

La tuberculose à l'épreuve des preuves

P. Fraise (remerciement à N. Véziris)

GREPI – Réseau des CLATs

Chantilly, le 2 décembre 2016

Liens et conflits d'intérêt

Aucun !

Une tentative d'objectivation

- Fraisse P, Véziris N. *La pneumologie fondée sur les preuves. Tuberculose pulmonaire et infection tuberculeuse latente*. Margaux-Orange, Paris; 2017
- En cours de parution

Les niveaux de preuve

- **Niveaux de preuve**
 - 3 niveaux de cotation selon GRADE :
 - **niveau 1: Essai randomisé : haut niveau**
 - **niveau 2: Étude observationnelle : bas niveau**
 - **niveau 3: Autre source de données (dont avis d'expert) : très bas niveau**
- **Monter ou descendre le curseur selon que l'on constate (objectivement):**
 - des éléments positifs :
 - – Association forte ($RR > 2$) dans au moins 2 études [+1] ou très forte ($RR > 5$) [+1]
 - – Tous les facteurs de confusion plausibles sont pris en compte [+1]
 - des éléments négatifs :
 - – Limitation sérieuse [-1] ou très sérieuse [-2] de la qualité des données – contradictions [-1]
 - – Incertitude [-1] ou grande incertitude [-2] concernant le caractère direct des preuves

La tuberculose

- Est une maladie infectieuse due à une mycobactérie du groupe *tuberculosis* (*M. tuberculosis, africanum, bovis*) (niveau 1)
- D'autres infections d'importance clinique sont causées par des mycobactéries dites atypiques ou non tuberculeuses. La lèpre est une maladie infectieuse due à *M. leprae* (niveau 1)

L'épidémiologie de la tuberculose

- Les données sont issues des déclarations obligatoires ou d'études ponctuelles, leur fiabilité est limitée **(niveau 2)**
- Dans le monde, l'incidence est évaluée d'après le programme DOTS de l'OMS, les registres nationaux de déclarations et des études ponctuelles, leur fiabilité est limitée **(niveau 2 à 3)**
- Certaines populations sont affectées d'une incidence plus élevée (les sujets contact, selon les pays ou le lieu de naissance, l'âge, la profession, l'absence de domicile, la détention, les immunosuppressions ou immunodépressions, certaines pathologies, les fumeurs) **(niveau 1 à 2)**

Le diagnostic de la tuberculose

- Le délai de mise sous traitement est de 3 mois environ depuis le début des symptômes dans les pays industrialisés, imputable pour moitié au patient et pour moitié au système de soins **(niveau 2)**
- Le délai thérapeutique a été trouvé corrélé à la proportion de sujets contact ayant un immunodiagnostic (IDR ou TDIG) positif **(niveau 2)**
- Le dépistage chez les sujets migrants détecte une prévalence de tuberculose plus élevée que dans la population autochtone des pays industrialisés **(niveau 1)**

Le diagnostic de la tuberculose

- **Chez l'adulte, environ 75% des tuberculoses communes sont pulmonaires. Les symptômes sont respiratoires (toux chronique, expectoration, hémoptysies, et douleur thoracique notamment en cas d'atteinte pleurale ou dyspnée) et généraux (anorexie, amaigrissement, sueurs nocturnes, frissons, fièvre)**
(niveau 1)

Le diagnostic de la tuberculose

- **Chez les patients atteints par le VIH,**
 - les symptômes respiratoires et généraux sont les mêmes.
 - En cas d'immunodépression les tuberculoses extra-respiratoires, miliaires ou disséminées, les pleurésies sont plus fréquentes et on détecte moins d'excavations, l'EM est plus souvent négatif, la radiographie peut être normale malgré la détection de bacilles dans les prélèvements respiratoires.
 - Un syndrome de restauration immunitaire, comprenant l'aggravation des lésions initiales ou le dévoilement de lésions inapparentes au début, peut suivre la mise en place du traitement antirétroviral si elle est précoce **(niveau 1 à 2)**

L'imagerie de la tuberculose

- La primo-infection patente (de l'enfant ou de l'adulte) est une tuberculose **(niveau 1)**
- Chez l'enfant, la primo-infection patente prend plus souvent l'aspect d'adénopathies intrathoraciques **(niveau 1)**
- La tuberculose pulmonaire de l'adulte comporte des lésions identiques, qu'elle se développe juste après l'infection ou plus tard, atteint surtout les segments apico-postérieurs des lobes supérieurs et les segments apicaux des lobes inférieurs **(niveau 1)**

