

# Diagnostique tuberculose

(Prasso J, abs 773)

- Mise en place guideline dépistage TB (questionnaire, ex direct expectoration +/- Rx) au Mozambique en 2008
- Dépistage proposé à 419/803 patients, médiane CD4: 285/mm<sup>3</sup>
- 151/419 (36%) « questionnaires positifs »:
  - Toux 66%, fièvre: 56%, sueurs nocturnes: 53%, amaigrissement: 53%, contagé 13%, hémoptysie: 4%
- 60/151 (40%) explorations complémentaires réalisées
  - 60 examen direct expectoration: 8 positifs
  - 47 radio thorax: 7 anormales

→ 14 tuberculoses soit 23% des pts avec explorations faites et 9% pts « questionnaire positifs ».
- Facteurs associés à proposition dépistage:
  - Age élevé, sexe masculin, atcd TB
- Facteurs associés à réalisation examens complémentaires
  - Toux, hémoptysie, sueurs nocturnes

# Traitement préventif (ITP), contexte

(abs 102,103,104LB, 777)

- Tuberculose:
  - Risque relatif TB maladie chez PVVIH x 20
  - TB: infection opportuniste la plus fréquente
  - 1.4 millions TB-VIH/an, 79% en Afrique (2007)
  - Mortalité TB chez PVVIH: 33% (OMS)
- Traitement préventif chez PVVIH:
  - Récurrence TB: 69-77% de ré-infection an Afrique
  - Méta analyse: si IDR+, mortalité -26% (ns) et incidence TB -62% (Akolo C, Cochrane Database Syst Rev 2010)
  - ART réduit de 80% l'incidence TB mais taux résiduel de 2-7%/an dans zone forte endémie
  - ART précoce diminution incidence TB:
    - Ouganda 2005-2007, CD4 baseline ART 50→150/mm<sup>3</sup> et incidence TB diminue de 5.7 à 3.3 /100 pa (p<0.001) ( Hermans S, abs 777)
  - IPT + ART paraît additif

# Traitement préventif tuberculose personnes infectées par le VIH (en zone de fortes endémie)

## Questions non résolues en 2010 (Samandari T, abs 104LB)

- Traitement continu (36 mois) supérieur traitement de 6 mois ?
- Quelles est la durée du bénéfice d'un traitement de 6 mois ?
- Est-ce que le statut IDR joue une différence ?
- Est-ce que l'ajout de ART améliore la prévention de la TB ?
- Quel est le risque de résistance à l'INH ?
- Quels sont les effets secondaires ?

# Prévention de la tuberculose chez les patients VIH+ : 6 mois vs 36 mois d'isoniazide

Étude multicentrique randomisée en double aveugle, 1 995 patients VIH+ au Botswana, médiane CD4=290/mm<sup>3</sup> :

INH 300 mg/j (+ vitamine B6 25 mg/j) 6 mois vs 36 mois (INH6 vs INH36)

Exclusion atcd de TB, signe de TB active, anomalie radio, pathologie hépatique, ALT>2.5N ... **43% patients screenés inéligibles !**

## Incidence de la tuberculose

43% réduction

	N	TB/100 pa	Nb cas TB	Taux TB/100 pa	HR	p
ITT	6H n=989	26.9	34	1.26	1	
	36H n=1006	27.7	20	0.72	0.57	0.047
PP	6H, n=665	16.1	19	1.18	1	
	36H, n=653	15.8	8	0.51	0.43	0.045

