



Infection Tuberculeuse latente

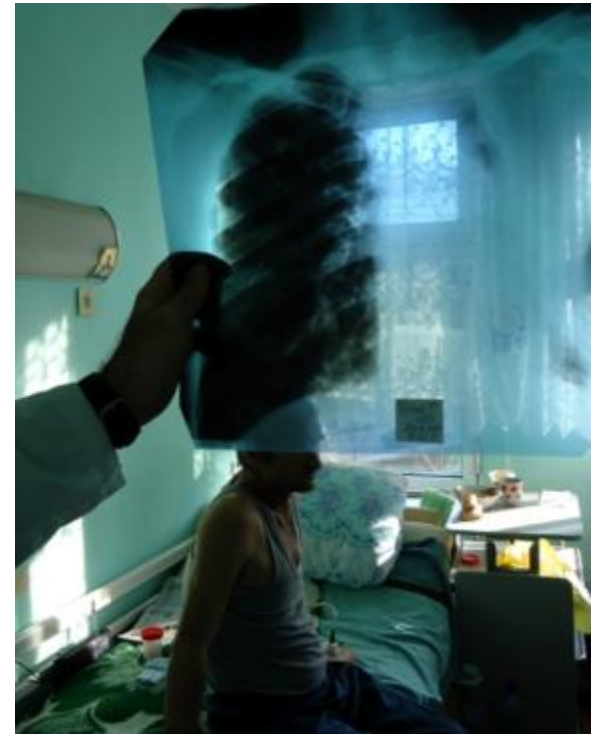
certitudes et zones d'ombres

Dr Zied Moatemri
Pr Ag Hôpital militaire de Tunis
APPA Tunisie

1. Introduction

Tuberculose

- l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde.
- En 2016, 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie et 1,7 million en sont mortes
- La prévention peut être efficace dans 90% des cas



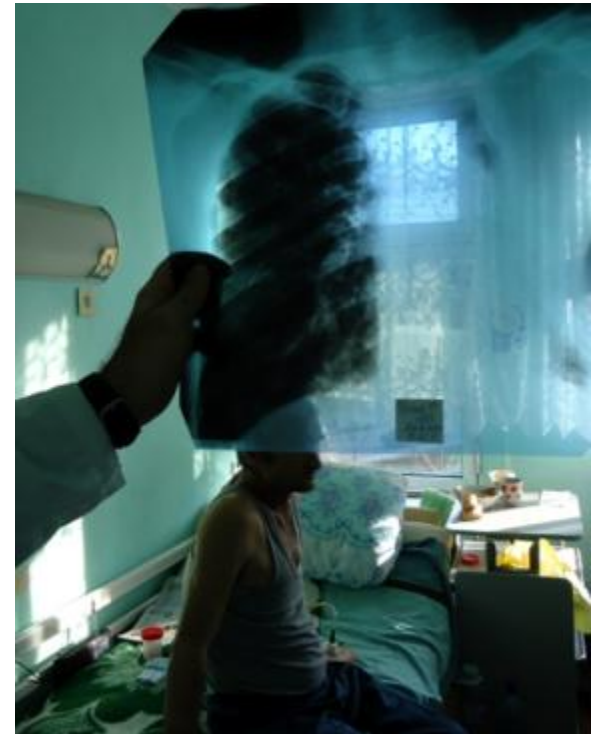
Tuberculose

- > 80% peuvent être guéris
- le diagnostic et le traitement de la tuberculose ont permis de sauver 53 millions de vies entre 2000 et 2016.
- l'incidence de la tuberculose baisse d'environ 2% par an.
- Cible: Mettre un terme à l'épidémie de tuberculose en 2030.



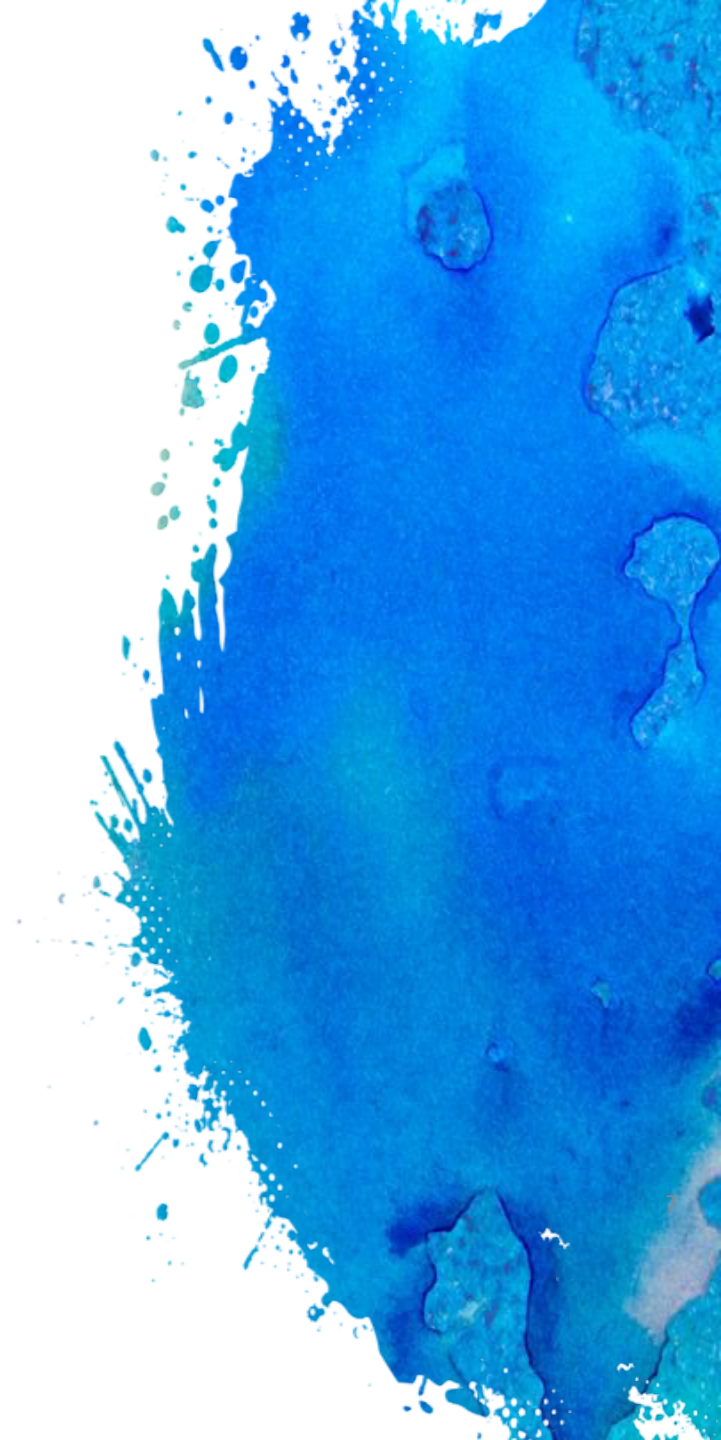
Tuberculose

- **1/3** de la population mondiale infecté : 2 milliards infectés
- La prévention peut être efficace dans 90% des cas



