

Le bruit de fond

Prévalence attendue de l'infection tuberculeuse latente (ITL) dans une population
[hors contact récent avec un cas infectieux]

Réunion du réseau des CLAT

10 décembre 2015

Delphine Antoine (InVS), Thierry Comolet (DGS)

Bruit de fond ITL : Quel Intérêt?



Référence pour les **enquêtes d'entourage**



Indique la **dynamique** de l'endémie TB



Réservoir de *Mycobacterium tuberculosis*



Perspective d'élimination: sujets vulnérables à de nouvelles TB maladie



Jadis : estimer l'incidence de la tuberculose (Loi de K. Styblo) et la comparer aux cas notifiés : performance des programmes (CDR)

Proportion observée d'ITL vs. proportion attendue d'ITL attendue

Recommandation « enquête autour d'un cas de tuberculose » HCSP 2013

Situations **justifiant l'arrêt des dépistages** (page 21) :

- Proportion d'ITL identifiée dans premier cercle non supérieure à celle attendue (notion de bruit de fond)

Norme de performance (page 24, repris d'après recommandations de 2006) :

- Proportion d'ITL identifiées parmi les sujets contact adultes (Premier cercle)
: 10% à 30% en moyenne [extrêmes 5-50%]



Cette notion de prendre en compte la prévalence de l'infection en population générale se retrouve dans les recommandations nationales dont par exemple celles des CDC <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5415a1.htm> ou le consensus européen publié dans *Eur Respir J* 2010; 36: 925–949

D'où vient le bruit de fond?

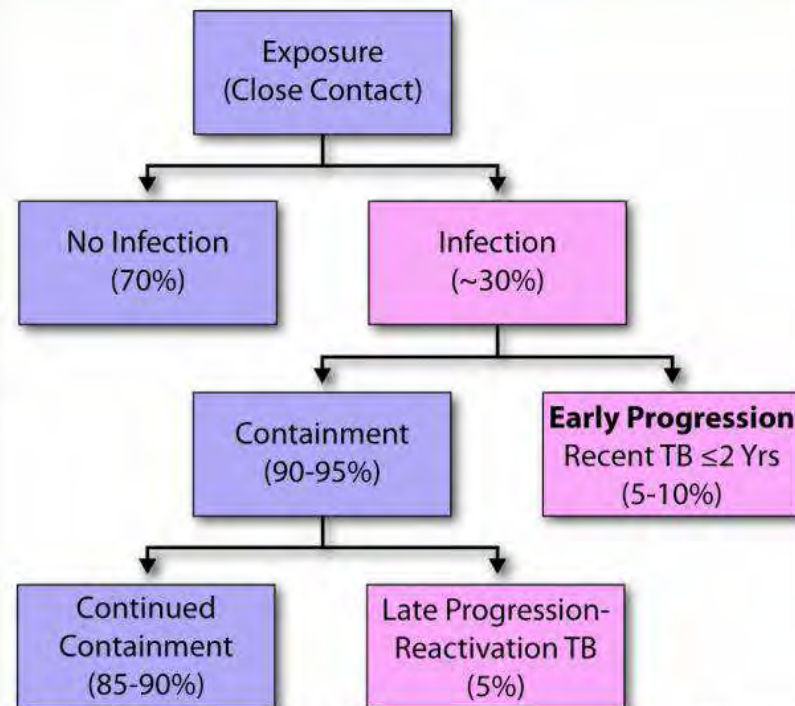
De l'intensité de la transmission, donc surtout des malades TB non traités BK+ > Cultures+ (aérosol) contacts connus ou fortuits

- Il faut revoir la notion classique 10 infections/an/cas
- Quand les programmes LAT sont bons, le bruit diminue
- Il existe des sujets super-disseminateurs (pour les cobayes) : hommes jeunes, cavernes, etc.
- Les souches ne sont pas égales entre elles, ni les vaches, ni les pays, ni les époques, ni les délais au diagnostic
- L'urbanisation progresse (le nb de contact aussi)
- Le vieillissement aussi (tolérance, durée TB)
- Les MDR aussi, globalement
- Les crises politiques ont un impact durable sur la transmission

$R_0 = P \times c \times D$ p est la probabilité de transmission de l'infection au cours d'un contact (caractérise l'efficacité d'un contact en termes de transmission) c (en personnes par jour) est le nombre moyen de contacts qu'un individu a par unité de temps D (en jours) est la durée moyenne de la phase infectieuse.

L'ITL classiquement c'est simple...

Risk of Infection and Disease among Exposed Individuals

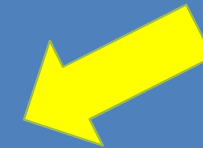


L'Infection TB est plutôt un continuum dynamique

Spectre de conséquences de l'infection TB

- Immun inné
- **Guérison et clearance bactériologique**
- **Dormance (réplication nulle), confinement,**
- **Quiescence stable (réplication faible réversible),**
- **Pré-reviviscence (déséquilibre pro/anti inflammation))**
- Maladie sub-clinique
- Maladie patente
- Maladie sévère (extra pulmonaire)
- TB miliaire

ITL



*Pas de consensus sur la **présence de BK** avec un réel potentiel de réactivation*

Des outils de mesures imparfaits pour mesurer un objet mal défini

IDR

technique délicate, mesure, effet boost, atténuation, état immunitaire, influence BCG et NTM, variabilité, fixation du seuil ++, nourrissons, TB récente, vacc rougeole récent

IGRA

limites d'âge/5 ans, variabilité/stabilité, transcient conversion, TB récente, anergie, couts, résultats indéterminés, lecture dans les 8-30h, erreurs manip, sensibilité?

