CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE
QUIMPER · CONCARNEAU

Union Hospitalière de Cornouaille

FHBO
Fédération Inter Hospitalière et Universitaire d'Immuno-Hématologie de Bretagne Occidentale

Tests IGRA: quand les demander?

Dr Jean-Philippe Talarmin

JILB 17 mai 2019

GILB
Groupe d'Infectiologie du Littoral Breton

JILB
Journée d'Infectiologie du Littoral Breton

Principale référence:

Recommandations pratiques pour l'utilisation et l'interprétation des tests de détection de l'interféron gamma dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente et de la tuberculose maladie☆

Revue des Maladies Respiratoires (2018) 35, 785–787

ELSEVIER

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Autres recommandations attendues prochainement: HCSP (ITL), HAS (dépistage des migrants).
Autres guidelines déjà disponibles: OMS, ECDC

Diapo Geneviève Héry-Arnaud

Diagnostic de la tuberculose latente

But de l'OMS : éradication de la TB en 2030

Tuberculose Maladie (TM)

10 millions de nouveaux cas en 2016

Tuberculose Infection Latente (ITL)

2 milliards d'individus

Global TB report 2017

Qu'est ce qu'une ITL?

- Infection tuberculeuse
  - Sans symptôme
  - Sans anomalie d'imagerie
  - Sans contagiosité

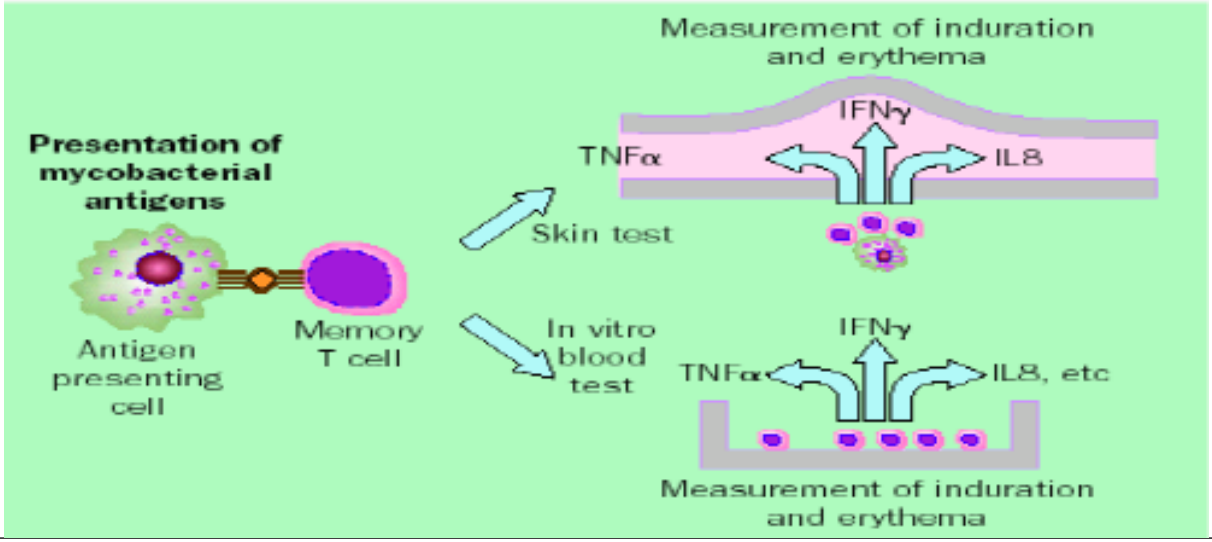
- Etat instable pouvant rester en équilibre ou évoluer vers la tuberculose maladie (≈10%)

- Diagnostic fondé sur un immunodiagnostic positif (IDR, IGRA)
  - Pas de gold standard ➔ Se et Sp difficiles à établir

Test IGRA : principe général

- Sérodiagnostic : pas au point à ce jour
- **Tests immunologiques : mémoire immunologique**
  - Recherche de l'hypersensibilité retardée : **IDR tuberculine**
  - **IGRA = Interferon Gamma Released Assay**

Tests de détection de la production d'interféron γ par les lymphocytes T après stimulation par des protéines spécifiques de *M. tuberculosis*

