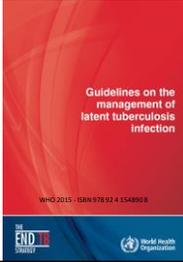


L'ITL dans la perspective de santé publique, qu'est-ce qui importe ?

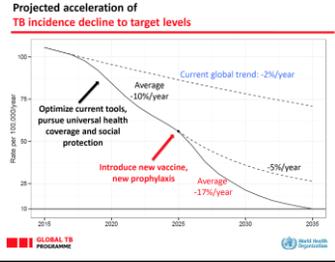
P. Fraisse
philippe.fraisse@bas-rhin.fr
CLAT 67
Créteil, le 6 décembre 2018

La stratégie OMS évolue

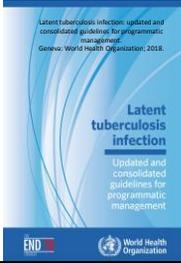


Guidelines on the management of latent tuberculosis infection
WHO 2015 - ISBN 978 92 4 154800 8

Projected acceleration of TB incidence decline to target levels



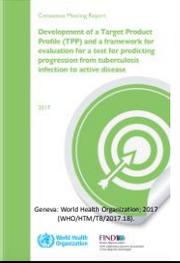
Des guides de réalisation



Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management
Geneva: World Health Organization, 2018.



Roadmap towards ending TB in children and adolescents
Geneva: World Health Organization, 2017.



Development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from subclinical infection to active disease
Geneva: World Health Organization, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18).

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)
- OMS 2015 (l'ITL)
- 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)

Quel est l'impact du traitement des ITL ?

Estimation du nombre de TB pulmonaires évitées, Royaume Uni, 1900-1990
• chaque année
• sur la période

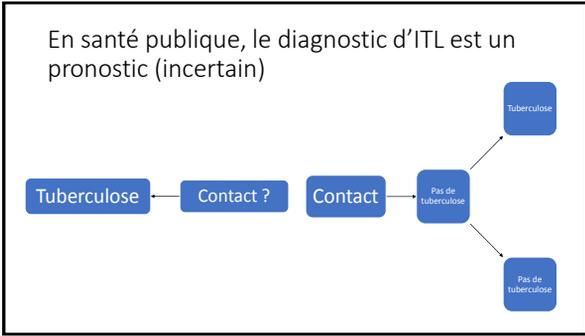


Figure 3 The number of cases of respiratory tuberculosis averted each year from 1953 to 1990. ▲ BCG, ■ Preventive therapy, ▲ Chemotherapy.

Pitman R et al. Tuberculosis transmission and the impact of intervention on the incidence of infection. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6: 485-91

Qu'est-ce qu'une ITL ?

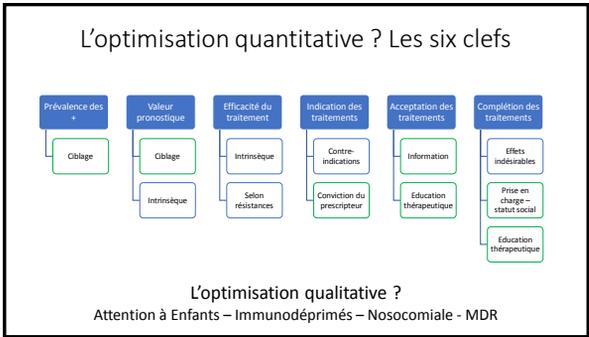
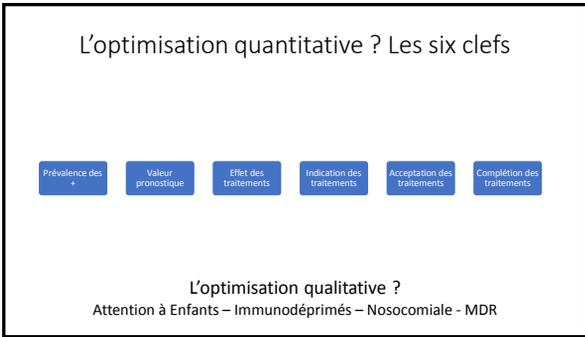
- Concept physiopathologique
- Concept de santé publique



Quels sont les moyens de diagnostiquer une ITL ?