**Autres ? background sérologique, bio-marqueurs
MAIS PAS DE GOLD STANDARD**

EXEMPLES RECENTS DE DISPERSION DES RESULTATS D'IDR

Somalie

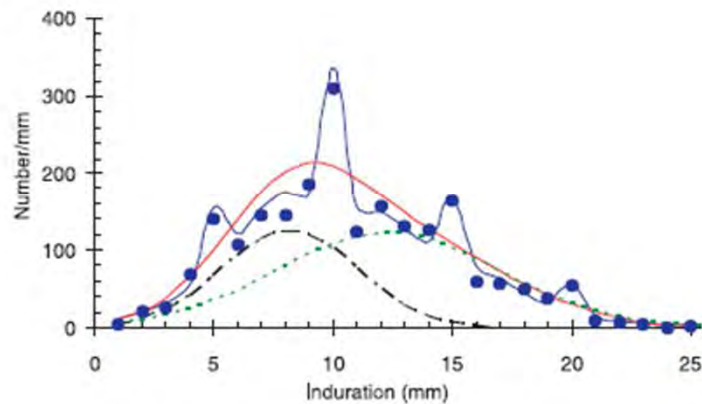
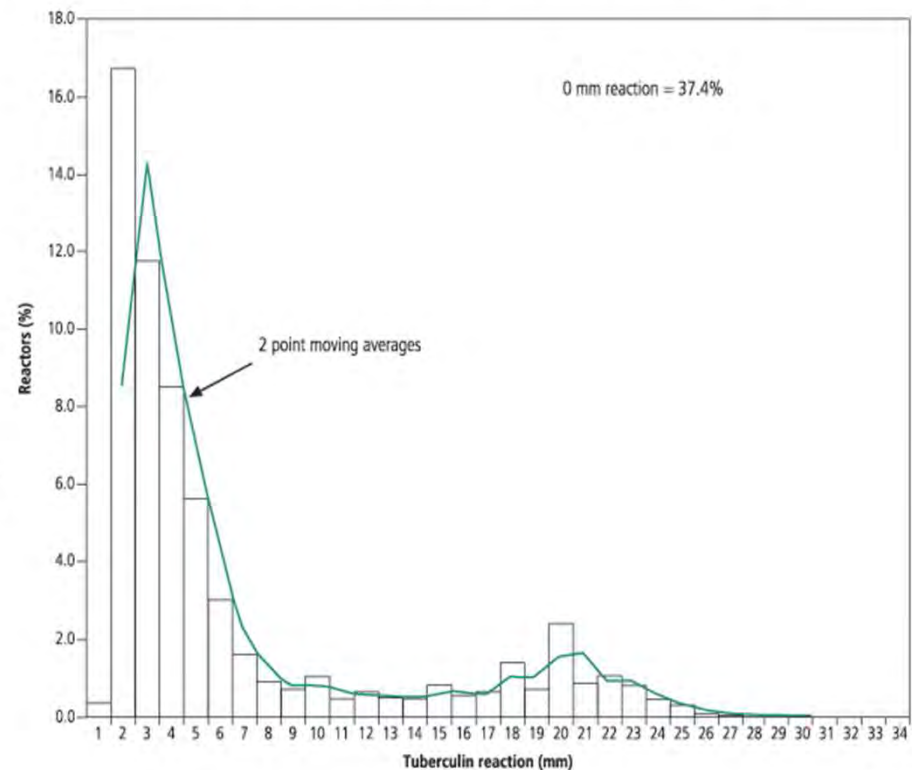


Figure 2 Distribution of indurations by size: blue dots, data points; black and green lines, Normal distributions; red line, sum of the 2 Normal distributions; blue line fitted curve allowir for digit preference. The parameters of the 2 Normal distributions are: $m_1 = 7.92$; $s_1 = 2.34$; $N_1 = 1357$; $m_2 = 12.18$; $s_2 = 4.01$; $N_2 = 1458$.

=> Difficultés pour fixer un seuil d'ITL

Inde du Nord

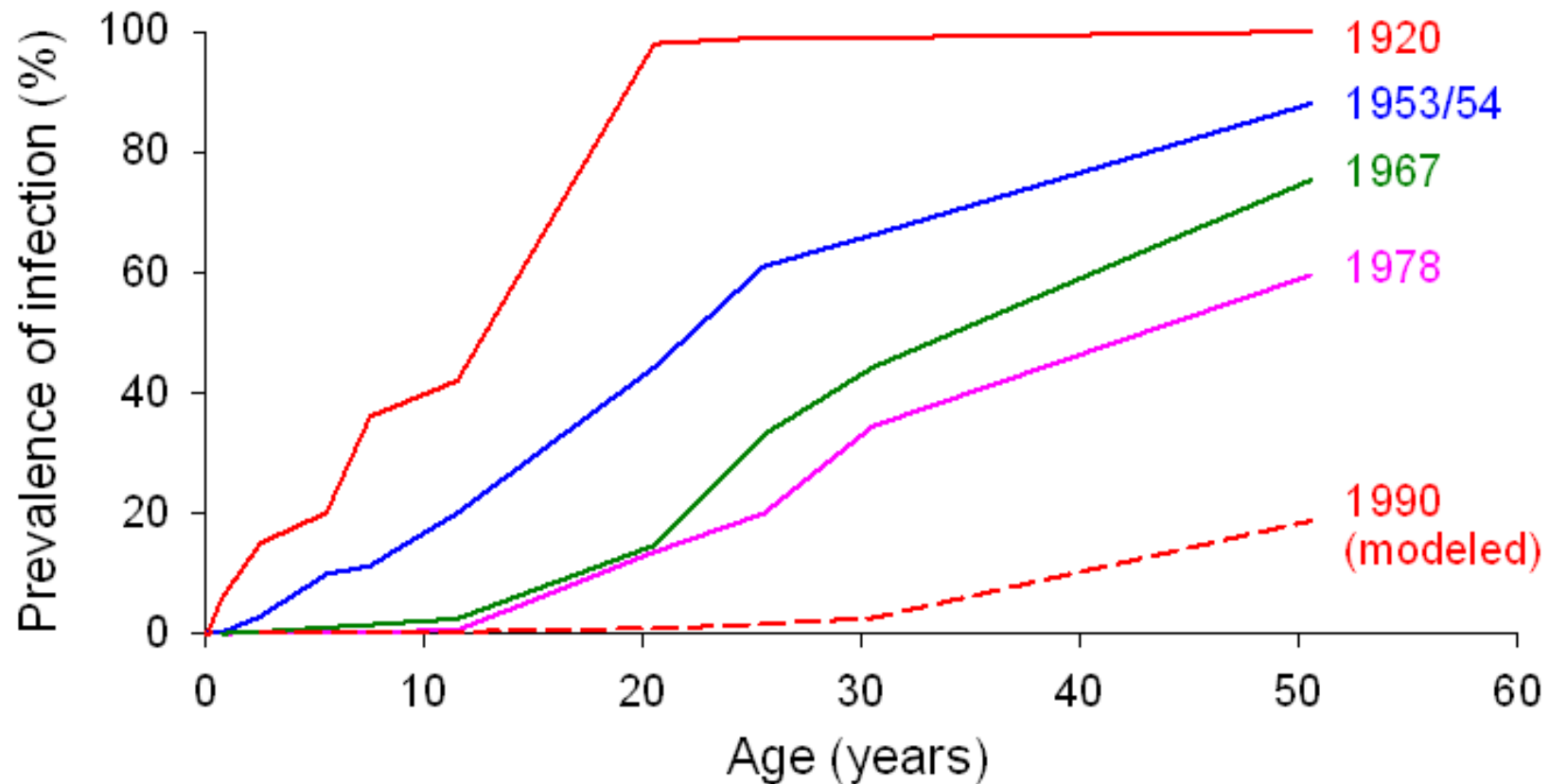
Fig. 2. Frequency distribution of tuberculin reaction size among 25 816 children without a scar from bacille Calmette-Guèrin vaccination