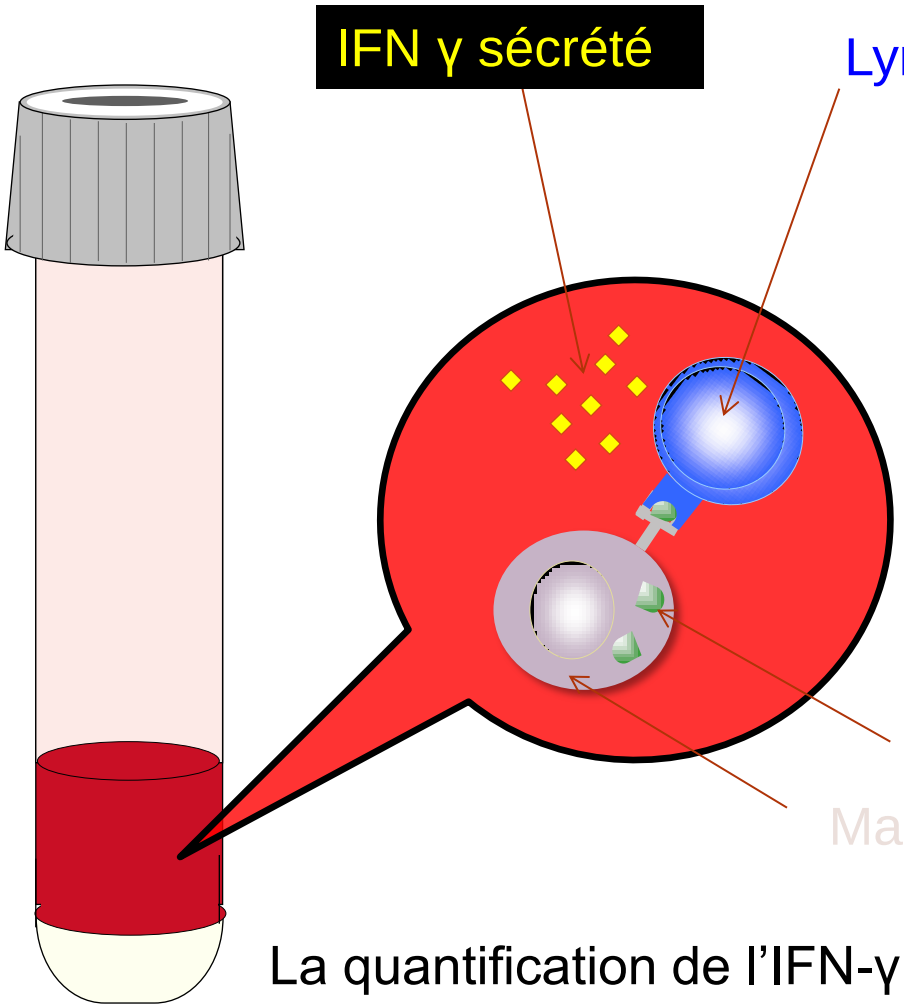


in vivo

ex vivo

Diapo Geneviève Héry-Arnaud

Test IGRA : principe général



En présence de lymphocytes T activés il y a production d'IFN-γ en réponse à une stimulation spécifique par 3 antigènes

La quantification de l'IFN-γ sécrété fournit une **mesure de la réponse immune cellulaire spécifique**.

Diapo Geneviève Héry-Arnaud

Test IGRA nouvelle génération : principe

IGRA : Interferon Gamma Released Assay

Interprétation du Gold Plus : positif si on moins l'un des 2 (TB1 ou TB2) est +

*NB: *M. kansasii, M. marinum et M. szulgai croisent*

QuantiFERON® - TB Gold Plus

- TB1 (ESAT-6, CFP-10) : CD4+
- TB2 (idem +nouveaux peptides) : CD4+ et CD8+

Intérêt :

- Pays faible incidence : performances similaires ; > 95% adéquation *(Hoffmann et al., CMI 2016; Moon et al., JCM 2017)*
- Pays à forte incidence : meilleure sensibilité *(Barcellini et al., ERJ 2016)*
- Différenciation TM (CD8+)/ ITL : ?

Diapo Geneviève Héry-Arnaud

Interprétation du Quantiféron

- La zone grise

Taux de conversion (0.2-0.35 UI) : 8.4%

Taux de réversion (0.35-0.70 UI) : 27.8%

→ A revalider pour le Gold Plus

Table 3. Rates of divergent IFN-γ release assay results depending on the IFN-γ concentration in the first IFN-γ release assay (n = 1787).

First IGRA	Second IGRA-positive		Total	
	n	*Row (%)*	*n*	*Col (%)*
<0.1 IU/ml	76	6.9	1095	80.8
0.1 to <0.2 IU/ml	30	20.5	146	10.8
0.2 to <0.35 IU/ml	43	37.7	114	8.4
Negative	149	11.0	1355	100/75.8†
First IGRA	**Second IGRA-negative**		**Total**	
	n	*Row (%)*	*n*	*Col (%)*
0.35 to <0.7 IU/ml	63	52.5	120	27.8
0.7 to <1.0 IU/ml	9	20.5	44	10.2
1.0 to <2.0 IU/ml	18	29.5	61	14.1
2.0 to <3.0 IU/ml	9	20.0	45	10.4
3.0 to <4.0 IU/ml	8	27.6	29	6.7
4.0 to <5.0 IU/ml	3	14.3	21	4.9
≥5.0 IU/ml	9	8.0	112	25.9
Positive	119	27.5	432	100/24.2†

†Of the total sample (n = 1787).
Col: Column; IGRA: IFN-γ release assay.

