

GÉNÉALOGIE DU CONCEPT D'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE

JOURNÉE DU RÉSEAU DES CLAT

Patricia ETIENNE, CLAT 06

06/12/2018

DÉFINITION OMS

- « un état caractérisé par une **réponse immunitaire persistante aux antigènes** de *M. tuberculosis* acquis antérieurement, sans signes cliniques manifestes d'une tuberculose active.
- La grande majorité de sujets ne présentent ni les signes, ni les symptômes d'une tuberculose, mais ils sont néanmoins exposés au risque de contracter une tuberculose active.
- C'est ce qu'un traitement actif permet d'éviter »

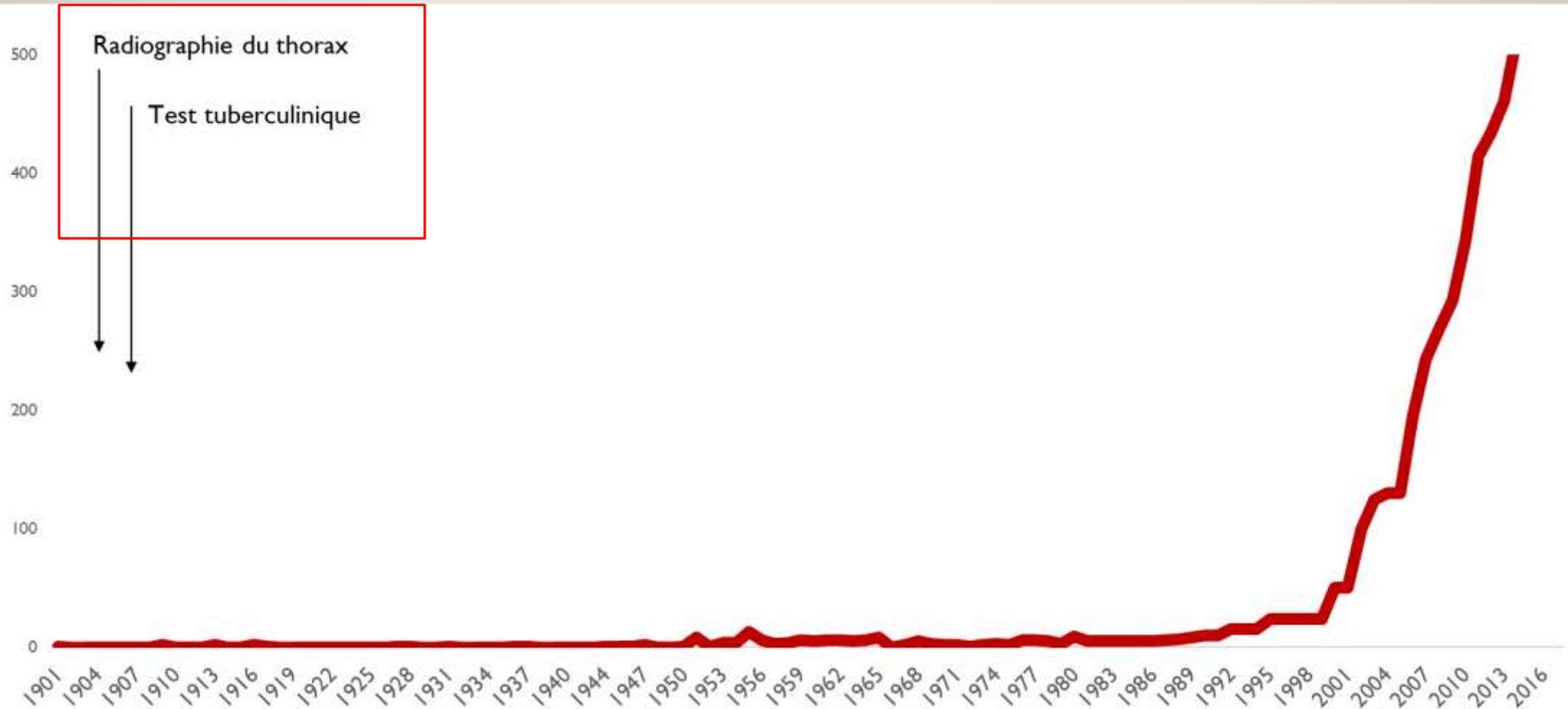
Organisation Mondiale de la Santé, 2015, Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL). 2015,

UNE MULTITUDE DE DÉFINITIONS

- *Australie (2015, ministère de la Santé) : On entend par « infection tuberculeuse latente » une infection sans maladie active (c.-à-d. une infection latente ne pouvant être transmise) et appelée ITL.*
- *Royaume-Uni (2015, Collaborative TB Strategy for England: 2015-2020) : L'infection tuberculeuse latente est une infection dans laquelle la bactérie qui cause la tuberculose est présente dans le corps de la personne, mais elle ne cause ni maladie ni symptôme : elle est inactive ou en dormance. La bactérie pourrait toutefois causer une maladie dans l'avenir.*
- *France (2013, Haut Conseil de la Santé Publique) : Infection tuberculeuse latente : Présence de bacilles du complexe *M. tuberculosis* dans l'organisme sans signe clinique ni **radiologique** de maladie.*

BIBLIOMÉTRIE POUR « *LTBI* »

PubMED, 1901-2017





500
400
300
200
100
0

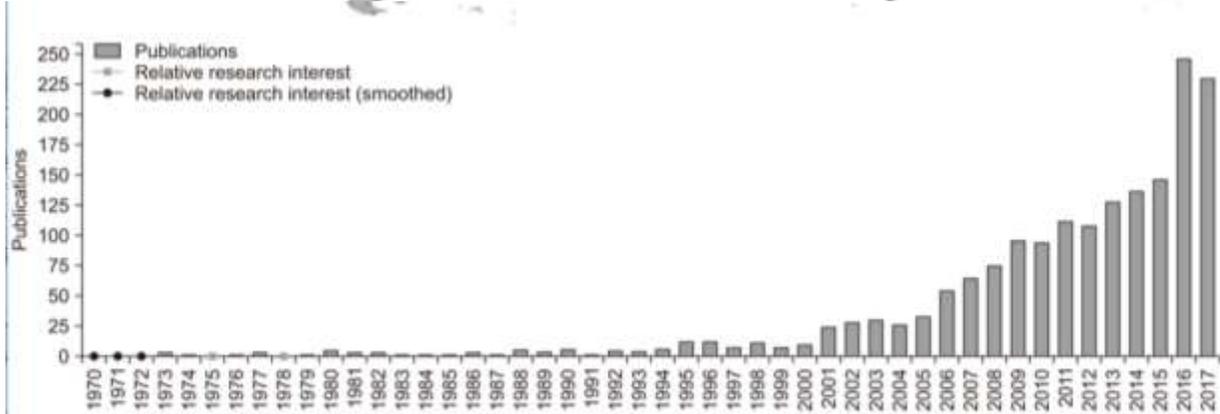
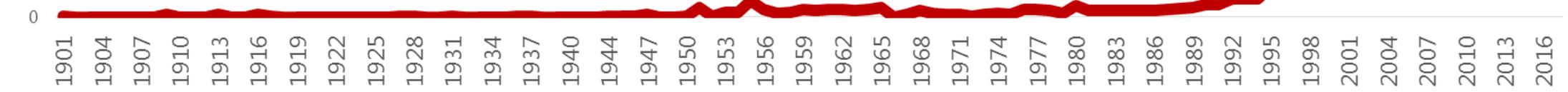