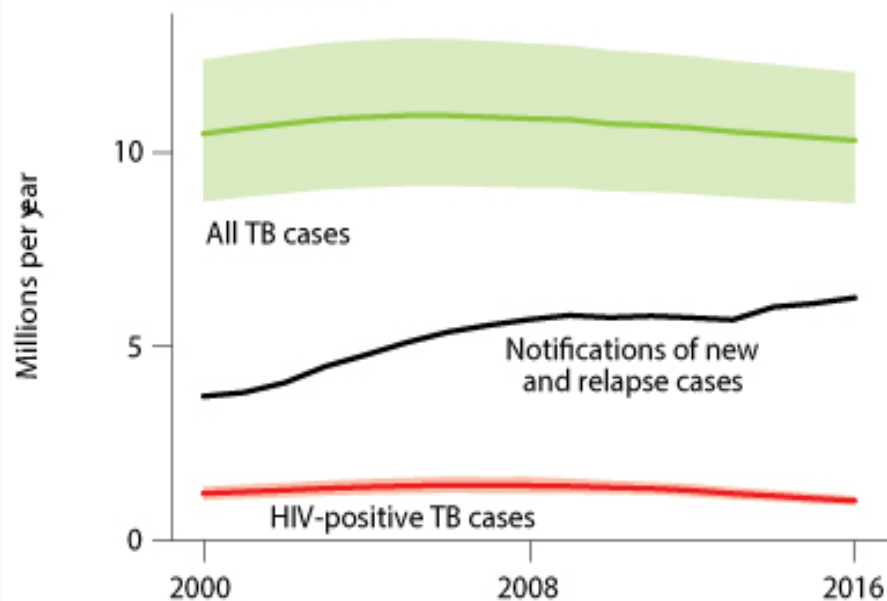


Epidémiologie

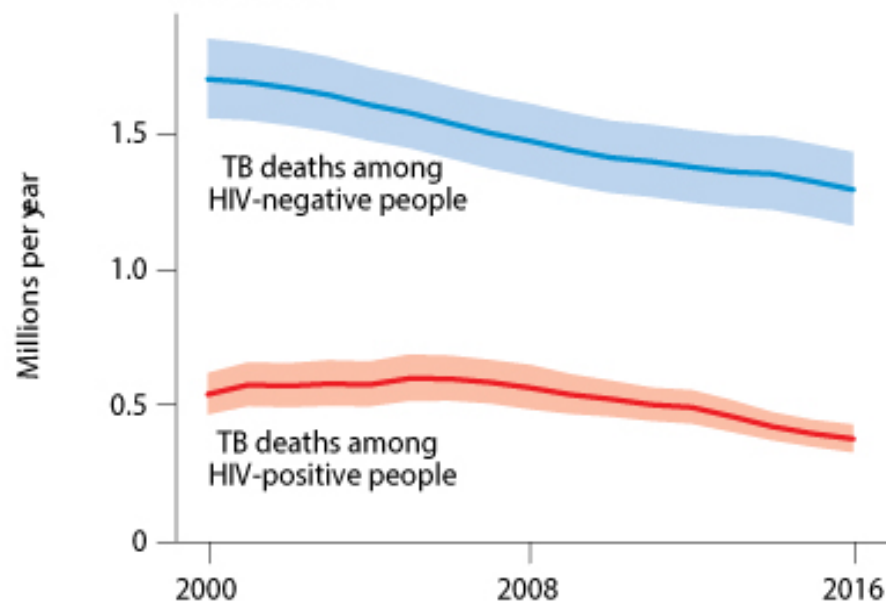




TB incidence

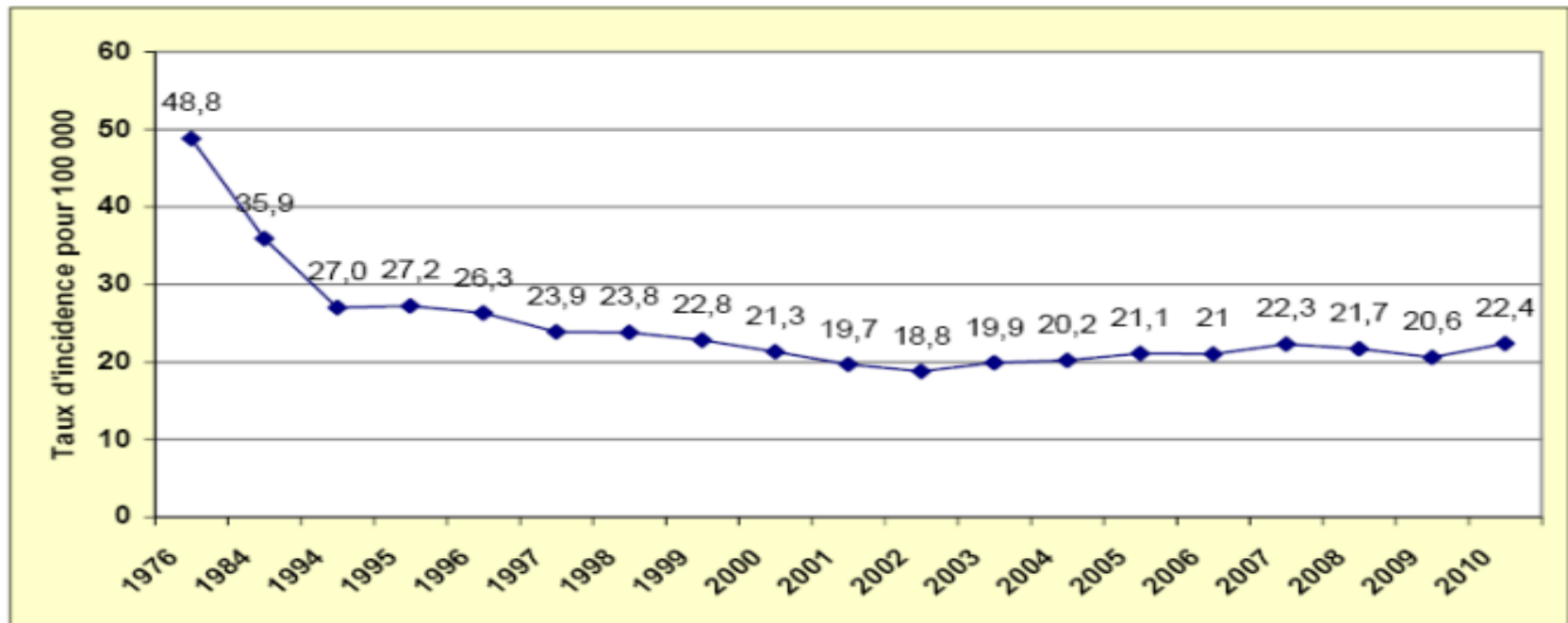


TB deaths



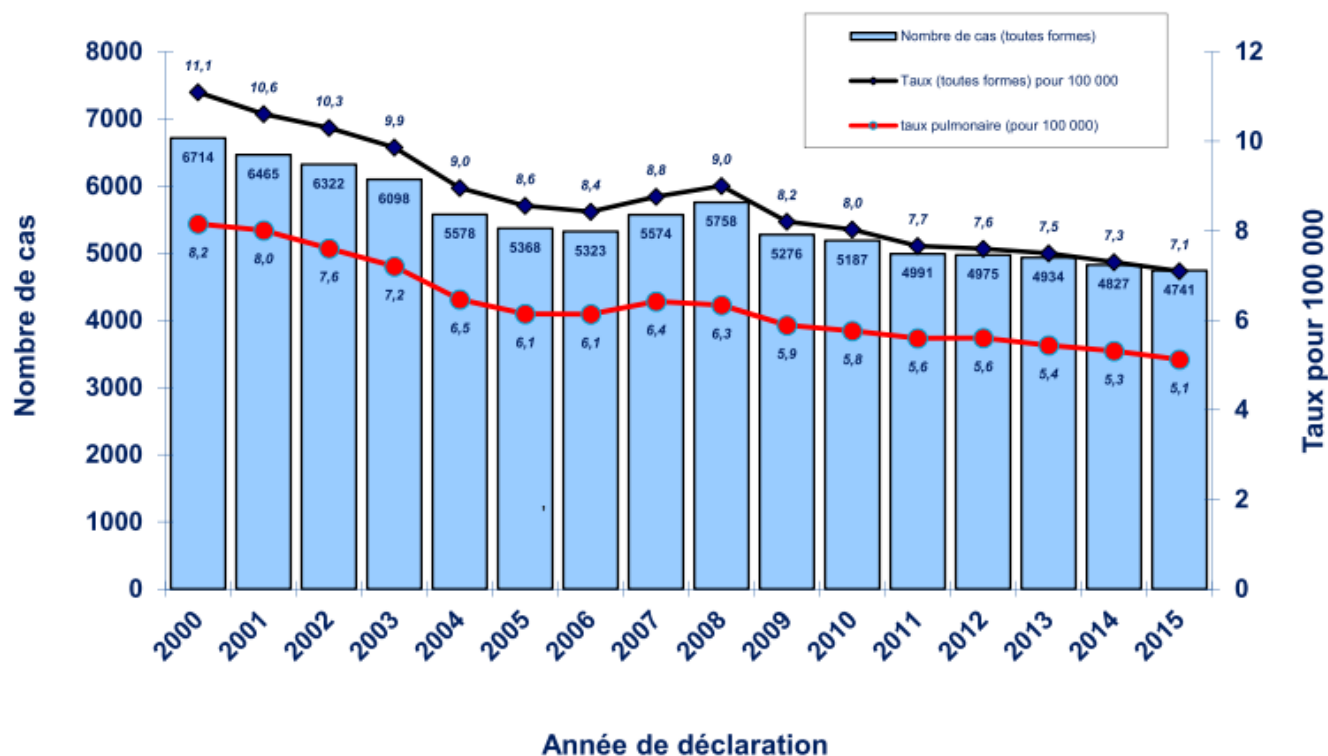
Shaded areas represent uncertainty intervals.

Incidence Tuberculose



**Figure 1 : Evolution de l'incidence de la tuberculose en Tunisie : 1976-2010
(taux pour 100 000 habitants)**

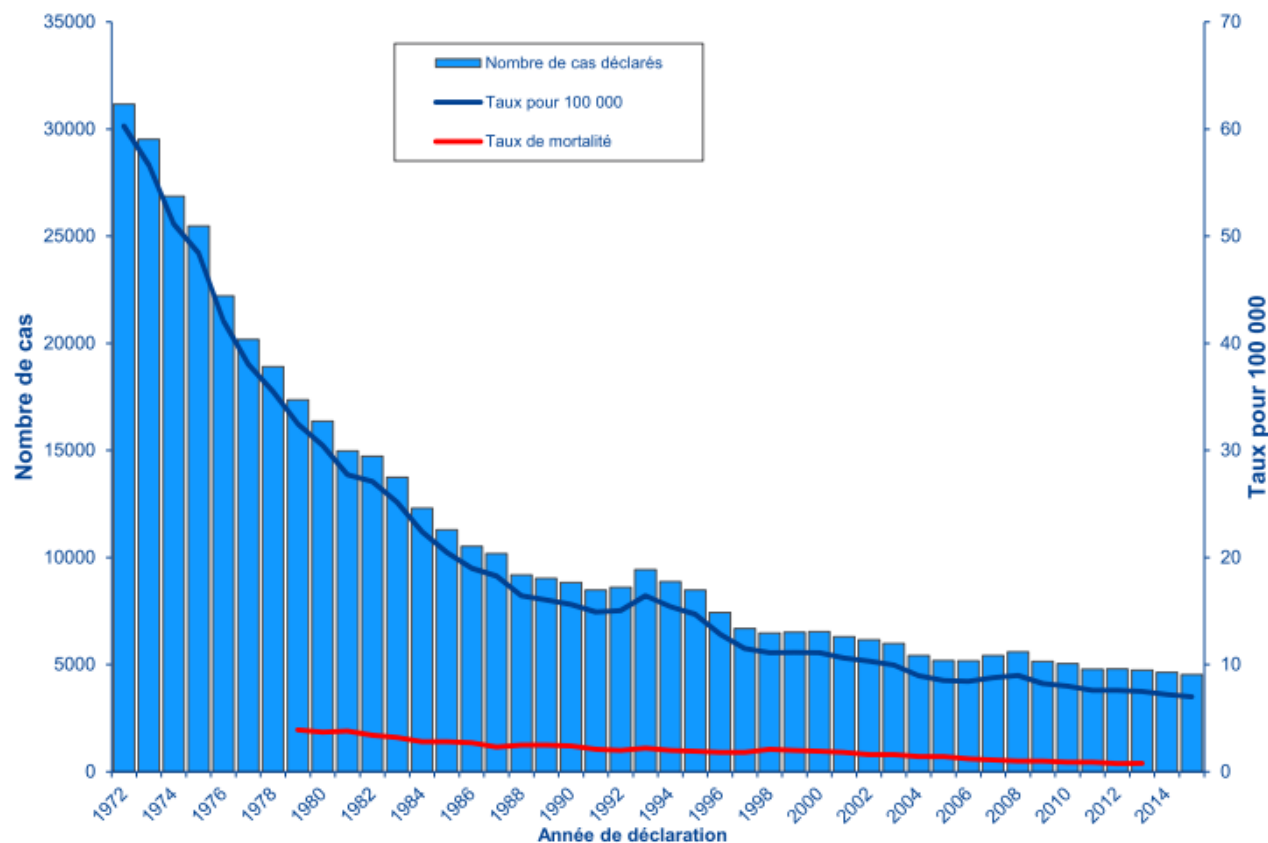
DÉCLARATION DES CAS DE TUBERCULOSE, FRANCE, 2000-2015



Exhaustivité: environ 75%

Source : SpFrance, DO de tuberculose
Tuberculoses pulmonaires=association ou non à d'autres localisations

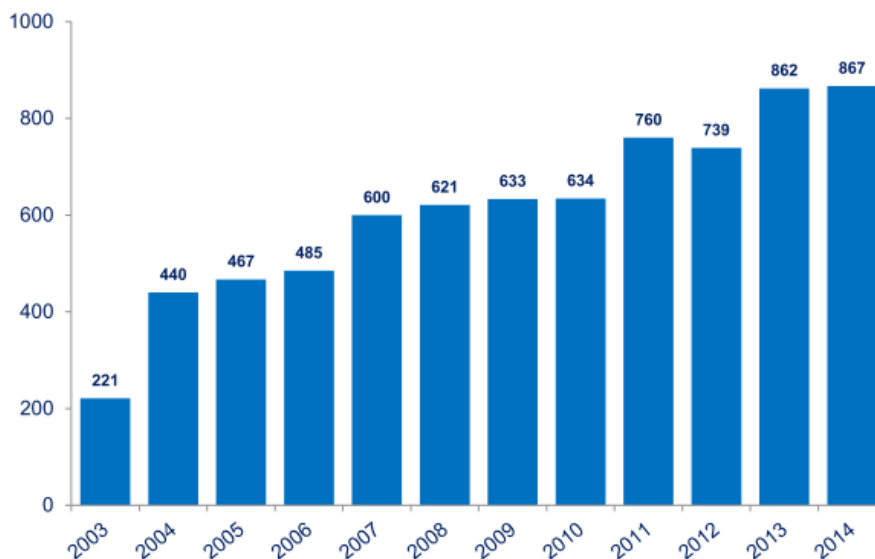
DÉCLARATION DES CAS DE TUBERCULOSE MALADIE, FRANCE, 1972-2015



Source : SpFrance, DO de tuberculose

QUELLE UTILISATION DES DONNÉES DE DO SUR LES INFECTIONS LATENTES EN FRANCE ?

- Nombre de cas d'ITL déclarés (enfants < 15 ans), France, 2003-2014



Source : SpFrance, DO TB

QUELLE UTILISATION DES DONNÉES DE DO SUR INFECTIONS LATENTES ?

