

# Infection tuberculeuse latente (ITL) et tuberculose maladie: Histoire naturelle, traitement

**Pierre Tattevin**

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

## Au menu

### 1. Histoire naturelle

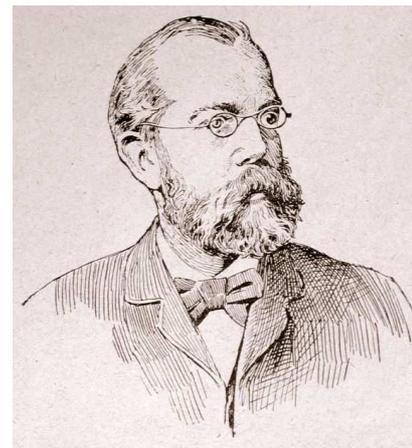
- Principales étapes
- Facteurs de risque d'évolution

### 2. Infection tuberculeuse latente (ITL)

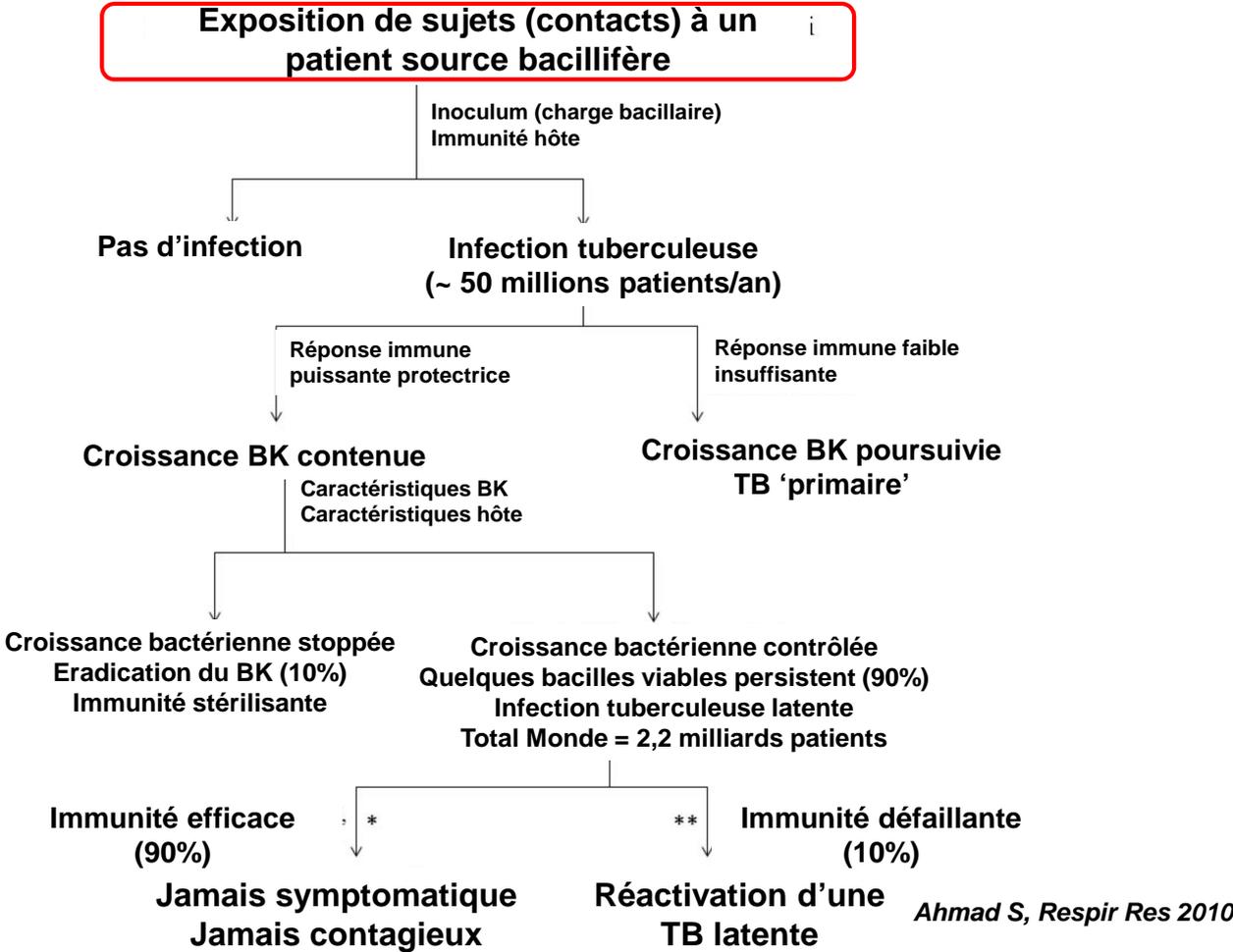
- Définition
- Etudes cliniques
- Recommandations
- En pratique