Figure 1. Articles regarding latent tuberculosis infection published per year in the period between 1970 and 2017.

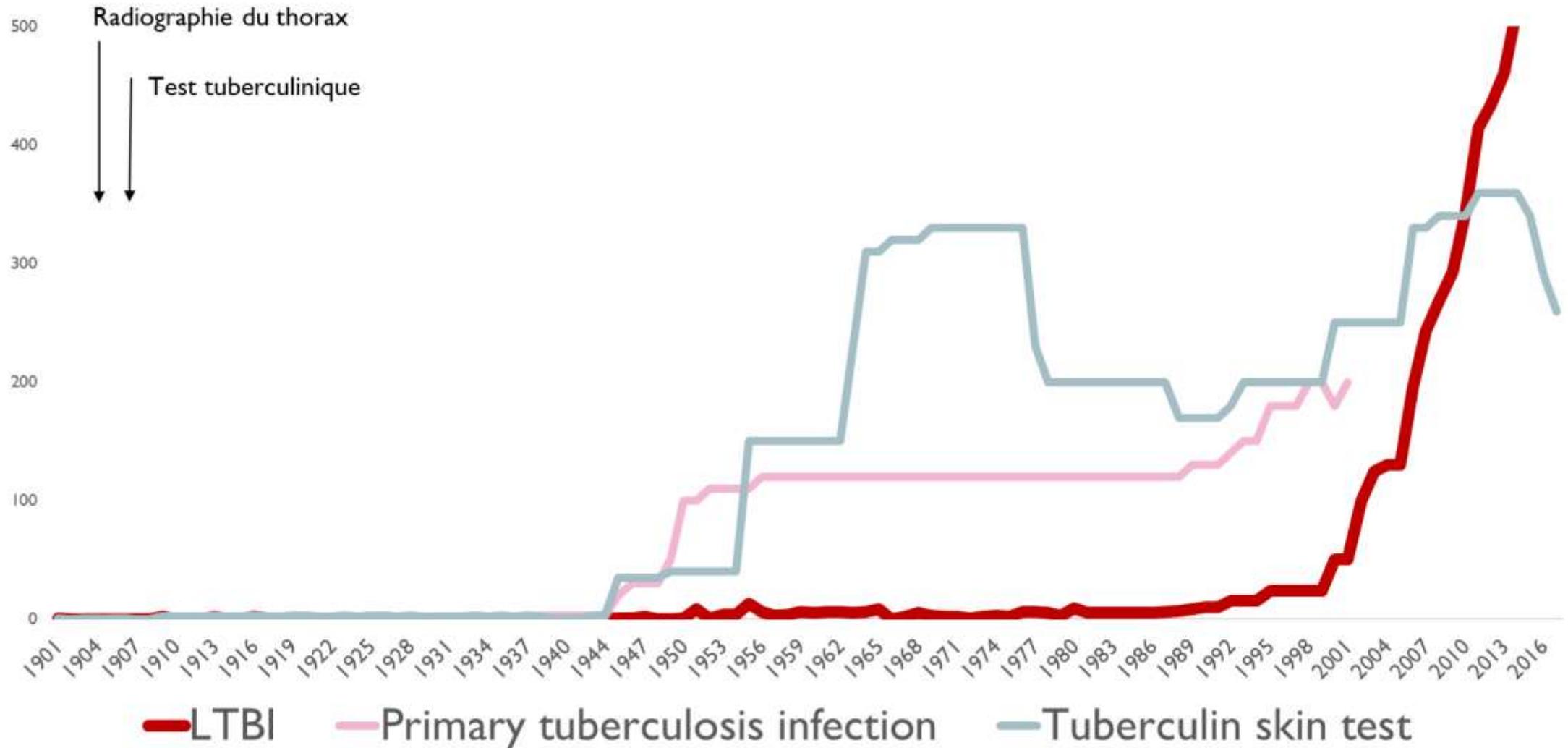


Ochoa et al Tuberc Respir Dis. 2018

1901 1904 1907 1910 1913 1916 1919 1922 1925 1928 1931 1934 1937 1940 1944 1947 1950 1953 1956 1959 1962 1965 1968 1971 1974 1977 1980 1983 1986 1989 1992 1995 1998 2001 2004 2007 2010 2013 2016



Bibliométrie pour les termes « *LTBI* », « *Primary Tuberculosis Infection* » Et « *Tuberculin Skin Test* » Pubmed, 1901-2017



Changement de nomenclature?

