

RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE

INTRODUCTION

Dans certains pays occidentaux, dont le Luxembourg, l'incidence de la tuberculose a diminué de façon significative au cours des dernières décennies (incidence annuelle actuelle de l'ordre de 10 cas pour 100.000 habitants). L'élimination de la tuberculose (définie par une incidence de moins d'un cas par million d'habitants par an) est devenue un but réaliste. Cependant, elle se heurte actuellement à l'obstacle de l'éradication de l'infection tuberculeuse latente, surtout chez les immigrés, principale source de nouveaux cas de tuberculose¹.

Les mesures entreprises pour éliminer la tuberculose doivent prendre en compte les facteurs qui conditionnent la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* d'un sujet à l'autre et le développement d'une tuberculose active chez les sujets infectés. Ce n'est que le traitement curatif des cas de tuberculose active et le traitement préventif des cas de tuberculose latente qui permettent de prévenir de nouveaux cas contagieux de tuberculose active.

TERMINOLOGIE

L'infection tuberculeuse latente correspond à une infection sans signes cliniques, bactériologiques et radiologiques de maladie. Il s'agit typiquement de l'individu qui a un test tuberculinique positif avec radiographie du thorax normale. Son traitement diffère de celui de la tuberculose-maladie. Bien qu'on parle de « traitement préventif » ou de « chimio-prophylaxie » depuis plus de 30 ans, ces termes ont contribué à un certain degré de confusion. Ainsi, le traitement « préventif » par INH permet rarement d'obtenir une vraie prophylaxie primaire, c'est-à-dire la prévention d'une infection chez des personnes exposées à des cas infectieux. Dans ses dernières recommandations officielles, l'*American Thoracic Society* a proposé de ne parler que de traitement de l'infection tuberculeuse latente².

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE.

Le test tuberculinique

Si pour d'autres maladies infectieuses nous disposons de tests immunologiques et moléculaires fiables, le diagnostic de la tuberculose latente reste imprécis. Dans l'attente d'un test sanguin spécifique et sensible³, la détection de la tuberculose latente continue à se faire au moyen du test à la tuberculine. Ce test cutané, vieux de cent ans et peu précis, consiste à mesurer l'induration cutanée qui se développe après injection intradermique d'un mélange d'antigènes de *M. tuberculosis*.

La réalisation, la lecture et l'interprétation correctes du test tuberculinique ont été exposées dans un document antérieur⁴ et ne sont plus abordées ici. On rappellera simplement que le principal problème du test est sa faible spécificité. L'interprétation doit tenir compte de l'éventualité de faux positifs⁵. Ceux-ci sont dus principalement à une vaccination antérieure par le vaccin BCG ou à une infection par des mycobactéries non-tuberculeuses. La valeur prédictive positive du test tuberculinique est d'autant plus faible que la prévalence de l'infection tuberculeuse dans le groupe testé est basse. Or ceci est le cas dans nos populations occidentales indigènes. A noter cependant que si, pour l'interprétation du test chez des personnes à faible risque, on met la barre

assez haut pour ce qui est de la définition de la positivité (induration de 15 mm), la spécificité est nettement accrue⁵.

Les tests tuberculiniques ne devraient être pratiqués qu'avec l'intention de détecter et de traiter des cas de tuberculose latente. D'où la nécessité de ne tester que les cas à risque (dépistage ciblé). Le dépistage de masse est déconseillé.

La radiographie du thorax

Une radiographie du thorax systématique doit être pratiquée chez toute personne considérée pour un traitement d'une tuberculose latente, afin d'exclure une tuberculose active. Chez les sujets présentant une infection tuberculeuse latente, la radiographie du thorax est souvent normale. Il peut cependant y avoir des lésions fibrotiques apicales, dites séquellaires. La distinction entre des séquelles et des lésions actives n'est pas toujours aisée et nécessite toujours des recherches microbiologiques. Les lésions fibro-nodulaires, séquelles de tuberculoses non traitées, sont réputées contenir des bacilles à l'état dormant ou à division faible. Elles constituent un risque non négligeable de réactivation⁶. Par contre, les lésions calcifiées, notamment ganglionnaires, sont moins aptes à se réactiver.