Nienhaus, Expert Rev. Anti Infect. 2013; Metcalfe, AJRCCM 2013

Diapo Geneviève Héry-Arnaud

Interprétation du Quantiféron

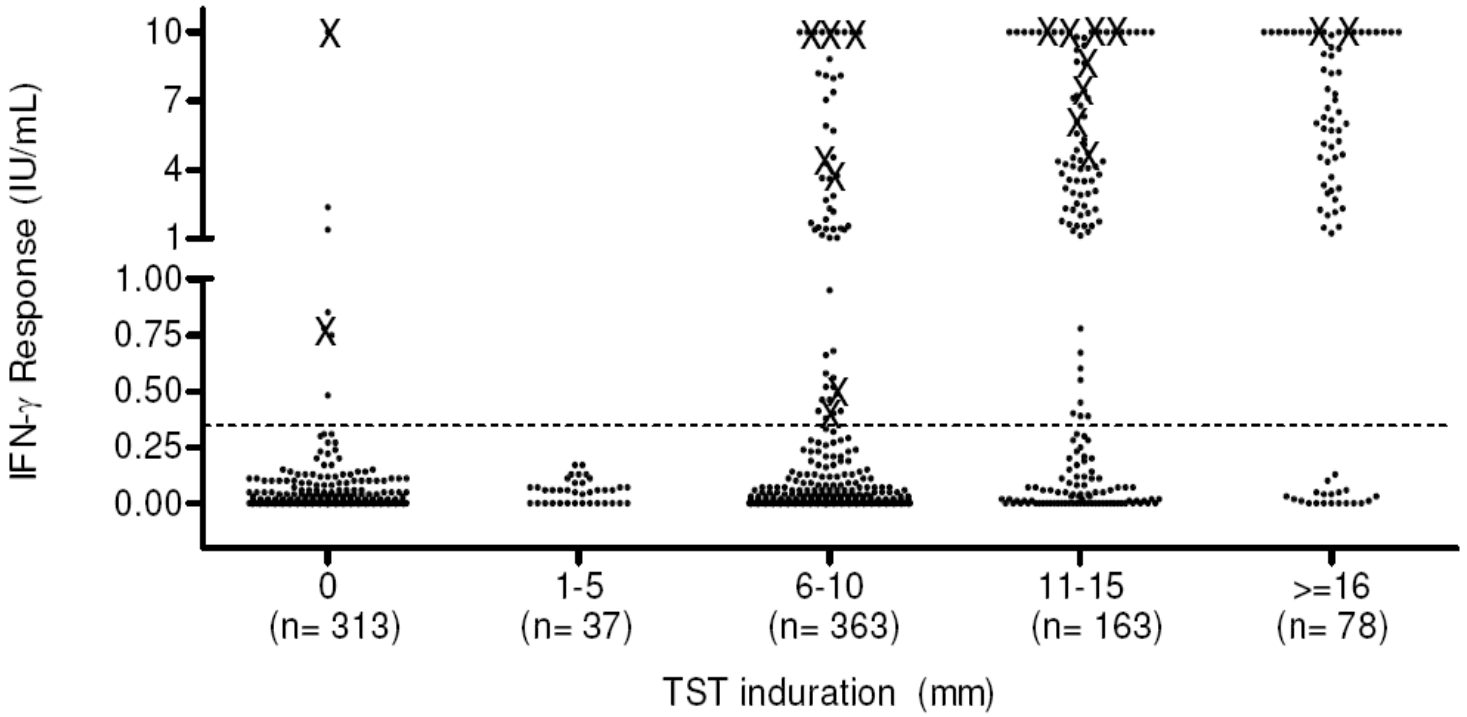


Figure 2: Comparison of the level of responses for QFT and TST for the 954 subjects with both results available. The QFT response is the level of IFN-γ (IU/mL) in the TB-Antigen stimulated plasma sample with that for the Nil control subtracted. The 19 individuals who developed TB disease are marked by X. Responses ≥ 10 IU/mL for the QFT assay are shown as 10 IU/mL. The dotted line represents the 0.35 IU/mL cutoff for the QFT test.

Interprétation des tests IGRA

Test IGRA positif

- Traduit une infection tuberculeuse

- Faux positifs:
  - Certaines MNT
  - IDR antérieure
  - Variabilité si valeur proche du seuil

Test IGRA négatif

- Traduit l'absence d'infection tuberculeuse

- Faux négatifs:
  - Test trop précoce après contage
  - Infection ancienne liée à la diminution de la réponse T effectrice

ITL: quel est le risque de TM?

Situation à risque	Risque relatif
Âge < 2 ans	(Diapo suivante)
VIH	50-110
SIDA	110-170
Anti-TNF	1,5-17
TOS	20-74
CTC >15mg/j >2-4 semaines	4,9
Hémopathie maligne	16
Carcinome tête et cou	2,5-6,3
Diabète de type 2	2,3-6
Silicose	30
Déficit pondéral	2-2,6
Alcoolisme	3
Insuffisance rénale chronique	10-25

ITL: risque de TM chez l'enfant

Âge primo-infection	Risque de TM pulmonaire (%)	Risque de TM méningée ou disséminée (%)
< 12 mois	30-40	10-20
12-24 mois	10-20	2-5
2-4 ans	5	0.5
5-10 ans	2	<0.5
>10 ans	10-20	<0.5

Performances des IGRA

CHEST

Original Research

CHEST INFECTIONS

Predictive Value of Interferon-γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State

A Meta-analysis

Roland Diel, MD, MPH; Robert Loddenkemper, MD, FCCP; and Albert Nienhaus, MD, MPH

- **Problématique : pas de gold standard pour l'ITL**
  - Pas de signes cliniques
  - Pas de signes radiologiques
  - Pas de culture ni PCR
  - Peu d'études longitudinales ; plutôt calcul de probabilité

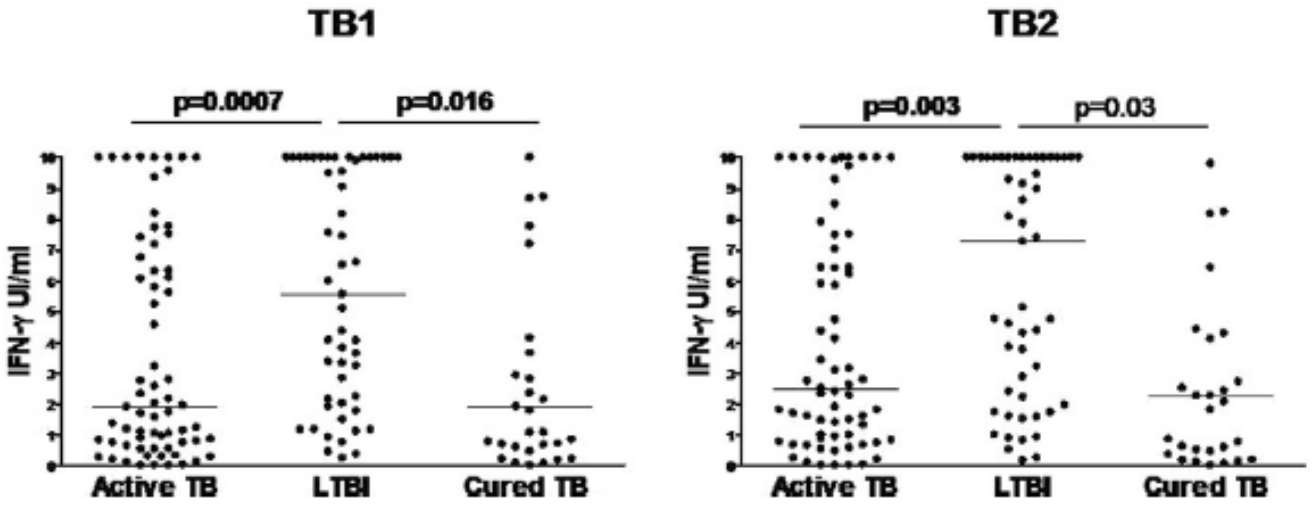
Diapo Geneviève Héry-Arnaud

Performances : QFT TB Gold Plus *vs* Gold IT

Sensibilité : 90% (vs 88%)
Spécificité (faible incidence) : 100% (vs 100%)
Différence de niveaux de production de l'IFNγ selon TM ou ITL