- Retracer, par la mise en perspective historique, la construction nosologique de la catégorie « ITL »

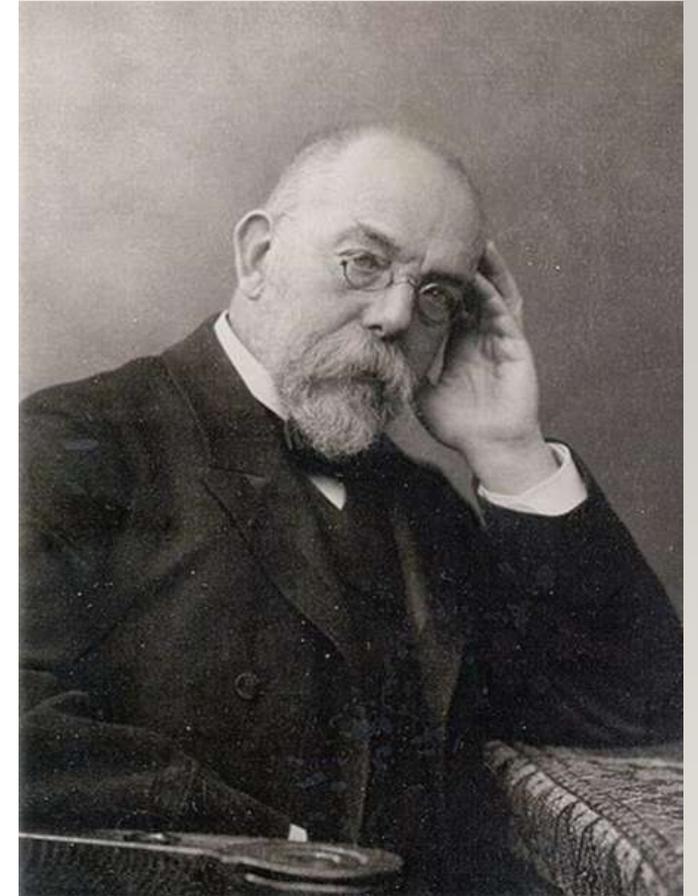
Au XIXème siècle: la méthode anatomo-clinique

- 1819 **Laennec** caractérise l'unité de la phtisie par le constat d'anomalies anatomiques spécifiques
- 1830 **Schönlein** donne son nom à la tuberculose
- constat de la **latence par anatomopathologistes:**
 - l'autopsie de sujets **asymptomatiques** révèle des **foyers tuberculeux anciens**, en voie de **transformation fibreuse ou caséo-calcaire**



Fin XIX: La Méthode Expérimentale

- **Expérimentation animale:**
 - **1865: Villemin** démontre caractère contagieux de la TB
 - **1882: découverte du bacille par Koch**
 - **Calmette, Valtis et Lacomme, Luris** démontrent « ***infection transitoire ou***



Calmette A, Valtis J, et Lacomme M. Bull. Acad. Medec 1926;96:183-993

Lurie MB. Experimental epidemiology of tuberculosis: the effect of a primary infection on contact tuberculosis in rabbits. [J Exp Med](#) 1933;58:305-27.

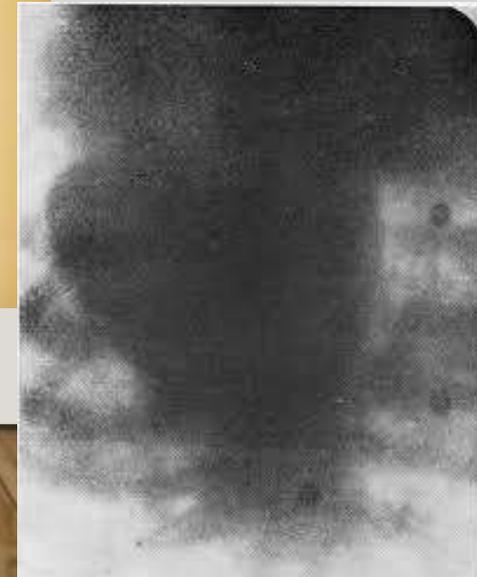
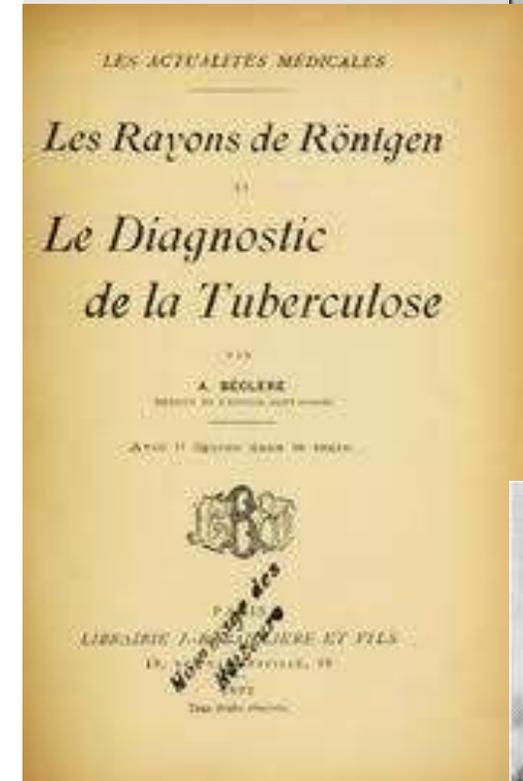
FIN XIXème: Apparition de nouveaux tests diagnostics qui vont permettre le diagnostic de la latence, et donc faire évoluer son concept

RADIOGRAPHIE DU THORAX
TESTS TUBERCULINIQUES

RADIOGRAPHIE DU THORAX

- 1895: **Röntgen** découvre la radioscopie
- 1896: **Bouchard** décrit tache sombre chez patient TB
- 1897: **Kelsh et Boiron** décrivent des anomalies radiologiques pour 51 malades non symptomatiques

« *Ce sont ces débuts si souvent ignorés, ces premières ébauches destinées à rester latentes toute la vie ou à devenir un jour la source génératrice de l'auto-infection. Et c'est ainsi que l'écran fluorescent, en nous permettant en quelque sorte de faire l'anatomie pathologique du poumon in vivo, est venu confirmer les résultats que nous ont fournis mes ouvertures cadavériques, à savoir que, une ou deux fois au moins sur cinq, il existe des lésions tuberculeuses latentes chez les jeunes gens* »
- 1936, **Wingfield et Macpherson**. 2381 RT chez des adolescents en bonne santé: 1% de lésions évocatrices de tuberculose, qu'ils appellent aussi tuberculose latente



LA TUBERCULINE : DE LA « LYMPHE DE KOCH » AUX IDR

- 1890, **Koch** prépare sa tuberculine « *lymphe de Koch* » pour l'utiliser à titre thérapeutique.
- liquide que l'on obtient en
 - concentrant, par évaporation jusqu'au 1/10ème du volume initial, une culture « vieillie » de bacilles tuberculeux sur bouillon glycéринé, et
 - en les filtrant pour les débarrasser des corps microbiens.
- « *J'ai décrit une substance dont l'effet est de rendre les animaux de laboratoire résistants à l'inoculation du bacille, et dans le cas d'animaux déjà infectés, d'arrêter le processus tuberculeux* »
- Rejet du procédé thérapeutique comme inefficace et dangereux



LA TUBERCULINE : DE LA « LYMPHE DE KOCH » AUX IDR

- 1907: **Von Pirquet**
 - goutte de tuberculine sur une scarification de la peau
 - réaction cutanée lue à 48H
 - « allergie »
- 1907: **Mantoux**
 - administration d'une dose précise de tuberculine à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille courte ne dépassant pas le derme
- En 1909: **Mendel**, puis **Moro-Hamburger**



LA TUBERCULINE : QUELLE UTILISATION?