L'examen des expectorations

Dans la plupart des cas, les prélèvements de crachats pour culture ne sont pas nécessaires. Ils ne se pratiquent que si la radiographie du thorax est anormale. Par définition, la recherche de BK sur expectorations est négative en cas de tuberculose latente. Dans le cas contraire, il s'agirait d'une tuberculose active qui nécessite un traitement classique par un minimum de 3 médicaments.

LE DEPISTAGE CIBLE

Les programmes de dépistage ciblé ne devraient avoir qu'un seul but : dépister les individus à risque de développer une tuberculose active et les traiter. Le dépistage n'a pas de raison d'être s'il n'est pas suivi d'un traitement².

Compte tenu de la faible incidence de la tuberculose dans la plupart des pays occidentaux, il a été proposé de ne tester et traiter que les personnes les plus à risque de développer une tuberculose active. Ces personnes comprennent les sujets les plus susceptibles d'avoir été infectés récemment par le bacille de la tuberculose ainsi que les individus infectés atteints de maladies augmentant le risque de progression vers une tuberculose active.

Individus à risque

Les sujets infectés par *Mycobacterium tuberculosis* sont le plus susceptibles de développer la maladie quand ils ont contracté l'infection récemment. Ainsi les tuberculoses qui se déclarent après un virage documenté, le font pour la moitié au courant de la première année qui suit le virage⁷.

D'autre part, une ID positive est nettement plus révélatrice d'une infection latente chez les personnes suivantes : les contacts d'un cas de tuberculose active, en particulier les enfants (risque de tuberculose disséminée) et les adolescents, les immigrés en provenance d'un pays à haute prévalence de tuberculose (l'incidence de la tuberculose durant les premières années suivant leur arrivée correspond à celle de leur pays d'origine), les sans-abri, les toxicomanes utilisant la voie IV et les personnes institutionnalisées (prisons, homes etc).

L'infection par le virus HIV confère un risque particulièrement élevé de développer une tuberculose active. Des études de cohorte ont permis d'estimer le risque pour les séropositifs HIV avec ID positive à environ 5 à 10% par an⁸. A noter que si l'immunodépression est sévère, le test tuberculinique risque d'être négatif, même en cas d'infection. D'autre part, les toxicomanes (surtout IV) ont un risque accru, indépendamment de l'infection HIV.

Les sujets présentant des lésions radiologiques fibrotiques apicales (présumées être de vieilles lésions tuberculeuses jamais traitées) et les gens dénutris ont également un risque accru. D'autres maladies ou traitements ont été cités comme augmentant le risque : la silicose, le by-pass jéjunal, la gastrectomie, le diabète, l'insuffisance rénale chronique ainsi que les traitements immunosuppresseurs. Parmi ces derniers on doit citer les nouveaux traitements de l'arthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn par inhibiteurs de TNF.

TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE.

Le concept de prendre des médicaments pour traiter une infection latente asymptomatique est difficile à faire accepter par les patients. Il est indispensable de fournir une bonne information avant de débiter le traitement. Dans une étude américaine publiée récemment, 56 % seulement des patients mis sous traitement l'ont achevé⁹.

Revue des différents antituberculeux utilisés :

- *Isoniazide (INH)*

L'isoniazide est le médicament antituberculeux le plus largement utilisé. Il est bactéricide, peu toxique, facile à administrer et bon marché. Son activité contre *M. tuberculosis* est excellente. L'effet secondaire le plus fréquent est l'hépatite. Inexistante en dessous de 20 ans, son incidence monte à 2.3 % pour les sujets de plus de 50 ans¹⁰. Elle est plus grande en cas de consommation concomitante d'alcool. Le suivi des tests hépatiques s'impose dans ces cas. L'incidence d'une polyneuropathie due à une interférence avec le métabolisme de la pyridoxine est faible à la dose habituelle de 5 mg/kg. Des suppléments de pyridoxine (50 mg) peuvent être administrés chez des sujets à risque (diabète, éthyisme, dénutrition, HIV) et en cas de grossesse. Certaines interactions médicamenteuses ont été décrites, notamment avec la phénytoïne (augmentation du taux sanguin des 2 drogues).