- 867 cas déclarés d'ITL en 2014



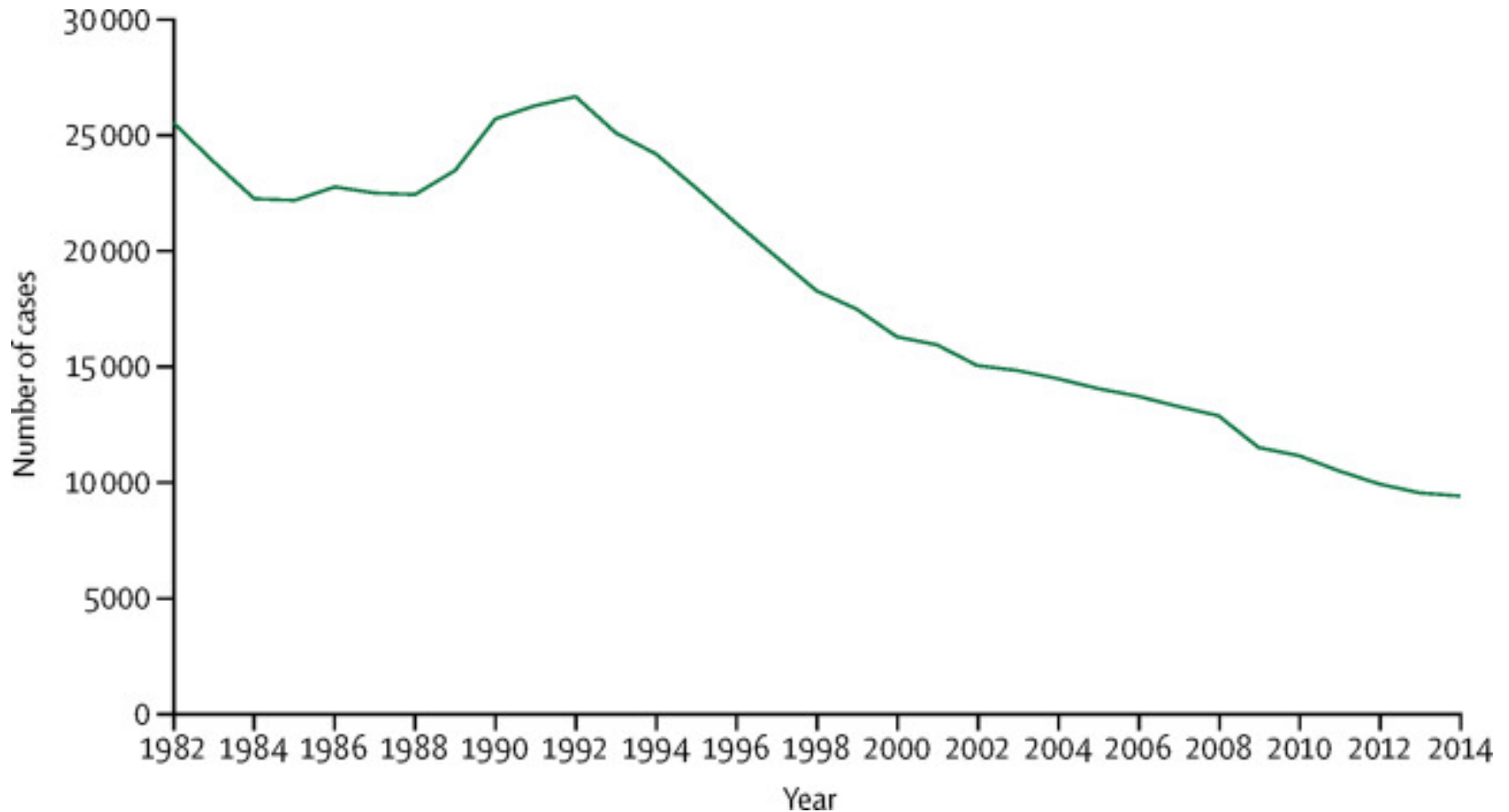
Total des ITL?

Difficile d'estimer l'exhaustivité et d'interpréter les tendances

Confusion entre ITL et maladie pour la déclaration

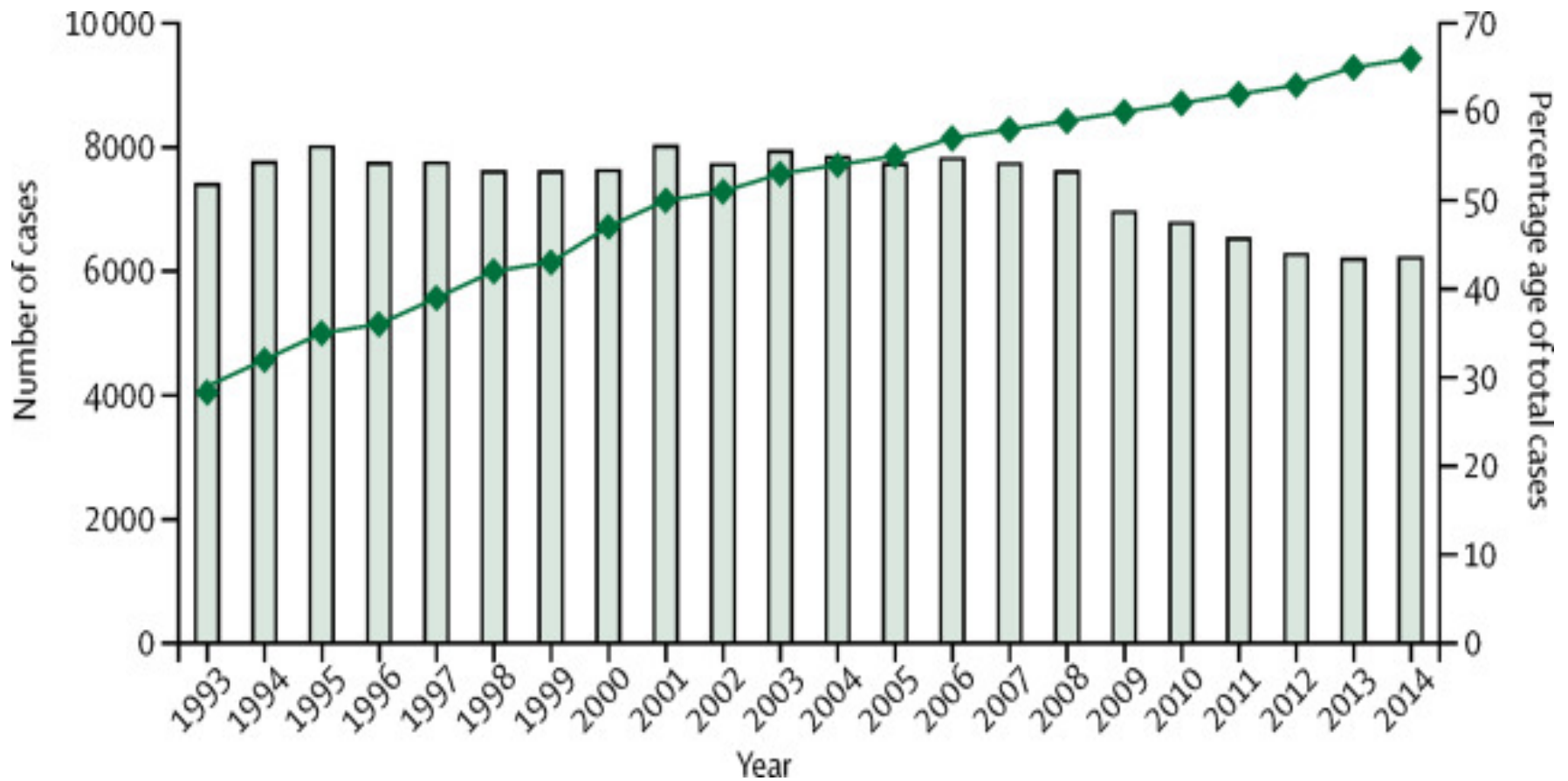
Confusion entre ITL et sujet contact traité (moins de 2 ans)

USA



Reported tuberculosis cases in the USA, 1982–2014 Data from US Centers for Disease Control and Prevention.
infection: the final frontier of tuberculosis elimination in the USA
LoBue, Philip A, Dr, Lancet Infectious Diseases

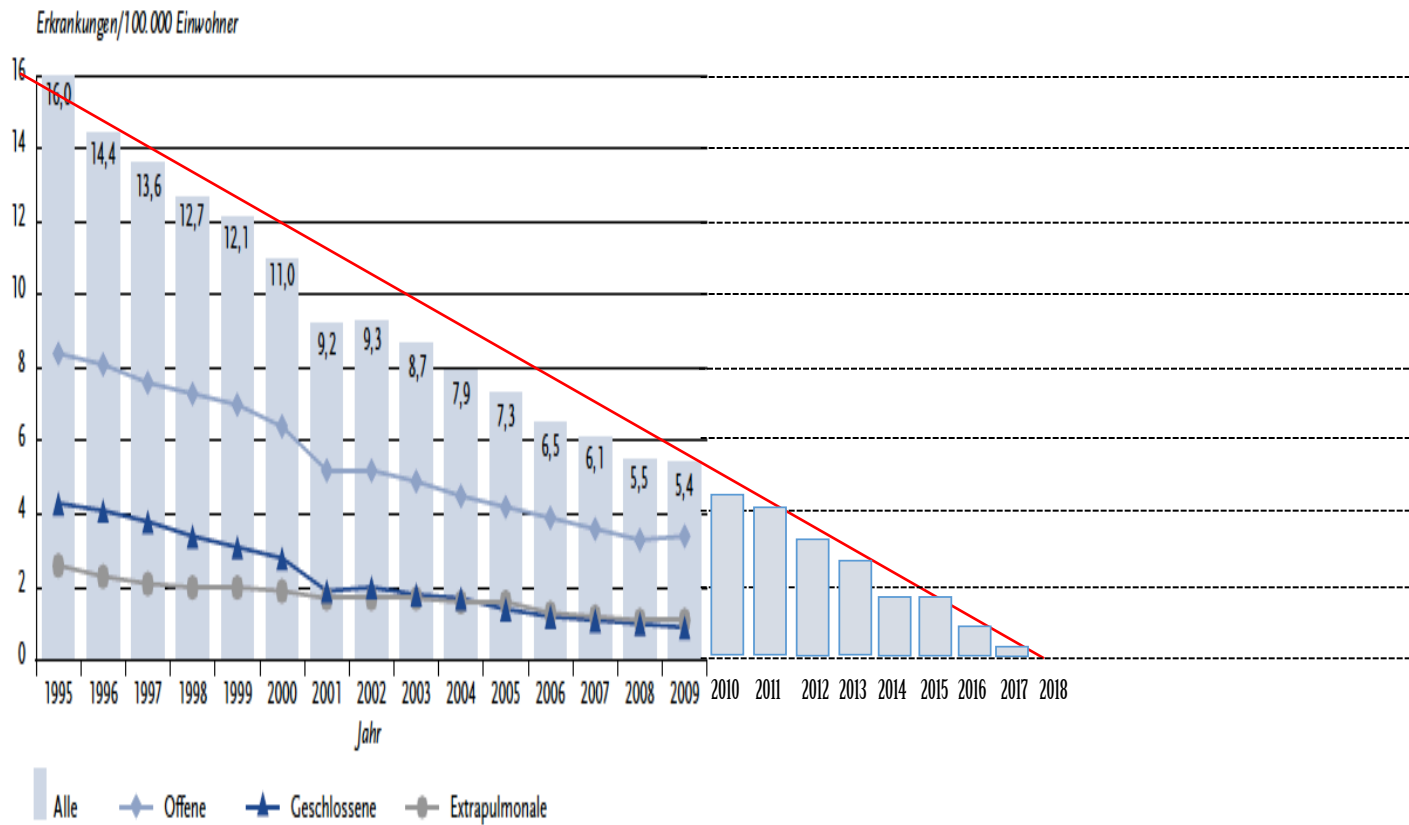
USA



Trends in tuberculosis cases in foreign-born people in the USA, 1993–2014 Data from US Centers for Disease Control and Prevention.

