

Infection tuberculeuse latente, utilisation des tests de relargage de l'interféron gamma (IGRA)

Christian PERRONNE

Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpitaux Universitaires Paris - Ile de France - Ouest

Site Raymond Poincaré, AP-HP

Université de Versailles - St Quentin en Yvelines, Paris-Saclay

92 Garches

Physiopathologie de la tuberculose (1)

- ◆ **Infection tuberculeuse latente (ITL) récente (primo-infection)**
 - Symptomatique
 - Asymptomatique (virage de l'IDR ou de l'IGRA)
- ◆ **Infection tuberculeuse latente (ITL) ancienne**
- ◆ **Tuberculose-maladie (TM) :** tuberculose active

Physiopathologie de la tuberculose

◆ Infection tuberculeuse latente (ITL) : quel risque de passage à la tuberculose-maladie (TM) ?

Physiopathologie de la tuberculose (2)

◆ Passage de l'ITL à la tuberculose-maladie

| | |
|-------------------------------------|---|
| – < 1 an : | 30 à 40 % |
| – 1 à 2 ans : | 10 à 20 % |
| – 2 à 4 ans : | 5% |
| – 5 à 10 ans : | 2 % |
| – Enfants > 10 ans et adolescents : | 10 à 20% |
| – Adultes : | environ 10% 5% la 1 ^{ère} année, 2,5% la 2 ^{ème} année, puis 2,5% pour le restant de la vie |

Physiopathologie de la tuberculose (3)

◆ Passage de l'ITL à la tuberculose-maladie

- Risque accru :
 - immunodépression +++
 - vieillesse
 - anastomose jéjuno-iléale
 - silicose
 - insuffisance rénale chronique
 - hémodialyse

Définition de cas pour la déclaration obligatoire de la tuberculose en France

Tuberculose maladie

Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculosis prouvée par la culture

Cas probable : (1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et (2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

Infection tuberculeuse (primo-infection) chez un enfant < 15 ans :

IDR à 5U positive sans signes cliniques ni para cliniques (induration > 15mm si BCG ou > 10mm sans BCG ou augmentation de 10mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans)

Mycobactéries du complexe tuberculosis :

M. tuberculosis, M. bovis , M. africanum

M. microtti, M. canettii, M. pinnipedii, M. caprae

INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE

- ◆ **Quels sont les signes cliniques ?**
- ◆ **Quels examens complémentaires peuvent la confirmer ?**

INTRA-DERMO-REACTION A LA TUBERCULINE

◆ Tubertest *

◆ **Injection ID stricte de 0,1 ml de tuberculine**, à la face antérieure de l'avant-bras (on pique parallèlement à la peau : peau d'orange)

◆ **On mesure 3 jours après le diamètre de l'induration en mm** : hypersensibilité retardée

INTRA-DERMO-REACTION A LA TUBERCULINE

Fausses négativités :

- ◆ **Immunodépression** (VIH, corticothérapie, immunodépresseurs)
- ◆ **Dénutrition**
- ◆ **Vieillesse**
- ◆ **Infections virales concomitantes** (EBV, CMV, rougeole, etc...)
- ◆ **Certaines formes aiguës de TB**

CRITERES DE POSITIVITE DE L'IDR A LA TUBERCULINE

Marqueur d'ITL si induration :

Adulte ≥ 10 mm

Adulte avec ITL récente ≥ 15 mm

Immunodéprimé ≥ 5 mm

Enfant vacciné par le BCG ≥ 10 mm

Enfant non vacciné ≥ 5 mm



Négative si induration < 5 mm

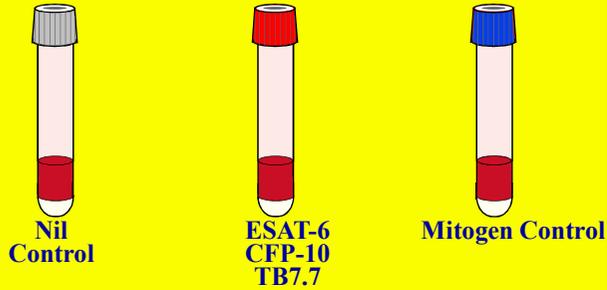
Parfois **phlycténulaire** :
rechercher une TB
maladie

TESTS INTERFERON (IGRA)

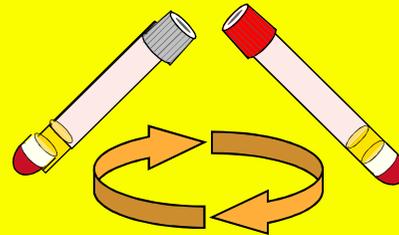
- ◆ Une simple prise de sang
- ◆ Diagnostic de l'infection tuberculeuse (latente ou active)
- ◆ Spécifiques du BK (*M. tuberculosis*, *M. bovis*), sauf quelques rares mycobactéries atypiques (*M. marinum*, *M. kansasii*)
Ne croisent pas avec le BCG +++
- ◆ Sensibilité diminuée chez l'immunodéprimé
- ◆ Faux négatifs (moins qu'avec l'IDR)

QuantiFERON®-TB Gold IT

Etape 1: incubation sur sang total hépariné



1. 1mL de sang (X3) et incubation à 37°C pdt 16-24 h.