Tout est là...

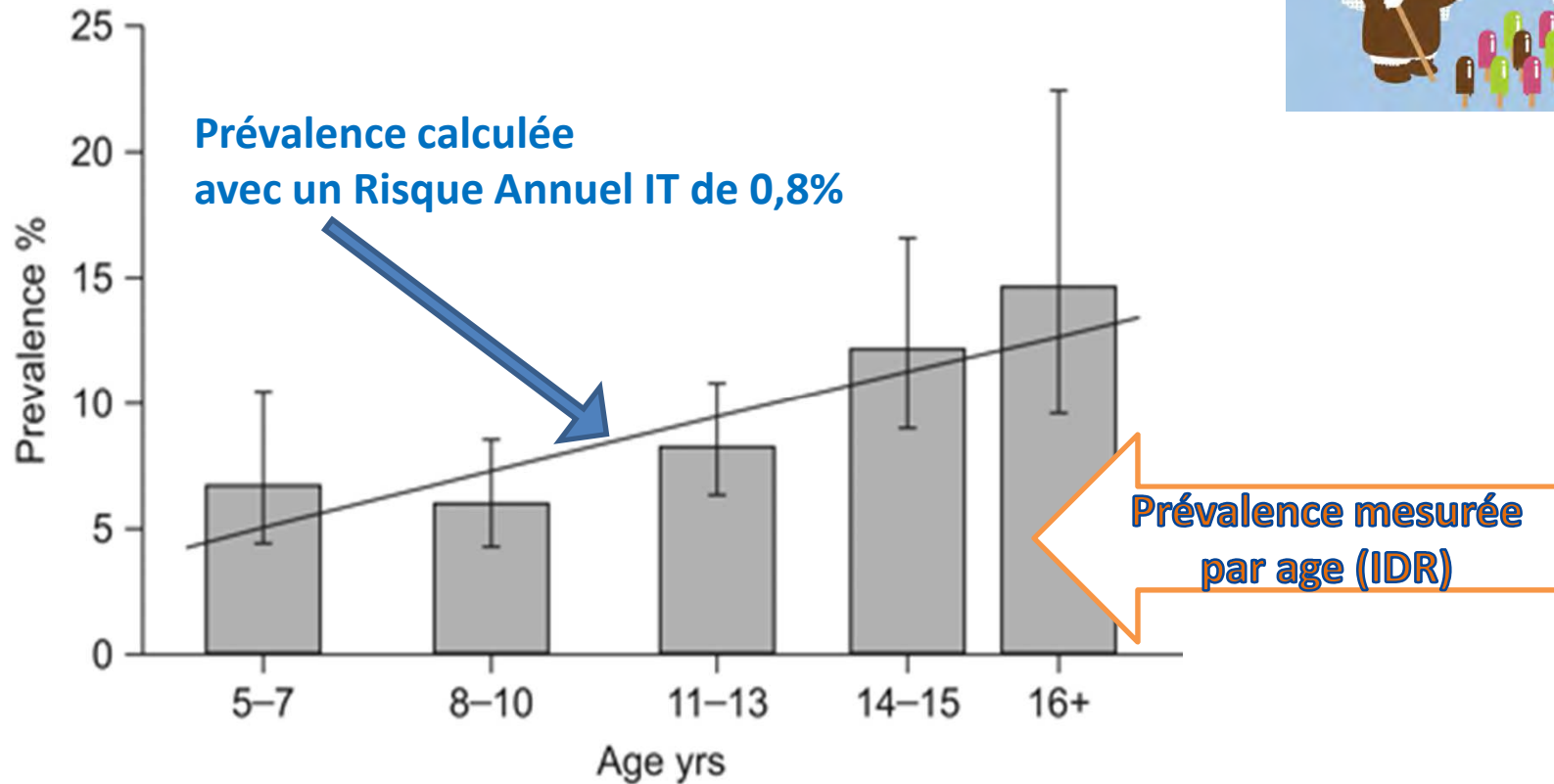
Source : http://www.tbrieder.org/epidemiology/slide_000_epi.html

Age-Specific Prevalence of Tuberculous Infection,
Cross-Sectional Surveys, Rural Zurich, Switzerland