Latent tuberculosis infection: the final frontier of tuberculosis elimination in the USA
LoBue, Philip A, Dr, Lancet Infectious Diseases, The, Volume 17, Issue 10, e327-e333

Allemagne



Le Monde est un Village



www.macase.net



Objectifs OMS

But :Mettre un terme à l'épidémie mondiale de tuberculose

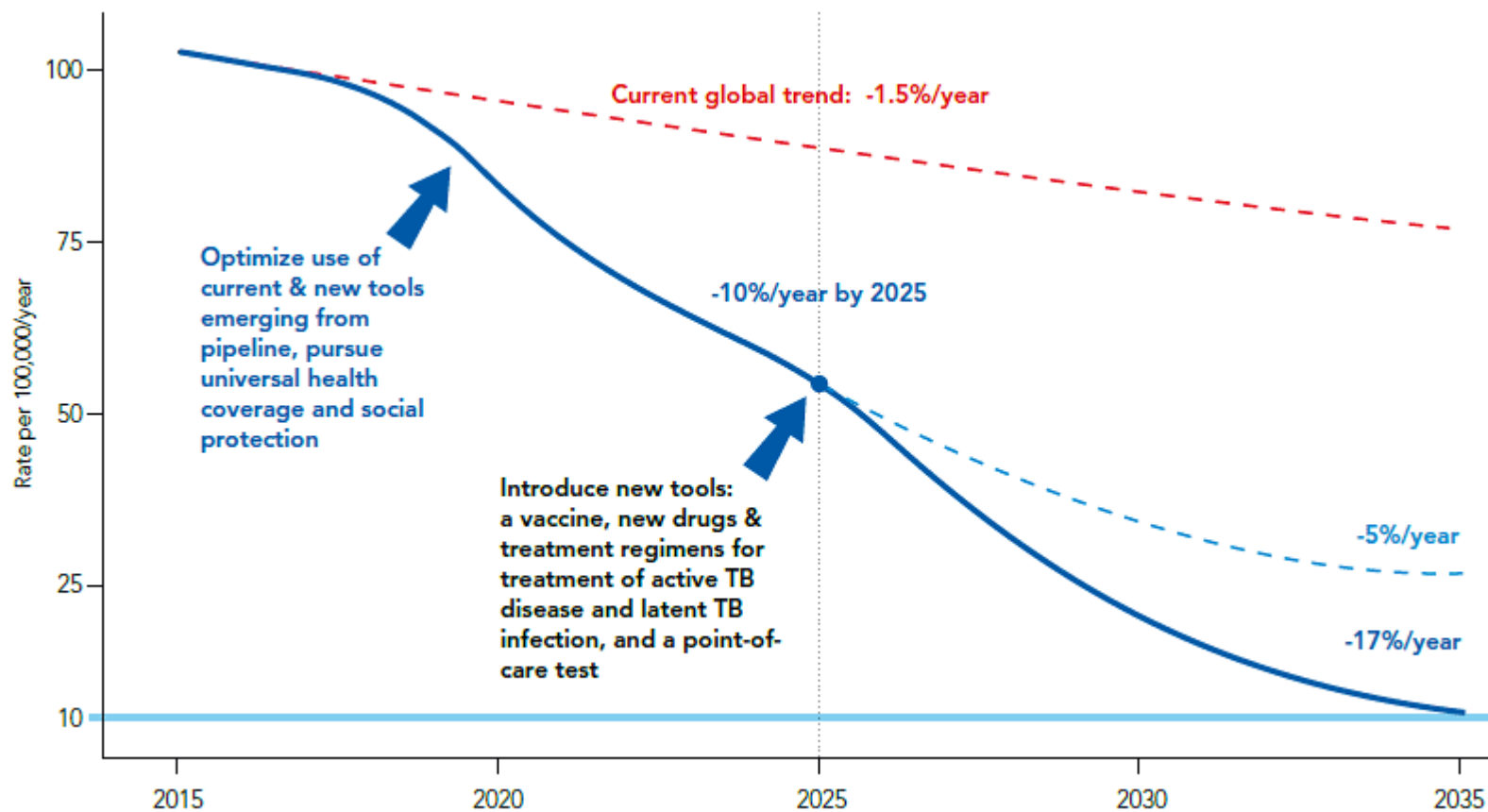
- **Jalons pour 2025**

- Réduire de 75% le nombre des décès par tuberculose (par rapport à 2015);
- Réduire de 50% le taux d'incidence de la tuberculose (< 55 cas pour 100000)
- Faire en sorte que plus aucune famille ne supporte de coûts catastrophiques dus à la tuberculose.

- **Cibles pour 2035**

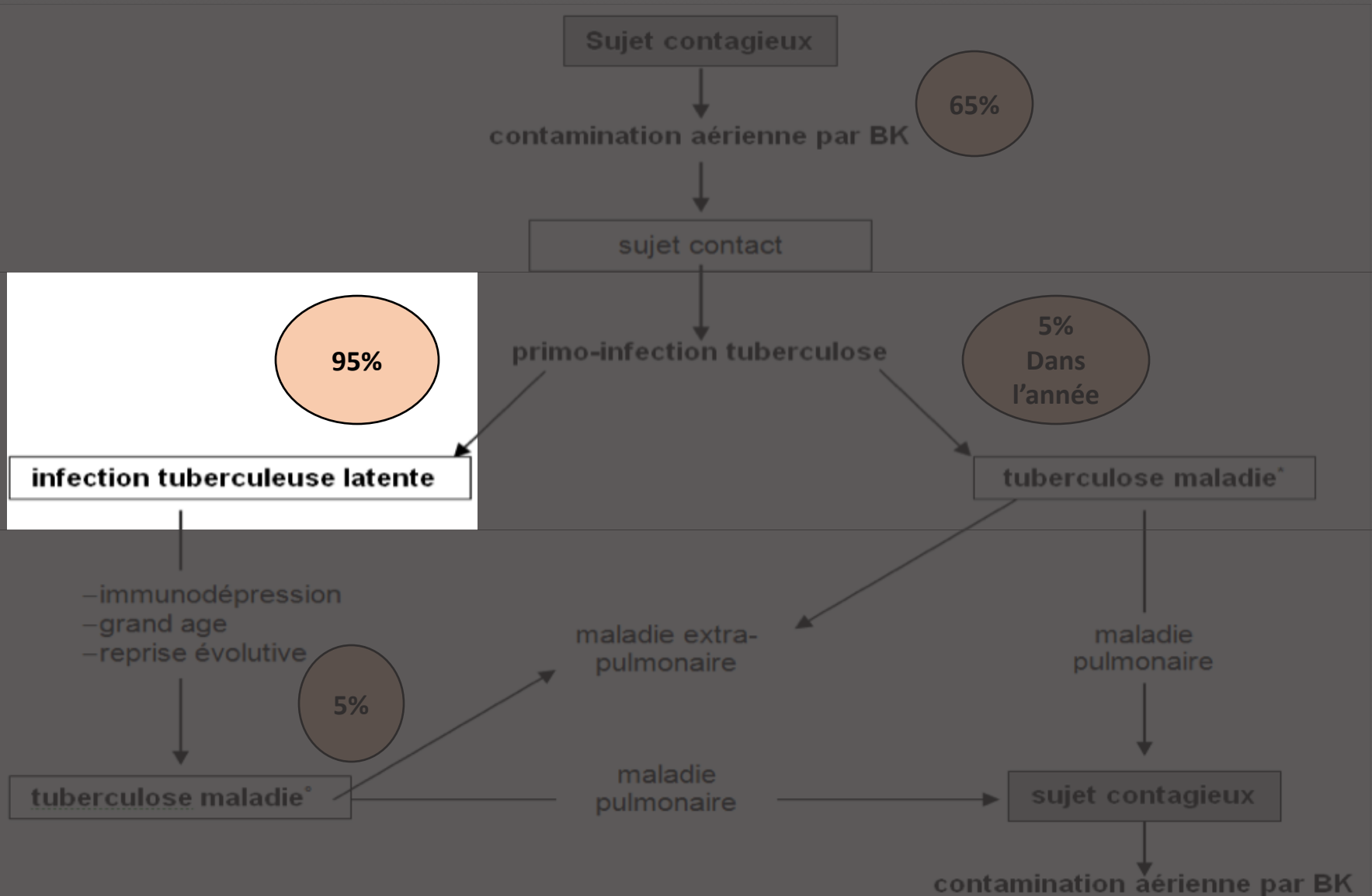
- Réduire de 95% le nombre des décès par tuberculose (par rapport à 2015);
- Réduire de 90% le taux d'incidence de la tuberculose (< 10 cas pour 100000)
- Faire en sorte que plus aucune famille ne supporte de coûts catastrophiques dus à la tuberculose.





Histoire naturelle

Histoire naturelle

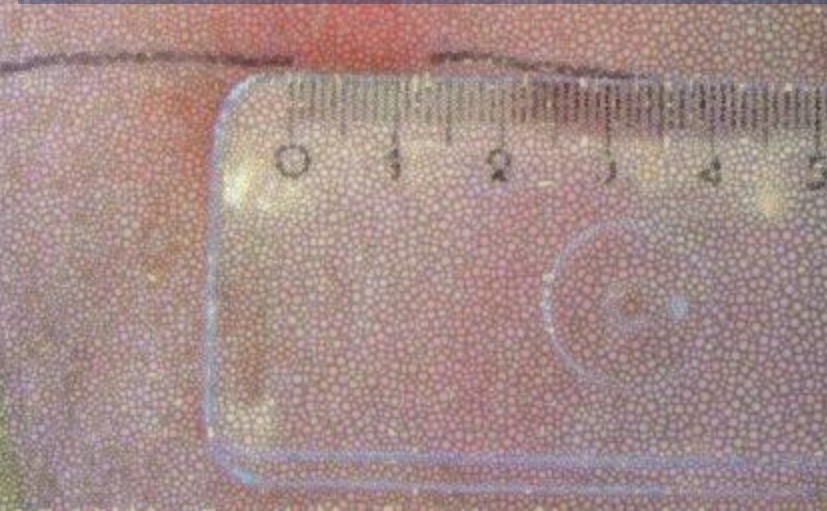




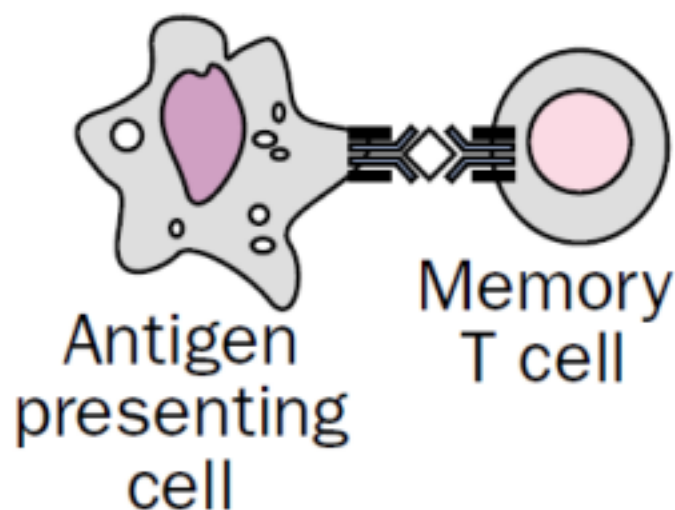
Diagnostic



Diagnostic de l'infection tuberculeuse



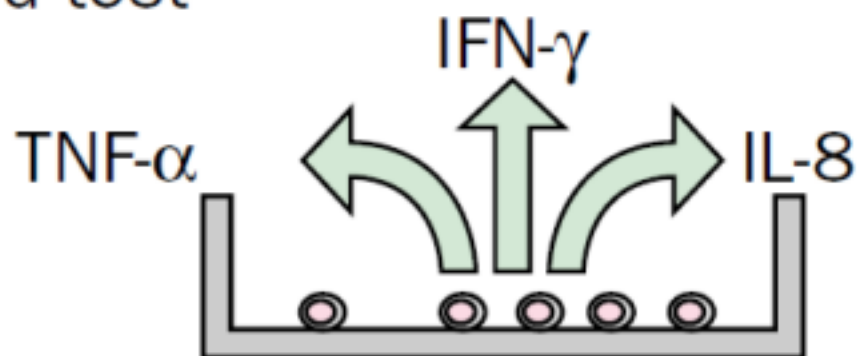
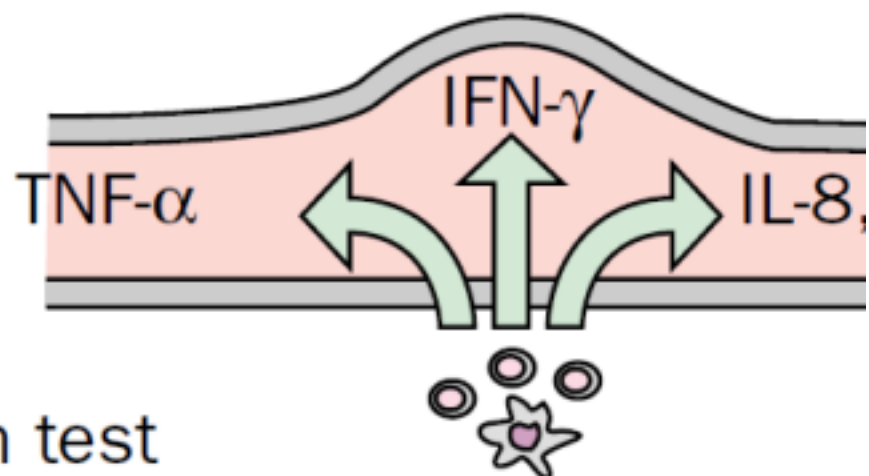
Presentation of mycobacterial antigens



Skin test

in-vitro
blood test

Measurement of
induration and erythema



Measurement of IFN- γ
production

„Intention to test is intention to treat“

Un test allergique pour détecter la TB



4349 Samstag, 6. Juli 1907. **Nr. 28.** 57. Jahrgang. 1970

Redaktion: H. Ferdinandstraße 4 (12-13 Uhr).
Administration: L. Seilerergasse 6 (10 Uhr).