- 1899, utilisée pour diagnostic **TB maladie** , en particulier dans ses formes « **douteuses ou précoces** »

Cabot RC et al. Substitutes for tuberculin as a means of diagnosis. 1899

- 1909: **tests de Moro** permet diagnostic de **TB maladies paucisymptomatiques**

– que les auteurs nomment « **infections tuberculeuses latentes** »!

Rotschild M. Latent Tuberculosis: its Symptoms, treatment and Prognosis. 1909

CONFUSION TM/ INFECTION LATENTE?

Radiographie du thorax/ test immunologique

La perception de la latence est dépendante de

la qualité « du signal disponible »

LA TUBERCULINE : QUELLE UTILISATION? ÉPIDÉMIOLOGIE

- 1910 **Mantoux**: 1^{ère} enquête chez enfants sains: 1/2 « **infectés** »

Mantoux C. L'intrademoréaction à la tuberculine et son interprétation clinique. Presse Med 1910.

- 1926: enquête en milieu vétérinaire: 51679 animaux testés, 25% positifs, cas « **naissants ou non –développés** »

The tuberculin test Am J Public Health, 1926

- 1921 **Seitz et Dickey** tests tuberculiques pour 500 enfants: 25% positifs; les auteurs évoquent une tuberculose « **active, suspectée, ou guérie** » ou une « **primo infection** »

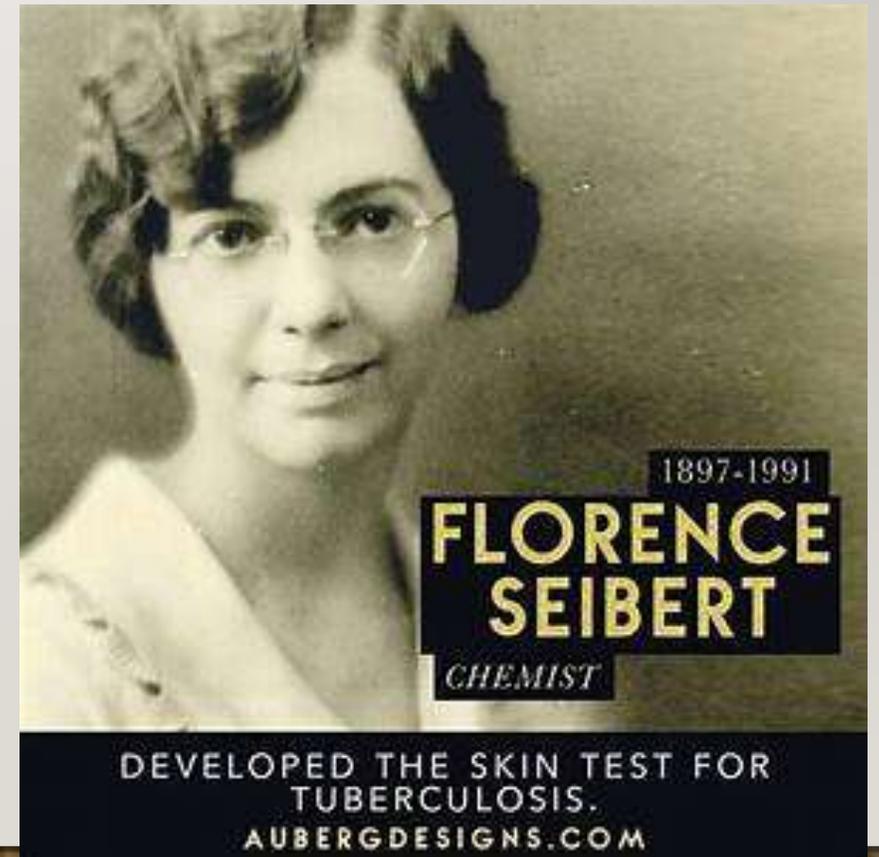
- 1958 -1965: 700.000 recrues de la marine testées: positivité est appelée: « **sensibilité à la tuberculine** ».

Edwards LB et al, An atlas of sensitivity to tuberculin PPD-B. Am Rev Respi



STANDARDISATION DE LA TUBERCULINE

- **1932: Seibert et Munday** isolent principe actif de la tuberculine
 - Tuberculine DPP-Seibert
- Du fait variations des résultats des tests tuberculiniques: tuberculin RT23 développée à partir d'une culture de 7 souches de *M.tuberculosis*
- le Lot n°49608 de tuberculine PPD (Purified Protein Derivative), devient étalon en 1951



EVOLUTION NOSOLOGIQUE

Quelles terminologies pour représenter l'ITL?

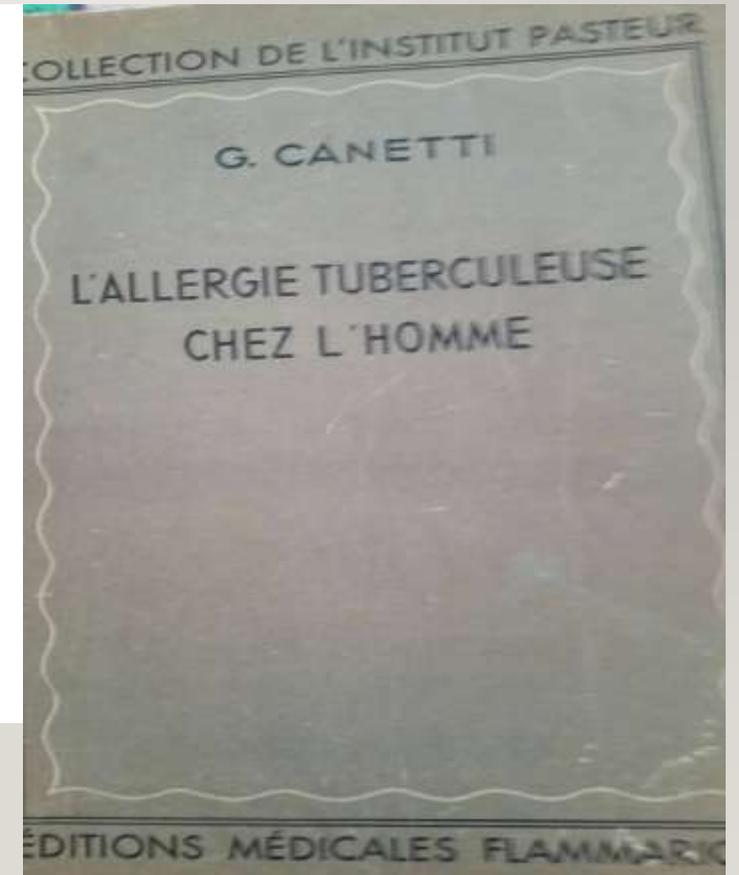
THÉORIE DE RANKE, 1916 :