**Phénomène cumulatif: privilégier la prévalence spécifique par âge
ou l'incidence spécifique par âge # RAIT/ARTI**

Une histoire d'inuit



Observed and estimated *Mycobacterium tuberculosis* infection prevalence among 1,746 Greenlandic school children by age groups: Bars depict the observed *M. tuberculosis* infection prevalence by age group with confidence limits. The line marks the estimated *M. tuberculosis* infection prevalence calculated on the basis of a 0.80% annual risk of *M. tuberculosis* infection

Risque Annuel d'Infection Tuberculeuse

- Probabilité annuelle d'être (primo) infecté par TB : donc l'incidence de l'infection TB
- Pourcentage de la population nouvellement infectée par Mt au cours d'une année parmi les personnes non encore infectées
- Indique la force d'attaque de la tuberculose dans une communauté

Le RAIT Depuis le DOTS (Somalie)

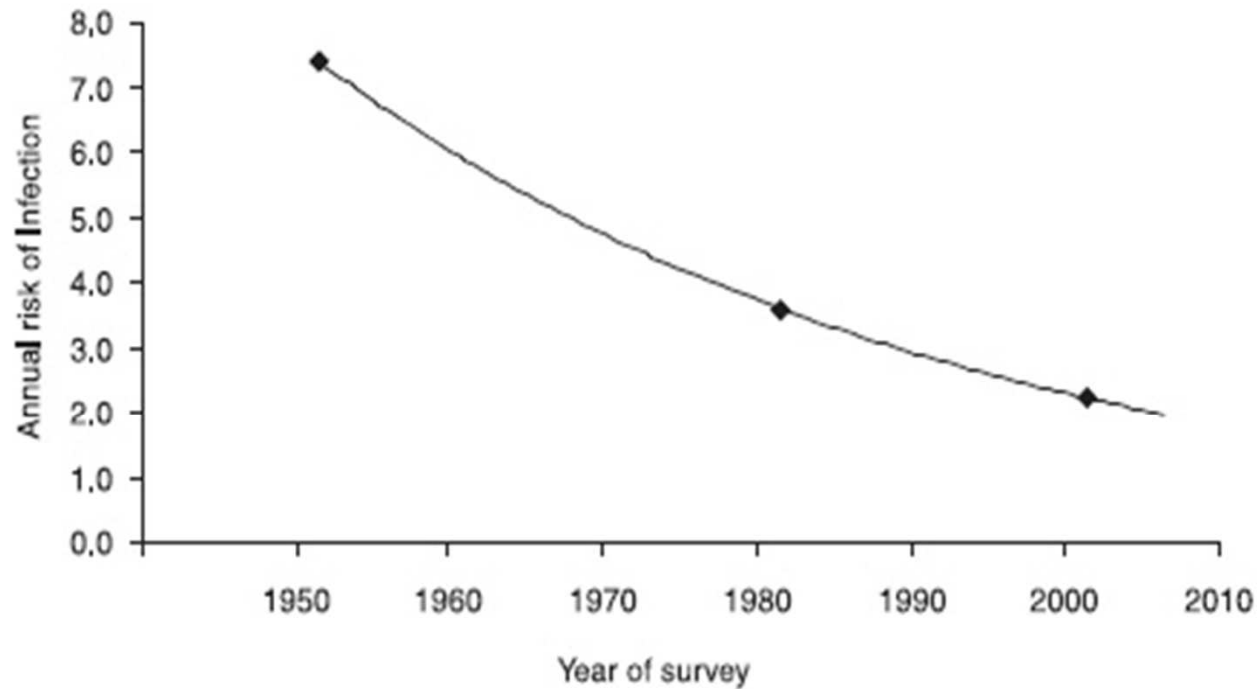
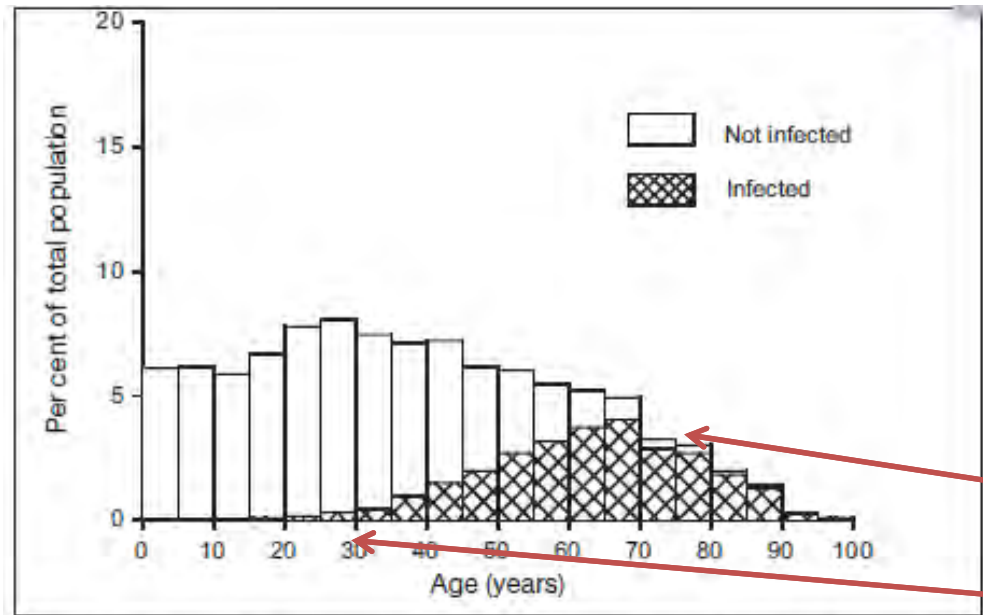


Figure 4 Annual risk of infection as estimated by the 3 surveys (1956, 1986, 2006). The rate of decline is 2.6% per year

Prendre en compte la dynamique de l'infection selon les pays (prévalence par âge)

