

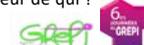


**Questions – réponses sur
« l’infection tuberculeuse latente »**

P. Fraisse
philippe.fraisse@chru-strasbourg.fr
GREPI et CLAT 67
Le 23 novembre 2018

Les 8 questions

- 1) Qu’est-ce qu’une ITL ?
- 2) Quels sont les moyens de diagnostiquer une ITL ?
- 3) Quels sont les critères d’ITL ?
- 4) Quelle est la valeur pronostique d’un immunodiagnostic positif ?
- 5) Quelle est la place de l’ITL dans les stratégies de prévention de la tuberculose ?
- 6) Peut-on réduire l’incidence de la tuberculose en cas d’ITL ? A quel prix ?
- 7) Quelle observance peut-on attendre dans le traitement de l’ITL ?
- 8) Finalement quelle utilité en santé publique et en faveur de qui ?



Éléments bibliographiques

SÉRIE - TUBERCULOSES ET MYCOBACTÉRIOSES -
coordonnée par F.-X. Blanc, J.-F. Janssens et M. Underner

Diagnostic des infections tuberculeuses latentes
(sujets sains, sujets immunodéprimés ou amenés à l’être)

Diagnosis of latent tuberculosis infections (healthy, currently or potentially immunocompromised subjects)

P. Fraisse¹

Revue des Maladies Respiratoires (2012) 29, 277-318



RECOMMANDATIONS

Recommandations pratiques pour l’utilisation et l’interprétation des tests de détection de l’interféron gamma dans le diagnostic de l’infection tuberculeuse latente et de la tuberculose maladie*

P. Fraisse, Groupe tuberculose de la SPLF

Revue des Maladies Respiratoires (2012) 29, 579-600



Qu’est-ce qu’une ITL ?

- Concept physiopathologique
- Concept de santé publique



Quels sont les moyens de diagnostiquer une ITL ?

- Ce n’est pas une tuberculose et c’est
- Un immunodiagnostic positif



Les tests immunologiques

Sensibilisation préalable (infection tuberculeuse)

Cellule dendritique + Antigènes → Lymphocyte T

Tests in vitro

In vitro Antigènes (ESAT-6, CFP-10*, TB7,7) → **Détection de l’interféron γ** (Dosage de l’interféron γ (Quantiferon TB Plus®))

LC CD45RO+ CD4+ CD45RA- CD27- → **Détection des lymphocytes producteurs d’interféron γ (T-Spot TB®)**

In vivo Antigènes (>200 antigènes) → **Induration** (IFN γ, IP10, IL1,2,6,8,12, TNF α, ICAM1)

Mycobacterium tuberculosis
* Absents du BCG, mais présents chez M. kansasii, M. szulgai et M. marinum, M. flavescens et M. goodii



Quels sont les critères d'ITL ?

- TDIG + = ITL (Zone grise ?)
- IDR >15 mm ou phlyctène = ITL
- IDR >= 10 mm et pas de BCG ou BCG > 10 ans = ITL
- IDR >= 5 mm et immunodépression ≈ ITL (traitement à discuter)
- Variations TDIG (surtout entre 0,2 et 0,7) : ?
- Variations IDR > 10 mm : significative



Les valeurs pronostiques des immunodiagnostic



Les valeurs pronostiques des immunodiagnostic

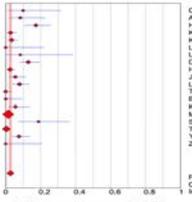
- La valeur pronostique d'un immunodiagnostic varie selon la population
- Pas d'influence certaine de la valeur quantitative pour les TDIG

Population	IDR+	IDR-	TDIG+	TDIG-
Sujets contact	0-0,19 (moyenne 0,024)	0-0,05	0,01-0,13 (moyenne 0,068)	0-0,03
Migrants	0,025-0,062	0-0,025	0,003 - 0,05	0,018-0,033
VIH	0,045-0,14	0-0,0032	0,042-0,2	0-0,006
Sous anti-TNF	0,1	0-0,0857	0-0,33	0-0,014



Taux de progression vers la tuberculose

(TDIG « commerciaux », toutes études : 2,7%)