Wiener
Medizinische Wochenschrift.
Organ der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde in Wien
und der Wiener laryngologischen Gesellschaft.

Redaktion: Telephon Nr. 10467. Redigiert von Dr. Heinrich Adler. Administration: Telephon Nr. 1043.

Nachdruck aus dem Inhalte dieser Wochenschrift ist nur mit Genehmigung der Redaktion gestattet.

Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberkulose im Kindesalter.*
Von Dr. G. v. FIEBIGER.

Wenn man ein Kind zum ersten Male mit Kalkpork-
lymphe impft, so zeigen sich die Folgen der Infektion erst
nach 5-3 Tagen in Form einer Papel, die aus Bläschen
wird und sich zu Beginn der zweiten Woche mit einem roten
Halo, der Areola, umgibt. Wenn wir aber eine Revaccination
ausführen, also einen Menschen impfen, der vor Monaten oder
Jahren schon einmal eine vaccinale Krankheit durchgemacht
hat, so sehen wir schon nach 24 Stunden eine kleine Er-
höhung und Rötung, mit der gewöhnlich die ganze Neu-
infection abgibt. Wenn wir nicht nur dem Nerven
wählen, daß eine Impfung vorausgegangen ist, so können
wir es aus dem frühen Aussehen der Entzündungserschei-
nungen schließen, um der „vaccinalen Frühreaktion“.

Eine analoge Frühreaktion finden wir bei der S-

haben Schick und ich schon vor vier Jahren aufmerksam
gesehen und alle drei Vorgänge als „vitale Antikörper-
reaktionen“ angesprochen. Als das, was den charakteristischen
Vorgang auslöst, sehen wir heute Substanzen an, welche
heute Zoonenreaktionen des Giften (Tuberkulin, Vaccin, Pflanz-
serum) mit antikörperartigen Reaktionsprodukten des
Organismus entstehen. Daran haben die Pathologen unsere
Annahme zu kritisieren gefunden, weil für die Tuberkulose die
Existenz von Antikörpern in vivo noch nicht nachgewiesen
war. Seit dieser Zeit sind auch hier Agglutination und
Komplementfälligkeit gefunden worden, so daß unsere
Theorien an Wahrscheinlichkeit gewonnen haben.

Wenn man Tuberkulin subcutan injiziert, so kommen
drei Arten von Reaktionen zustande: Herd-, Fieber- und Sten-
reaktion. Die Herdreaktion, eine Exzerration der Ent-
zündungserscheinungen an den tuberkulösen Lokalisationen,
hätte immer die Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Auf sie
gegründet, hatte Koch das Tuberkulin als Heilmittel empfohlen.
Günstigeres als Nebenprodukt war die Fieberreaktion, die

	0-4 Mon.	4-12 Mon.	1-3 Jahre	3-5 Jahre	5-8 Jahre	8-14 Jahre
1. Anzahl aller Fälle . .	52	61	58	51	60	78
Davon frühzeitige . .	0	6	13	17	28	33
Torpid Reaktion . .	0	0	1	2	5	14
Positive Reaktion in %	0	10	24	37	56	60
2. Klinisch nicht sicher tuberkulös . .	52	60	49	34	37	62
Frühzeitige Reaktion . .	0	5	5	4	3	19
Torpid Reaktion . .	0	0	1	1	1	15
Positive Reaktion in %	0	8	12	15	36	52
3. Klinisch nicht tuberku- löseverdächtig . .	52	57	43	31	34	44
Frühzeitige Reaktion . .	0	2	1	2	6	6
Torpid Reaktion . .	0	0	1	1	4	9
Positive Reaktion in %	0	4	4	9	30	35

TB cowboys



Albert Calmette



Camille Guérin

Intra dermo-réaction

En pratique, rappel sur la lecture de l'IDR

Dans ce tableau, lorsqu'on évoque une infection tuberculeuse latente cela suppose qu'une tuberculose maladie a été éliminée suite à une radio de thorax normale.

Chez une personne de plus de 15 ans	
0-4 mm	IDR négative. Infection tuberculeuse peu probable.
5-9 mm	IDR positive. Réaction due à une vaccination BCG ancienne ou à une infection tuberculeuse latente, mais non en faveur d'une infection récente.
10-14 mm	IDR positive. Infection tuberculeuse latente probable, le contexte aide à définir l'ancienneté.
≥15 mm	IDR positive. Infection tuberculeuse latente probablement récente.

Chez un enfant de moins de 15 ans	
Si aucune vaccination BCG :	une IDR ≥ 5 mm évoque une infection tuberculeuse latente.
Si BCG datant de 10 ans ou plus :	une IDR ≥ 10 mm évoque une infection tuberculeuse latente (entre 5 et 9 mm, il peut s'agir d'une réaction due au BCG ou d'une infection tuberculeuse latente).
Si BCG datant de moins de 10 ans :	une IDR ≥ 15 mm évoque une infection tuberculeuse latente. Entre 10 et 14 mm, il peut s'agir d'une réaction due au BCG ou d'une infection tuberculeuse latente. Entre 5 et 9 mm, il s'agit plutôt d'une réaction due au vaccin.

IGRAs

- Interferon Gamma Release Assays.
- Moyen de diagnostic de l'infection TB latente.
- Détection de la production d'IFN γ après stimulation des Lymphocytes sanguins par des ag spécifiques du *M tuberculosis*.
- Deux tests:
 - QuantiFERON-TB Gold® (Cellestis Australie)
 - T-SPOT.TB® (Oxford immunotec, UK)

IGRA's

- Protéines M Tuberculosis: ESAT-6 et la CFP-10.
- les plus caractéristiques.
- Absents du BCG.
- Spécifique de l'IGRA et donc du diagnostic de l'infection tuberculeuse latente.
- Des tests cutanées basés sur ces Pt sont en cours de développement

IGRA ou IDR

	IGRA	IDR
BCG	Aucun effet	+
Consultation	1	2 (10% de PDV)
Délai	24h	72h
Effet de l'IDR préalable	Aucun	Effet Boost
Enfants	Peu de données	+
Faux négatifs	Dénutrition TB, exposition récente, maladie grave ...	Idem – anergie cutanée
Faux positif	-	oui

IGRA ou IDR

	IGRA	IDR
Operateur dépendant	non	oui
Cout	Elevé	bas
Sensibilité TB infection active	75-90% (moins chez les immunodep)	75-95% (donnés insuff chez les ID)
Spécificité sujets sain non exposés	70 – 95% (moins chez les vaccinés)	90-100%
Corrélation avec le risque de TB maladie ds le suivi	Relation positive	Relation positive

IGRA ou IDR

Tableau 1 : Estimations groupées de la valeur prédictive des tests IFN-gamma et IDR obtenues dans des études comparatives directes portant sur l'apparition d'une tuberculose active chez des sujets non traités

Résultat	Estimations groupées concernant l'IDR	I ² (valeur de P)	Estimations groupées concernant l'IFN gamma	I ² (valeur de P)	Remarque
Rapport des risques (8 études)	2,58 (IC à 95 % : 1,72-3,88)	14 % (0,320)	4,94 (IC à 95 % : 1,79-13,65)	72,3 % (0,001)	<i>L'analyse systématique entreprise pour compléter ces données par des paramètres supplémentaires cliniques ou autres n'a pas donné de résultats</i>
Rapport des taux d'incidence (3 études)	2,07 (IC à 95 % : 1,38-3,11)	0 % (0,604)	2,40 (IC à 95 % : 1,26-4,60)	41 % (0,183)	

Aide pour l'interprétation

- <http://www.tstin3d.com/>

The Online TST/IGRA Interpreter

Version 3.0

English

The following tool estimates the risk of active tuberculosis for an individual with a tuberculin skin test reaction of ≥ 5 mm, based on his/her clinical profile. It is intended for adults tested with standard tuberculin (5 TU PPDs, or 2 TU RT-23) and/or a commercial Interferon Gamma release assay (IGRA).

[Enter](#)

Français

L'outil suivant évalue le risque de développer une tuberculose active chez une personne ayant eu une réaction au test cutané à la tuberculine de ≥ 5 mm selon son profil clinique. L'outil a été conçu pour une utilisation chez une population adulte soumise au test tuberculine standard (5 TU PPDs ou 2 TU RT-23) et/ou les tests de libération d'interféron-gamma (TLIG(IGRA)).

[Entrez](#)



Review & Analysis:
Stephanie Law, MSc
Dick Menzies, MD, MSc
Madhukar Pal, MD, PhD
Andrea Benedetti, PhD

Design & Programming:
Stephanie Law, MSc

Initial design:
Maha Farhat, MD
Christina Greenaway, MD
Dick Menzies, MD, MSc
Madhukar Pal, MD, PhD

Programming:
Irena Sesartic

Translation:
Chantal Valiquette

Affiliations:
McGill University & McGill University Health Center Montreal Quebec, Canada

Supported by:
Public Health Agency of Canada
Agence de santé publique du Canada
Stop TB Partnership

Choisissez la meilleure réponse pour chaque champs:

Taille du TCT:

Select... ▼

Résultat du TLIG (IGRA):

Non fait ▼

Âge:

Select... ▼

Âge à l'immigration (si la personne a immigré dans un pays à faible incidence de la TB):

N/A ▼

Pays de naissance:

Tunisia ▼

Statut vaccinal par le BCG:

Select... ▼

Pour plus d'information, visitez: [BCG World Atlas](#)

L'état du contact récent:

Aucun contact ▼

Sélectionnez toutes les conditions qui s'appliquent au patient actuellement:
(si aucune de ces conditions ne s'appliquent, s'il-vous-plait ne rien sélectionnez)

- | | |
|---|--|
| ☐ SIDA | ☐ Radiographie pulmonaire anormale : granulome |
| ☐ Radiographie pulmonaire anormale : maladie fibronodulaire | ☐ Cancer de la tête et du cou |
| ☐ Insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse | ☐ Cigarette (>1 paquet/jour) |
| ☐ Diabète sucré (tous les types) | ☐ Infection au VIH |
| ☐ Infection tuberculeuse récente (conversion du TCT il y a ≤ 2 ans) | ☐ Transplantation (exigeant un traitement d'immunosuppresseur) |
| ☐ Silicose | ☐ Traitement par des glucocorticoïdes |
| ☐ Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF)-alpha (ex: Infliximab/Etanercept) | ☐ Insuffisance pondérale (< 90% du poids corporel idéal ou de l'indice de la masse corporelle (IMC) ≤ 20) |
| ☐ Jeune âge au moment de l'infection (0-4 ans) | |

Soumettre



Qui dépister?

Les populations à risque

- l'entourage de patients contagieux
- les toxicomanes
- Les immunodéprimés
 - VIH, chimiothérapie, les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha, les patients greffés et les hémodialysés .
- silicose pulmonaire.
- Les personnes originaires et/ou résidents dans les pays à prévalence élevée.
- Les personnes vivant dans les lieux de rassemblement :
 - Camps de réfugiés, sans abri, établissements de soins, établissements correctionnels.