Le diagnostic de non tuberculose

L'absence de symptôme général ou respiratoire associée à une radiographie thoracique normale est créditée d'un VPN proche de 100% (niveau 2)

Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL)

- Il n'y a pas de test étalon direct pour le diagnostic de l'ITL. Il est fondé sur les immunodiagnostic **(niveau 1)**
- Aucun des tests actuellement disponibles ne permet de déterminer si des bacilles vivants sont encore présents chez une personne en bonne santé suspectée de présenter une infection latente par *M. tuberculosis* **(niveau 1)**
- Les immunodiagnostic ont été évalués en termes de sensibilité (dans la tuberculose, chez des sujets contact), de spécificité (chez des sujets non contact, après BCG), de valeur prédictive positive et négative, de valeur pronostique positive et négative sur la survenue ultérieure d'une tuberculose. La qualité méthodologique des recommandations dans ce domaine est globalement modeste **(niveau 2)**
- Les performances diagnostiques de ces tests (Sens, Sp, VPP, VPN) sont déterminées de façon indirecte et donc connues de façon peu précise **(niveau 3)**

La reproductibilité des immunodiagnostic

- **IDR à la tuberculine. La variation inter-opérateurs pour la lecture est évaluée à moins de 3 mm (niveau 2). Les positivations non liées à un contact sont appelées effet « booster » et sont la révélation d'une sensibilité pré-existante à une mycobactérie; chez des sujets non exposés, il peut atteindre 3-6% mais davantage (25%) selon la répétition du test (niveau 2). Les études longitudinales de sujets ayant positivité leur IDR ont systématiquement constaté une incidence accrue de tuberculose. Les négativations sont globalement évaluées à < 5% des sujets en pays de forte incidence (niveau 3)**
- **Pour les TDIG. La reproductibilité longitudinale chez le même sujet est variable selon la population et le taux d'interféron considéré : positivations entre 3 et 7% ; et négativations variant entre moins d'un % à plus de 60% selon la population (niveau 2)**

Le pronostic d'un immunodiagnostic positif

- À la suite d'un immunodiagnostic positif (IDR ou TDIG), sa valeur pronostique de survenue ultérieure d'une tuberculose est inférieure à 15% quelle que soit la population adulte hors immunodépression considérée (**HAS 2015, niveau 1**)
- Si l'on se fonde sur l'IDR à la tuberculine pour porter le diagnostic d'ITL chez un sujet contact, 9 études longitudinales ont constaté la survenue de 1,2 à 15 % de tuberculoses chez les 13 645 positifs (**niveau 2**). Une méta-analyse a calculé 1,5% (IC95% 1,2-1,7) de progression vers la tuberculose en population tout-venant et 2,4% en population à risque (**niveau 2**)
- Avec les TDIG, une méta-analyse a trouvé 2,7% (IC95% 2,3-3,2) de progression vers la tuberculose en population tout-venant et 6,8% en population à risque (**niveau 2**). En utilisant les TDIG, 6 études longitudinales ont constaté la survenue de tuberculoses chez 0 à 13 % des 898 positifs.
- Il y a davantage de tuberculoses ultérieures lorsque les tests sont positifs que lorsqu'ils sont négatifs (**niveau 1**)

Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (TDIG)

- Les TDIG ont une zone de variations intra-individuelles autour de leur seuil de positivité, justifiant la remise de leur résultat quantitatif **(niveau 1)**
- Les variations intra-individuelles sous formes de positivations et de négativations sont mal expliquées
- Chez les enfants de moins de 5 ans, les données sont limitées **(niveau 1)**
- Le service attendu de ces tests est suffisant. L'amélioration du service attendu de ces tests est considérée comme absente **(niveau 2)**

Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente

- Si l'on se fonde sur l'IDR à la tuberculine pour porter le diagnostic d'ITL chez un sujet contact, 9 études longitudinales ont constaté la survenue de 1,2 à 15 % de tuberculoses chez les 13 645 positifs. Une méta-analyse récente trouve un taux de progression de 2,4% chez les sujets contact **(niveau 1 à 2)**
- La valeur pronostique négative de l'IDR chez les sujets contact est proche de 100 % ; elle est influencée par le statut immunitaire **(niveau 1 à 2)**

Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente

- En utilisant les TDIG, 6 études longitudinales ont constaté la survenue de tuberculoses chez 0 à 13 % des 898 positifs.
- Une méta-analyse trouve un taux de progression de 6,8% pour les TDIG dans des populations à risque (**niveau 2***). Lorsque la population testée par TDIG avait une IDR préalable positive, on constata dans 1 étude 12 cas de tuberculose parmi 30 positifs (**niveau 1 à 3**).
- La valeur pronostique négative a été de 100 % dans une étude. Elle est évaluée entre 96,7 % et 99,87 % dans les autres études chez les sujets adultes immunocompétents. Elle est influencée par le statut immunitaire

(* Faible qualité ou effectif des études mentionné par la méta-analyse)

Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente

- Un test immunologique négatif que ce soit une IDR ou un TDIG, ne peut exclure ni une ITL, ni une tuberculose maladie
- Aucun de ces tests ne permet de différencier une infection ancienne d'une infection récente
- Aucun de ces tests lorsqu'il est positif ne peut donner d'indication quant au risque d'évoluer vers une tuberculose maladie chez un individu donné
- Ces tests sont dépendants du statut immunitaire du sujet
- (Tous niveaux 2)

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose pulmonaire

- Le nombre optimal de prélèvements à adresser au laboratoire est de 2 **[niveau 1]**
- Les éléments qui ont un impact sur la sensibilité de l'analyse bactériologique des expectorations sont : la purulence, un volume > 5 ml et la formation des personnels à savoir reconnaître ces éléments **[niveau 1]**
- Les expectorations induites sont recueillies après un aérosol de sérum salé hypertonique. Leur multiplication jusqu'à 4 augmente la rentabilité diagnostique **[niveau 2]**. La sensibilité de l'examen bactériologique à partir des expectorations induites est supérieure à celle des tubages gastriques et s'avère équivalente à celle d'un lavage broncho-alvéolaire **[niveau 2]**.

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose pulmonaire

- L'examen microscopique est peu sensible. Il n'est positif que lorsque la concentration bacillaire est au moins égale à 10^{3-4} /ml de produit soumis à l'examen. La technique de coloration fluorescente est plus performante **[niveau 1]**
- la moitié des cas de tuberculoses pulmonaires et une proportion plus importante encore des cas extra-pulmonaires documentés sont négatifs à l'examen microscopique et ne sont donc diagnostiqués que par la culture.
- Sur milieu solide de Lowenstein-Jensen, les colonies sont détectées en 2 semaines si le prélèvement est positif à l'examen microscopique et en 4 à 6 semaines si le prélèvement est négatif à l'examen microscopique. Avec les milieux de culture liquides la détection de la multiplication bactérienne se fait 10 jours plus tôt en moyenne.

Le diagnostic bactériologique : l'amplification génique

- La sensibilité par rapport à la culture est de 95 à 100 % lorsque les tests sont appliqués aux prélèvements à examen microscopique positif. Elle tombe à 50-70 % lorsque les tests sont appliqués aux prélèvements à examen microscopique négatif. La spécificité est, en moyenne, de l'ordre de 97 % **[niveau 1]**
- Un dispositif d'analyse rapide associant la PCR (détection des bacilles du groupe *tuberculosis*) et la détection de mutations dans le gène *rpoB* est capable de diminuer le délai diagnostique de la tuberculose et de la résistance, augmentant l'espérance de vie de patients co-infectés par le VIH et immunodéprimés; de réduire les coûts de santé liés à la tuberculose. Il est réalisable sur expectoration ou tubage gastrique. Il est implantable dans des pays à ressources limitées **[niveau 1 à 2]**

Les test de détection d'inferféron gamma dans la tuberculose pulmonaire

- Les méta-analyses sur les performances de ces tests pour le diagnostic de la tuberculose maladie retrouvent une sensibilité d'environ 80 % et une spécificité de 50 à 80 % **[niveau 1]**
- Un test positif n'indique pas nécessairement la tuberculose maladie (pas de distinction entre infection et maladie) et un test négatif n'exclut pas une tuberculose maladie

