

## ICAP Journal Club

ICAP Journal Club est destiné au personnel et aux collaborateurs d'ICAP. Son but est de leur faire part des dernières publications scientifiques en fournissant un résumé succinct et une analyse critique des études importantes et en discutant des implications de la recherche sur le travail clinique.

### Article

Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, et al. **Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial.**

*Lancet.* 2018; 392(10144):292–301. doi : [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31267-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31267-4)

### Résumé de l'étude

L'essai STAMP est un essai clinique contrôlé, pragmatique, multicentrique, randomisé, en double aveugle dont l'objectif était de déterminer si le dépistage de la tuberculose (TB) dans l'urine par la détection de l'antigène lipoarabinomannane (TB-LAM) et le test Xpert MTB/RIF, en plus de l'examen des expectorations par Xpert, diminuait la mortalité par rapport à la seule analyse des expectorations, chez des patients séropositifs au VIH hospitalisés dans deux hôpitaux, en Afrique du Sud et au Malawi.

### Lieu de l'étude

- Services d'hospitalisation de l'hôpital central de Zomba au Malawi qui est un hôpital de référence de district, et de l'hôpital Edendale en Afrique du Sud qui est un grand hôpital de référence urbain.

### Méthodologie

- Tous les patients admis dans les services médicaux ont été dépistés par le personnel de l'étude les jours de semaine et éligibles pour l'étude s'ils étaient séropositifs au VIH et âgés de 18 ans ou plus.
- Les patients ont été exclus de l'essai s'ils bénéficiaient d'un traitement antituberculeux, avaient bénéficié d'un traitement antituberculeux au cours des douze derniers mois ou d'un traitement préventif par l'isoniazide au cours des 6 derniers mois, s'ils ne pouvaient ou ne voulaient pas fournir un consentement éclairé, s'ils vivaient hors du secteur de l'hôpital ou avaient été admis à l'hôpital plus de 48 heures avant le dépistage.
- Les participants de chaque établissement ont été randomisés (1:1) dans le groupe témoin ou le groupe d'intervention, et ce indépendamment des symptômes ou du tableau clinique.
- Le personnel de l'étude a prélevé des échantillons d'urine et d'expectorations chez tous les participants et les a envoyés au laboratoire de l'étude.
- Les techniciens de laboratoire, informés de l'attribution des groupes, ont analysé les échantillons d'expectorations dans les deux groupes à l'aide de Xpert MTB/RIF et les échantillons urinaires avec TB-LAM et Xpert, uniquement dans le groupe d'intervention.

- Le personnel hospitalier, indépendant du personnel de l'étude, a assuré la prise en charge des participants selon les directives locales et nationales.
- Les médecins en charge des patients ignoraient l'affectation des participants dans chaque groupe et savaient uniquement si les tests de dépistage de la tuberculose étaient positifs, négatifs ou n'avaient pas été effectués.
- Le personnel de l'étude a consigné les événements cliniques des participants au cours de leur hospitalisation, notamment tout autre dépistage de la tuberculose et son diagnostic, l'initiation d'un traitement antituberculeux, la sortie de l'hôpital et le décès.
- Dans le cas des participants rentrés à domicile, le suivi s'est effectué au bout de 56 jours en ambulatoire, par téléphone ou à domicile, avec au besoin des entretiens avec les proches parents.
- Le critère d'évaluation principal était la mortalité toutes causes confondues 56 jours après le recrutement.
- Les populations à haut risque prédéfinies pour l'analyse des sous-groupes étaient celles qui présentaient un faible taux initial de lymphocytes CD4 ( $< 100/\text{mm}^3$ ), une anémie sévère (hémoglobine  $< 8 \text{ g/dL}$ ) ou une suspicion clinique de TB documentée à l'admission.
- Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la durée de l'hospitalisation, la tuberculose confirmée microbiologiquement et la tuberculose diagnostiquée cliniquement qui avait été définie par la décision d'initier le traitement antituberculeux en l'absence de confirmation microbiologique.
- Toutes les analyses ont été effectuées en intention de traiter et les calculs des différences de risque ont été ajustés en tenant compte du lieu de l'étude.