# Prévention de la tuberculose chez les patients VIH+ : 6 mois vs 36 mois d'isoniazide

## Mortalité globale

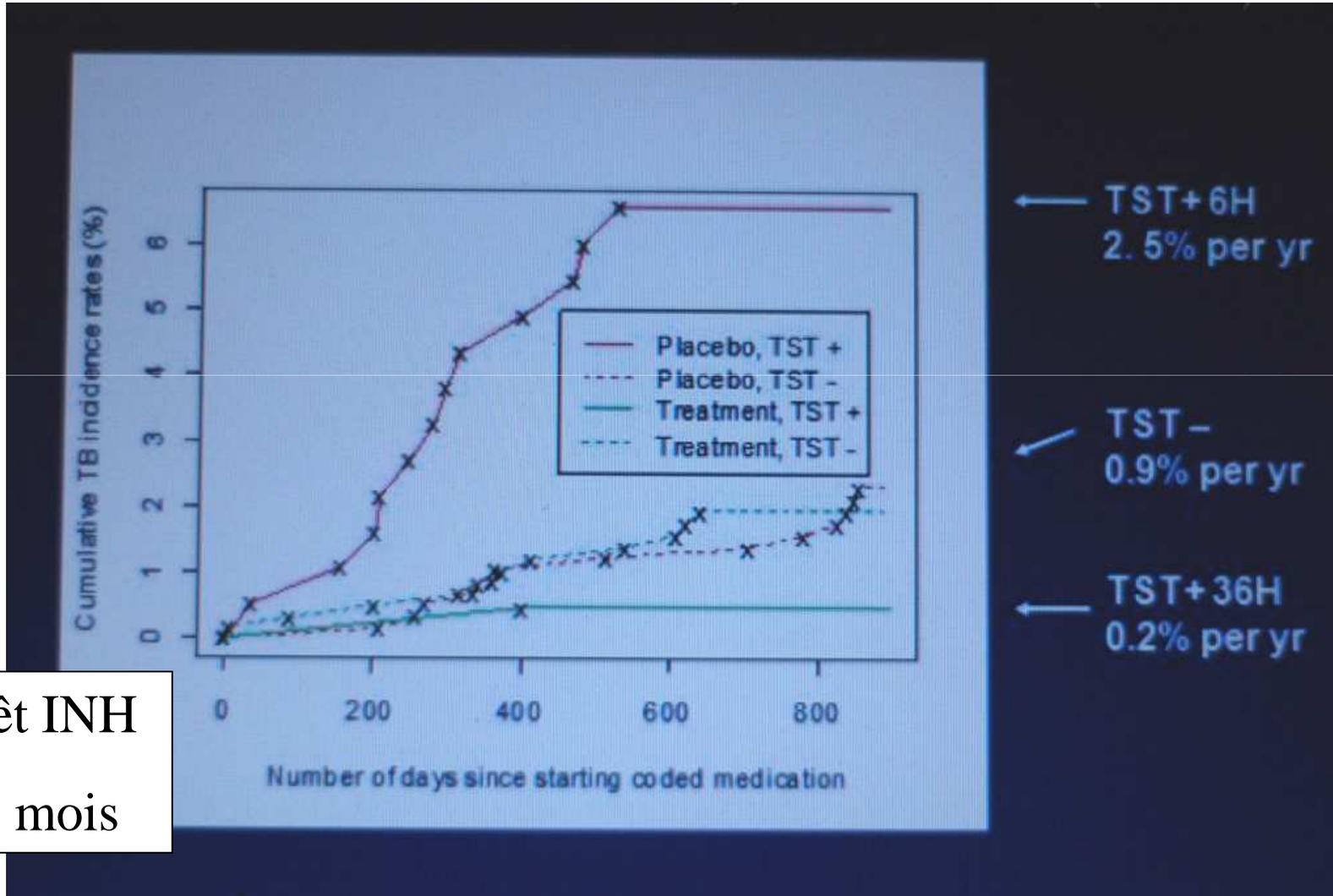
		n	décès	Mortalité /100 pa	HR	p
tous	6H	821	16	0.82	1	
	36H	834	25	1.27	1.55	0.17
<b>IDR+</b>	<b>6H</b>	<b>189</b>	<b>9</b>	<b>2.07</b>	<b>1</b>	
	<b>36H</b>	<b>211</b>	<b>3</b>	<b>0.58</b>	<b>0.28</b>	<b>0.06</b>
IDR-	6H	592	7	0.50	1	
	36H	602	21	1.49	2.99	0.01

# Incidence TB en fonction IDR et ART

	n	Tx TB/100 pa 6H	Tx TB/100 pa 36H	HR	p
<b>IDR &gt;5mm</b>	<b>400</b>	<b>2.53</b>	<b>0.19</b>	<b>0.08</b>	<b>0.015</b>
IDR <5mm	1194	0.92	0.78	0.86	0.69

	<b>IDR négative</b>		<b>IDR positive</b>	
	HR (%reduction)	IC <sub>95%</sub>	HR (%reduction)	IC <sub>95%</sub>
6H	1		1	
<b>6H + ART</b>	<b>0.50 (50%)</b>	<b>0.26-0.97</b>	<b>0.50 (50%)</b>	<b>0.26-0.97</b>
36H	0.92 (8%)	0.40-2.1	0.08 (92%)	0.01-0.6
<b>36H + ART</b>	<b>0.46 (54%)</b>	<b>0.16-1.3</b>	<b>0.04 (96%)</b>	<b>0.01-0.35</b>

# Prévention de la tuberculose chez les patients VIH+ : 6 mois vs 36 mois d'isoniazide



Arrêt INH

6<sup>ème</sup> mois

# Prévention de la tuberculose chez les patients VIH+ : 6 mois vs 36 mois d'isoniazide

- Événements indésirables graves :
  - 0,9 % avec 6H vs 1,3 % avec 36H
  - 2 décès par encéphalopathie hépatique à 9 et 11 mois dans ce groupe 36H
- Résistance INH:
  - 9% de résistance primaire INH au Botswana
  - 6H: 34 TB, 20 souches SE, 3 INH-R, 1 MDR: 4/24  
→ **17% INH-R**
  - 36H: 20 TB, 14 souches sensibles, 1 INH-R, 1 MDR:  
2/16 → **14% INH-R**