- ITL : 97% des patients répondent aux Ag TB1 et TB2
- TM : 82% des patients répondent aux Ag TB1 et/ou TB2

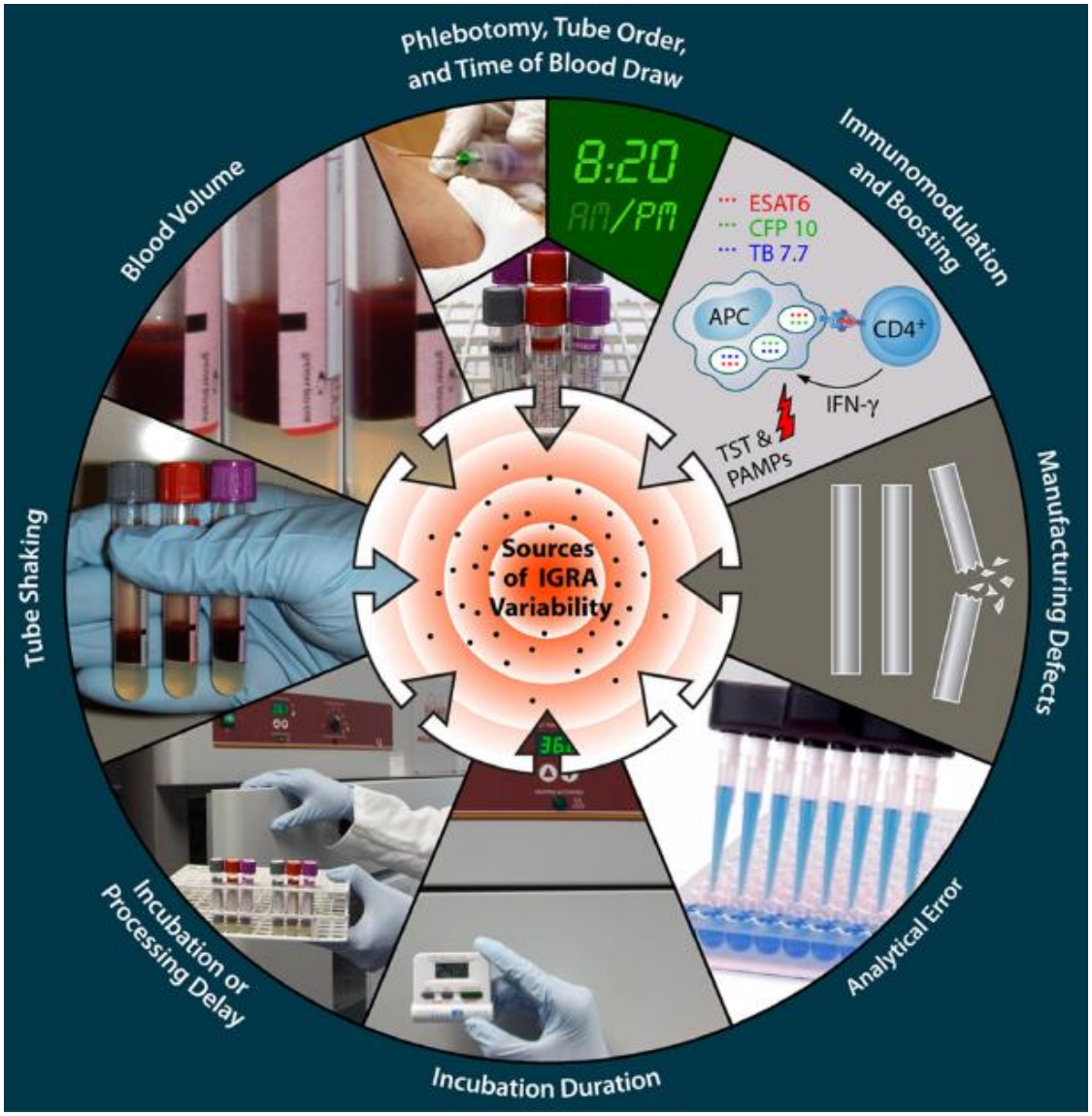
→ sélectivité TB2 (CD8+) : si diagnostic microbiologique positif
: si sévérité clinique présent