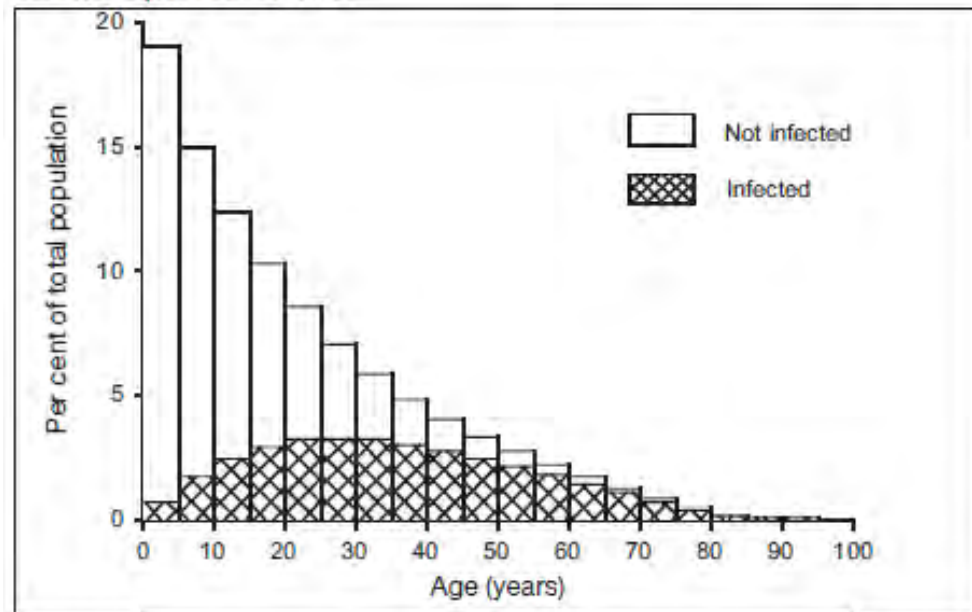


En Europe de l'Ouest

Cohorte de seniors infectés

Socialisation tardive

Figure 43. Estimated age-specific prevalence of tuberculous infection in Western Europe in 1990. Data courtesy: ten Dam HG, 1990.



En Afrique Sub-Saharienne

Figure 44. Estimated age-specific prevalence of tuberculous infection in sub-Saharan Africa in 1990. Data courtesy: ten Dam HG, 1990.

RAIT: données d'observation*

population	Risque Annuel d'Infection Tuberculeuse
Monde	0,5% <u>moyenne</u> (estimation OMS)
Inde	1,5-1,1 %
Sri Lanka	0,4-0,1 %
Algérie 1969	3% (incidence 100. 10 ⁻⁵)
Algérie 2000	0,4% (incidence 22. 10 ⁻⁵)
Zambie 2009	0,8-2,8%
Pays Bas	0,02%
Belgique	0,03 %
Migrants précaires (Italie)	1,7%
France	Devrait être < 0,1 pour arrêter la vaccination par BCG
France : Bouches-du-Rhône (2006)	0,14% en CM1
De 1999-2000 à 2002-2003 le RAIT a augmenté de 0,07 % à 0,21 %	
France Soignants (2011 Baussano)	2,9% (IC 1,8%- 8,2%) incidence 67. 10 ⁻⁵
France Soignants (1940)	30%

* RAIT Établis par enquête IDR récente chez les enfants et non par calcul inverse à partir des DO (car le taux de conversion= pb) Grandes variations techniques/seuil

Consensus OMS il y a 20 ans (moyennes)

GLOBAL BURDEN OF TUBERCULOSIS

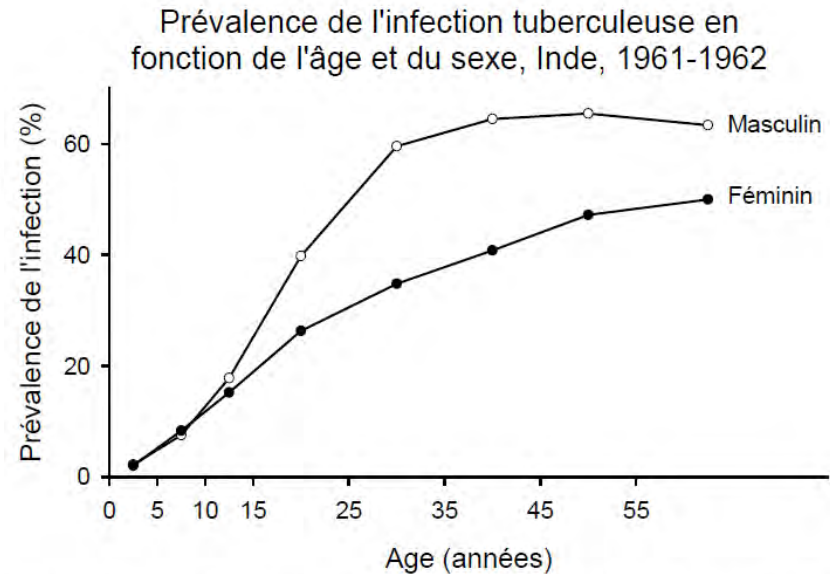
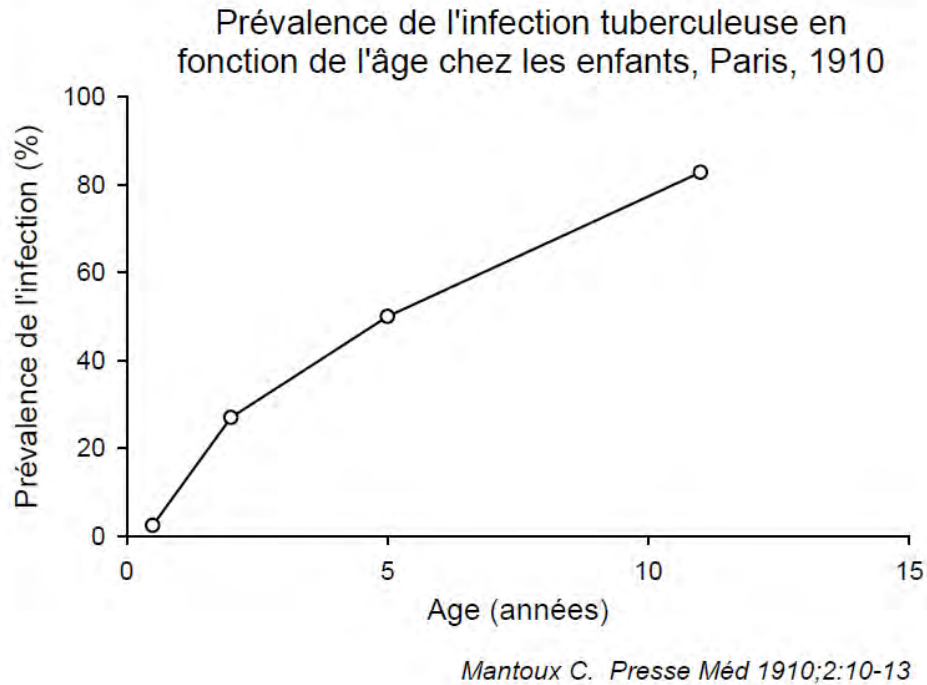
Table 3. Estimates of TB Burden in the 22 Highest-Incidence Countries*