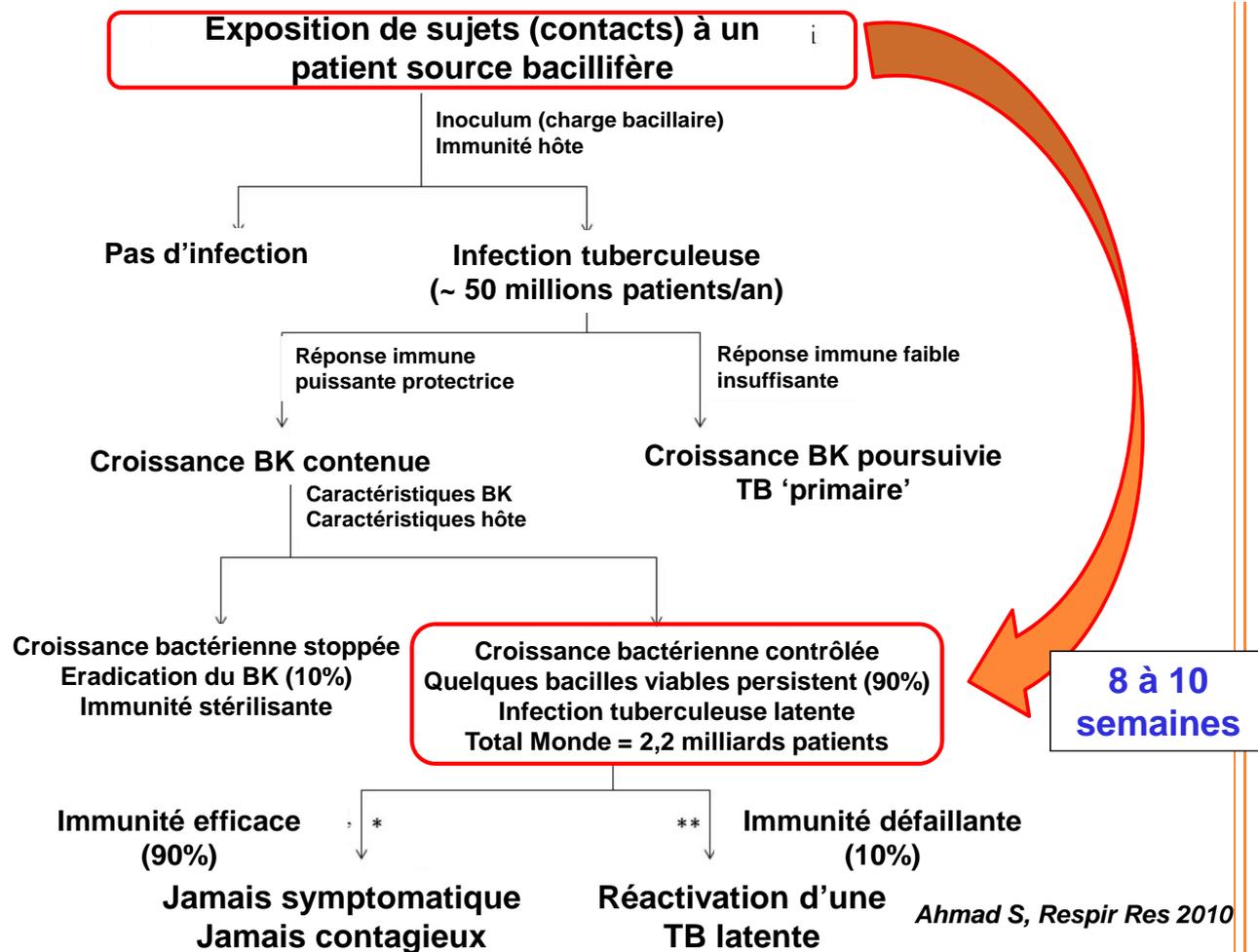