# conclusions

- Bénéfice 6 mois traitement est perdu en mois de 200 jours après l'arrêt de l'INH
- Durée 36 mois (vs 6 mois) réduit de 43% la TB
- Effets secondaires attendus (1%) surtout précoce
- Résistance INH augmentation ?
- Personnes IDR+:
  - Risque TB: 2.5%/an après 6 mois IPT
  - Diminution de 92% si IPT de 36 mois
  - Rôle de ART modeste mais additif
- Personnes IDR-
  - Risque TB: 0.9%/an après 6 mois IPT
  - Pas de bénéfice à un traitement de 36 mois (et même effet délétère)
  - Seul initiation ART réduit (de 50%) la TB
  - Éviter IPT si IDR négative

## Prévention de la tuberculose chez les patients VIH+ : 6 mois vs 36 mois d'isoniazide

- Étude randomisée ouverte non , province du Tamil Nadu (Inde), calcul effectif pour différence > 5%
- Patients VIH+, sans tuberculose active, atcd TB, ALT>2.5... **51% patients screenés inéligibles**, médiane CD4 325/mm<sup>3</sup>
- Randomisation stratifiée sur IDR (< ou > 5 mm), EH 6 mois ou H 36 mois

	<b>6EH (n = 344)</b>	<b>36H (n = 339)</b>
Nb TB	22	14
Nb décès	25	20
Incidence tuberculose/100 patient-années (IC 95 %)		
ITT (n = 683)	2,44 (1,42-3,46)	1,55 (0,73-2,36)
Per protocole (n = 619)	2,03 (1,1-3,0)	1,3 (0,5-2,1)
	Risque relatif : 1,54 (0,72-3,25)	
Incidence décès/100 patient-années (IC 95 %)		
ITT	2,8 (1,7-3,9)	2,2 (1,2-3,2)
Per protocole	2,9 (1,8-4,1)	2,4 (1,4-3,5)
	Risque relatif : 1,3 (0,7-2,3)	

# Prévention de la tuberculose chez les patients VIH+ : 6 mois vs 36 mois d'isoniazide

- Efficacité des 2 schémas similaires selon IDR + ou négative, influence résistance ?
- Nette réduction incidence par rapport à cohorte historique sans IPT
- Tolérance similaire dans les 2 bras
- Résistance INH:
  - 15-20% de résistance primaire INH en Inde
  - 6HE: 22 TB, 6 souches SE, 5 INH-R, 0 MDR: 5/11 **45% INH-R**
  - 36H: 14 TB, 2 souches sensibles, 1 INH-R, 2 MDR: 3/5 **60% INH-R**

## Prévention par isoniazide introduite au moment de l'initiation du traitement ARV : réduction de la mortalité

- Afrique du Sud, étude rétrospective chez 3 258 patients
- Initiation du traitement ARV entre Jan 2004 et Déc 2007  
si  $CD4 < 250/mm^3$ , stade OMS 4 ou stade 3 et  $CD4 < 350/m^3$
- Prophylaxie par INH proposée systématiquement : 910 patients l'ont  
débuté moins de 12 mois avant ou moins de 3 mois après initiation  
des ARV (exclusion des patients avec tuberculose ancienne ou  
possible)
- Mortalité à 12 mois de 7,95 %
  - réduite de 53 % avec INH ( $p < 0,001$ ), après ajustement sur âge,  
stade OMS, taux d'hémoglobine et année initiation ARV
  - Réduction similaire de la mortalité que les ARV soient débutés  
moins de 3 mois ou plus de 3 mois après l'initiation de INH
- Conclusion : malgré une recommandation de prophylaxie  
systématique par INH, celle-ci n'est proposée qu'à une minorité de  
patients. Or l'INH réduit le risque de décès après initiation des ARV

# Traitement préventif TB, après la CROI

- Traitement continue (36 mois) supérieur traitement de 6 mois ? OUI si IDR+, mais combien de temps traiter en zone d'endémie ? Niveau CD4 ?
- Quelles est la durée du bénéfice d'un traitement de 6 mois ? 200 jours
- Est-ce que le statut IDR joue une différence ? OUI, mais que faire en zone vaccination BCG ? Seuil >10mm, étude ANRS Temprano, interféron ??
- Est-ce que l'ajout de ART améliore la prévention de la TB ? OUI
- Quel est le risque de résistance à l'INH ? Doublement !
- Quels sont les effets secondaires ? Bénéfice/risque favorable si IDR+