Ce n'est pas une tuberculose et c'est

☞ un immunodiagnostic positif



I – La prévalence des positifs

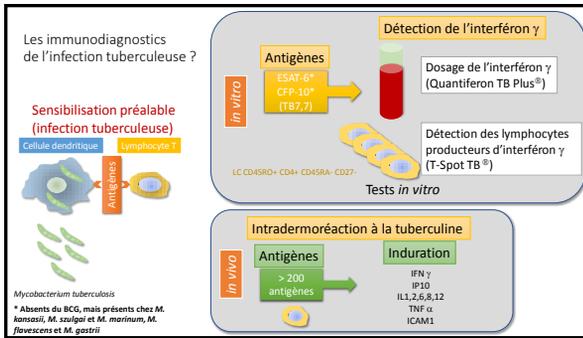
- Le ciblage - Prévalence attendue d'immunodiagnostic positifs hors enquêtes d'entourage
- Enfants de moins de cinq ans : niveau attendu = moins de 2 % d'ITL ou zéro ITL
 - Enfants scolaires CM2 à Paris 1,9 à 2,4% ; dans le département 13 : 1,4%
 - Enfants de cinq à 15 ans : moins de 3 % d'ITL
 - Chez les jeunes migrants adultes venant d'un pays de forte incidence : 20 à 25 % d'ITL, plus de 20 %.
 - Chez les adultes jeunes nés en France : 4 à 6 - 12 % d'ITL
 - Chez les adultes plus avancés en âge nés en France : 10 à 12 % d'ITL
 - Dans le premier cercle obtenir une moyenne de 10 à 30 % d'ITL (5 % à 50 %) = recommandation HCSP 2013 p24.

Le ciblage - Prévalence attendue d'immunodiagnostic positifs dans des populations particulières

- Sujets contact : dans le premier cercle obtenir une moyenne de 10 à 30 % d'ITL (5 % à 50 %)
- Adultes soignants : 3% en chir orthopédique ; 12% aux urgences ; 20% en pneumologie
- Chez des réfugiés jusqu'à 54% aux USA
- Migrants adultes 34 – 49%

II – La valeur pronostique

- D'un test positif
- D'un test négatif
- Ses fluctuations



Les IDR avec ESAT-6 et CFP-10

The leading company in the Russian biotechnology market
In 2014, Diaskintest earned an international award Prix Gallien in biopharmaceutics.

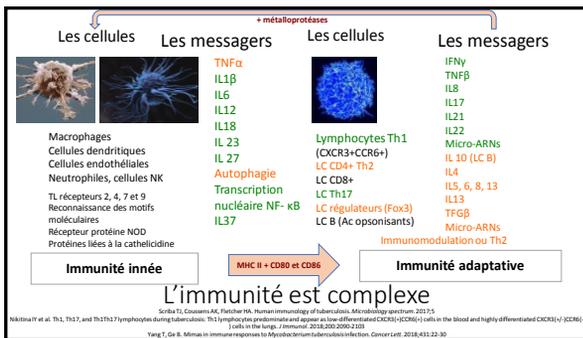
Comparison with IGRA (QFT-Gold) (1)
77 BCG-vaccinated children (3-14 yrs) tested by TST in Russia

Similar reaction pattern compared with QFT-Gold

New tuberculosis skin test
Diaskintest is a new and improved skin test to diagnose *M. tuberculosis* infections, and has achieved excellent results in trials.

C-Tb: a latent tuberculosis skin test for the 21st century?
Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection, compared with an interferon γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial

Lancet Respir Med 2017 Apr;5(4):259-268. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30436-2.



Les valeurs opérationnelles des immunodiagnostic

- Sensibilité
- Spécificité
- Valeur prédictive positive
- Valeur prédictive négative

Par rapport à quoi ?

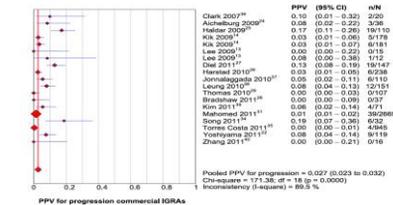
Les valeurs pronostiques des immunodiagnostic

- 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

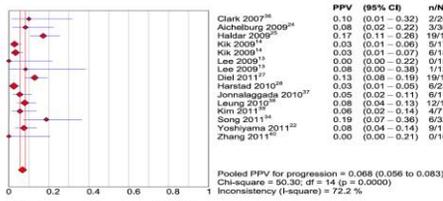
(TDIG « commerciaux », toutes études : 2,7%)



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.