- *Rifampicine*

La rifampicine, un dérivé de la rifamycine, est également très active et bactéricide envers *M. tuberculosis*. L'effet secondaire le plus fréquent est d'ordre digestif (nausées). Plus rares sont des éruptions, l'hépatite et la thrombopénie. Divers liquides corporels sont colorés en rouge (urines, sueur et larmes). La rifampicine est connue induire les enzymes microsomaux du foie. Elle réduit l'activité de toute une série de médicaments dont les anticonceptionnels hormonaux. Les interactions avec certains antiviraux (inhibiteurs de protéase et inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse du virus HIV) sont importantes au point d'en rendre l'usage concomitant contre-indiqué.

- *Pyrazinamide*

Le pyrazinamide est bactéricide en milieu acide. Il s'agit d'une drogue active au sein des macrophages, probablement parce que l'environnement intracellulaire est acide. L'effet secondaire le plus fréquent sont les nausées. La toxicité la plus sérieuse est hépatique ; elle est cependant rare aux doses habituelles de 20 à 25 mg/kg. L'hyperuricémie est constante mais provoque rarement des crises de goutte. Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses sérieuses connues.

- *Rifabutine*

La rifabutine est un dérivé de la rifamycine, tout comme la rifampicine. Son mécanisme d'action est le même que celui de la rifampicine ce qui explique les résistances croisées. Le principal

avantage de la rifabutine par rapport à la rifampicine est sa longue demi-vie et sa moindre induction microsomique. Les effets secondaires les plus fréquents sont : rash, intolérance gastro-intestinale, neutropénie, myalgies et dysgueusie. Les effets secondaires sont plus fréquents quand la rifabutine est administrée avec un inhibiteur du cytochrome CYP-3A4 (p.ex. clarithromycine). L'administration conjointe d'antiviraux nécessite des ajustements de dose.

Les schémas de traitement

Dans sa déclaration officielle, l'*American Thoracic Society* a retenu quatre schémas pour lesquels il y a suffisamment d'études scientifiques valables:

- *Isoniazide pendant 9 mois*

Des études prospectives randomisées sur plus de 12 mois chez des personnes HIV-négatives ont établi que l'effet bénéfique maximal de la prise journalière est obtenu à 9 mois. Il ne semblerait pas y avoir d'intérêt à poursuivre le traitement durant 1 an. Le schéma de 9 mois est plus efficace que le schéma de 6 mois, bien que ce dernier apporte une protection tout à fait valable. Des posologies bihebdomadaires sont possibles mais devraient être proposées dans le cadre de traitements directement observés (*directly observed therapy* ou *DOT*).

- *Isoniazide pendant 6 mois*

Si le traitement de 9 mois est le schéma préféré d'un point de vue individuel, le traitement de 6 mois peut se défendre d'un point de vue collectif. La compliance semble aussi meilleure. A noter que ce schéma est trop court pour les enfants et les individus avec lésions radiologiques séquellaires.

- *Rifampicine et pyrazinamide pendant 2 mois.*

Cette bithérapie de 2 mois est recommandée sur base d'études prospectives randomisées qui l'ont comparée à un traitement de 12 mois par isoniazide chez des personnes HIV-positives. Bien qu'il n'existe pas de données chez les personnes HIV-négatives, il n'y a pas de raisons que l'efficacité y soit moindre. La toxicité de ce schéma est cependant nettement supérieure à celle d'une monothérapie par INH. On a rapporté récemment des cas d'hépatite sévère, dont certaines étaient mortelles¹¹. Ce schéma est donc à utiliser avec prudence uniquement dans des situations particulières telle qu'une résistance à l'INH.

- *Rifampicine pendant 4 mois*

Les données sont plus éparpillées concernant la monothérapie à base de rifampicine. 4 mois de traitement semblent mieux protéger que 3 mois. Ce schéma peut être utile en cas d'intolérance à l'INH et au pyrazinamide.

