cavernes	Dépistage si plus de **40 heures de contact en cumulé** sur la période de contagiosité	
Tb extra respiratoire, ou respiratoire non contagieuse (prélèvements **négatifs au direct ET en culture)**	Dépistage uniquement pour les personnes vivant sous le même toit (recherche contaminateur pour adultes, et ITL pour enfants).	

Contage :
principes du dépistage des contacts

Le CLAT évalue la **contagiosité** du cas index (CI) et la **période de contagiosité** du cas (3 mois précédant le diagnostic ou date de début de la toux si tx depuis + de 3 mois)

Une tuberculose avec atteinte pulmonaire et examen direct négatif est potentiellement contagieuse !

-Importance de prendre en compte l'imagerie thoracique
-Piège des tuberculoses pleurales pour lesquelles le poumon sous jacent est mal visualisé au scanner.
-Délai de positivité des cultures ?

Ne pas lever l'isolement trop tôt
Prévenir les patients que leur entourage doit être dépisté (CLAT)

Contage :
principes du dépistage des contacts

Cas particuliers :

Enfants <5 ans : dépistage **quelque soit le temps de contact**.

Enfants <2 ans : traitement préventif systématique en attendant résultat final du dépistage

Personnes avec facteurs de vulnérabilité : abaisser les seuils de temps de contact

Elargissement à un deuxième cercle en cas de découverte d'ITL ou TM à un nombre supérieur à ce qui est attendu

Contage :
principes du dépistage des contacts

Le dépistage comporte :

Examen clinique, recherche facteur de vulnérabilité

+ Radio pulmonaire le plus précocement possible : recherche de tuberculose maladie

+ IDR ou IGRA : recherche infection latente

L'IDR / Igra doit être fait ou renouvelé à au moins 8 semaines (mieux 10-12 semaines) du dernier contact potentiellement contaminant

En fonction du contexte, il peut y avoir :

- deux temps de dépistage (information parvenue rapidement au CLAT, situation à risque, jeunes enfants, CI contagieux ++) : un précoce dès que possible et renouvellement à 10-12 semaines
- un seul temps de dépistage à 10-12 semaines ou plus : si on a l'info à distance du dernier contact (résultats cultures par ex.)

Facteurs de vulnérabilité des personnes exposées (1)

	OR ou RR
Déficit immunitaire	
VIH / SIDA	50 - 150
Greffe d'organe sous immunosuppresseur	20 - 74
Anti TNF alpha	1.5-17
Corticoïdes équivalent >10mg >2-4 semaines)	4 -9
Néoplasie	
Hémopathie maligne	16
Cancer (tête, cou, poumon)	2.5 - 6

	OR ou RR
Autres :	
Insuffisance rénale/ hémodialyse	10-25
Gastrectomie	2.5
Anastomose jéjuno iléale	27-63
silicose	30
Diabète	2-3.6
Tabac	2-3
Alcool	3
Déficit pondéral	2 – 2.6
Age < 5 ans	2-5

Facteurs de vulnérabilité des personnes exposées (2)

- Enfants : risque +++ avant 2 ans

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

Traitements préventifs en l'absence d'infection

Pour les enfants de moins de 2 ans au moment du contact (quelque soit le statut vaccinal)

Pour les personnes avec facteurs de vulnérabilité ++ (VIH, anti TNF alpha)

→ TT par INH+ RFM jusqu'aux résultats du dépistage à 10-12 semaines

Personnel soignant

Guide pour poser l'indication d'un suivi post contage chez un professionnel immunocompétent en fonction de la durée d'exposition, de l'intensité de l'exposition et de la contagiosité du patient source

Intensité de l'exposition	**Patient très contagieux** (examen direct positif, présence de cavernes à la radiographie)	**Patient peu contagieux** (examen direct négatif, absence de caverne à la radiographie)
Forte : gestes générant des aérosols (intubation, fibroscopie bronchique kinésithérapie respiratoire) sans protection respiratoire*	Suivi post contage quelque soit la durée d'exposition	Suivi post contage quelque soit la durée d'exposition
Moyenne : soins directs et rapprochés sans protection respiratoire*	Suivi post contage si durée d'exposition > 1 h	Suivi post contage si durée d'exposition > 8 h
Faible : nettoyage de la chambre, apport des plateaux repas… sans protection respiratoire*	Suivi post contage si durée d'exposition > 8 h	Suivi post contage si durée d'exposition > 40 h

** : masque de protection respiratoire de type FFP2.*

Cas particulier MDR /XDR

Pas plus de contagiosité, mais conséquences plus graves

Stratégie rigoureuse ++

TDM thoracique systématique en cas d'ITL pour éliminer une TB infra radiologique

Avis du CNRmyctb pour la stratégie thérapeutique

Pour les **résistances isolées à INH** : monothérapie RFM 4 mois

Penser à demander la **recherche des mutations de résistances** sur tous les prélèvements BAAR + ou PCR + : ce n'est pas fait systématiquement !

Principes du traitement

- INH RFM (RIFINAH) bien toléré

Attention aux interactions médicamenteuses (++ toute contraception hormonale)

Surveillance BH++ avant traitement puis J10 M1 M2 M3

Enfants : excellente tolérance, pas de surveillance biologique, sauf chez le nouveau né

Enquête autour d'un cas de tuberculose

Documents de références

- Enquête autour d'un cas de tuberculose, recommandations pratiques, rapport HCSP 2013

- Mesures barrières et tuberculose : définitions des contacts et enquête autour des cas, avis HSCP 2022

- Surveillance des personnels de santé vis-à-vis du risque de tuberculose, GERES-octobre 2017