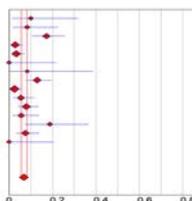
Study	PPV (95% CI)	n/N
Clark 2007 ²⁸	0.10 (0.01 - 0.32)	2/20
Alchelburg 2009 ²⁴	0.09 (0.02 - 0.22)	3/36
Haidler 2009 ²⁴	0.17 (0.11 - 0.26)	19/110
Kik 2009 ²⁴	0.03 (0.01 - 0.06)	5/178
Kik 2009 ²⁴	0.03 (0.01 - 0.07)	6/181
Lee 2009 ¹³	0.00 (0.00 - 0.22)	0/15
Lee 2009 ¹³	0.08 (0.00 - 0.38)	1/12
Diel 2011 ²²	0.13 (0.08 - 0.19)	19/147
Harstad 2010 ²²	0.03 (0.01 - 0.05)	6/238
Jonnalagadda 2010 ¹⁷	0.05 (0.02 - 0.11)	6/110
Leung 2010 ²²	0.08 (0.04 - 0.13)	12/151
Kim 2011 ²²	0.06 (0.02 - 0.14)	4/71
Brustafve 2011 ²²	0.00 (0.00 - 0.09)	0/37
Kim 2011 ²²	0.06 (0.02 - 0.14)	4/71
Mahmoud 2011 ²²	0.01 (0.01 - 0.02)	39/2689
Song 2011 ²²	0.00 (0.00 - 0.03)	6/22
Tanaka-Ueda 2011 ²²	0.00 (0.00 - 0.01)	4/46
Yoshiyama 2011 ²²	0.08 (0.04 - 0.14)	9/119
Zhang 2011 ²²	0.00 (0.00 - 0.21)	0/16

Diel R et al. Predictive Value of Interferon-gamma Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State. CHEST 2012; 142(1):63-75c



Taux de progression vers la tuberculose

(TDIG « commerciaux », sujets à risque : 6,8%)

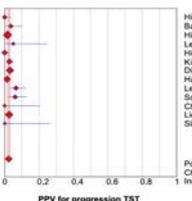


Study	PPV (95% CI)	n/N
Clark 2007 ²⁸	0.10 (0.01 - 0.32)	2/20
Alchelburg 2009 ²⁴	0.09 (0.02 - 0.22)	3/36
Haidler 2009 ²⁴	0.17 (0.11 - 0.26)	19/110
Kik 2009 ²⁴	0.03 (0.01 - 0.06)	5/178
Kik 2009 ²⁴	0.03 (0.01 - 0.07)	6/181
Lee 2009 ¹³	0.00 (0.00 - 0.22)	0/15
Lee 2009 ¹³	0.08 (0.00 - 0.38)	1/12
Diel 2011 ²²	0.13 (0.08 - 0.19)	19/147
Harstad 2010 ²²	0.03 (0.01 - 0.05)	6/238
Jonnalagadda 2010 ¹⁷	0.05 (0.02 - 0.11)	6/110
Leung 2010 ²²	0.08 (0.04 - 0.13)	12/151
Kim 2011 ²²	0.06 (0.02 - 0.14)	4/71
Song 2011 ²²	0.00 (0.00 - 0.03)	6/22
Yoshiyama 2011 ²²	0.08 (0.04 - 0.14)	9/119
Zhang 2011 ²²	0.00 (0.00 - 0.21)	0/16

Diel R et al. Predictive Value of Interferon-gamma Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State. CHEST 2012; 142(1):63-75c



Taux de progression vers la tuberculose (IDR, sujets à risque : 2,4%)



Study	PPV (95% CI)	n/N
Higuchi 2007 ²⁰	0.00 (0.00 - 0.04)	0/95
Baker 2008 ²⁰	0.04 (0.01 - 0.10)	3/63
Hill 2008 ²⁰	0.02 (0.01 - 0.03)	14/843
Lee 2009 ¹³	0.05 (0.00 - 0.25)	1/20
Higuchi 2009 ²¹	0.00 (0.00 - 0.03)	0/200
Kik 2009 ²⁴	0.03 (0.01 - 0.05)	8/288
Diel 2011 ²²	0.03 (0.02 - 0.05)	17/565
Harstad 2010 ²²	0.01 (0.01 - 0.03)	6/415
Leung 2010 ²²	0.07 (0.03 - 0.12)	9/138
Song 2011 ²²	0.06 (0.02 - 0.13)	6/99
Chang 2011 ²²	0.00 (0.00 - 0.21)	0/16
Leinhardt 2010 ²²	0.03 (0.01 - 0.04)	16/829
Silvermann 2007 ²³	0.00 (0.00 - 0.26)	0/12