Rank	Country	WHO Region	Population, Thousands	Rates†				
				Incidence	SS+ Incidence	Prevalence	SS+ Prevalence	Infection Prevalence, %
1	India	SEAR	900 178	187	84	506	227	44
2	China	WPR	1 243 726	113	51	218	91	38
3	Indonesia	SEAR	204 323	265	128	786	350	49
4	Bangladesh	SEAR	122 012	248	111	508	221	46
5	Pakistan	EMR	143 631	181	81	405	190	40
6	Nigeria	AFR	118 369	218	63	383	196	36
7	Philippines	WPR	70 724	314	141	693	310	47
8	South Africa	AFR	43 336	382	168	604	263	39
9	Russian Federation	EUR	147 700	106	48	163	73	18
10	Ethiopia	AFR	80 148	260	109	367	181	36
11	Vietnam	WPR	76 549	189	85	288	102	44
12	Democratic Republic of Congo	AFR	49 043	269	114	397	175	38
13	Brazil	AMR	163 122	75	33	116	51	25
14	Tanzania	AFR	21 537	308	127	396	173	33
15	Kenya	AFR	28 414	297	122	371	151	36
16	Thailand	SEAR	68 158	142	63	305	136	43
17	Myanmar	SEAR	46 766	171	77	348	146	41
18	Afghanistan	EMR	22 132	333	153	753	342	34
19	Uganda	AFR	20 791	320	128	451	195	34
20	Peru	AMR	24 367	266	118	288	128	44
21	Zimbabwe	AFR	11 687	638	207	626	264	36
22	Cambodia	WPR	10 616	638	241	963	426	64
	Total		2 657 621	174	77	376	164	38

Europe 15%
Monde 32%

Dye et al
JAMA Aug
1999
vol 282 N°7

C'était mieux avant?



National Tuberculosis Institute Bangalore. *Bull World Health Organ* 1974;51:473-88

Deux situations similaires de haute incidence, transmission forte: Paris 1910, Inde 1962

Les limites de la règle de Styblo 1985 (relation entre RAIT, prévalence et incidence de la tuberculose à microscopie positive)*

- Règle de Styblo : RAI de 1% correspond à une incidence TB BK de $50 \cdot 10^{-5}$
Avec une hypothèse/présumé de 10 ITL par an / 1 cas prévalent de TB BBAR +
- Oui mais :*
 - données nationales récentes : moins de 8 à 12 infections tuberculeuses par cas prévalent de TB à frottis positif (2,6 à 5,8 données Van Leth et al *)
 - Les variations notables du ratio d'un pays à l'autre restent inexplicables
 - La baisse du ratio par rapport à la valeur fournie par la règle de Styblo est probablement liée aux progrès dans le traitement rapide des malades tuberculeux (DOTS)
 - La relation supposée fixe entre le RAIT et l'incidence de la TB à microscopie + ne peut donc plus être utilisée telle quelle
- Et puis le calcul du RAIT est devenu plus aléatoire (VIH)

L'OMS ne publie plus d'estimations de la prévalence des ITL et travaille sur la révision des méthodes d'estimation.

* Source: van Leth F, van der Werf MJ, Borgdorff MW. Prevalence of tuberculous infection and incidence of tuberculosis: a re-assessment of the Styblo rule. *Bull World Health Organ.* 2008 Jan;86(1):20-6.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647347/pdf/06-037804.pdf>

Acte II



Quelles sources sur la prévalence de l'ITL
en France ?

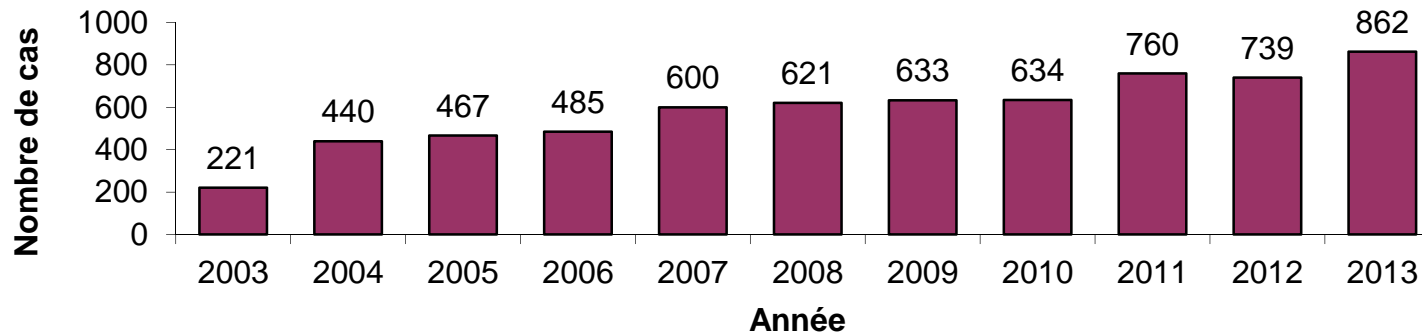
Les déclarations obligatoires des infections tuberculeuses latentes en France?