Petruccioli et al., Tuberculosis 2017

Diapo Geneviève Héry-Arnaud

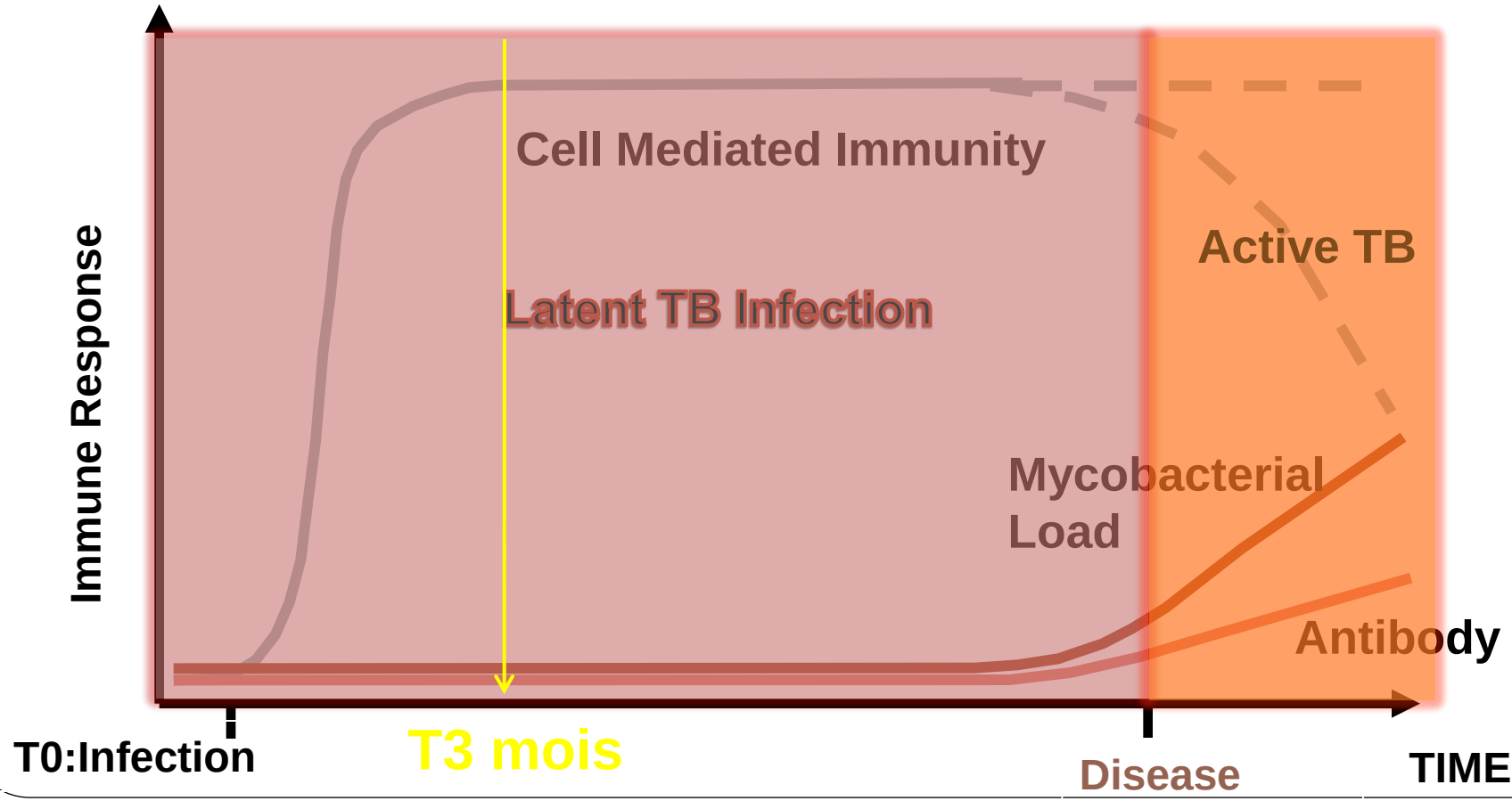
QFT : sources de variabilité +++



Banaei et al., JCM 2018

Test IGRA : utilisation

Délai de positivation IDR et QFT : 12 semaines
Dosage : à 3 mois minimum
Si mise sous anti-TNFα : 15 jours maximum



Valeur pronostique des tests IGRA

- Pas de certitude à l'échelle d'un sujet donné
  - Reproductibilité intra-sujet longitudinale médiocre

- En santé publique, l'utilité dépend du nombre de sujets positifs à traiter pour éviter 1 cas de tuberculose ou provoquer une toxicité inacceptable

- NNT dépend de:
  - La valeur pronostique du test: faible (≈2%)
  - L'efficacité du tt préventif (intrinsèque, filière de mise en œuvre, observance)

Valeur pronostique des tests IGRA

- Acceptation du traitement: 60-80%
- Traitement suivi jusqu'à son terme: 60%

- En dépistage des contacts: il faut traiter 173 sujets et en tester 694 pour éviter un cas de TM, au mieux
  - Et 1 sujet/50 développe une toxicité hépatique

- Chez le VIH, valeur pronostique la meilleure chez l'adulte: NNT à 25 sujets, mais nombre à tester élevé à 248 (faible prévalence)

- Donc: coût élevé, effets indésirables → nécessité de hiérarchiser les stratégies de dépistage

Situation 1

- Un patient de 39 ans, Guinéen, est hospitalisé pour une toux fébrile avec AEG évoluant depuis 1 mois. 3 jours après son admission, l'examen direct des crachats met en évidence des BAAR. Un diagnostic de tuberculose est posé.
- Faut-il faire un dépistage, et si oui à quel moment, pour:
  - Son épouse de 32 ans, sans antécédent?
  - Sa fille de 4 ans?
  - Son frère, sous infliximab pour une PR, qu'il voit chaque semaine?
  - Son autre frère, qui est venu chez lui pendant environ 2 heures le mois précédent?