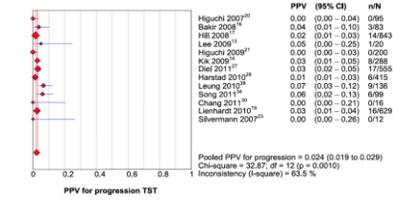
Taux de progression vers la tuberculose

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



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%)



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)	0-0,13 (82/56320=0,14%)	59 637 (41-26-491) 22 études	1,3-13%** (28,6% enfants)	0-3,05 6,25 sans 1 étude (45/7910 = 0,6%)	6 493 (20-822) 13 études
VIH*	4,5-14,3	0-3,18	8 653 (135-4 188) 3 études	4,2-20	0-6,02	1 600 (120-822) 5 études
Sous anti-TNF	0 (traînés) 1/10 non traînés	0-8,57%	1 726 (49-702) 8 études	0-33	0-1,4	1 635 (43-542) 8 études
Migrants	2,5-6,2	0-0,25 (1,3% si IDR < 15 mm)	1 942 (138-823) 2 études	0,39-5,2	0,018-3,3	2 630 3 études dont 1 virtuelle
Soignants	3,9	0,095	1 128 893 (725-1 124 882) 3 études	0-1,46 (0 si QF seul*)	0-0,34/100%	3 740 (182-2884) 3 études
Tous sujets	1,2-13	0-8,57	1 200 071 (810-6045)	1,1-13		16 098 (92-4506)

* selon le diamètre d'induration; ** Jusqu'à 67% chez les enfants
Fraise P Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, immunodéprimés ou amnés à l'IR). Rev Med Respir 2012; 29:277-318

Etude TBNET

- 4 513 sujets en contact étroit
- Suivi 12 326 PA (certains traités)
- 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

Zelinger JP et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN-gamma 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, Drobninski F, Southern L, Smith 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 RL, Tran MC, Everett CL, 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, Hulsmann 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)	Greffes d'organe solide (n=197)	Greffes 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+	1,11 / 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. *AIRCCM* 2014; 190: 1168-76

Progression vers la tuberculose immunodéprimés (Europe)

Taken together, although the incidence of tuberculosis was higher in patients with positive test results, IGRAs were not superior in identifying patients at risk for developing tuberculosis when compared with the TST.

Sester M, van Leth F, Bruch-Nielsen J, Bumbaca D, Cirilo DM, Dinkitsidi AG, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients: A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1168-1176

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

Puljar NO, Steinum H, Bruun JN, Dyhrhol-Risøe 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;14:607

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

Bourgart A, Baron G, Breton G, Tatzewin P, Katlama C, Alavena C, et al. Latent tuberculosis infection screening and 2-year outcome in antiretroviral-naïve 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. *PLoS ONE* 2007; 11(9): 1014-1020

Table 5. Concentration of IFN-γ in the QFT Test and Net Number of Spot-Forming Cells* in the TSPOT Test and 2.5-Year Risk for Tuberculosis in Contacts Not Receiving Preventive Chemotherapy

	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
TSPOT: spot-forming cells			
<5	784	2	0.003
>4	305	2	0.007
>10	271	2	0.007
>20	246	1	0.008
>50	204	1	0.005
>100	102	0	0.010
>200	40	0	—

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

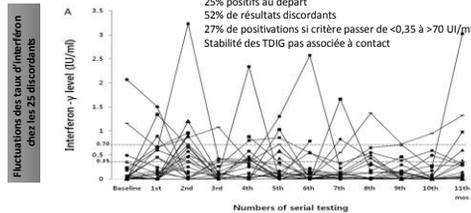
Valeurs croissantes
Incidence de tuberculose pas différente

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

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

Les variations longitudinales du QF chez les soignants (sujets contact)

48 soignants exposés à des cas de tuberculose pulmonaire (Corée du Sud)
QF Gold-IT prélevé mensuellement
25% positifs au départ
52% de résultats discordants
27% de positivations si critère passer de <0,35 à >70 UI/ml
Stabilité des TDIG pas associée à contact



Park IS et al. Monthly Follow-ups of Interferon-γ Release Assays Among Health-care Workers in Contact With Patients With TB. *CHEST* 2012; 142(6):1461-1468