La détection des mutations de résistance

- Les performances pour la détection de la résistance à la RIF sont : sensibilité = 98/99 % et spécificité = 99 % (26, 37-50) [niveau 1]. Pour l'INH les performances sont inférieures : sensibilité = 89 % et spécificité = 99 % (37-47, 51) **[niveau 1]**
- La VPP (cohérence entre détection d'une mutation et résistance) est très bonne pour la RIF et pour l'INH ($\approx 100\%$). La VPN (cohérence entre l'absence de mutation détectée et sensibilité) est aussi très bonne pour la RIF ($\geq 95\%$). Pour l'INH, la VPN varie entre 75 % et 90 %, selon que le test est appliqué à un malade venant de zone de forte ou de faible prévalence de la résistance. Le résultat de ces tests doit donc toujours être confirmé par un antibiogramme phénotypique

L'épidémiologie moléculaire

- Les chaînes de transmission sont au mieux identifiées par l'analyse génotypique des souches isolées, permettant de cerner des « grappes » de cas à souches présumées identiques (**niveau 1**)
- Le MIRU-VNTR repose sur des éléments (MIRU) situés dans les régions intergéniques et composés de fragments répétés en tandem dont le nombre et la séquence sont variables (VNTR). Du fait de sa relative simplicité par rapport à la technique de référence qu'est la RFLP (analyse par Restriction Length Fragment Polymorphism), elle tend à remplacer cette dernière bien qu'elle ait un pouvoir discriminant un peu inférieur

La transmission des bacilles tuberculeux

- Les bacilles de la tuberculose sont transmissibles par voie aérienne et digestive **(niveau 1)**
- Les précautions air ont un impact mais incomplet sur la transmission **(niveau 2)**
- Le réglage de la pression dans la chambre, s'il est négatif ou la présence d'un sas, évite certaines fuites d'air vers le couloir à l'ouverture de la porte. Ces systèmes doivent être régulièrement contrôlés car une pression positive fut constatée dans plusieurs hôpitaux **(niveau 2)**
- Les appareils de protection respiratoire sont homologués selon leur capacité de filtrage des particules et le pourcentage de fuite d'air consenti autour du masque **(niveau 1)**
- Sous un traitement bien suivi de bacilles sensibles, la durée de contagion d'un patient n'est pas connue **(niveau 1)**

L'infection tuberculeuse latente autour d'un cas de tuberculose

- Si l'on se fonde sur l'IDR à la tuberculine ou un TDIG pour porter le diagnostic d'ITL, on trouve 18 à 46 % d'infections dans l'entourage de patients atteints de tuberculose pulmonaire **(niveau 1)**
- Cette proportion dépend **(niveau 1 à 2)**
 - de la contagion du patient (mais la transmission de bacilles à partir de patients ayant un EM négatif est attestée par les études d'épidémiologie moléculaire)
 - de la proximité et de la durée du contact ou des symptômes
 - du confinement, le tabagisme actif ou passif chez le sujet contact
 - de certaines manœuvres contaminant lourdement l'environnement
 - de la virulence intrinsèque à certaines souches
- Le fait d'avoir séjourné dans un pays étranger, d'être né à l'étranger, d'être en contact avec un sujet ayant une IDR positive ou une tuberculose, que les parents soient issus d'un pays de forte incidence fut trouvé chez les enfants un risque d'avoir une IDR ≥ 10 mm **(niveau 1)**

L'infection tuberculeuse latente et sa progression vers la tuberculose

- On estime que 10 à 15 % des adultes non immunodéprimés infectés évoluent vers la tuberculose à partir d'une ITL*. On trouve environ 1 % de tuberculoses dans le suivi des sujets contact dans les pays développés (niveau 2)
- Certains sujets ont un risque supérieur de progression (niveau 1)
- La virulence intrinsèque à certaines souches peut expliquer une fréquente progression vers la tuberculose chez les sujets contact infectés (niveau 2)
- En cas de progression différée, celle-ci survient dans environ 80 % des cas dans les deux années qui suivent l'infection ; une progression plus tardive est possible (niveau 1)

* Études anciennes et avec l'IDR à la tuberculine. Cette proportion est actuellement jugée $\leq 3\%$

Le traitement de la tuberculose

- Une monothérapie expose à l'émergence de bacilles résistants. Cet écueil est évité par l'utilisation d'une association d'antibiotiques (polychimiothérapie) **(niveau 1)**
- L'introduction du PZA (associé à INH, rifampicine et éthambutol) a permis de réduire à 6 mois la durée actuelle du traitement (rechutes < 5%) **[niveau 1]**

L'infection tuberculeuse latente et sa progression vers la tuberculose

- L'instauration des antirétroviraux chez les personnes atteintes du VIH a été suivie d'une réduction d'incidence de cette maladie en pays de forte incidence ou de faible incidence (**niveau 1 à 2**)