L'observatoire RATIO pour la Tuberculose

- Résultats à 3 ans
- **n=69 cas**
- **PR : 40 PR, 15 SA, 3 RP, 1 psoriasis, 9 Crohn, 1 Behcet**
- **IDR < 5 mm dans 2/3 des cas**

	Incidence annuelle ajustée
Population générale	8,7/100 000
Patients sous Etanercept	9,3/100 000
Patients sous Infliximab	187/100 000
Patients sous Adalimumab	215/100 000

From: **Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults**US Preventive Services Task Force **Recommendation Statement**

JAMA. 2016;316(9):962-969. doi:10.1001/jama.2016.11046

Population	Asymptomatic adults at increased risk for infection
Recommendation	Screen for latent tuberculosis infection (LTBI). Grade: B

Risk Assessment	Populations at increased risk for LTBI include persons who were born in, or are former residents of, countries with increased tuberculosis prevalence and persons who live in, or have lived in, high-risk congregate settings (eg, homeless shelters and correctional facilities). Local demographic patterns may vary across the United States; clinicians can consult their local or state health departments for more information about populations at risk in their community.
Screening Tests	Screening tests include the Mantoux tuberculin skin test and interferon-gamma release assays; both are moderately sensitive and highly specific for the detection of LTBI.
Treatment and Interventions	The CDC provides recommendations for the treatment of LTBI at http://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/ltbi.htm .
Balance of Benefits and Harms	The USPSTF concludes with moderate certainty that the net benefit of screening for LTBI in persons who are at increased risk for tuberculosis is moderate.

For a summary of the evidence systematically reviewed in making this recommendation, the full recommendation statement, and supporting documents, please go to <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>.

Les populations à risque

- Professionnels de santé
- Personnels travaillant dans les camps de réfugiés
(Militaires, ONG..)

Traitement

„Intention to test is intention to treat“



Quel
traitement?

Current guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection^a

Institution (year)	Recommended treatment for LTBI that is presumed to be drug-susceptible	Recommended treatment for LTBI that is presumed to be MDR
WHO (2014) ²¹	6INH or 9INH ^b or 3 months weekly RPT plus INH under DOT or 3–4 months INH + RIF or 3–4 months RIF	Strict clinical observation for 2 years is preferred over provision of preventive therapy. Benefits of preventive therapy may outweigh harm for children <5 years of age. If preventive therapy is given, monitor for acquired drug resistance. Not stated.
CDC (2000) ³⁸	9INH daily or twice weekly ^c 6INH daily or twice weekly 4RIF daily ^c 3 months weekly RPT + INH under DOT (If HIV-positive, 9 months is preferred)	
UK NICE guidelines (2016) ¹⁸	Close contacts aged <65 years or HIV-positive ^d : either 6INH (with pyridoxine) or 3 months INH + RIF (with pyridoxine) Close contacts aged <35 years for whom hepatotoxicity is a concern: 3 months INH + RIF (with pyridoxine) For people living with HIV and transplant recipients: 6INH (with pyridoxine)	Not stated.
EU Standards for TB Care (2012) ³⁹	HIV: 6–9 months INH or any new regimen for which evidence becomes available; non-HIV: treatment recommended, but not specified	Clinical monitoring and no preventive therapy.
Canadian TB Standards (2013) ⁴⁰	9 months INH (first choice) Alternative regimens: 6INH 3–4 months INH + RIF 3 months weekly INH/RPT under direct observation; intermittent regimens only recommended when daily regimens cannot be used (6–9INH twice weekly; 3 months INH + RIF twice weekly; under direct observation) ^e	INH-R: treat contacts of patients with INH resistance with 4RIF. RIF-R: treat contacts of patients with RIF resistance with 9INH. MDR-TB: 9LFX or 9MOX with close monitoring.

Odds of incident tuberculosis among individuals treated for latent tuberculosis infection with selected regimens compared to placebo, reported in a network meta-analysis^a

Regimen	OR (95% CI)
INH 3–4 months	0.94 (0.53–1.56)
INH 6 months	0.64 (0.48–0.83)
INH 9 months	0.94 (0.40–2.10)
INH 12–72 months	0.52 (0.41–0.66)
RFB–INH	0.28 (0.05–1.49)
RFB–INH (high dose)	0.31 (0.06–1.59)
RPT–INH	0.61 (0.29–1.22)
RIF	0.41 (0.18–0.86)
RIF–INH 1 month	1.07 (0.36–2.79)
RIF–INH 3–4 months	0.52 (0.34–0.79)
RIF–INH–PZA	0.34 (0.18–0.62)
RIF–PZA	0.55 (0.33–0.92)
INH–EMB	0.91 (0.32–2.42)

OR, odds ratio; CI, credible interval; INH, isoniazid; RFB, rifabutin; RPT, rifapentine; RIF, rifampicin; PZA, pyrazinamide; EMB, ethambutol.

^a Network meta-analysis of 53 studies by Stagg et al.³⁶

Tableau 2 : Thérapeutiques qui présentaient une efficacité significative comparativement à un placebo et compte tenu de leur profil d'hépatotoxicité

Comparateur	Intervention	Apparition d'une tuberculose incidente		Hépatotoxicité	
		OR (IC à 95 %)	Qualité des éléments de preuve	OR (IC à 95 %)	Qualité des éléments de preuve
Placebo	6 mois sous isoniazide	0,61 (0,48-0,77)	Faible	0,99 (0,42-2,32)	Faible
Placebo	12-72 mois sous isoniazide	0,53 (0,41-0,69)	Faible	0,59 (0,23-1,55)	Très faible
Placebo	3-4 mois sous rifampicine	0,48 (0,26-0,87)	Moyenne	-	-
Placebo	3-4 mois sous rifampicine + isoniazide	0,52 (0,33-0,84)	Faible	-	-

From: **Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults** US Preventive Services Task Force
Recommendation Statement

JAMA. 2016;316(9):962-969. doi:10.1001/jama.2016.11046

Population	Asymptomatic adults at increased risk for infection
Recommendation	Screen for latent tuberculosis infection (LTBI). Grade: B

Risk Assessment	Populations at increased risk for LTBI include persons who were born in, or are former residents of, countries with increased tuberculosis prevalence and persons who live in, or have lived in, high-risk congregate settings (eg, homeless shelters and correctional facilities). Local demographic patterns may vary across the United States; clinicians can consult their local or state health departments for more information about populations at risk in their community.
Screening Tests	Screening tests include the Mantoux tuberculin skin test and interferon-gamma release assays; both are moderately sensitive and highly specific for the detection of LTBI.
Treatment and Interventions	The CDC provides recommendations for the treatment of LTBI at http://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/ltbi.htm .
Balance of Benefits and Harms	The USPSTF concludes with moderate certainty that the net benefit of screening for LTBI in persons who are at increased risk for tuberculosis is moderate.

For a summary of the evidence systematically reviewed in making this recommendation, the full recommendation statement, and supporting documents, please go to <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>.

Treatment Regimens for Latent TB Infection

Drug(s)	Duration	Interval	Minimum Doses
Isoniazid	9 months	Daily	270
		Twice weekly	76
	6 months	Daily	180
		Twice weekly	52
Isoniazid & Rifapentine	3 months	Once weekly	12
Rifampin	4 months	Daily	120

Note: Rifampin (RIF) and Pyrazinamide (PZA) should not be offered to persons with LTBI. RIF and PZA should continue to be administered in multidrug regimens for the treatment of persons with TB disease.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 23



Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection

Timothy R. Sterling, M.D., M. Elsa Villarino, M.D., M.P.H., Andrey S. Borisov, M.D., M.P.H., Nong Shang, Ph.D., Fred Gordin, M.D., Erin Bliven-Sizemore, M.P.H., Judith Hackman, R.N., Carol Dukes Hamilton, M.D., Dick Menzies, M.D., Amy Kerrigan, R.N., M.S.N., Stephen E. Weis, D.O., Marc Weiner, M.D., Diane Wing, R.N., Marcus B. Conde, M.D., Lorna Bozeman, M.S., C. Robert Horsburgh, Jr., M.D., Richard E. Chaisson, M.D.,
for the TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team*

CONCLUSIONS

The use of rifapentine plus isoniazid for 3 months was as effective as 9 months of isoniazid alone in preventing tuberculosis and had a higher treatment-completion rate. Long-term safety monitoring will be important. (Funded by the Centers for Disease Control and Prevention; PREVENT TB ClinicalTrials.gov number, NCT00023452.)



Morbidity and Mortality Weekly Report

Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection

- Education of patients to seek medical attention upon the first symptom of a possible adverse event.
- Clinical assessment upon the first sign or symptom of a possible adverse event.
- Monthly interview and brief physical examination for the findings of treatment-associated adverse events (e.g., icterus, tenderness of the liver, or rash).
- Baseline hepatic chemistry blood tests (at least aspartate aminotransferase [AST]) for patients with specific conditions:
 - Human immunodeficiency virus infection
 - Liver disorders
 - In the immediate postpartum period (≤ 3 months after delivery)
 - Regular alcohol usage
- Consideration of a baseline hepatic chemistry blood test for older patients on an individual basis, especially for those taking medications for chronic medical conditions.
- Blood tests at subsequent clinical encounters for patients whose baseline testing is abnormal and for others at risk for liver disease.
- Discontinuance of INH-RPT if a serum aminotransferase concentration is ≥ 5 times the upper limit of normal even in the absence of symptoms or ≥ 3 times the upper limit of normal in the presence of symptoms.
- Vigilance for drug hypersensitivity reactions, particularly hypotension or thrombocytopenia.
 - Severe condition (e.g., hypotension requiring intravenous fluid support): discontinuance of INH-RPT; supportive medical care
 - Mild to moderate condition (e.g., dizziness treated with rest or oral fluids): conservative management of constitutional symptoms, clinical and laboratory monitoring, the option for continuing treatment under observation



Qui trairer?

Predisposing factors associated with progression to active tuberculosis among individuals with latent tuberculosis infection

Risk factor	Risk of developing TB disease compared to those without the risk factor	References
<i>Based on TB exposure</i>		
Close contact with an infectious TB case	16–46	11
Recent migration from a high-prevalence setting	15	3
Chest X-ray with fibronodular abnormalities	6–19	64–66
<i>Based on comorbidities</i>		
High risk		
HIV infection	80–110	67,68
Age <2–3 years ^a	>10	69,70
TNF- α inhibitors	10	71,72
Chronic kidney disease, on dialysis	8	73
Organ transplantation	70–300	74–76
Stem cell transplant	20	76
Intermediate risk		
Age 3–4 years ^a	>3	69,70
Silicosis	1.4–2.5	77,78
Glucocorticoid therapy (oral)	3–8	38,79
Severe underweight	3	80
Poorly controlled diabetes mellitus	1.5–5	81–84
Cigarette smoking ^b	2 ^c	85,86
Low risk		
Glucocorticoid therapy (inhaled)	2.5	87
Diabetes ^d	2	88
Very low risk		
Normal healthy individual with positive TST and no recent TB exposure	1	Review

Preventive therapy for latent tuberculosis infection—the promise and the challenges

G.J. Fox^{a,*}, C.C. Dobler^{a,b}, B.J. Marais^c, J.T. Denholm^{d,e}

Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL)

Dans les pays à revenu élevé ou appartenant à la tranche supérieure du revenu intermédiaire dans lesquels l'incidence estimative de la tuberculose est inférieure à 100 pour 100 000 habitants