#### Population de l'étude et suivi

- Entre octobre 2015 et septembre 2017, 4 788 adultes séropositifs au VIH ont été dépistés : 1 928 (40%) n'étaient pas éligibles et 2 600 (54%) ont été randomisés dans les deux groupes.
- Dans la dernière analyse en intention de traiter, 1 287 participants ont été inclus dans chaque groupe pour un total de 2 574 patients et 27 (1%) ont été perdus de vue lors du suivi à 56 jours après leur sortie de l'hôpital.
- Les caractéristiques de base étaient semblables chez les participants des deux groupes d'étude, avec un âge moyen de 39,6 ans (écart-type de 11,7 ans) et 57% de femmes.
- Le taux médian de lymphocytes CD4 était de  $227/\text{mm}^3$  (intervalle interquartile [79–436]), et 84% des participants connaissaient leur statut VIH avant leur admission, parmi lesquels 86% bénéficiaient d'un traitement antirétroviral (TARV).
- À l'admission, 29% avaient un taux de lymphocytes CD4  $< 100/\text{mm}^3$ , 23% étaient atteints d'anémie sévère, 90% présentaient un ou plusieurs symptômes de la tuberculose (c'est-à-dire toux, fièvre, perte de poids ou sueurs nocturnes) et 39% présentaient une suspicion clinique de tuberculose.
- 99% des participants ont fourni des échantillons d'urine et seulement 57%, des échantillons d'expectorations (39% au Malawi et 75% en Afrique du Sud).

#### Critère d'évaluation principal

- Après 56 jours, 21% des participants du groupe témoin et 18% du groupe d'intervention étaient décédés (différence de risque ajustée : -2,8%, intervalle de confiance à 95 % [IC95%] : -5,8 à 0,3 ;  $p=0,074$ ).

- La mortalité dans le groupe d'intervention était significativement inférieure à celle du groupe témoin pour les trois sous-groupes à haut risque préétablis : les participants avec un nombre de lymphocytes CD4 < 100/mm<sup>3</sup>, (différence de risque ajustée : -7,1%, IC95% [-13,7 à -0,4] ; p=0,036), les participants atteints d'anémie sévère (différence de risque ajustée :-9,0%, IC95% [-16,6 à -1,3] ; p=0,021) et ceux avec une suspicion clinique de tuberculose à l'admission (différence de risque ajustée :-5,7%, IC95% [-10,9 à -0,5] ; p=0,033).
- Globalement, 36 patients devraient être dépistés selon la méthode du groupe d'intervention (à savoir, TB-LAM et test urinaire Xpert) pour éviter 1 décès.

#### Critères d'évaluation secondaires

- La durée médiane d'hospitalisation était de 6 jours (intervalle interquartile [2 – 11] dans les deux groupes.
- La tuberculose a été diagnostiquée chez 22% des participants du groupe d'intervention et 15% du groupe témoin (différence de risque ajustée : 7,3%, IC95% [4,4 – 10,2] ; p < 0,0001).
- Par rapport au groupe témoin, le groupe d'intervention présentait plus de cas de tuberculose confirmés microbiologiquement (7% contre 16%, différence de risque ajustée : 9,9%, IC95% [7,5 – 12,4], p<0,0001) et moins de cas de tuberculose diagnostiqués cliniquement (9% contre 6%, différence de risque ajustée : -3,1%, IC95% [-4,9 à -1,4] ; p=0,0004).
- Globalement, 14 patients devraient être dépistés selon la méthode du groupe d'intervention pour éviter de manquer 1 diagnostic de tuberculose.

#### Analyses post-hoc

- Les diagnostics de tuberculose dans le groupe d'intervention, comparativement au groupe témoin, étaient plus élevés chez les participants ayant un nombre de lymphocytes CD4 ≥ 100/mm<sup>3</sup> (différence de risque ajustée : 7,0 %, IC95% [4,1 – 10,0]), et chez ceux sans suspicion clinique de tuberculose à l'admission (différence de risque ajustée : 8,0%, IC95% [5,0 – 11,1]).
- L'augmentation la plus importante de diagnostics de tuberculose dans le groupe d'intervention a été observée dans le sous-groupe de participants atteint d'anémie sévère, avec une différence de risque ajustée de 18,6%, (IC95% [11,5 – 25,6]).
- Dans le groupe d'intervention, le test TB-LAM a fourni le rendement diagnostique le plus élevé (75% des 210 patients présentant une TB confirmée microbiologiquement), contre 35% avec le test urinaire Xpert et 40% avec le test sur les expectorations Xpert, et un rendement diagnostique différentielle de 41% pour le TB-LAM, 6% pour le test urinaire Xpert et 14% pour le test sur les expectorations Xpert.

### **Analyse critique**

Cet essai clinique contrôlé, pragmatique, multicentrique, randomisé, en double aveugle a révélé que le dépistage urinaire de la tuberculose chez les patients séropositifs au VIH hospitalisés ne réduisait pas significativement la mortalité globale à 56 jours, mais indiquait une plus grande survie chez ceux présentant un faible taux de lymphocytes CD4, une anémie sévère ou une suspicion clinique de tuberculose. L'étude a également mis en évidence que le dépistage urinaire de la tuberculose augmentait le nombre de cas de tuberculose diagnostiqués par

rapport au seul dépistage à partir des expectorations, et que le TB-LAM urinaire avait un meilleur rendement diagnostique que le test urinaire Xpert.