- **Primo-infection** caractérisée par le complexe primaire ou chancre d'inoculation
- **Stade secondaire:** de symptomatologie et de durée variable, consistait en la dissémination du bacille tuberculeux par voies lymphatiques, appelé « **latence** »
- **Stade tertiaire:** celui de la maladie pulmonaire



ALLERGIE TUBERCULEUSE

- **Allergie tuberculeuse qui décrit le phénomène de Koch**
 - « **un des mots les plus utilisés en phtisiologie** »
 - « Le mot « allergie » sonne bien, (...); il a été créé par quelqu'un qui avait le droit de créer des mots nouveaux, il désigne quelque chose de réel, il mérite donc d'être conservé. Et voudrait-on l'extirper que l'on n'y arriverait point: le mot est beaucoup trop répandu »
- **L'infection tuberculeuse abortive** liée à des Bacilles de Koch incomplètement évolués



INFLUENCE DE LA THERAPEUTIQUE

- 1945: **Waksman**: streptomycine
- 1960: **Isoniazide**
- 1961: **Mount et Ferebee** : essai contrôlé contre placebo
 - prophylaxie par isoniazide vs placebo
 - 2750 enfants asymptomatiques avec IDR positif
 - diminution significative des complications extra-pulmonaires de tuberculose (0,4%) comparativement au groupe placebo (2,4%).

The New England Journal of Medicine

Copyright, 1961, by the Massachusetts Medical Society

Volume 265

OCTOBER 12, 1961

Number 15

PREVENTIVE EFFECTS OF ISONIAZID IN THE TREATMENT OF PRIMARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN*

FRANK W. MOUNT, M.D.,† AND SHIRLEY H. FEREBEE‡

TABLE 8. *Complications in the First Two Years after Medication.*

TYPE	ISONIAZID no. of children	PLACEBO no. of children
During 2d yr. of observation:		
Meningitis	—	1
Miliary	—	1
Skeletal	2	1
Clinical illness	—	1
Conjunctivitis	—	2
During 3d yr. of observation:		
Genitourinary	1	—
Reinfection tuberculosis	—	1
Conjunctivitis	1	1
Totals	4	8

INFLUENCE DE LA THERAPEUTIQUE

- 1965 Comstock *et al* étude contrôlée, randomisée, en double aveugle,
 - prophylaxie par isoniazide vs placebo
 - 7033 habitants de l'Alaska.
 - suivi longitudinal sur 6 ans
 - diminution du risque de développer une tuberculose de 60% pour le groupe traité comparativement au groupe placebo
- Autres études:
 - patients d'instituts psychiatriques
 - contacts familiaux de tuberculoses.
 - 1980: l' «Union»: étude longitudinale sur 28000 patients avec lésions fibrotiques compatibles avec TB

AMERICAN REVIEW OF RESPIRATORY DISEASE

Clinical and Laboratory Studies of Tuberculosis and Respiratory Disease

VOLUME 95

June 1967

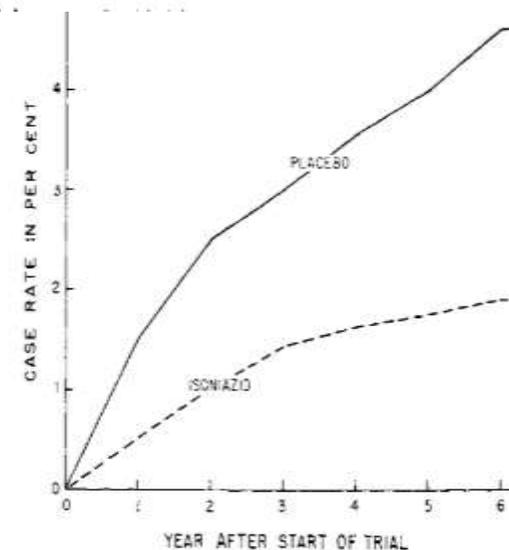
NUMBER 6

A CONTROLLED TRIAL OF COMMUNITY-WIDE ISONIAZID PROPHYLAXIS IN ALASKA^{1, 2}

GEORGE W. COMSTOCK, SHIRLEY H. FEREBEE, AND LAUREL M. HAMMES

TABLE 5
TUBERCULOSIS CASE RATES DURING STUDY
PERIOD BY MEDICATION ASSIGNED AND
PER CENT OF RECOMMENDED DOSAGE
TAKEN³

Per Cent of Recommended Medication Taken	Placebo			Isoniazid		
	Popula- tion	Cases		Popula- tion	Cases	
		Num- ber	Per Cent		Num- ber	Per Cent
Total	3,017	141	4.67	3,047	58	1.90
0—	246	12	4.9	288	8	2.8
20—	345	21	6.1	262	9	3.4
40—	494	24	4.9	514	9	1.8
60—	816	27	3.3	888	15	1.7
80+	1,116	57	5.1	1,095	17	1.6



INFLUENCE DE LA THERAPEUTIQUE

- Terminologie utilisée: « ***chimio prophylaxie de la tuberculose*** », ou la « ***prévention de la tuberculose*** », parfois la « ***tuberculose primaire*** »
- JAMAIS « ITL »

CHANGEMENT DE NOMENCLATURE

- 2000: ATS associée au CDC:
 - « changer de terminologie »
 - propose d'utiliser le terme d' »ITL plutôt que « traitement préventif ou « chimioprphylaxie »