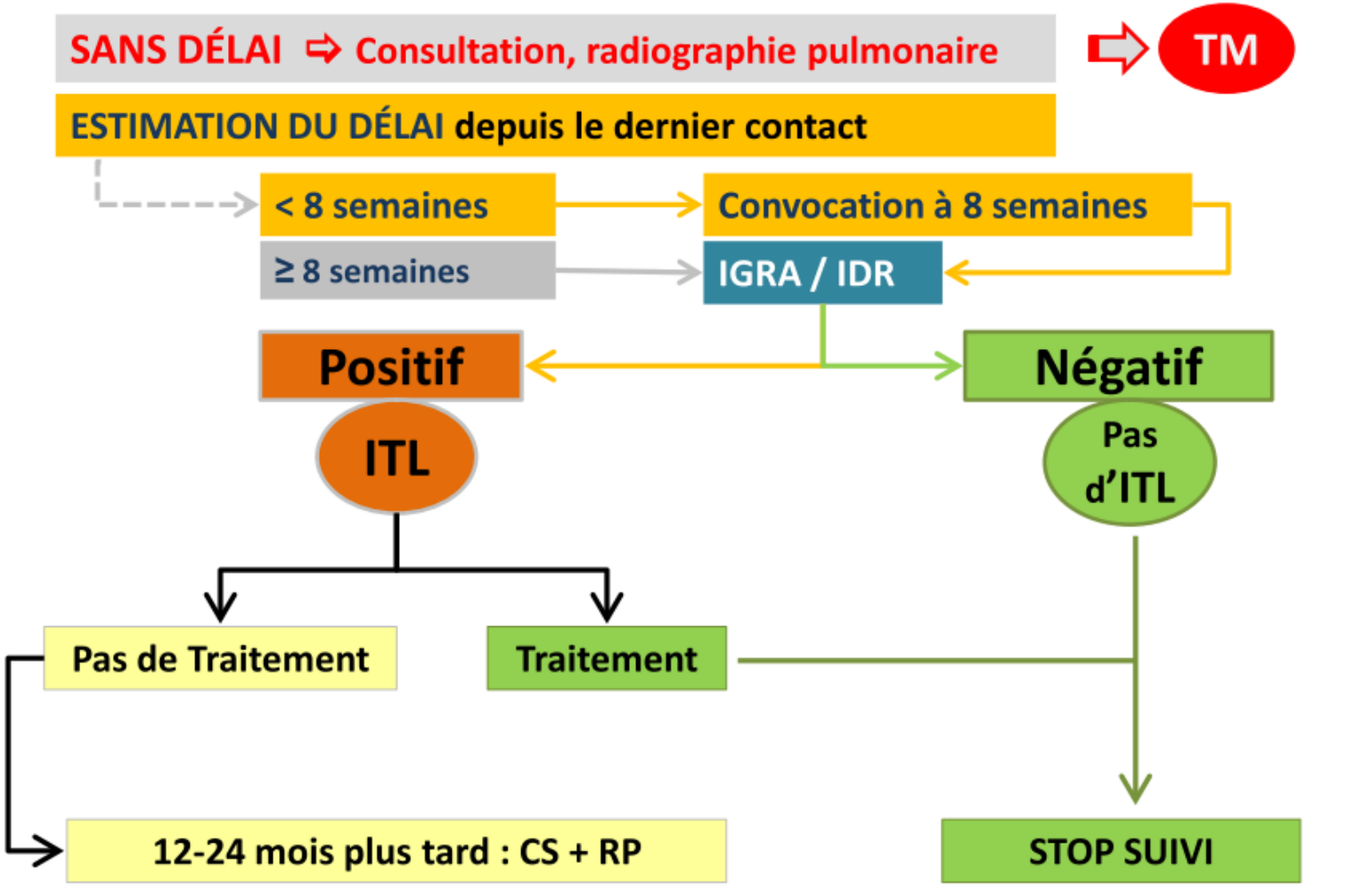
Enquête autour d'un cas

- Si dépistage avant S8
  - Immunocompétent:
    - Examen clinique + RT
    - Test immunologique unique à S8
  - Immunodéprimé, enfant <5 ans:
    - Examen clinique + RT + test immunologique
    - Deuxième temps à S8, examen + RT + test immunologique
- Si dépistage après S8, un seul temps
- Privilégier IGRA si BCG, si risque de perte de vue
- Préférence relative pour IDR si enfant <5 ans (**modification prochaine**)
- Après 75 ans: test IGRA
  - Si +: surveillance radioclinique, pas de tt (toxicité++)

Haut Conseil de la Santé Publique

Octobre 2013

Algorithme de dépistage des sujets contact (âge ≥ 5 ans)



Enquête autour d'un cas

- Risque de progression d'une ITL vers la TM chez les sujets contact
  - 2 à 14% dans les 2 ans
  - D'autant plus important que l'ITL est probablement récente:
    - Sujets contact non migrants
    - Durée de contact >40 heures
    - Cas index avec EM+
- Risque de TM chez les sujets contacts si pas d'ITL : 0,12 à 1%
- Risque de TM si ITL traitée: 0 à 1,4%

Enquête autour d'un cas

- Pas d'intérêt à répéter le test IGRA avant le tt

- Car taux non négligeable de réversions et de conversions, de signification inconnue
  - Particulièrement si le taux d'IFNγ se situe dans une zone grise (0,2-0,7 pour le QFT)

- Pas de contrôle du test IGRA après traitement

Enquête autour d'un cas

- Si IDR+/IGRA- chez un immunocompétent: pas de tt d'ITL
- Si IDR-/IGRA+: traitement d'ITL au vu de la meilleure Se du test
- Chez l'immunodéprimé, 1 seul des deux tests positif doit faire traiter l'ITL
  - Risques de FN, notamment de l'IDR
  - Risque plus élevé de développer une TM

Situation 2

- Vous êtes appelé par le néphrologue, qui voit en consultation une femme de 46 ans, insuffisante rénale chronique, dialysée. Elle envisage l'inscription sur liste de greffe.

- Faut-il faire un Quantiferon?

IGRA et hémodialyse/TOS

- Risque de TM x10-25 si dialyse, x20-75 si TOS

- Chez l'hémodialysé:
  - Recherche d'ITL par IGRA peut être recommandé
  - A prélever en début de dialyse

- Chez le TOS:
  - Pas d'attitude tranchée
  - Recommandations en faveur d'un dépistage systématique et d'un traitement chez les transplantés et les candidats à la transplantation
  - Pas de recommandation sur le test à utiliser

Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union

"The ad hoc scientific panel concluded that programmatic management of LTBI is advisable for severely

immunocompromised persons such as (…) patients preparing for transplantations, patients who have diseases that affect the immunological status (e.g. those preparing for dialysis or with end-stage renal diseases)"

Situation 3

- Vous voyez à la PASS deux frères de 14 et 19 ans, arrivés récemment du Soudan, sans antécédents significatifs en dehors d'accès palustres.

- Demandez-vous une recherche de tuberculose? Par quels moyens?