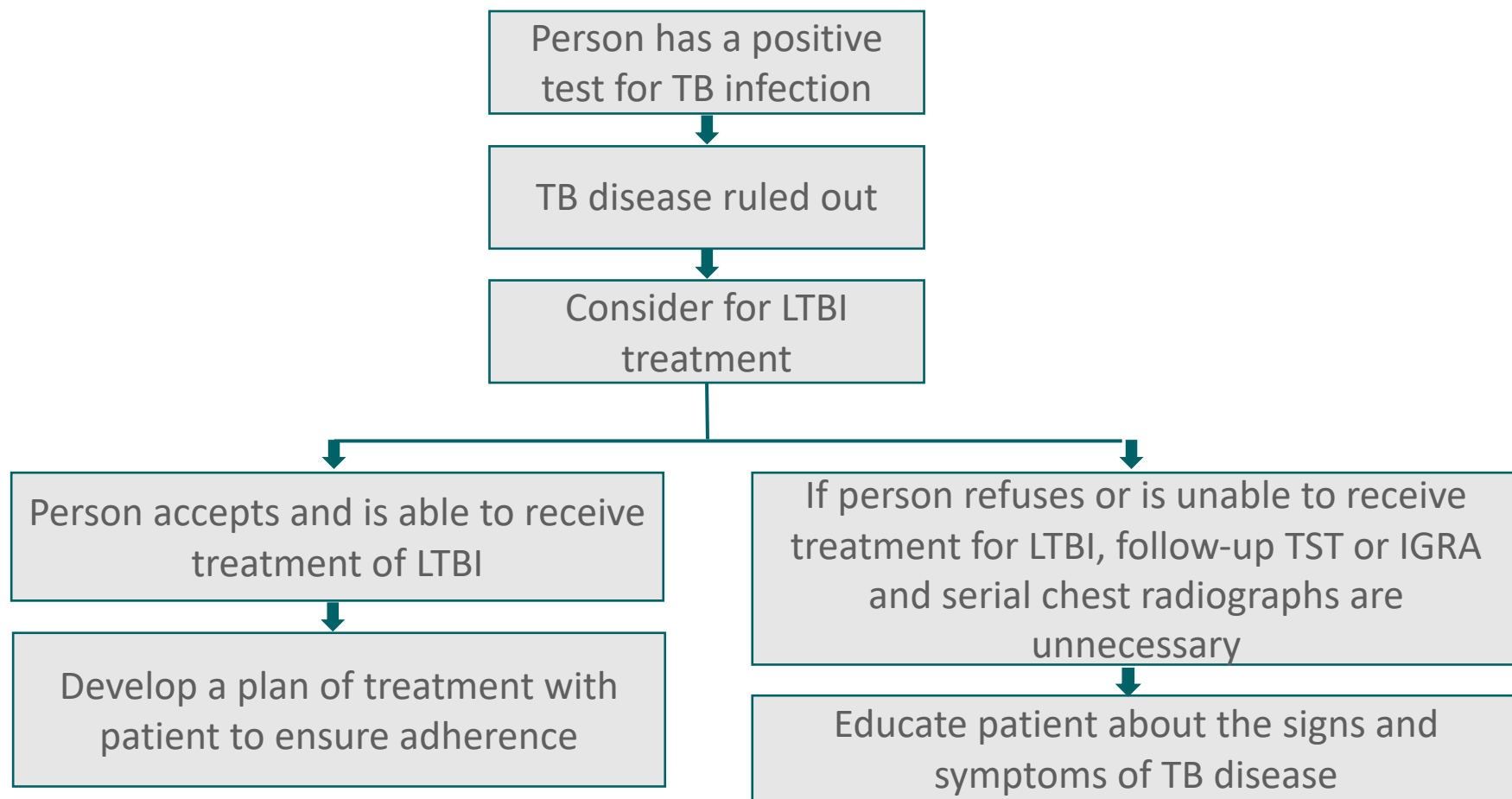
- Il faut dépister et traiter systématiquement l'ITL chez les sujets qui vivent avec le VIH, les contacts adultes et juvéno-infantiles des cas de tuberculose pulmonaire, les patients qui commencent un traitement anti-facteur de nécrose tumorale (TNF), les patients en dialyse, ceux qui se préparent à une greffe d'organe ou à visée hématologique et, enfin, les patients souffrant d'une silicose. Le dépistage de l'ITL doit se faire soit par des tests de production d'interféron gamma (IFN-gamma), soit par une intradermoréaction à la tuberculine (IDR de Mantoux). *(Recommandation forte, qualité faible à très faible des éléments de preuve)*
- On envisagera de rechercher et de traiter systématiquement une ITL chez les détenus, les membres du personnel soignant, les immigrants en provenance de pays où la charge de morbidité tuberculeuse est élevée, les sans-abri et les consommateurs de drogues illicites. Le dépistage devra se faire au moyen d'un test IFN-gamma ou d'une IDR. *(Recommandation conditionnelle, éléments de preuve de qualité faible à très faible)*
- Il n'est pas recommandé de rechercher systématiquement une ITL chez les diabétiques, les personnes qui font un usage nocif de l'alcool, les fumeurs, les sujets présentant une insuffisance pondérale, pour autant qu'ils ne soient pas déjà concernés par les recommandations ci-dessus. *(Recommandation conditionnelle, éléments de preuve de très faible qualité)*

Pour les pays dont les ressources sont limitées et les autres pays à revenu intermédiaire qui n'appartiennent pas à la catégorie ci-dessus (selon les directives existantes et valables de l'OMS) (5,6) :

- Les sujets qui vivent avec le VIH et les enfants âgés de moins de 5 ans qui sont des contacts familiaux ou des contacts proches de personnes atteintes de tuberculose et qui, après un bilan clinique approprié, se révèlent ne pas souffrir de tuberculose active mais présentent cependant une ITL doivent être traités. *(Recommandation forte, éléments de preuve de grande qualité)*

Remarques : Le dépistage et le traitement de l'ITL doivent se faire dans des conditions rigoureusement conformes aux droits de l'homme et dans le plus grand respect de l'éthique. C'est ainsi que des tests positifs ou la situation d'un patient eu égard au traitement de l'ITL ne doivent en aucun cas modifier son statut d'immigrant ni retarder la délivrance de son autorisation d'immigration. Dans le cas des personnes qui vivent avec le VIH ou des contacts juvéno-infantiles âgés de moins de 5 ans, il faut se reporter aux directives existantes de l'OMS (5,6).

Evaluation of Persons with Positive TB Test Results



Recommandations si tuberculose latente



- En cas de tuberculose latente, c'est-à-dire :
 - antécédent de primo-infection non traitée,
 - ou fort risque de réactivation tuberculeuse :
 - sujet ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traité avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de bithérapie, ou
 - sujet ayant été en contact proche avec un sujet ayant développé une tuberculose pulmonaire, ou
 - image thoracique anormale et incertitude sur un traitement antibiotique stérilisant, ou
 - IDR avec induration > 5 mm ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et n'ayant jamais reçu de traitement, ou
 - ELISpot positif.
- Le traitement préventif sera débuté 3 sem avant la mise en route de l'anti-TNF α :
 - **rifampicine** 10mg/kg/j + isoniazide 3 à 5mg/kg/j (Rifinah® 2 cp/j) pendant 3 mois
 - Ou
 - **isoniazide** (Rimifon®) seul 3 à 5 mg/kg/j pendant 9 mois pour les patients intolérants à la rifampicine, très âgés ou cirrhotiques.

Infection VIH

- L'INH par jour pour 9 mois plutôt que 6 mois
- Rifampicine généralement contre-indiqué chez les personnes prenant des inhibiteurs de la protéase ou de la delavirdine
- La rifabutine avec ajustement de la dose peut parfois remplacer le RIF
- Le schéma INH / RPT n'est pas recommandé pour les personnes infectées par le VIH qui suivent un traitement antirétroviral

Silicose

- Traiter seulement après l'exclusion de tuberculose active
- Les régimes acceptables comprennent
 - 9 mois d'INH
 - 4 mois de RIF (avec ou sans INH)
 - 3 mois d'INH et RPT (régime de 12 doses)

Sujets contact avec Tb MDR

- Envisager le risque d'évolution vers la maladie MDR
- Même résistance
- A discuter au cas par cas avant de recommander un traitement de l'ITL
- Adulte : surveiller pdt 2 ans
- Enfants : traiter selon l'antibiogramme

Grossesse

- 9 mois d'INH par jour ou deux fois par semaine
- donner avec de la vitamine B6
- L'allaitement n'est pas contre-indiqué



Obstacles ?

Médecins non convaincus

Crainte d'une
pharmacorésistance

manque de personnel
médical expérimentés



Obstacles

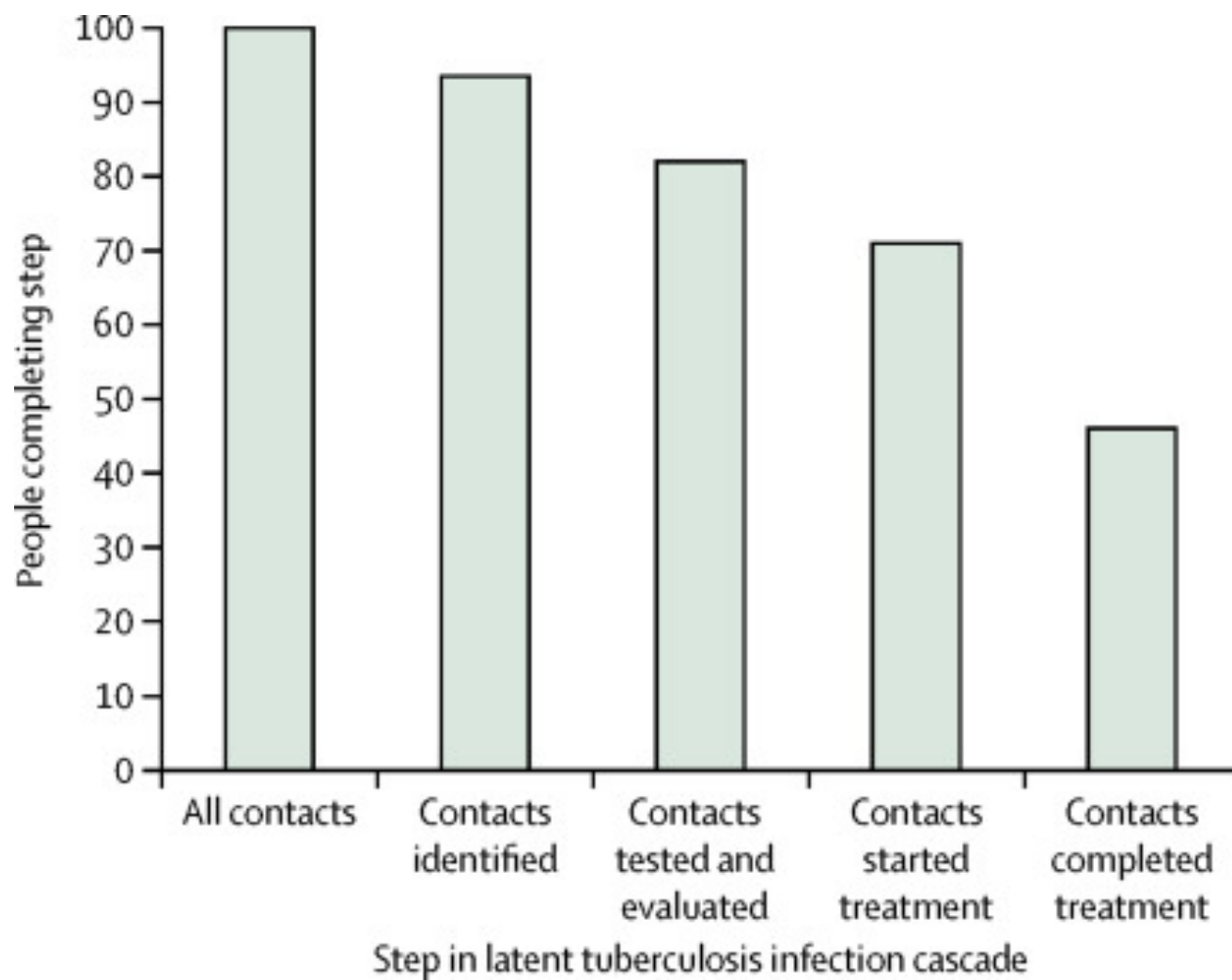
disponibilité de
médicaments individuels