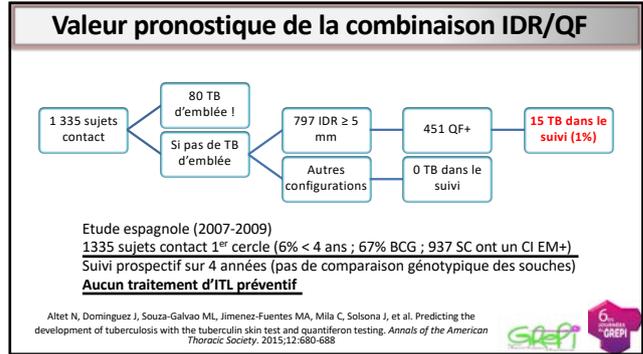
Diel R et al. Predictive Value of Interferon-gamma Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State. CHEST 2012; 142(1):63-75c



Quelle est la valeur pronostique d'un immunodiagnostic d'infection tuberculeuse ?

Population	IDR*			TDIG		
	% de TB si +*	% de TB si -	Nombre de sujets	% de TB si +	% de TB si -	Nombre de sujets
Sujets contact	1,2-13%** (37% enfants)	0-0,52 (82/36 320 +0,2%)	59 637 (42 26 495) 12 études	1,1-13%** (28,6% enfants)	0-3,05 6,25 dans 1 étude (45/7 910 + 0,6%)	6 493 (24-2 1021) 13 études
VH+	4,5-14,3	0-3,18	8 653 (135 4 168) 5 études	4,2-20	0-6,02	1 600 (120 822) 5 études
Sous anti-TNF	0 (traités) 1/10 non traités	0-8,57%	1 786 (43 702) 8 études	0-33	0-1,4	1 635 (49 642) 8 études
Migrants	2,5-6,2	0-0,25 (1,3% si IDR < 15 mm)	1 162 (339 823) 2 études	0,39-5,2	0,018-3,3	2 630 3 études dont 1 virtuelle
Soignants	3,9	0,036	1 128 893 (726 1 124 883) 3 études	0-1,46 (0 si QF seul+)	0-0,34/100PA	2 740 (182 2884) 3 études
Tous sujets	1,2-13	0-8,57	2 260 071 (90 études)	1,1-13		36 696 (12 études)

* selon le diamètre d'induration; ** jusqu'à 67% chez les enfants
 IDR+ et TDIG+ : 26 à 40% (2 études)
 Fraisse P. Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, immunodéprimés ou amenés à l'étré). *Rev Mal Respir* 2012;29:297-318



Etude TBNET

- 4 513 sujets en contact étroit
- Suivi 12 326 PA
- 24 tuberculoses
 - 15 dans les deux ans
 - aucune sous traitement préventif
 - 5/24 sur TDIG négatifs
- Valeur pronostique positive 1,9% pour QF G-IT et 0,7% pour T-SPOT TB**

Zellweger JP et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN-γ Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1176-1184

Valeur pronostique chez les sujets sans traitement d'ITL

- Etude PREDICT (3 villes anglaises, prospective, années 2010-5)
- 6 380 sujets ; 75% vaccinés par le BCG
- Sujets contact et migrants
- QF IT + 0,033 / QF IT - 0,006
- T-SPOT + 0,042 / T-Spot - 0,005
- IDR 5 mm + 0,022 / IDR 5 mm - 0,004
- IDR 10 mm + 0,027 / IDR 10 mm - 0,004
- IDR 15 mm + 0,035 / IDR 15 mm - 0,005

Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al. Prognostic value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (IK predict TB): A prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1077-1087