IGRA et migrants

- Dépistage de l'ITL chez les migrants de moins de 15 ans
  - Le plus tôt possible après leur arrivée en France
  - Par test IGRA ou IDR (plutôt IGRA si antécédent de BCG)
  - Les tests IGRA sont probablement utilisables chez les enfants de moins de 5 ans ➔ recommandations devraient changer prochainement

IGRA et migrants

- Dépister les adultes?
  - OMS: oui
  - Mais: si pays de forte incidence, le contage remonte souvent à plus de 2 ans ➔ risque faible de progression vers TM
    - Donc dépistage peu efficient, non coût-efficace
    - Pour l'instant on dépiste uniquement les enfants de moins de 15 ans
    - Recommandations HAS en attente!

Haut Conseil de la Santé Publique

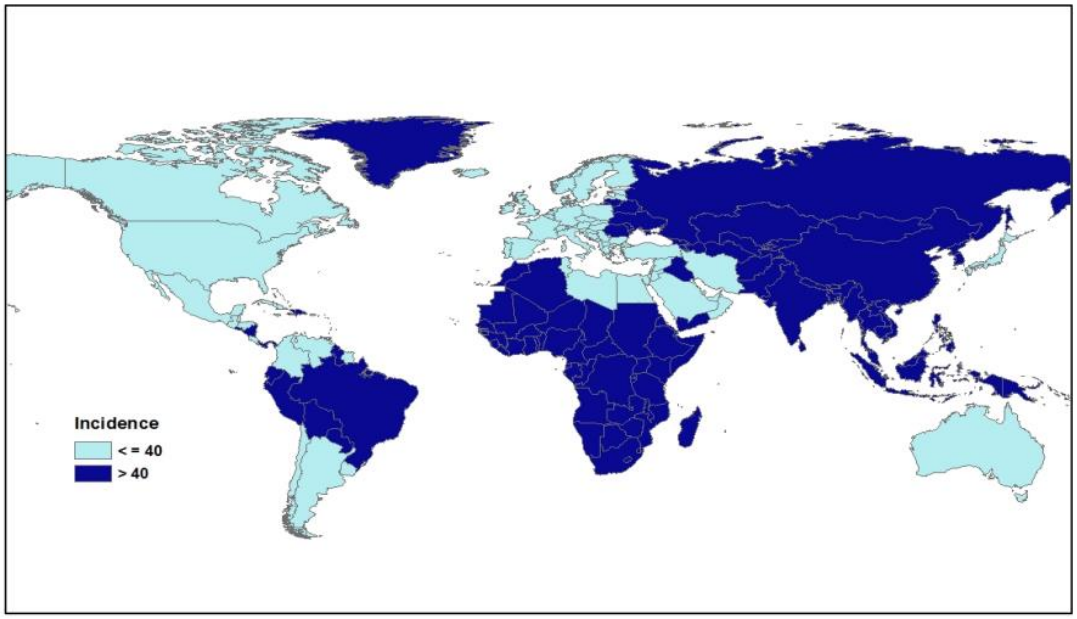
AVIS

relatif à la détermination d'un seuil pratique pour définir un pays de haute endémicité tuberculeuse

18 mai 2018

- Pays de haute endémicité tuberculeuse : >40 cas/10^5 hab/an
  - Permet de définir les indications de BCG
  - Mais plus discutable pour poser l'indication d'un dépistage de TM/ITL
    - Plutôt 100/10^5 pour les adultes? Attente des recommandations HAS et HCSP

Figure 1: Pays de haute incidence de tuberculose selon un seuil de 40/100 000 (données 2016)



Haut Conseil de la Santé Publique

Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif aux recommandations concernant la visite médicale des étrangers primo-arrivants en provenance de pays tiers

Version du 6 mai 2015

Le Haut Conseil de la santé publique recommande que :

- **Soit maintenu un « Rendez-vous Santé » obligatoire avec un contenu modulable pour les primo-arrivants :**
  - **dans un délai optimal de 4 mois après l'entrée sur le territoire[4] ;**

  - ***Dépistage de la tuberculose*** pour toutes les personnes provenant ou ayant séjourné dans un pays de haute endémicité tel que défini par l'OMS[6], quels que soient leur âge et leur statut vaccinal vis-à-vis du BCG. La situation épidémiologique de certains pays appartenant à l'UE mérite une attention particulière.

Recommandations HAS en attente.

Situation 4

- Vous êtes appelé par le neurologue, qui va débuter un traitement par natalizumab chez une patiente présentant une SEP.

- Il vous interroge sur l'indication du Quantiferon pré-thérapeutique? Que lui répondez-vous?

IGRA et immunosuppresseurs

- Risque important de TM sous anti-TNF
  - Mais aussi au cours d'autres biothérapies, corticothérapie >15mg/j pendant plus d'un mois, d'autres IS

- Tout patient doit être dépisté avant mise sous anti-TNF et autres biothérapies
  - A l'exception du rituximab, anakinra et natalizumab

- Le dépistage doit comporter une recherche des facteurs de risque de tuberculose (contage, antécédents de tuberculose, anomalie à la RT) et un test IGRA sans préférence

IGRA et VIH

- Dépistage d'ITL chez tout patient infecté par le VIH au moment du diagnostic, quel que soit le taux de CD4, le stade ou les facteurs de risque

- Soit par IDR, soit par IGRA (indépendamment des CD4)
  - Si CD4 <150/mm^3 et que premier test négatif, contrôler par second test IGRA et/ou IDR

- Si test positif, recherche TM puis tt systématique

Situation 5

- Vous prenez en charge un patient de 82 ans, sans antécédent connu, présentant une spondylodiscite thoracique confirmée à l'IRM. Les hémocultures sont stériles, une tuberculose est évoquée.

- Votre interne propose de réaliser un Quantiferon pour étayer le diagnostic. Qu'en pensez-vous?