En France dispositif mis en place en 2003, lié à :

- outil pour initier les investigations à la recherche du contamineur et autres cas secondaires
- recommandation de traiter les ITL des enfants
- limiter les biais de surveillance sur les cas de TB maladie de l'enfant

Pour l'instant définition de cas basée sur le résultat de l'IDR

Nombre de cas d'ITL déclarés (enfants < 15 ans), France, 2003-2013

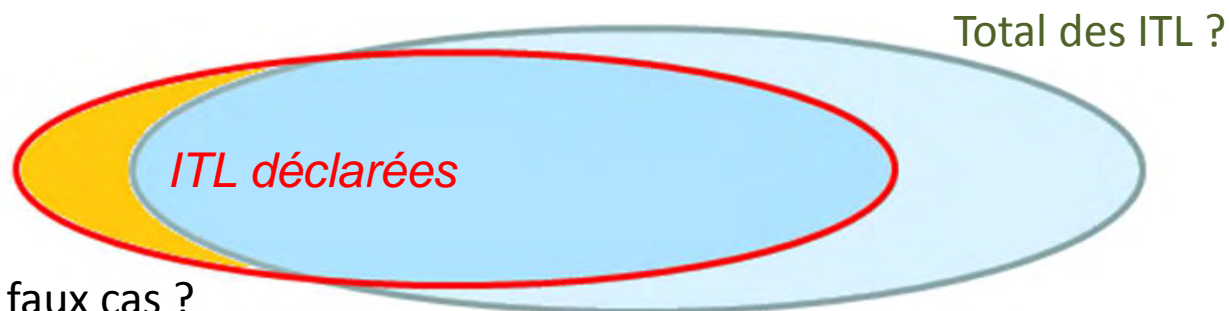


Source : InVS, DO TB

Les données de DO sur les infections latentes

862 cas déclarés d'ITL en 2013

Rapport ITL/10 cas TB pulmonaire varie par région de 0 à 3 ?



Possibles faux cas ?

- confusion entre ITL et maladie
- confusion entre ITL et sujet contact < 2 ans traité (moins de 2 ans)

Sous déclaration ?

- Cas déclarés : uniquement traités ? uniquement identifiés dans le cadre d'une enquête ?

DO ITL : ne permet pas de mesurer directement la fréquence des ITL chez les enfants de moins de 15 ans

Prévalence d'infections tuberculeuses : quelques exemple de sources

Lieu	Date	Caractéristique population	Méthode	Prévalence infection	Sources
Paris	1910	5 ans population générale	IDR	50%	Mantoux, press med, N°2, 10-3, 1910
Paris	1910	10 ans population générale	IDR	80%	
Paris	2001	Scolaire CM2	IDR	2,4%	Lévy-Bruhl, Rev Epid Sante Pub, N°4 (août 2008)
Paris	2010	Scolaire CM2	IDR	1,9%	Données non publiées, citées dans Fournier, Rev Mal Resp 29, 2012
Bouches du Rhône	1999-2003	Scolaire CM1	IDR	1,4%	Rey, Rev Mal Respir (2006)
Meaux	2008	Soignants (n=137)	QFT	Urgence : 12% Pneumo : 20% Chir ortho : 3 %	Faiti, Presse Med vol 40 N°12 déc. 2011

Etude ITL Paris (Fournier, Antoun, Larnaudie *)

- Données utilisées : % d'ITL d'après enquête de prévalence des ITL en milieu scolaire (CM2) 2001 et 2010 : 2,4% vs. 1,9%
- Utilisation du modèle de Styblo pour estimer le risque d'infection et les prévalence d'infections jusqu'à 40

Résultats :

Risque annuel d'infections estimé à 0,164 en 2001 et 0,121 en 2010.

Extrapolation des prévalence d'ITL jusqu'à 40 ans

Estimation du taux d'ITL basal en fonction de l'âge (ans)	% ITL	
10	1–1,5	Moyenne = 4–6
20	2,5–3	
30	4,5–6	
40	8–12	

**L'infection tuberculeuse latente (ITL) récente chez les sujets contact*

A. Fournier, F. Antoun, S. Larnaudie Revue des Maladies Respiratoires (2012) 29*

Quelles exemples de sources sur la
prévalence de l'ITL ailleurs ?

L'infection tuberculeuse aux USA, 2011-2012 *

- Dans le cadre de l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (enquête représentative de la population générale)
- Population enquêtée : âgée de 6 ans ou plus (n=7821)
- Outils diagnostic : IDR (≥ 10 mm) et test IGRA (QFT gold)

Caractéristiques	IDR + , % (IC 95%)	QFT + , % (IC 95%)
Total	4,7 (3,4-6,3)	5,0 (4,2-5,8)
Homme	4,4 (3,2-5,9)	4,2 (3,3-5,3)
Femmes	5,0 (3,6-6,9)	5,8 (5,0-6,7)
6-14 ans	1,0 (0,6-1,8)	0,9 (0,4-1,8)
15-24 ans	2,9 (1,8-4,7)	3,0 (3,5-5,5)
25-44 ans	5,7 (3,8-8,7)	4,4 (3,5-5,5)
45-64 ans	6,3 (4,5-8,7)	6,8 (5,1-8,9)
65 et +	4,3 (3,0-6,2)	8,3 (6,5-10,5)
Nés aux USA	1,5 (0,9-2,6)	2,8 (2,0-3,8)
Nés à l'étranger	20,5 (16,1-25,8)	15,9 (13,5-18,7)
= ou au dessus du seuil de pauvreté	3,9 (2,7-5,6)	
En dessous du seuil de pauvreté	7,0 (5,6-8,7)	