Il convient de tenir compte des points suivants lors de l'interprétation des résultats de cette étude :

- L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande Xpert sur les expectorations comme test de dépistage chez les patients présentant une suspicion de tuberculose<sup>1</sup> alors que dans cette étude il a été utilisé comme test de dépistage chez tous les patients hospitalisés séropositifs au VIH, indépendamment de la suspicion clinique de tuberculose. Il se pourrait ainsi que la proportion de diagnostic « manqués » de cas de tuberculose soit plus élevée en situations réelles que dans le groupe témoin de cette étude.
- La période de suivi de 56 jours (8 semaines) a peut-être été trop courte pour percevoir une différence significative dans la mortalité, notamment chez les patients à un stade moins avancé de la maladie.
- Cette étude a été conçue pour détecter une différence de mortalité de 5% ou plus et, par conséquent, n'a peut-être pas capté de faibles taux de diminution de la mortalité, comme précédemment documentés avec l'utilisation du test urinaire LAM chez les patients hospitalisés, séropositifs au VIH avec une suspicion clinique de tuberculose.<sup>2</sup>
- Les patients qui n'ont pas pu donner leur consentement ont été exclus de l'essai, même ceux gravement malades, constituant ainsi un groupe plus susceptible de profiter du diagnostic précoce de la tuberculose.
- Les deux hôpitaux participant à l'étude étaient tous deux des centres de référence, offrant un prélèvement d'échantillons relativement rapide et un délai de traitement court pour les résultats des analyses biologiques ; ce qui limite l'extrapolation de ces résultats aux établissements disposant de moins de ressources.
- Les différences dans la prévalence locale de la tuberculose entre les deux sites de l'étude ont probablement influé sur la prise de décision clinique, notamment les différences dans la suspicion clinique de tuberculose à l'admission (51% en Afrique du Sud contre 27% au Malawi), l'obtention de radiographies pulmonaires (74% des participants en Afrique du Sud contre 23% au Malawi) et la valeur prédictive positive globale des tests de dépistage de la tuberculose.

## Implications

Cet essai clinique contrôlé, pragmatique, multicentrique, randomisé, en double aveugle, en Afrique du Sud et au Malawi, a révélé que le dépistage urinaire de la tuberculose chez tous les patients séropositifs au VIH hospitalisés réduisait la mortalité dans les trois sous-groupes à haut risque. Il a également démontré une augmentation significative du nombre de cas de tuberculose diagnostiqués, la majorité du bénéfice diagnostique étant attribuable à l'utilisation du test urinaire TB-LAM. Les tests urinaires LAM sont peu onéreux et les échantillons d'urine sont souvent plus faciles à obtenir que les échantillons d'expectorations en milieu hospitalier. Actuellement, l'OMS soutient l'utilisation des tests urinaires LAM comme test diagnostique chez les personnes séropositives au VIH, dont le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 100/mm<sup>3</sup> et qui présentent des signes ou symptômes de tuberculose.<sup>3</sup> Cette étude met en

évidence que l'utilisation des tests urinaires LAM pour toutes les personnes séropositives au VIH, hospitalisées, atteintes d'anémie sévère ou avec un taux de CD4  $<100/\text{mm}^3$  quels que soient les symptômes de la tuberculose et, dans les cas de suspicion clinique de tuberculose quel que soit le taux de CD4, pourrait réduire le taux de mortalité dans les milieux à prévalence élevée. Le fait d'étendre l'utilisation des tests urinaires LAM à tous les patients séropositifs au VIH hospitalisés pourrait également avoir un impact significatif sur la santé publique en réduisant la morbidité liée à la tuberculose et la transmission ultérieure due à une tuberculose non diagnostiquée.

*Ce synopsis d'article a été rédigé par Cassia Wells. Partagez vos réflexions sur cet article ou suggérez un article pour le Journal Club en lui envoyant un email à l'adresse suivante [caw2208@columbia.edu](mailto:caw2208@columbia.edu).*

## Références

- 1) Organisation mondiale de la Santé. Technique automatisée d'amplification de l'acide nucléique en temps réel pour la détection rapide et simultanée de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine : utilisation du test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la tuberculose extrapulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant : mise à jour de la politique. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2013
- 2) Peter JG, Zijenah LS, Chanda D, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2016 ; 387 : 1187-97.
- 3) World Health Organization. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy. Geneva: World Health Organization, 2015.