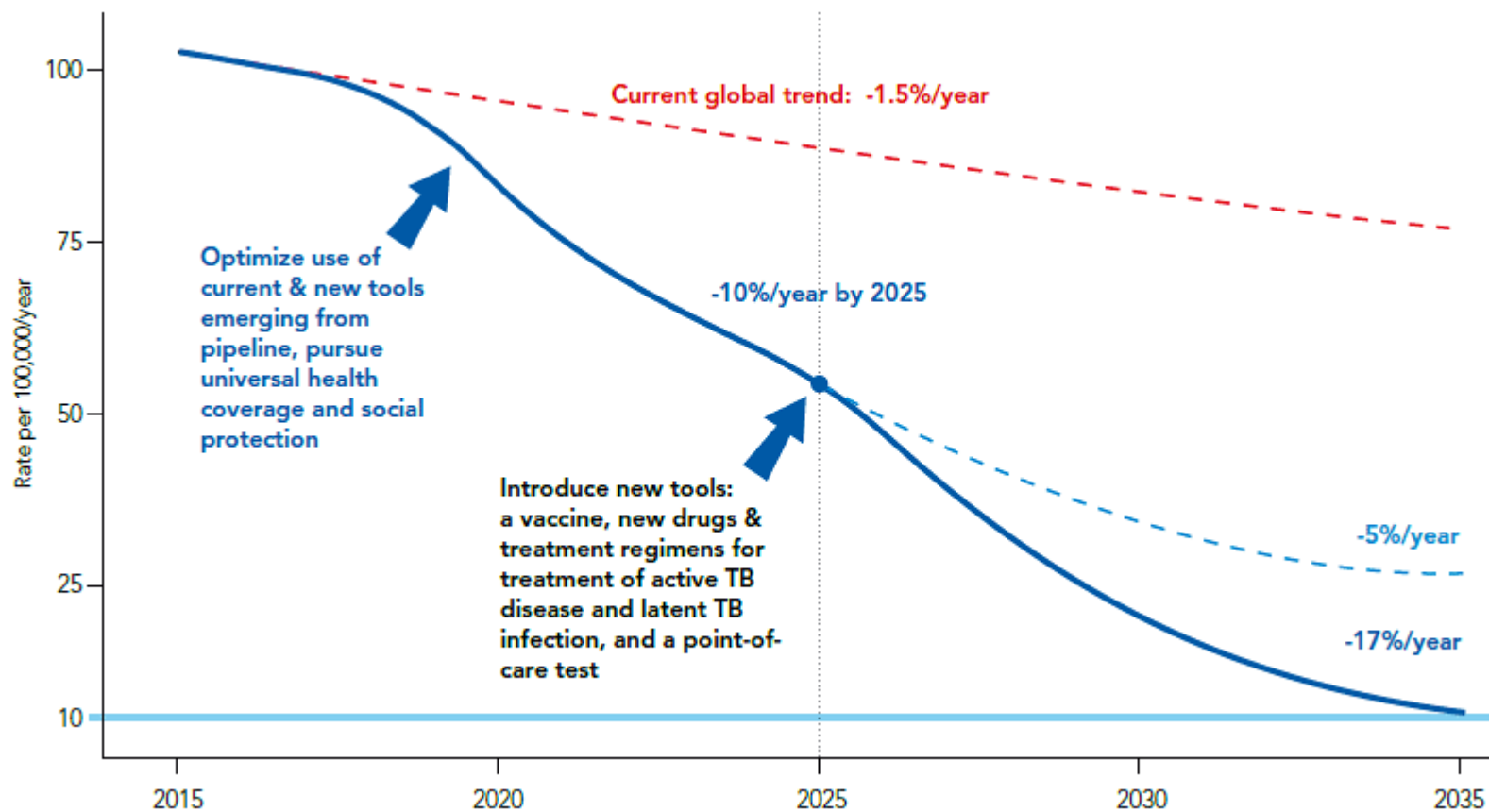
Patients réticents

Cout

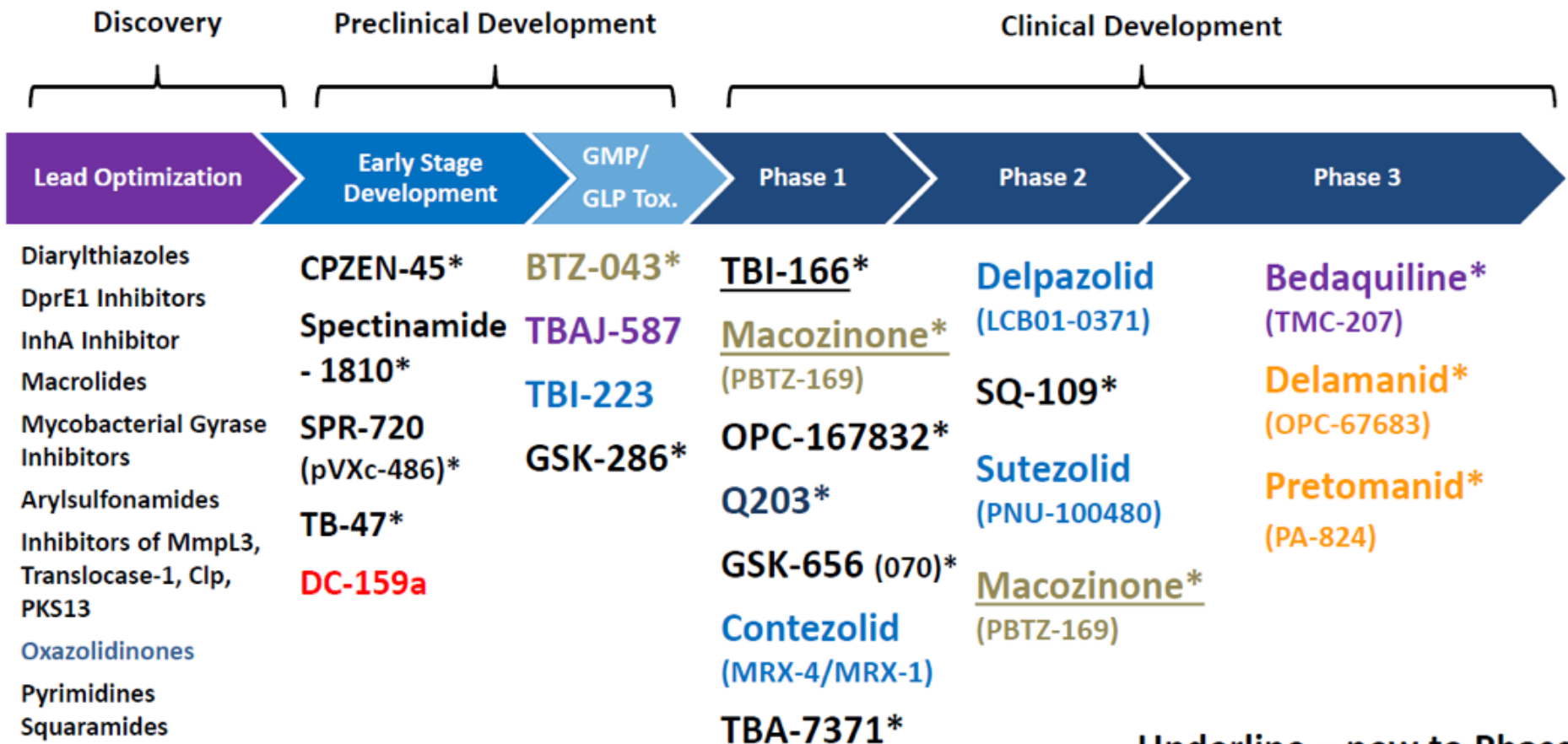
Obstacles

- Les contacts étroits des patients atteints de tuberculose constituent un groupe bien reconnu susceptible de bénéficier d'une thérapie préventive.
- Une méta-analyse de 58 études comprenant 748 572 personnes a identifié des taux substantiels d'abandon à chaque étape de traitement pour le traitement de l'ITL.
- Même dans les pays à revenu élevé





2018 Global New TB Drug Pipeline ¹



Underline = new to Phase since October 2017

*New chemical class. Known chemical classes for any indication are color coded: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, imidazopyridine amide.

¹ New Molecular Entities not yet approved, being developed for TB or only conditionally approved for TB. Showing most advanced stage reported for each. Details for projects listed can be found at

<http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>

Ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at

<http://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery>



www.newtbdrugs.org

Updated: March 2018

vaccination

Plusieurs vaccins en développement

PRECLINIQUE: 2 explorants la protection post-exposition

- CysVac2, UNISYD (University of Sydney and Vaxine)
- Therapeutic vaccine-MVA platform, Trangene SA

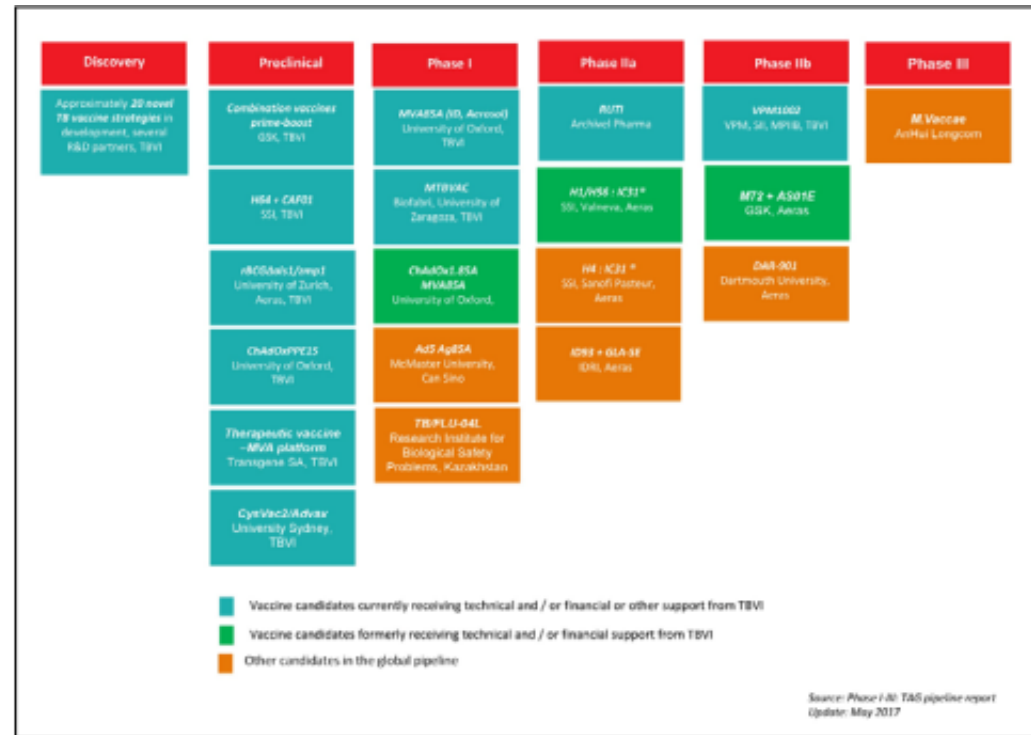
CLINIQUE

Aerosolised MVA85A (Oxford): forme inhalée, intéressant pour les PVD. Phase I

MTBVAC (University of Zaragoza, Institut Pasteur and Biofabri). Population cible: nouveau nés. Phase Ib en Afrique du sud

VPM1002 (Max Planck Institute) phase II en Afrique du Sud. Population cible nouveaux nés

Phase III en Inde – cible patients TB traités pour éviter les récurrences TB



Aucun nouveau vaccin a espérer avant les 10 prochaines années

Conclusion

- L'éradication de la Tb est un Graal dans certains pays, un mythe pour d'autres.
- La première étape dans cette quête: diagnostic de l' ITL.
- Deuxième étape : traiter les ITL (cibles précisées par l'oms)
- Besoins de Moyens :
 - Diagnostics
 - Thérapeutiques
- Besoins de recommandations/ consensus claires.
- L'espoir est permis mais...