Valeur pronostique du QF Gold-IT chez les migrants

Etude rétrospective, San Francisco 2007-2010
 Pays d'origine : Chine, Philippines, Vietnam

Risk of progression to active tuberculosis disease was higher in IGRA-positive participants compared with IGRA-negative participants. However, these findings did not reach statistical significance, and a positive IGRA at enrollment had a poor predictive value for progressing to active tuberculosis disease. Additional research is needed to identify biomarkers

Blount RJ, Tran MC, Everett CK, Cattamanchi A, Metcalfe JZ, Connor D, et al. Tuberculosis progression rates in U.S. Immigrants following screening with interferon-gamma release assays. *BMC Public Health*. 2016;16:875

Valeur pronostique du QF Gold-IT chez les migrants

En stratifiant par incidence dans le pays d'origine
 Simulation sur 1468 primo-arrivants au Pays Bas
 Si QF Gold IT + ... selon incidence d'origine

Mulder C, van Deutekom H, Huisman EM, Toumanian S, Koster BF, Meijer-Veldman W, et al. Role of Quantiferon-TB Gold In-Tube in screening new immigrants for tuberculosis infection. *Eur Respir J*. 2012

Valeur pronostique des TDIG et de l'IDR chez les patients immunodéprimés

	VIH (n=768)	Insuffisance rénale (n=270)	Polyarthrite (n=199)	Greffe d'organe solide (n=197)	Greffe de moelle (n=103)	Témoins immunocompétents (n=211)
Test + (%)	8,7-15,9	25,3-30,6	25,0-37,2	9,0-20,0	0-5,8	11,2-15,2
Tuberculose	10	0	0	1	0	0
TB si traitement préventif	0			0		
TB si IDR+	3,25 / 100 PA*	Tous patients sans traitement (y compris VIH) 1,15 / 100 PA				
TB si QF+	1,31 / 100 PA*	Tous patients sans traitement (y compris VIH) 0,71 / 100 PA				
TB si T-SPOT+	1,78 / 100 PA*	Tous patients sans traitement (y compris VIH) 0,88 / 100 PA				

* Différence significative

Sester M et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. A TBNET Study. *AJRCCM* 2014; 190: 1168-76

Valeur pronostique chez les patients atteints du VIH

Etude prospective Norvège
298 patients dont 64 ITL (median CD4 count 471; IQR 342– 638)
39 traitements d'ITL

0 tuberculose

Réversions du QF

75% si TB initiale

23% si ITL traitée

44% si ITL non traitée

Pullar ND, Steinum H, Brun JN, Dyrhol-Riise AM. HIV patients with latent tuberculosis living in a low-endemic country do not develop active disease during a 2 year follow-up; a Norwegian prospective multicenter study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:667

Valeur pronostique si VIH en France

Etude prospective multicentrique, France, 2009-2011
Suivi 24 mois
415 patients ont IDR + QF-G + T-Spot (CD4 337-615)

43 QF+
34 T-Spot+
Dont 13 traitements d'ITL
→ 8 TB (14,5%)

60 IDR > 5 mm
→ ? TB

Bourgarit A, Baron G, Breton G, Tattavin P, Katlama C, Allavena C, et al. Latent tuberculosis infection screening and 2-year outcome in antiretroviral naive HIV-infected patients in a low-prevalence country. *Annals of the American Thoracic Society.* 2015;12:1138-1145

Calibre de l'IDR et risque ultérieur de tuberculose

Canada
Étude rétrospective sur 12 ans (204 592 PA)
26 542 SC ayant une IDR et non traités
228 tuberculoses (668/100 000 ; > 1000/100 000 si contact étroit)

Table 3 Final model. Cox multivariate analysis with robust variance estimation

Risk factor	Hazard ratio (95%CI)*	P value
TST size, mm		
0-4	Reference	
5-9	4.99 (1.70-14.66)	0.003
10-14	34.78 (19.78-61.14)	<0.001
≥15	66.02 (40.61-107.33)	<0.001

Morán-Mendoza O et al. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2007; 11(9): 1014-1020

Valeur pronostique positive des TDIG chez les sujets contact Selon leur valeur quantitative