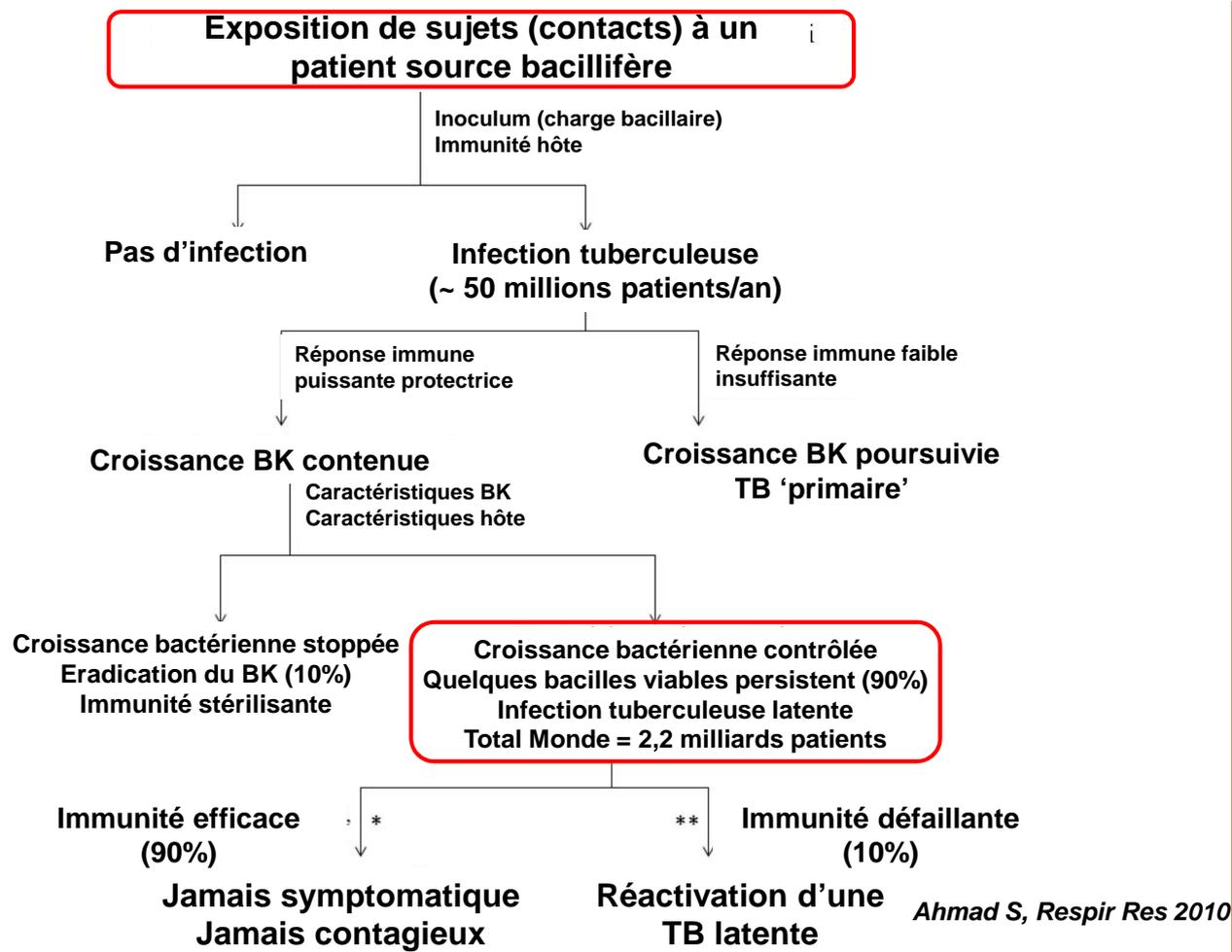
### 3. Tuberculose maladie