Reproductibilité longitudinale intra-sujet des TDIG

- Positivations : 2,8% - 8,3%
- Négativations : 37,3% - 64,8%

Dorman SE, Ballew R, Graves EA, Nweji R, Schluger N, Weintraub J, et al. Interferon-gamma release assay and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the united states. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:77-87
Staler ML, Welland G, Pa M, Parsonnet J, Barzai N. Challenges with QuantiFERON-TB Gold assay for large-scale, routine screening of U.S. health care workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:1005-1010.
Schablon A, Niehaus A, Ringhausen FC, Preisser AM, Peters C, Staffel PD. Correction: Occupational Screening for Tuberculosis and the Use of a Borderline Zone for Interpretation of the IGR in German Healthcare Workers. *PLoS One*. 2015; 10(12):e0142541. doi: 10.1371/journal.pone.0142541
Mason MK, Zwilling A, Cattamanchi A, Denlinger CM, Barzai N, Kik SV, Mercafe J, Pa M, Dowdy D. Serial testing for latent tuberculosis using QuantiFERON-TB Gold In-Tube: A Markov model. *SI Rep*. 2016; 6:30781. doi: 10.1038/srep30781

Reproductibilité longitudinale intra sujet des IDR

- Positivations 0,3-15% (non BCG)
- Négativations 2,1-53% (sur le très long terme >= 1 an)
- Après BCG 5-15 mm

Fraisse P. Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, immunodéprimés ou amnésés 27ans). *Rev Med Interne* 2012; 29:277-318

Quels sont les critères d'ITL ?

- TDIG + = ITL (Zone grise ?)
- IDR >15 mm ou phlyctène = ITL
- Enfant
 - IDR >= 10 mm et BCG depuis moins de 10 ans : selon avis spécialisé
 - IDR >= 10 mm et BCG > 10 ans = ITL (entre 5 et 10 mm avis spécialisé)
 - IDR >= 5 mm et non vacciné par le BCG = envisager traitement
- Immunodépression : IDR >= 5 mm ≈ ITL (traitement à discuter)
- Variations TDIG (surtout entre 0,2 et 0,7) : ?
- Variations IDR > 10 mm : significative

Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du CSHPF (2002-2003). Rev Méd Hyg. 2003;2(2):733-743
 Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France. Conférence d'experts - texte court. Rev Méd Respir 2004; 21 : 414-20
 Haut Conseil de la santé publique. Groupe de travail de la Commission spécialisée des maladies transmissibles. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma. Collection Avis et Rapports. 2011;1:49

III – L'efficacité et les inconvénients du traitement, sa complétion

Peut-on réduire l'incidence de la tuberculose en cas d'ITL ?

- Les traitements de l'ITL
- Au minimum : leur surveillance
- (Avoir été vacciné par le BCG)

Faut-il traiter les « ITL » ?

Risque relatif de tuberculose selon traitement

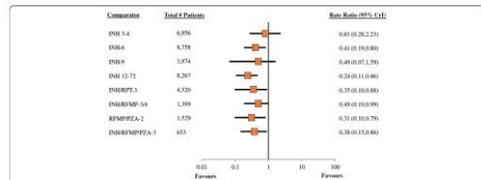


Fig. 2 Efficacy, Pairwise Comparisons versus Placebo From Network Meta-Analysis. Pairwise comparisons from the RE informative analysis are shown as rate ratios and 95% CrIs, focusing on comparisons of active comparators versus control (placebo/no treatment) in the network. Values <1 suggest additional benefit with the comparator. A league table of all summary comparisons from the analysis is provided in Fig. 3

Pearse C et al. Efficacy and completion rates of rifampine and isoniazid (RHP) compared to other treatment regimens for latent tuberculous infection: a systematic review with network meta-analysis. BMC Infectious Diseases (2017) 17:265

Faut-il traiter les « ITL » ?

Réduction des incidences de la tuberculose selon traitement

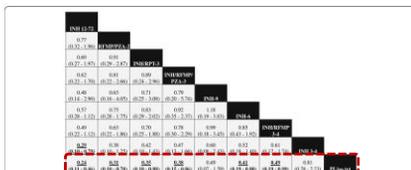


Fig. 3 Summary of findings from the informative RE network meta-analysis. Relative risk ratios with 95% CrI. An asterisk indicates a summary of estimates from the RE informative network meta-analysis for efficacy is shown. Statistically significant differences between regimens are shown in bold, underlined font. Treatments are ordered from upper left to lower right in order of decreasing 50,000 value. To draw inferences from the results, the benchmark comparison for each comparator is the reference treatment. Abbreviations: RHP = rifampin; IPT = isoniazid; RIF = rifampin; RHP + IPT = rifampin + isoniazid

Pearse C et al. Efficacy and completion rates of rifampine and isoniazid (RHP) compared to other treatment regimens for latent tuberculous infection: a systematic review with network meta-analysis. BMC Infectious Diseases (2017) 17:265

A quel prix ? les effets indésirables

- Probabilité de toxicité ?
- ☞ Donc nombre à traiter pour provoquer une toxicité ?