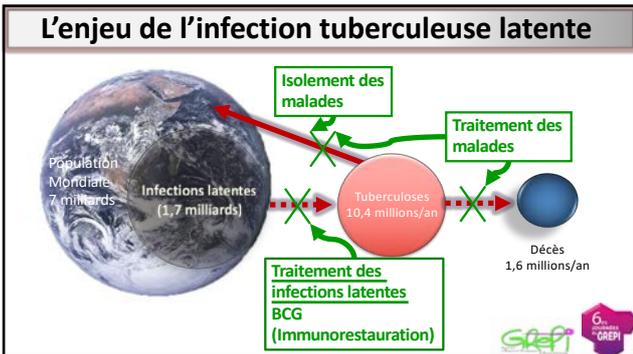
	n	Incident TB Cases	Ratio
QFT: IFN-γ concentration, IU/ml			
<0.35	2,410	3	0.001
>0.35	1,015	17	0.017
>0.7	796	15	0.019
>1.0	740	14	0.019
>1.4	677	13	0.019
>2.0	615	12	0.020
>5.0	441	8	0.018
>10.0	287	7	0.024
TSPT: spot-forming cells			
<5	784	2	0.003
>4	305	2	0.007
>7	271	2	0.007
>10	246	1	0.008
>20	204	1	0.005
>50	102	1	0.011
>100	40	0	—
>200	1	0	—

Definition of abbreviations: QFT = QuantiFERON-TB Gold In-Tube; TB = tuberculosis; TSPT = T-SPOT.TB.
*Highest value of spot-forming cells in response to either ESAT-6 or CFP-10 antigen.

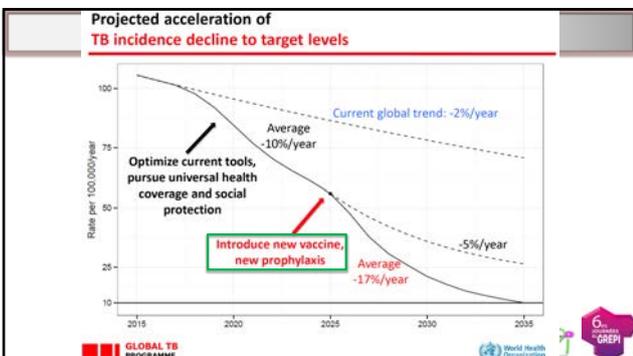
Zellweger JP et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN-γ Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *AJRCCM* 2015; 191: 1176-84

Quelle est la place de l'ITL dans les stratégies de prévention ?

- L'histoire naturelle de la tuberculose
- Les recommandations (dépistage – tests – traitements)
 - France
 - Europe
 - OMS / UICTMR



- ### Les recommandations
- CSHPF 2003 (la LAT)
 - SPLF 2004 (la LAT)
 - HCSP 2011 (Tests de libération d'interféron gamma)
 - ECDC 2011 (Tests de libération d'interféron gamma)
 - HCSP 2013 (enquêtes autour d'un cas de tuberculose)
 - HAS 2015 (avis sur TDIG et remboursement)
 - NICE 2016 (Tuberculose)
 - ATS/IDSA 2017 (Diagnostic et prévention de la tuberculose)
 - SPLF 2018 (Tests de libération d'interféron gamma)
 - OMS 2018 (Infection tuberculeuse latente, actualisation)
 - HCSP 2019 (Dépistage et traitement des ITL en France)



- ### Peut-on réduire l'incidence de la tuberculose en cas d'ITL ?
- Les traitements de l'ITL
 - Au minimum : la surveillance
 - (Avoir été vacciné par le BCG)

- ### Modalités validées de traitement des infections latentes
- Isoniazide* 6, 9 ou 12 mois
 - Isoniazide* + rifampicine 3 ou 4 mois
 - Rifampicine 3 ou 4 mois (si R à isoniazide)
 - Isoniazide + rifapentine 12 doses (pas applicable en France)
 - (Pyrazinamide + éthambutol ou pyrazinamide + quinolone 6-12 mois si MR non validé)
- * pyridoxine si alcoolisme, malnutrition, grossesse, insuffisance rénale, diabète