### 4. Conclusions



# La tuberculose: Histoire naturelle





## Risque de tuberculose maladie c/o ITL

### 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 ( $\leq 2$ ans)	15
RXT anormal - image fibronodulaire	6-19

### Risque accru

Traitement aux stéroïdes	4.9
Inhibiteurs de la TNF- $\alpha$	1,5-4
Diabète sucré (tous types)	2,0-3,6
Poids insuffisant (< 90% poids corporel idéal ; ce qui pour la plupart représente un IMC $\leq 20$ )	2-3
Age jeune au moment de l'infection (0-4 ans)	2,2-5.0
Consommation de cigarettes (1 paquet/jour)	2-3

*Landry J. Respir Res 2010*

## Infection tuberculeuse latente

# Infection tuberculeuse latente (ITL)

## Définition

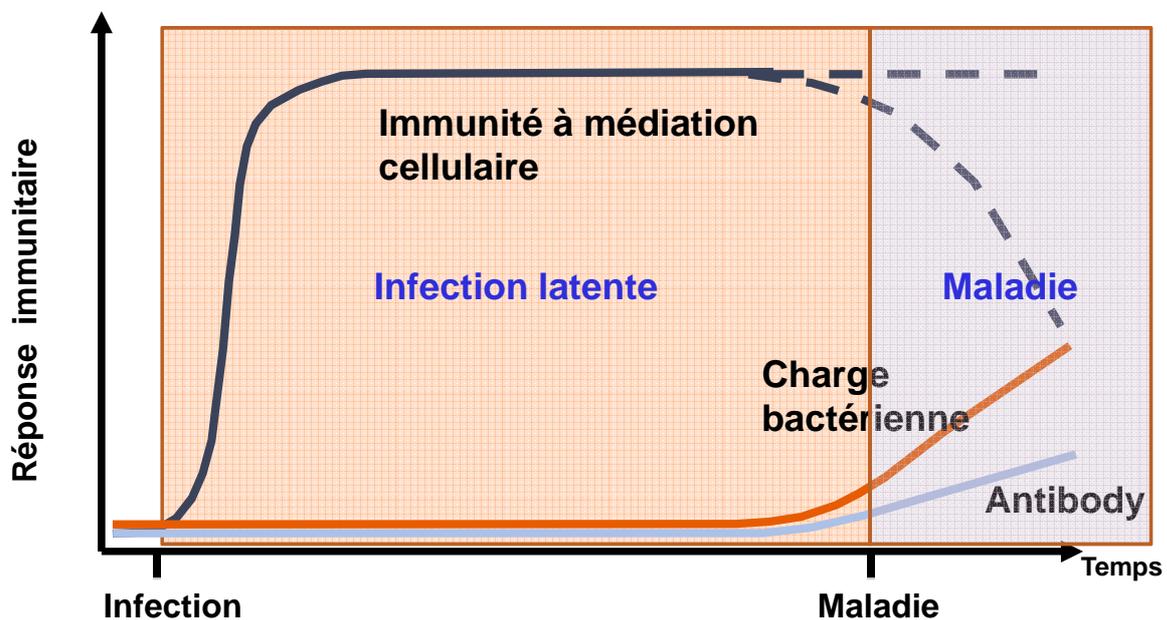
- 'Persistance de bacilles tuberculeux (BK) viables dont le métabolisme est ralenti' => aucun symptôme
- Mécanisme = stress hypoxique / efficacité de l'immunité
- Modèles expérimentaux (cultures / animaux)

## Diagnostic

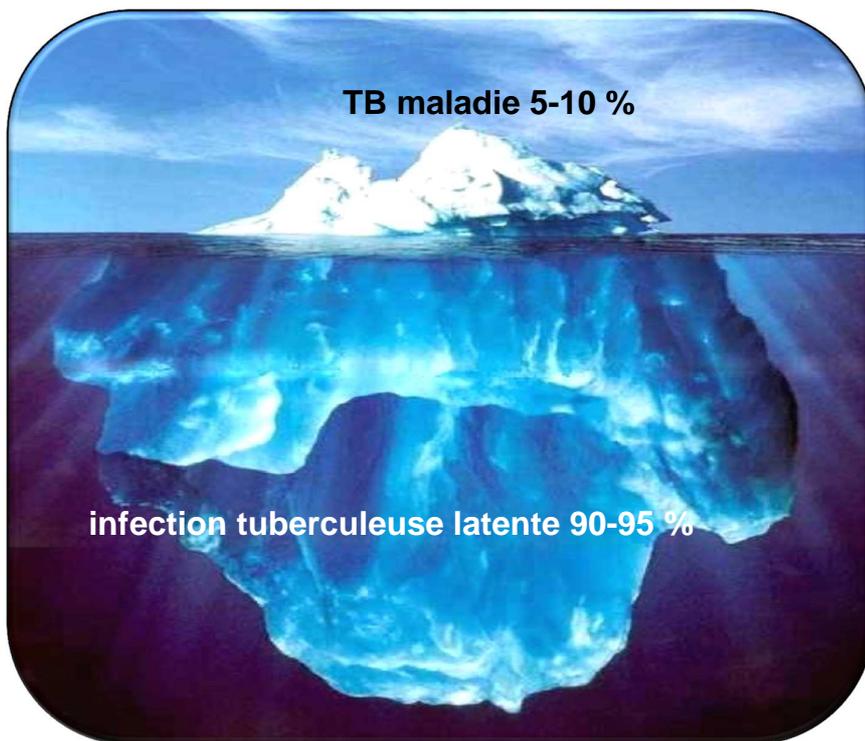
- Tests 2011 = réponse immune (IDR, IGRA)
- Pas de test pour 'persistance de BK viables'
- En pratique, 3 critères exigés pour ITL
  1. Exposition BK avérée (test immuno et/ou contage)
  2. Eliminer une TB guérie (critère = 6 mois INH/RMP)
  3. Eliminer une TB-maladie
    - Pas de symptômes
    - RP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