L'observance et l'achèvement du traitement

Depuis qu'on dispose de traitements efficaces contre la tuberculose, on s'est rendu compte que la mauvaise observance du traitement est un obstacle majeur, particulièrement pour ce qui est du traitement de l'infection tuberculeuse latente. Des données récentes rapportées aux *Centers for Disease Control and Prevention* à Atlanta montrent que seulement 60 % des patients qui débutent un traitement le poursuivent au moins pendant 6 mois. La bonne observance du traitement dépend de la durée du traitement, de sa complexité et de sa toxicité. Malheureusement l'adhérence au traitement diminue avec le temps alors que la protection qu'il confère augmente! Des schémas de prise bihebdomadaire sous surveillance (*DOT*) sont susceptibles d'améliorer les résultats, du moins chez les récalcitrants. Cependant des études randomisées manquent à ce jour.

CONSIDERATIONS SPECIFIQUES

Personnes HIV-positives (seuil de positivité : ID>5mm)

Les recommandations concernant les adultes HIV-négatifs sont pour la plupart directement applicables aux personnes infectées par le virus HIV. Cependant si l'INH est choisi, le traitement devrait être donné 9 mois plutôt que 6 mois. D'autre part, la prise d'inhibiteurs de protéase ou d'inhibiteurs non nucléosidiques de la RT contre-indiquent la prise de rifampicine. Celle-ci pourrait être remplacée par la rifabutine. Les adaptations de dose à faire peuvent être trouvées dans la littérature spécialisée. Chez les personnes HIV-positives à ID négative (<5mm), le traitement ne semble pas être nécessaire, à l'exception des contacts avérés de cas de tuberculose active.

Personnes avec lésions radiologiques fibrotiques (seuil de positivité : ID>5mm)

Trois schémas peuvent être appliqués : INH durant 9 mois, rifampicine et pyrazinamide durant 2 mois ou rifampicine durant 4 mois, pour autant qu'une tuberculose active ait été exclue et qu'une résistance soit improbable. Les sujets avec des lésions calcifiées d'une primo-infection guérie ne sont pas à risque accru et ne nécessitent pas de traitement.

Grossesse et Allaitement

Le test tuberculinique n'est pas dangereux chez la femme enceinte. Il ne semble pas non plus que la réactivité cutanée soit diminuée. Alors qu'une tuberculose en cours de grossesse nécessite toujours un traitement immédiat, le traitement d'une infection tuberculeuse latente pourrait être postposé jusqu'après l'accouchement, essentiellement sur base d'une toxicité hépatique à l'INH accrue. Cependant, vu le risque pour la mère et le fœtus d'une tuberculose active, certains auteurs préfèrent néanmoins débiter le traitement en cours de grossesse, tout en assurant un suivi clinique et biologique rapproché. Le régime préféré est l'INH pendant 9 mois, soit sur une base journalière ou bihebdomadaire. Des suppléments de pyridoxine doivent être administrés à la mère et au nouveau-né après l'accouchement. L'allaitement ne constitue pas de contre-indication.

Enfants et Adolescents

Les enfants de moins de 5 ans sont très susceptibles de développer des tuberculoses actives après une primo-infection. Chez les nourrissons ce risque a même été chiffré à 40 % ! Les formes disséminées, notamment les méningites sont plus fréquentes que chez l'adulte. Le traitement par isoniazide est plus efficace chez l'enfant (réduction du risque de 70 à 90 %) que chez l'adulte et sa toxicité hépatique est moindre. Des suppléments de vit B6 ne sont pas nécessaires, tout comme le monitoring des tests hépatiques. Le schéma de 9 mois est recommandé. Chez les nourrissons on recommande une bithérapie (INH et rifampicine).

Contacts de patients tuberculeux

- *BK multisensible*

Les contacts documentés avec ID positive (seuil : >5 mm) devraient bénéficier d'un traitement, sans prendre en considération l'âge. Les enfants et les immunodéprimés devraient être traités, même si le test tuberculinique est négatif.