American Thoracic Society

Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection

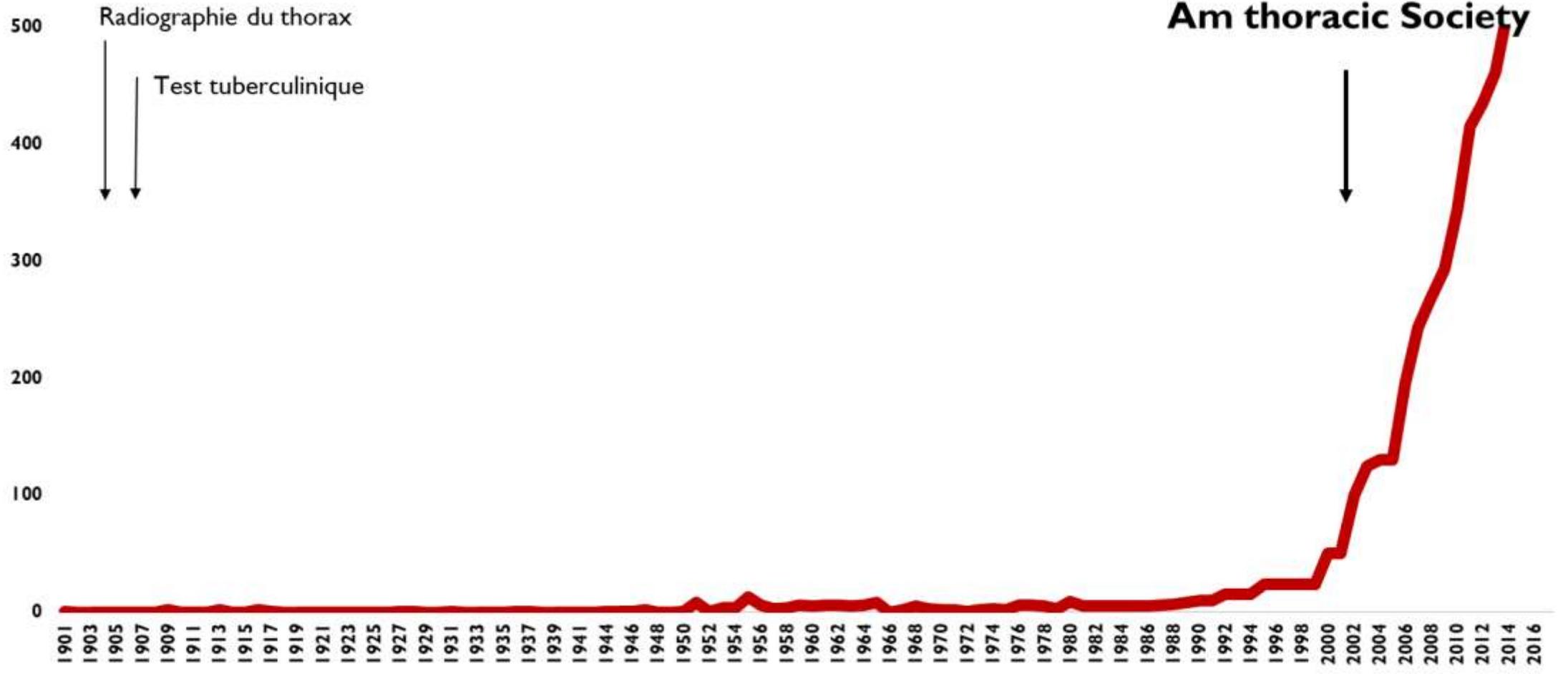
THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, JULY 1999. THIS IS A JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) AND THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). THIS STATEMENT WAS ENDORSED BY THE COUNCIL OF THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA), SEPTEMBER 1999, AND THE SECTIONS OF THIS STATEMENT AS IT RELATES TO INFANTS AND CHILDREN WERE ENDORSED BY THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (AAP), AUGUST 1999.

CHANGE IN NOMENCLATURE

Identification of persons with LTBI has previously been accomplished by widespread tuberculin skin testing of individuals or groups at variable risk for TB. In many situations, this screening was done with limited consideration of the risk for TB in the population(s) being tested. To focus on groups at the highest risk for TB, the term "targeted tuberculin testing" is used in these guidelines to encourage directed program activities.

Although the terms "preventive therapy" and "chemoprophylaxis" have been used for decades, they have also been confusing. "Preventive therapy" has referred to the use of a simple regimen (usually isoniazid) to prevent the development of active TB disease in persons known or likely to be infected with *M. tuberculosis*, but it rarely results in true primary prevention (i.e., prevention of infection in persons exposed to persons with infectious TB). To describe the intended intervention more accurately, this report uses the terminology "treatment of LTBI" rather than "preventive therapy" or "chemoprophylaxis." This change in nomenclature will hopefully promote greater understanding of the concept for both patients and providers, resulting in more widespread implementation of this essential TB control strategy.