Les effets indésirables

- Probabilité de toxicité
 - Dépend du schéma thérapeutique
 - Dépend du terrain (âge, 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 chez les enfants)**
 - Pour provoquer une décès minimum 1 306

46

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 %
	Atteints du VIH	27 – 82 %
Isoniazide – rifampicine (3 – 4 mois)		72 – 91 %
Rifampicine – pyrazinamide (2 mois)		46 – 91 %

Hirsch-Moseman 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):1235-1254

IV – L'utilité en santé publique – les arguments décisionnels

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

Le nombre nécessaire à... ?

- Le NNT ?
- Dépend de quoi ?

49

Le nombre nécessaire à traiter

$$1/r_2 - r_1$$

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

Les variables utilisées

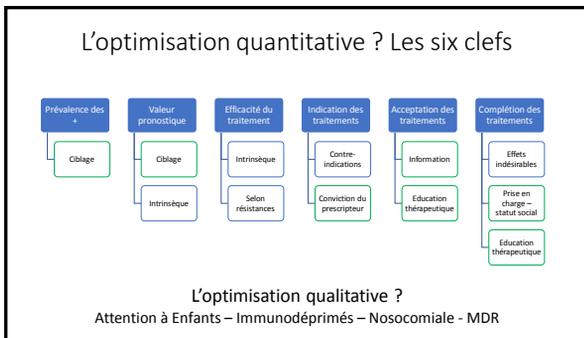
La situation est standard	Le ciblage est optimal	La filière est optimale	Le pronostic est optimal
Prévalence des tests positifs = 0,10	Prévalence des tests positifs = 0,45	Prévalence des tests positifs = 0,30	Prévalence des tests positifs = 0,10
Indicateurs = 0,8	Indicateurs = 0,8	Indicateurs = 0,9	Indicateurs = 0,8
Débuts = 0,8	Débuts = 0,8	Débuts = 1	Débuts = 0,8
Fin = 0,6	Fin = 0,6	Fin = 0,9	Fin = 0,6
Valeur pronostique = 0,05	Valeur pronostique = 0,05	Valeur pronostique = 0,05	Valeur pronostique = 0,20
Taux de progression chez les négatifs = 0,006	Taux de progression chez les négatifs = 0,006	Taux de progression chez les négatifs = 0,006	Taux de progression chez les négatifs = 0,006
Incidence comparée sous traitement complet = 0,34			

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 tels que traités 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	1,46	26	68	685
Le ciblage de la population est optimal	450	288	173	19	6,57	26	68	152
La filière de traitement est optimale	100	90	81	7	3	26	32	324
La valeur pronostique positive est élevée	100	64	38	19	5,84	6,6	17	171

Simulations pour 1000 sujets testés *le pire et le mieux*

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 tels que traités 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	1,46	26	68	685
Le recrutement est standard mais le traitement sub-optimal (0,49)	100	64	38	9,42	0,97	39	102	1021
Tout est optimal	450	405	364	38	55	6,58	8	18



Donc pour quels bénéficiaires en France ?

☞ Pas toutes les infections latentes

Actuellement en France

- Les infections (présument) 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)

Envisagées par l'OMS

- Insuffisants rénaux (dialyse)
- Avant transplantation d'organe
- Prisonniers ?

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.

Éléments bibliographiques

SÉRIE – TUBERCULOSES ET MYCOBACTÉRIOSES –
Coordonnée par F.-X. Blanc, J.-P. Janssens et M. Uhlenhuth

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

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

P. Fraisse¹

SÉRIE – TUBERCULOSES ET MYCOBACTÉRIOSES –
Coordonnée par F.-X. Blanc, J.-P. Janssens et M. Uhlenhuth

Traitement des infections tuberculeuses latentes*

Treatment of latent tuberculosis infection

P. Fraisse, Groupe tuberculose de la SPLF

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

RECOMMANDATIONS

Recommandations pratiques pour l'utilisation et l'interprétation des tests de détection de l'infection tuberculeuse latente et de la tuberculose maladie*

ÉDITIONAL

L'infection tuberculeuse latente, du diagnostic au pronostic

Pour conclure !

Le médecin d'un patient

- Avant anti-TNF- alpha
- VIH
- (sujet contact)

Le médecin de santé publique
(CLAT – OFII – ONG - PMI - travail - scolaire)

- 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 ?