Note : Taux d'incidence de TB maladie USA en 2012 : 3,2/10⁵

Source: Miramontes et al. PlosOne nov 4, 2015

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140881>

Intervalle attendu de prévalence d'un résultat au TCT ≥ 10 mm dans diverses populations canadiennes*

Population	Intervalle attendu de prévalence d'un résultat au TCT ≥ 10 mm (%)		
	Statut à l'égard du BCG non précisé	Vacciné par le BCG	Non vacciné par le par BCG
Enfants non autochtones nés au Canada [†]	s.o.	s.o.	1-3
Adultes non autochtones nés au Canada	13	65	7
Enfants autochtones nés au Canada	5-29	6-25	0-5
Adultes autochtones nés au Canada	14-30	29-50	17-21
Enfants nés à l'étranger	15-23	s.o.	s.o.
Adultes nés à l'étranger	53-61	73	25
Travailleurs de la santé	11-46	27-77	5-18
Résidents des établissements de soins de longue durée (de 60 ans et plus)	6-25	71	18
Résidents des refuges pour sans-abri	45	s.o.	s.o.
Détenus dans les établissements correctionnels	12-72	90	63
Personnel des établissements correctionnels	5-33	s.o.	s.o.
Utilisateurs de drogues par injection (TCT ≥ 5 mm)	31	s.o.	s.o.
Utilisateurs de drogues par injection (TCT ≥ 10 mm)	66	s.o.	s.o.
Personnes souffrant d'une condition médicale préexistante (TCT ≥ 5 mm)	14-24	s.o.	s.o.
Personnes souffrant d'une condition médicale préexistante (TCT ≥ 10 mm)	18-26	s.o.	s.o.
Collectivité en entier	6-36	s.o.	s.o.

s.o. = sans objet

Note : Taux d'incidence de Tb maladies = 4,7/10⁵ en 2013

Sources : Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7^{ème} édition, 2014

http://www.lignesdirectricesrespiratoires.ca/sites/all/files/NCLA_FR_7_edition.pdf

Quelques autres exemples de sources sur la prévalence des ITL

Pays	Type de population	Année	Méthodes, sources	Prévalence ITL
USA	Personnel de l'armée en service actif (n=318 878)	2013	IDR + si \geq 10 mm MSMR vol 21, N°12 déc. 2014	1,5%
USA, San Diego	Refugiés récemment arrivés et enregistrés \geq 13 ans (n= 4280)	2010-2012	QFT Bennet, Am J Pub Health 2014, April; 104 (4)	Lieu de naissance : Moyen orient : 18,3% Asie : 19% Afrique sub saharienne : 43,1% Autres : 14,3%)
USA, Ville de Denver	SDF (n=3897)	1998	IDR + si \geq 10 mm Kong et al EID vol 8, N°11, 2002	12%
Australie, Melbourne	SDF (n=100)	1995-1996	Enquête (IDR + si \geq 15 mm)	11,6% (à la rue) 14,8% (hébergement temporaire) 27,1% (hébergement de longue durée)

Quelques bruits récents

Population	Prévalence des ITL
San Diego (ados 14 ans d'âge moyen)	Latinos : 22%
“ “	Non latinos: 5,6%
“ “	Foreign-born latino-américains : 20%
“ “	US born latino-américains : 1%
Réfugiés (USA Minnesota)	d'Afrique : 54%
“ “	d'Asie : 40%
“ “	d'Europe Est : 40%
Réfugiés (Espagne)	d'Afrique : 46,5%
(Italie) migrants en situation de précarité (32 ans)	34,6%
(Malte) migrants Somaliens (26 ans)	45%
Migrants entrant en prison (Espagne)	49%
USA, moyenne nationale (CDC)	4% (11 Millions de personnes)
Abu Dhabi (enfants 8 ans, 80%émiratis)	0,45% (IGRA)

Estimer le bruit de fond sur mesure

en fonction des facteurs d'exposition à la TB:

- De la cohorte de naissance
- De l'âge ++
- Des séjours antérieurs dans un pays à haute prévalence de TB
- Des contacts proches avec des migrants récents provenant de pays de haute prévalence de TB
- Du degré de précarité/pauvreté
- Des contacts avec des malades TB ou des personnes en situation de précarité

Estimer le bruit de fond sur mesure

- Grande hétérogénéité dans les données disponibles
- Dans les pays à faible incidence de tuberculose comme la France : L'épidémiologie de la tuberculose est très hétérogène (populations à très faible incidence vs. populations avec forte incidence)
- Risque d'infection liés à la prévalence de la maladie dans la population concernée
- Données qui évoluent dans le temps
- Importance d'avoir des éléments sur la population concernée
- En France, peu de données : on a besoin de l'expertise des CLAT

Quelques propositions à débattre pour estimer ce bruit de fond lors d'une enquête d'entourage

1) Pour les personnes nées et ayant résidé en France :

- La prévalence ITL augmente régulièrement avec l'âge, d'environ 0,02 par an, soit 1% tous les cinq ans
- Repères : à 5 ans: 1%, 10 ans : 2%, 15 ans : 3%, 20 ans: 5%, 30 ans : 8%, 40 ans: 10%
- Pour les personnes de plus de cinquante ans on peut attendre une petite majoration supplémentaire

2) Pour les personnes nées ou en contact avec un pays de haute incidence

On peut doubler, voire tripler ces prévalences attendues

3) Pour les personnes qui ont des liens avec un pays ou des communautés HI:

s'attendre à des résultats intermédiaires

4) Pour les personnels de santé ces valeurs ne s'appliquent pas (surveillance)

MAIS un groupe n'est plus dans le « bruit de fond » si :

- Vous y dépistez une TB maladie
- Vous y trouvez des petits enfants positifs
- Vous y dépistez un « virage »

Et pour finir, un peu de Delphi



Merci et au revoir