Am thoracic Society



CAUSE ÉPIDÉMIOLOGIQUE CHANGEMENT DE FAIT NORMAL

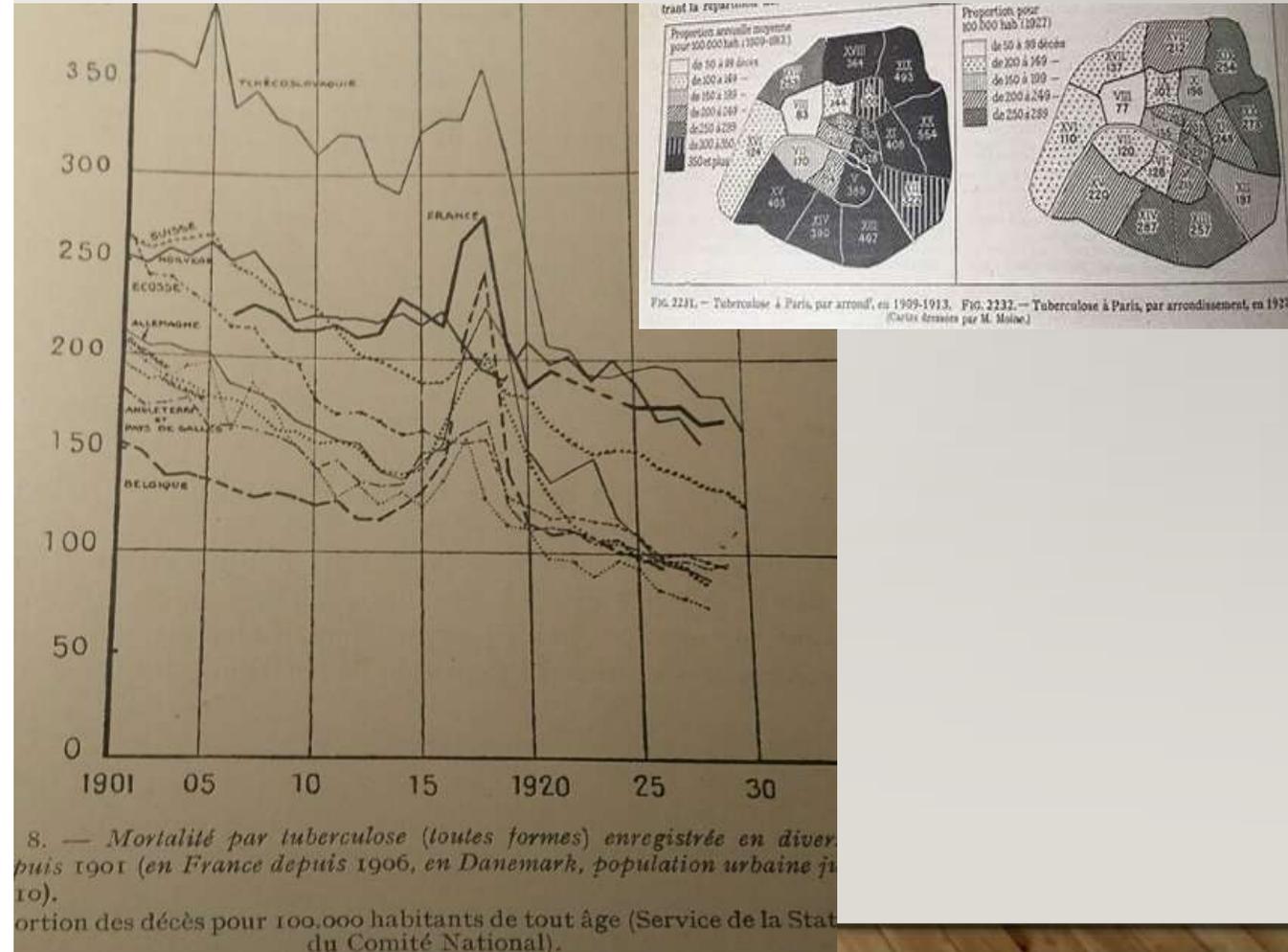
- « *La cuti-réaction, allait révéler que la quasi-totalité des adultes vivant en société sont parasités par le bacille* »

Cummins et Evans, 1933

Mortalité par TB en France en 1930=

200-230/100000

Mortalité par TB au Lesotho 2017= 45/100000



CAUSE ÉPIDÉMIOLOGIQUE CHANGEMENT DE FAIT NORMAL

- « *La cuti-réaction révèle que la quasi-totalité des adultes vivant en société sont parasités par le bacille* »

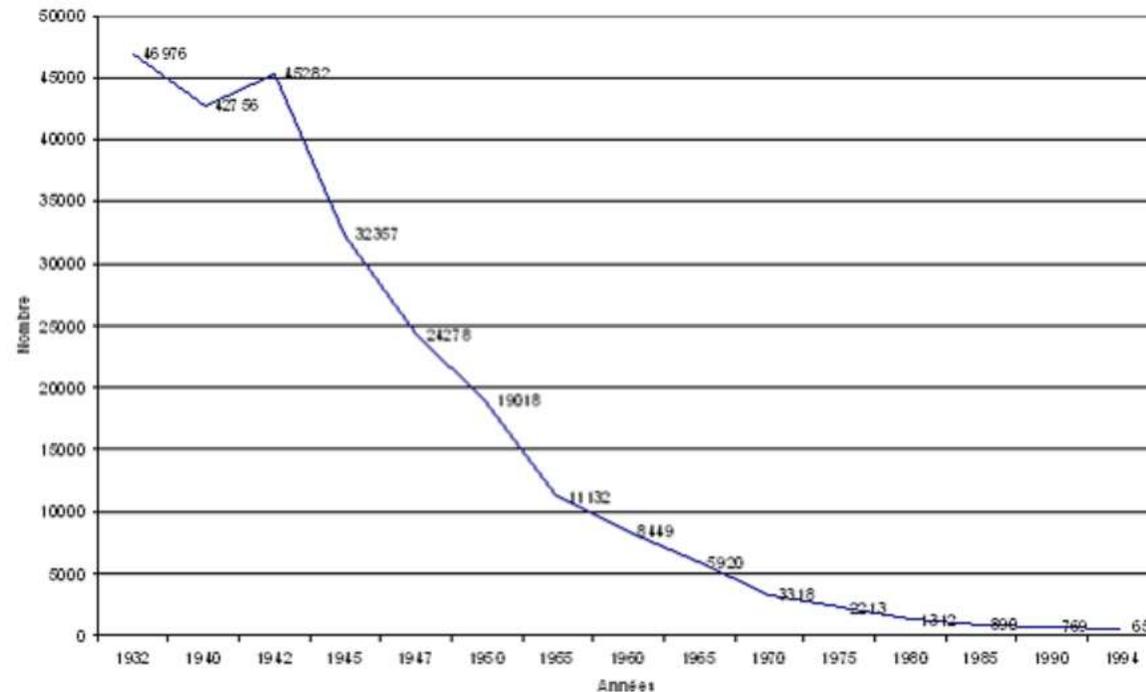
Desintêret de catégoriser ce qui est une norme



IDR positif: est un fait épidémiologique saillant.