## Réponse immunitaire: de l'infection latente à la maladie



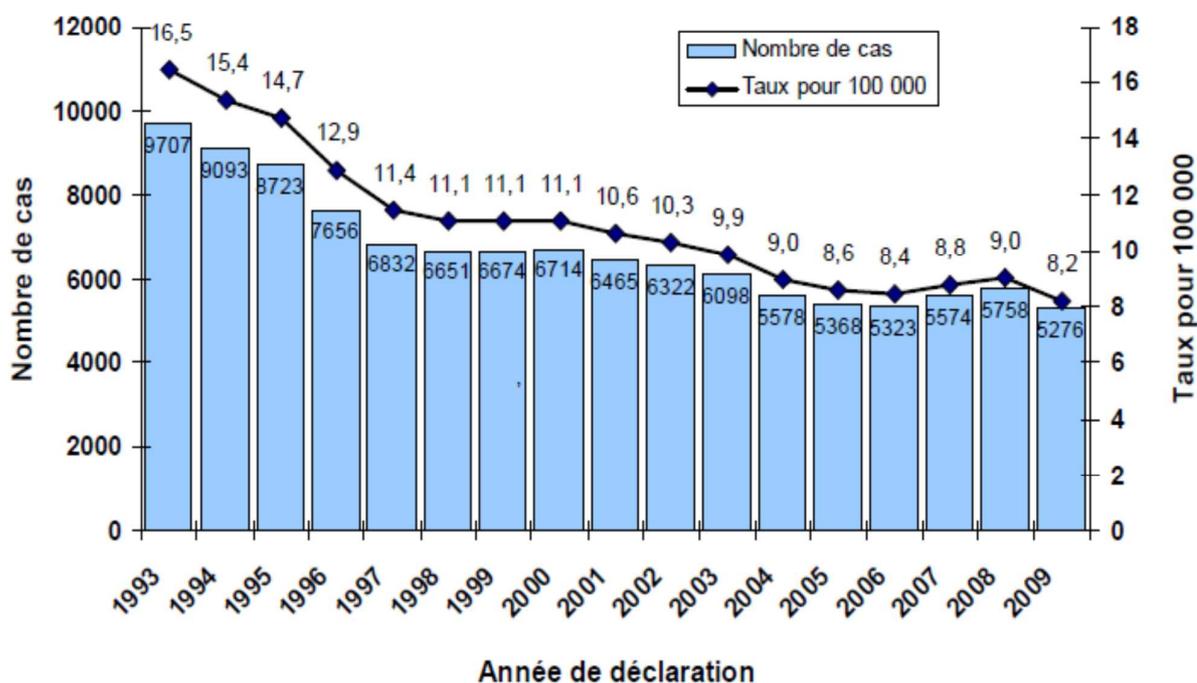
# ITL = RÉSERVOIR DE TUBERCULOSE



## EPIDEMIOLOGIE TUBERCULOSE EN FRANCE



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



# 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

NB. Risque moyen = 10% 'à vie' (5% M12 et 7,5% M24)