Réduction de l'incidence de TB - Essai INH 6/12 mois

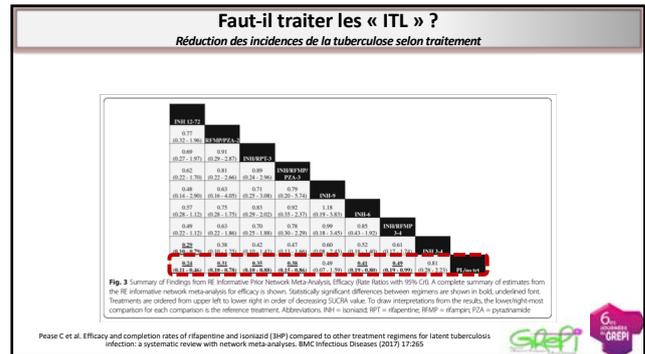
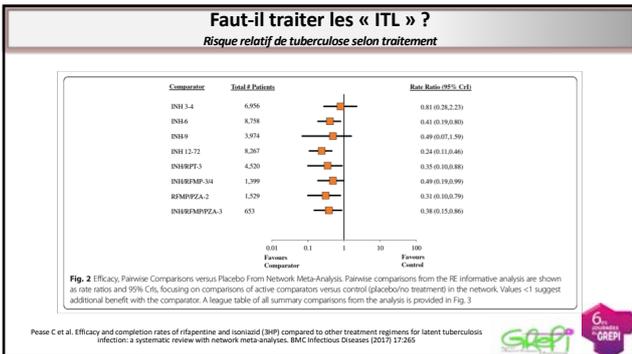
27 830 adultes, INH contre placebo
Incidence* de la tuberculose sur 5 ans

Groupe	Placebo	3 mois	6 mois	12 mois
Tous	14,3	11,3(21)	5,0 (65)	3,6 (75)
Observants**	15	9,4(31)	4,7 (69)	1,1 (93)

Pas de différence entre 9 et 12 mois***

*incidence/1000 personnes années
**plus de 80% des doses

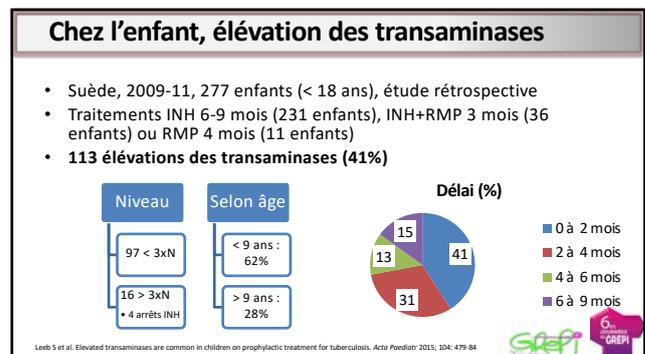
International Union Against Tuberculosis committee on Prophylaxis : Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis : five years of follow-up in the TUAT trial. Bull World Health Organ 1982 ; 60 : 555-64.
CDC MMWR 2002 ; 51 : 1109-6 ; 3-54
***Comstock GW : How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults. Tuberc Lung Dis 1999 ; 3 : 647-50.



- ### Les effets indésirables
- Probabilité de toxicité
 - Dépend du schéma thérapeutique
 - Dépend du terrain (âgé, foie, usage alcool, post-partum, interactions)
 - Dépend de sa définition
 - Faisant interrompre le traitement 0,03 – 0,19
 - Enfant (transaminases > 7xN) 0,0108
 - Décès imputable (foie) 0 – 0,0007654
 - Donc nombre à traiter pour provoquer une toxicité
 - 5 à 33 (92 enfants)
 - Pour provoquer une décès min 1 306

- ### Les facteurs de risque de toxicité hépatique « clinique »
- Durée du traitement
 - Âge
 - Consommation quotidienne d'alcool
 - Post-partum
 - Autres médicaments hépto-toxiques
 - Hépatite virale ancienne ou actuelle