IGRA et tuberculose maladie

Chez l'immunocompétent

- Tuberculose pulmonaire
  - Se des tests IGRA = 90%
  - Mais Sp moyenne, 40-50% de faux positifs
- Tuberculose extra-pulmonaire
  - Se tests IGRA 80-90%
  - Sp incertaine, variable +++

Chez l'ID

- Tuberculose pulmonaire
  - Se IGRA suboptimale, ≥25% de FN
  - 10-60% de FP
- Tuberculose extra-pulmonaire
  - 10-40% de FN
  - 5-25% de FP

Tests IGRA non indiqués pour le diagnostic des tuberculoses pulmonaires ou extra-pulmonaires de l'adulte (VPP trop faible car prévalence et Sp basses)

Mais utilisables pour éliminer une TM si probabilité initiale faible (VPN >90% si prévalence <40%)

Situation 6

- Un enfant de 8 ans, originaire de RDC, est hospitalisé en pédiatrie pour une pneumopathie trainante. Un diagnostic de tuberculose est bientôt évoqué.

- Le pédiatre vous interroge sur l'intérêt du Quantiferon. Que lui répondez-vous?

IGRA en pédiatrie

- Suspicion de TM chez l'enfant ==> test immunologique
  - IGRA: meilleure spécificité que IDR (Se comparables) ➔ à privilégier si BCG
  - Un test négatif n'exclut pas la TM
- Pour la recherche d'ITL, privilégier un test IGRA si BCG
- La Se des tests immunologiques est diminuée chez le jeune enfant
  - Risque d'IGRA indéterminé <5% avant 5 ans
  - Pour la TM: les IGRA peuvent remplacer l'IDR
  - Pour l'ITL: remplacement de l'IDR par un IGRA non recommandé
    - Mais recommandations vont changer prochainement

Situation 7

- Vous êtes appelé par un médecin traitant, qui vous demande si une de ses patientes débutant des études à l'IFSI doit réaliser un dépistage d'ITL. Que lui répondez-vous?

- Si elle travaille ultérieurement dans un service recevant 7 à 8 patients tuberculeux chaque année, devra-t-elle faire un dépistage régulier?

IGRA et professionnels de santé

- Tests IGRA indiqués:
  - A l'embauche (en association à l'IDR, qui reste obligatoire)
  - ± en surveillance d'un personnel exposé
    - Au cas par cas, pas de screening systématique (FDR+++)
  - Dans l'enquête autour d'un cas
    - Test IGRA de référence si contage <3 semaines
      - Si positif: surveillance RT pendant 2 ans
    - Faire IGRA après S8 si test de référence négatif

- Si ITL: tt au cas par cas
  - Infection récente, FDR, interactions médicamenteuses, acceptabilité,…

Nota bene

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2019-149 du 27 février 2019 modifiant le décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG

NOR : *SSAP1903550D*

Publics concernés : *étudiants en vue de l'exercice de professions médicales et pharmaceutiques et des professions à caractère sanitaire et de caractère social ; personnes et personnels exerçant une activité dans les établissements accueillant des enfants de moins de 6 ans, dans les laboratoires d'analyses médicales, dans les établissements pénitentiaires, dans les services de probation, dans les établissements et services de la protection judiciaire de la jeunesse ; personnels soignants et susceptibles d'avoir des contacts répétés avec des malades tuberculeux dans les établissements de santé, dans les hôpitaux des armées et l'Institution nationale des invalides, dans les dispensaires ou centres de soins, dans les centres et consultations de protection maternelle infantile, dans les établissements d'hébergement et services pour personnes âgées, dans les structures prenant en charge des malades porteurs du virus de l'immunodéficience humaine ou des toxicomanes, dans les centres d'hébergement et de réinsertion sociale, dans les structures contribuant à l'accueil de personnes en situation de précarité, dans les foyers d'hébergement pour travailleurs migrants ; assistantes maternelles ; sapeurs-pompiers des services d'incendie et de secours.*

Objet : *suspension, pour certaines activités et professions, de l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG.*

Entrée en vigueur : *le texte entre en vigueur le 1er avril 2019.*

Synthèse

- En France, dépistage (+/- tt) ITL pour:
  - Les sujets contact
  - Les professionnels de santé
  - Les migrants âgés de moins de 15 ans
  - Les PVVIH
  - Avant anti-TNFα

  - (Avant le BCG pour les enfants de moins de 6 ans) ➔ supprimé

Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019

Il n'est plus indiqué de pratiquer une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine préalablement à la vaccination pour les enfants **de moins de 6 ans**, à l'exception de ceux ayant résidé ou effectué un séjour de plus d'un mois dans un pays de forte incidence de la tuberculose . La vaccination ne s'applique qu'aux personnes ayant une intradermoréaction à la tuberculine négative. Seule la forme intradermique du BCG est disponible en France.

Test IGRA : indications

Le remboursement des tests diffère selon l'indication de prescription (JO 22 juin 2017 : *www.cngof.net/Partenaires/JO/JO145-240517.pdf)*

- **La prise en charge par l'assurance maladie est limitée aux situations suivantes :**
  - Enfants migrants de moins de 15 ans
  - Patients infectés par le VIH
  - Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF
  - Aide au diagnostic de tuberculose pauci-bacillaire en cas de diagnostic difficile chez l'enfant ou de tuberculose extra pulmonaire.

- **D'autres indications médicalement justifiées, ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie :**
  - Personnel professionnellement exposé (**à l'embauche**)
  - Si exposition documentée à un cas index (**enquête autour d'un cas index**)
  - Autres indications.

Diapo Geneviève Héry-Arnaud

Lutte contre la tuberculose : s'attaquer aux ITL

L'objectif principal est de proposer un traitement prophylactique aux personnes identifiées comme ayant un risque d'évoluer vers la tuberculose maladie :

"Intention to test is intention to treat".

(Mack et al., 2009)

Merci pour votre attention

GILB
Groupe d'Infectiologie du Littoral Breton

JILB
Journée d'Infectiologie du Littoral Breton