## Obstacles

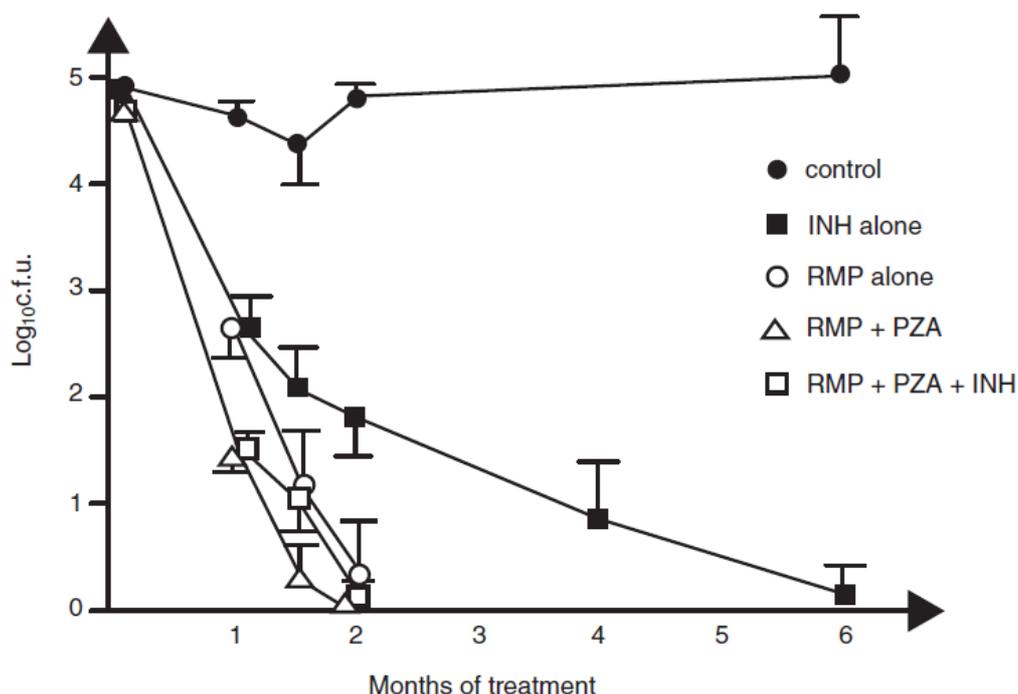
- Balance bénéfices/risques instable
- Pas de test diagnostique du succès
- Possibles ré-infections (rares en France)