- ### Hépatotoxicité de l'INH (élévation des transaminases)
- Méta-analyse des origines de Medline à 2008
 - 7 articles sélectionnés
 - 18610 participants
 - 115 toxicités
 - définitions : TA>3x ou TA>5x
 - Toxicité : 1,8%, davantage si :
 - âge > 35 ans (1,7% # 0,2%)
 - transaminases élevées avant INH
 - alcoolisme
 - mais idem si 9 mois = 6 mois et si sérologie hépatite C+
 - Hospitalisation 1 cas/15229, pas de décès/15644
- Kunst H et al. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. INT J TUBERCULUNG DIS 2010;14(11):1374-1381



La probabilité de toxicité

Fraisse P. Traitement des infections tuberculeuses latentes. Rev Mal Respir. 2012;29:579-600

Effets secondaires avec INH-rifampentine

- 7552 sujets, USA

Effet indésirable général n=153

- 3,5% si INH-RFP
- 0,4% si INH

- Syndrôme grippal 63%
- Rash 17%
- Choc 0,3%
- Syncope 0,15%

Stirling TR et al. Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifampentine plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT TB study. Clin Infect Dis. 2015 Apr 23; pii: cv323

Quelle surveillance sous traitement ?

- Chez l'enfant (p83),**
 - une surveillance clinique mensuelle, ainsi qu'une information soignée aux parents sur les signes témoignant d'une éventuelle toxicité du traitement (douleurs abdominales, vomissements, ictère), sont nécessaires.
 - Un dosage systématique des transaminases n'est recommandé que chez les enfants ayant une pathologie hépatique ou dont la famille a une mauvaise compréhension des signes cliniques de toxicité.
 - En cas d'apparition de signes cliniques d'hépatotoxicité, un dosage des transaminases doit être réalisé immédiatement.
- Le dosage des transaminases **est recommandé dans les populations à risque**, à J15, J30 et tous les mois pendant le traitement de l'ITL (p25)
- Chez l'adulte (p84),** il faut s'assurer de la surveillance clinique et biologique du traitement pendant toute sa durée.
 - Un bilan biologique pré-thérapeutique est recommandé : hémogramme, transaminases, phosphatases alcalines, créatininémie. Les sérologies des hépatites virales B et C peuvent être proposées pour les personnes originaires de pays de forte endémie.
 - Sous traitement, il faut surveiller l'hémogramme, les transaminases et les phosphatases alcalines 8 à 10 jours après le début du traitement puis une fois par mois.
 - Les effets secondaires concernent principalement le foie. Le dosage des transaminases est **recommandé dans les populations à risque** (âge > 65 ans, autres hépatotoxiques, hépatopathie préexistante), à J15, J30 et tous les mois pendant le traitement de l'ITL. (p83-4 à consulter)

HSCP. Enquêtes autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. Avis et rapports 2013

Quelle observance peut-on en attendre ?

Protocole	Sujets traités	Observance
Isoniazide (6 – 12 mois)	Sujets contact	50 – 89 %
	Détenus	31 – 61 %
	Nés à l'étranger	22 – 90 %
	Usagers de drogues	39 – 70 %
Isoniazide – rifampicine (3 – 4 mois)	Atteints du VIH	27 – 82 %
		72 – 91 %
Rifampicine – pyrazinamide (2 mois)		46 – 91 %

Hirsch-Moveman Y et al. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. Int J Tuberc Lung Dis. 2008; 12(11):1238-1254

Quelle utilité en santé publique ?

- Le nombre nécessaire à traiter pour éviter 1 cas de tuberculose
- Le nombre nécessaire à traiter pour provoquer 1 toxicité inacceptable
- Selon la population testée
- Le rapport coût / bénéfique
- Le coût comparé des autres mesures (dépistage – détection précoce de la tuberculose)
- Selon la population ciblée

Le nombre nécessaire à... ?

- Le NNT ?
- Dépend de quoi ?