- *BK résistant à l'INH*

La littérature est pauvre à ce sujet. Un schéma à base de rifampicine (4 mois seul ou 2 mois avec pyrazinamide) est proposé.

- *BK multirésistant (résistant au moins à INH et rifampicine)*

Heureusement cette situation est très rare. Les études prospectives font encore défaut. Des schémas à base d'éthambutol et d'une quinolone pendant 9 à 12 mois ont été proposés en fonction des antibiogrammes. Chez l'enfant la quinolone est remplacée par le pyrazinamide.

Personnes vaccinées (BCG)

Une vaccination préalable au BCG ne devrait pas influencer la décision de traiter ou de ne pas traiter. Les mêmes recommandations restent applicables.

RECOMMANDATIONS

A. QUI TESTER ?

1. Les contacts de cas de tuberculose respiratoire active documentée.
2. Les immigrés en provenance de pays à haute prévalence de tuberculose.
3. Les patients avec lésions radiologiques fibro-nodulaires.
4. Les personnes infectées par le virus HIV
5. Les toxicomanes utilisant la voie IV
6. Les marginaux et les personnes institutionnalisées
7. Les patients susceptibles d'être traités par des immunosuppresseurs y compris les nouveaux inhibiteurs du TNF. (Remicade®, Enbrel®)

B. QUI TRAITER ?

Les personnes visées sub A. en cas de positivité du test tuberculinique :

1. seuil : > 5 mm d'induration pour les contacts de cas de tuberculose confirmée, les personnes HIV-positives et les sujets avec lésions radiologiques fibro-nodulaires.
2. seuil : > 10 mm pour les autres

C. QUEL SCHEMA DE TRAITEMENT ?

- En dehors de tout contexte de résistance à l'INH, une monothérapie par INH pendant un minimum de 6 mois, idéalement pendant 9 mois doit être administrée. Chez les enfants, les séropositifs HIV et les patients avec lésions radiologiques inactives 9 mois de traitement sont obligatoires. Pour un adulte, l'INH s'administre à raison de 5 mg/kg par jour, le matin à jeûn, avec un maximum de 300 mg (= 1 cp de Nicotibine®). La posologie chez les enfants est de 10 à 20 mg/kg par jour avec un maximum de 300 mg.
- Chez les adultes, il est recommandé de contrôler les enzymes hépatiques avant de débiter le traitement. Une hépatopathie préexistante est une contre-indication au traitement. Un contrôle des tests hépatiques ne s'impose qu'en cas d'abus d'alcool concomitant ou en cas d'apparition de signes cliniques de toxicité hépatique.

Ce document a été préparé par le Dr J. Faber. Il a été approuvé par le Conseil Supérieur, Section des Maladies Transmissibles lors de la réunion du 15 janvier 2002.

Références :

1. Clancy et al. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialised countries. Eur Respir J 1991, 4 : 1288-1295
2. ATS/CDC: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection Am J Resp Crit Care Med 2000, 161 S221-S247
3. Lalvani A. et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. Am J Respir Crit Care Med 2001 : 163 824-828
4. Conseil Supérieur d'Hygiène, Section des Maladies Transmissibles. Recommandations en matière de tests tuberculiniques. Octobre 1995.
5. Rose DN. et al. Interpretation of the tuberculin skin test. J Gen Intern Med 1995, 10: 635-642
6. International Union against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull. WHO 1982, 60: 555-564
7. Sutherland I. The ten year incidence of clinical tuberculosis following "conversion" in 2550 individuals aged 14 to 19 years. TSTU Progress Report, 1968 (KNCV, The Hague, Netherlands).
8. Markowitz N. et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. Ann Intern Med 1997, 126:123-132
9. Marks S.M. et al. Outcome of contact investigations of infectious tuberculosis patients. Am J Resp Crit Care J 2001, 162: 2033-2038
10. Kopanoff et al. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. Am J Resp Dis 1979, 117: 991-1001
11. Morbidity and Mortality Weekly Report 2001, 50: 733-735.