## Moyens = anti-TB bactéricide

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

## Efficacité comparée dans le modèle murin d'ITL



# Etudes cliniques ITL

## Effacité de l'INH dans les études cliniques

### Multiple 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 ?

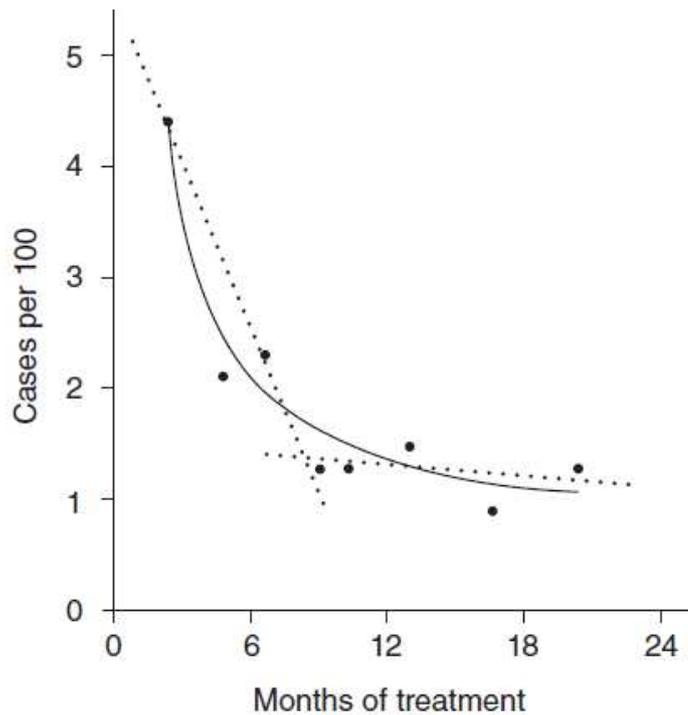


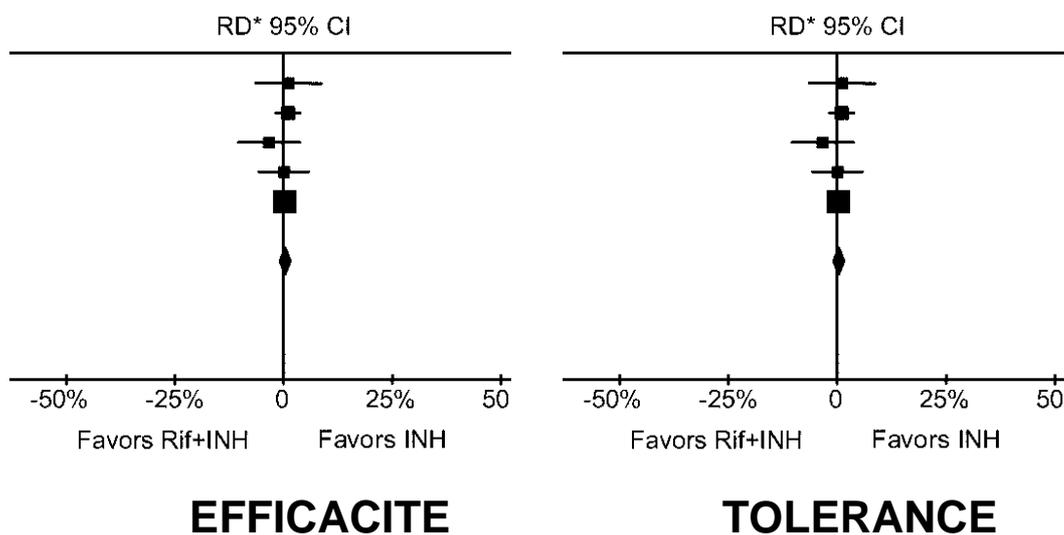
Figure 1 How much isoniazid is needed for prevention

Comstock, <sup>3</sup> Int J Tuberc Lung Dis. 1999.

## Efficacité INH + RMP (3 mois) pour traitement ITL

### 5 essais randomisés contre INH (6 à 12 mois)

- 1926 patients
- Suivi 13 à 37 mois



Ena J. Clin Infect Dis 2005

# Hépatotoxicité RMP + PZA

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.

## Balance bénéfique/risques défavorable

- Hépatites fulminantes => Greffe hépatique ou décès
- c/o patients asymptomatiques, risque TB maladie = 10%...

Gordin F. Clin Infect Dis 2004

## Traitement de l'ITL en pratique

### Premier choix

- INH, 5 mg/kg/j pendant 9 mois, ou
- INH, 5 mg/kg/j + RMP, 10 mg/kg/j pendant 3 mois

### Surveillance

- De l'observance +++
- De la tolérance: clinique + transaminase (J0, J14 et J28)
- Si RMP, anticiper les interactions (introduction et arrêt)
- Si grossesse, dénutrition, FDR neuropathie: pyridoxine (B6), 25 mg/j

### Tolérance

- Troubles digestifs mineurs
- Allergie
- Neuropathie périphérique (si co-morbidité, grossesse, dénutrition)

# La tuberculose maladie

## Principes du traitement de la TB maladie

### Règle d'or

- En cas de doute entre ITL et TB maladie, traiter TB maladie
  - Symptômes
  - Imagerie

### Recommandations

- INH, 5 mg/kg/j x 6 mois
- RMP, 10 mg/kg/j x 6 mois
- EMB, 15 à 20 mg/kg/j x 2 mois (ou dès que BK multi-S)
- PZA, 20 à 25 mg/kg/j x 2 mois
- Si grossesse, dénutrition, FDR neuropathie: pyridoxine (B6), 25 mg/j

### Surveillance

- Observance et efficacité (clinique + BK J15/M2 + RP M2)
- Transaminases J0, J15, J30, J45 et J60 (risque majoré par PZA)
- Consultation ophtalmologique 1<sup>er</sup> mois (EMB)

## Conclusions - messages

### 1. Les efforts nécessaires au diagnostic d'ITL impliquent qu'on a prévu de traiter

- Contage récent (risque TB maladie 5% à M12; 7,5% à M24)
- Immunodépression
- Enfants < 5 ans

### 2. Traitement 'au choix'

- INH, 5 mg/kg/j x 9 mois, ou
- INH, 5 mg/kg/j + RMP, 10 mg/kg/j x 3 mois (ex. Rifinah©, 2 cp/j)

### 3. Surveillance

- Aucun moyen de surveiller l'efficacité
- Tolérance: clinique + transaminase J0, J15 et J30

## Questions ?