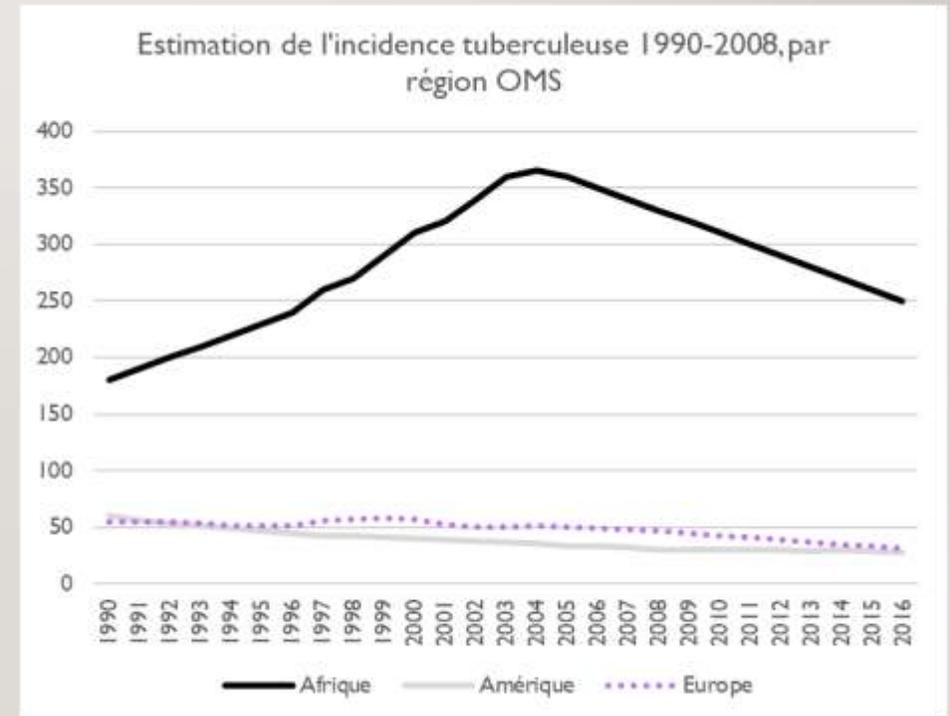
Intérêt alors de le dénommer

Nombre de décès de 1932 à 1994,
des deux sexes par tuberculose pulmonaire



CAUSE EPIDEMIOLOGIQUE: EPIDEMIE VIH

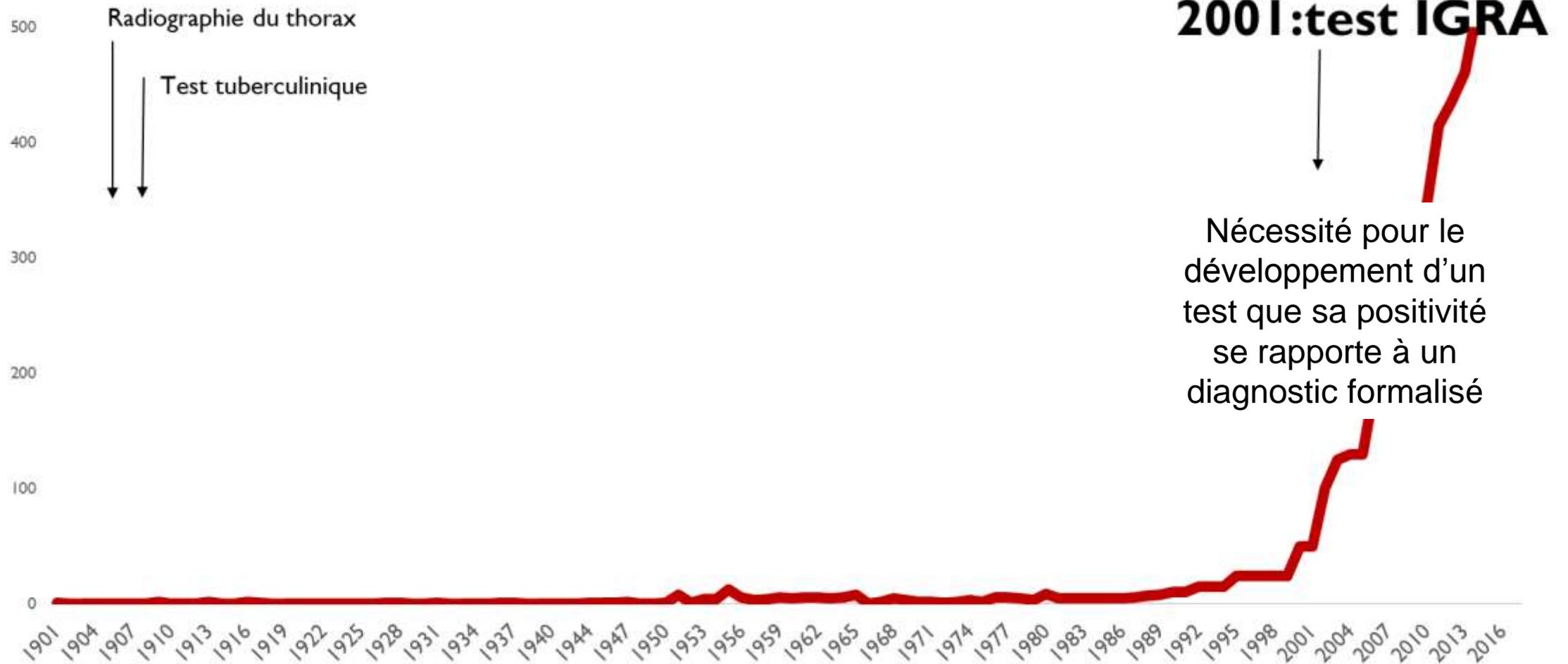
- SIDA amène un intérêt accru autour de l'immunité dans la TB,
- Recherche de moyens de prévention du fait du risque augmenté de progression vers la tuberculose maladie



CHANGEMENT DE TON

- 1993: l'OMS déclare la tuberculose une « **urgence globale** »
- Il faut « **revisiter l'élimination de la tuberculose** »
- 1999: Projection statistique: 1/3 population mondiale en ITL
- l'OMS propose, « **pour mettre fin à l'épidémie de tuberculose, (...) de supprimer ce réservoir d'infection** »

FACTEUR TECHNOLOGIQUE INFLUENÇANT: TEST IGRA



ITL: PARADIGME DOMINANT

- **(rares) Critiques formulées:**

- Scientifique: spectre d'infection

*Barry et al The spectrum of latent tuberculosis rethinking the biology and intervention strategies.
Nat Rev Microbiol 2009*

- Nosologiques

Young et al. Eliminating Latent Tuberculosis. Trends in microbiology, 2009

- Ethique

*Denholm JT,. Latent tuberculous infection: ethical considerations in formulating public health policy
A. Int J Tuberc Lung Dis 2015*

- Anthropologique

Barrelet, 2015

QUESTIONNEMENT NOSOLOGIQUE L'ITL , UN PARADIGME DOMINANT?

« Une loi générale paraît : tout aussitôt se produit une nuée de recherches qui la vérifie sur ses points les plus faciles ; la loi triomphe, et son exégèse accapare dès lors tous les soins des chercheurs, qui se détournent des faits difficiles et obscurs, pour l'étude desquels elle n'eût apporté qu'une petite entrée en matière ».

Canetti G, 1946