Le traitement des infections latentes

- L'isoniazide a réduit l'incidence de la tuberculose chez des sujets contacts de 61 % à 69 %, il fallait traiter 44 à 56 sujets pour prévenir un cas (239 sujets s'ils n'étaient pas sélectionnés par une IDR positive). Une méta-analyse portant sur 29 188 sujets contact a conclu qu'on devait traiter entre 36 sujets positivant leur IDR et 179 si l'infection était ancienne pour prévenir 1 cas de tuberculose (**niveau 1**)
- Avant anti-TNF, nous ne disposons pas d'un essai randomisé contre placebo
- L'association rifampicine-isoniazide sur 3 mois a été moins évaluée chez les sujets contact. Chez les patients atteints du VIH, on constata une réduction d'incidence de 30 à 64 % et la nécessité de traiter 34 à 65 sujets pour éviter 1 cas (**niveau 2**)
- Un essai randomisé a conclu à la non infériorité d'un régime associant rifapentine et isoniazide en prise hebdomadaire durant 3 mois comparé à l'isoniazide suivi 9 mois (**niveau 2**)

Le traitement des infections latentes

- Les décès secondaires sont exceptionnels ; une toxicité clinique est constatée chez 0,3 à 1,8 % des sujets contact ou à risque traités par isoniazide **(niveau 1)**
- Sur un critère de transaminases de 3 fois la norme en présence de symptômes ou 5 fois sans symptôme, on constatait 0,3 % d'anomalies. Une méta-analyse de la toxicité biologique hépatique (définition comme des transaminases x 3 ou x 5) et clinique a été effectuée sur 7 articles totalisant 18 610 participants. On observa 1,8 % de toxicités, davantage si l'âge était > 35 ans (1,7 % contre 0,2 %), en cas d'élévation des transaminases avant le traitement ou d'alcoolisme. En revanche la présence d'une hépatite C ou la durée de traitement (9 ou 6 mois) n'étaient pas associées à une toxicité plus fréquente
- Avec la bi-thérapie, on observa 1,23 à 1,6% de toxicités hépatiques **(niveau 2)**

Le traitement des infections latentes

- **À l'échelle d'une population, certaines modélisations suggèrent que le traitement des ITL serait une mesure encore plus efficace (mais complémentaire) que le traitement des tuberculoses ou le BCG pour réduire l'incidence de la tuberculose pulmonaire dans un pays de faible incidence. L'impact attendu se produit en fait sur les grappes de cas liés (même souche en épidémiologie moléculaire). Le traitement des ITL rend ainsi compte, au moins en partie, de la réduction de la proportion des cas liés dans le territoire de centres qui l'appliquent (niveau 3)**

Le vaccin BCG

- La méta-analyse de Colditz *et al* a conclu à un risque relatif dans 15 essais de 0,49 (IC95 % = 0,34 - 0,70) vis-à-vis du risque de tuberculose (toutes formes confondues), et de 0,29 (IC95 % = 0,16 - 0,53) face au risque de décès. Les différences des résultats entre études étaient liées à la variabilité méthodologique et à la localisation géographique **(niveau 1 à 2)**
- L'absence de revaccination ne semble pas amoindrir l'impact du BCG sur l'incidence de la tuberculose **(niveau 2 à 3)**
- La durée de protection attendue après vaccination peut s'étendre à plusieurs décennies **(niveau 1 à 2)**

Remerciements

- à Nicolas Véziris pour faire équipe...
- à la SPLF pour prendre en compte une maladie devenue quasi-orpheline

IDR/TDIG - Etat des lieux

- Extensive research suggests that both TST and IGRA represent *indirect markers* of *M. tuberculosis* exposure and indicates a *cellular immune response* to *M. tuberculosis*.
- The imperfect concordance between these two tests suggests that *neither test is perfect*, presumably due to both technical and biological reasons.
- Neither test can accurately *differentiate between LTBI and active TB*.
- Both IGRA and TST have *low sensitivity in a variety of immunocompromised populations*.
- Cohort studies have shown that both TST and IGRA have *low predictive value for progression from infection to active TB*.
- For fundamental applications, *basic research is necessary* to identify those at highest risk of disease with a positive TST and/or IGRA.
- For clinical applications, the identification of such biomarkers can help *prioritize efforts to interrupt progression to disease through preventive therapy*.