Le nombre nécessaire à traiter

$1/r2-r1$

r2: risque si test+ et sujet non traité
r1: risque si test+ et sujet traité

- valeur pronostique du test
- vulnérabilité du sujet
- valeur pronostique du test
- vulnérabilité du sujet
- valeur protectrice d'un traitement préventif contre la tuberculose, taux de décisions thérapeutiques,
- taux d'acceptation de traitements quand le test est positif,
- taux de traitements terminés conformes

Simulations pour 1000 sujets testés

Situation	Nombre de positifs	Nombre de traitements commencés chez les positifs	Nombre de traitements terminés chez les positifs	Nombre de tuberculoses constatées (dans le cadre de la stratégie de traitement)	Nombre de tuberculoses évitées par la stratégie de traitement	Nombre de positifs à traiter complètement pour éviter 1 cas de tuberculose	Nombre de positifs testés en fait pour éviter un cas de tuberculose	Nombre à tester pour éviter 1 cas de tuberculose
Le recrutement est standard	100	64	38	9	1	29	74	744
Le ciblage de la population est optimal	450	288	173	20	6	29	74	165
La filière de traitement est optimale	100	90	81	8	3	29	52	529
La valeur pronostique positive est élevée	100	64	38	24	7	6	14	149

L'optimisation quantitative ? Les cinq clefs

- Prévalence des +**: Ciblage
- Valeur pronostique**: Ciblage, Intrinsèque
- Indication des traitements**: Contre-indications, Conviction du prescripteur
- Acceptation des traitements**: Information, Education thérapeutique
- Complétion des traitements**: Effets indésirables, Prise en charge – statut social, Education thérapeutique

L'optimisation qualitative ?
Attention à Enfants – Immunodéprimés – nosocomiale - MDR

Donc pour quels bénéficiaires en France ?

- Pas toutes les infections latentes
- Les infections (présümées) récentes
 - Sujets **contact** d'un patient contagieux (famille, amis, travail, collectivités) : infections récentes
 - Enfants < 15 ans (avant BCG)
 - Migrants (< 15 ans) : infection présumée récente
 - Soignants (embauche ou service à risque) : infection présumée récente, maladie professionnelle
- Les terrains à risque de progression
 - Avant anti-TNF (infection récente ou ancienne)
 - Infection à VIH (infection récente ou ancienne, à la première consultation)

Les immunodiagnostic ne... pas

- Ne prédisent pas pour une personne donnée son risque de progression / non progression vers la tuberculose
- Ne discriminent pas infection récente / ancienne / itérative
- Ne discriminent pas ITL de tuberculose
- Ne doivent pas être utilisés pour poser ou éliminer le diagnostic de tuberculose (maladie)
- N'évaluent pas l'efficacité du traitement d'une ITL ou d'une tuberculose
- N'évaluent pas l'efficacité d'un vaccin

Les avis indépendants...

3.3.3 Predictive value of IGRA for progression to active TB

Existing evidence suggests that both TST and IGRA are acceptable but imperfect tests and neither test can accurately differentiate between LTBI and active TB, distinguish reactivation from reinfection, or accurately predict progression from LTBI to active disease [19]. In a recent meta-analysis [24] based on a combined sample size of 26 680 individuals and data derived from 15 longitudinal studies it was concluded that neither IGRA nor TST accurately predict the risk of developing active TB, although use of IGRAs in certain groups might reduce the number of people considered for chemoprophylaxis.

Overall, evidence currently available suggests that the predictive value of IGRAs for progression to active TB disease is low and only marginally (non-significantly) higher than that of the TST [19]. There is also limited evidence suggesting that IGRA conversion detected using multiple testing may have a greater predictive value than single IGRA results as it may indicate recent infection [25]. With regard to high-risk populations (e.g. HIV-infected individuals) there are currently no data suggesting that IGRAs are better in predicting active TB in this group than the TST [19,26].

To conclude, evidence available to date suggests that both TST and IGRA have limited predictive values and their usefulness is restricted to identification of those who would potentially benefit from preventive therapy. Current and future studies will help establish the place and role of IGRAs in TB clinical and laboratory management and potentially identify novel, highly-predictive biomarkers.

European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union – Updated 2018. Stockholm: ECDC, 2018.

Pour conclure !

Le médecin d'un patient	Le médecin de santé publique (CLAT – OFII – ONG - PMI - travail - scolaire)
<ul style="list-style-type: none">• Avant anti-TNF- alpha• VIH• (sujet contact)	<ul style="list-style-type: none">• Sujets contact• Migrants < 15 ans• Avant BCG• Soignant

Les indications de l'OMS sont plus larges
Les recommandations IGRA de la SPLF sont plus larges
Futures conclusions du HCSP ?