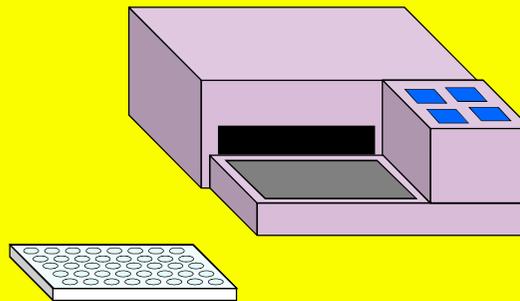
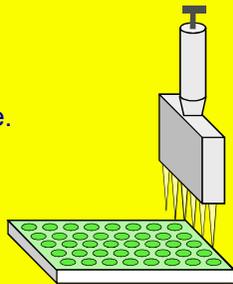


2. Centrifugation pdt 15 minutes.

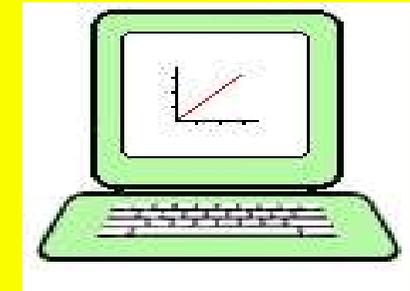
IFN- γ stable à 4° pdt au moins 4 semaines.

Etape 2: Dosage ELISA de l'IFN- γ

3. Plasma +conjugué.
Incubation 2H
à température ambiante.



4. Lavage puis addition du substrat.Lecture des DO après 30mn.

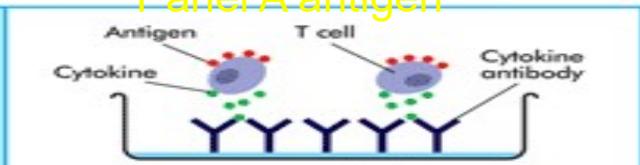


5. Calcul et impression des résultats

L'étape ELISA est facilement automatisable sur les appareils existants au laboratoire.

HOW TO USE T-SPOT.TB

Using **T-SPOT.TB** couldn't be simpler.
Follow these six easy steps:

| | | |
|---------------|--|---|
| Step 1 |  |  <p>ocytes (and T cells)</p> |
| Step 2 | or simply run them on a hematology analyser |  |
| Step 3 | Add PBMCs to wells with antigens and incubate overnight (37°C, CO ₂) |  <p>Antigen T cell Cytokine Cytokine antibody Pre-coated well</p> |
| Step 4 |  |  <p>Secondary body</p> |
| Step 5 |  |  |
| Step 6 | Panel B antigen |  <p>ive</p> <ul style="list-style-type: none">Panel A antigenPanel B antigenPositive Control |

ECDC Guidance. Use of interferon gamma release assays in support of TB diagnosis. 2011

Table 3. Sensitivity of IGRAs and TST in the diagnosis of active TB in patients with clinical suspicion of TB disease¹

| | Pooled sensitivity (%) | 95% CI | Inconsistency I ² (%) | Number of studies | Total number of subjects with determinate results |
|-----------|------------------------|--------|----------------------------------|-------------------|---|
| QFT-GIT | 80* | 75-84 | 45.3 | 8 | 348 |
| T-SPOT.TB | 81** | 78-84 | 93.3 | 15 | 749 |
| TST | 65*** | 61-68 | 89 | 12 | 703 |

* Pooled sensitivity was 81% (95% CI 78-84%; $I^2=0%$) for patients with culture-confirmed TB.

** Pooled sensitivity was 92% (95% CI 90-93%; $I^2=78%$) for patients with culture-confirmed TB.

*** Pooled sensitivity was 68% (95% CI 63-72%; $I^2=90%$) for patients with culture-confirmed TB.

ECDC Guidance. Use of interferon gamma release assays in support of TB diagnosis. 2011

Table 10: Sensitivity of IGRAs and TST in the diagnosis of active TB in children¹

| | Mean sensitivity and SD (%) | Number of studies | Total number of subjects with determinate results |
|-----------|-----------------------------|-------------------|---|
| QFT-GIT | 79.9 (20.9) | 3 | 491 |
| T-SPOT.TB | 42.2 (11) | 3 | 227 |
| TST | 65.4 (21.1) | 3 | n/a |

As listed in Table 11, the mean specificity of QFT-GIT, T-SPOT.TB, and TST was: 85.8%, 84% and 89.4% respectively (Table 11).

ECDC Guidance. Use of interferon gamma release assays in support of TB diagnosis. 2011

Table 13. Sensitivity of IGRAs and TST in the diagnosis of LTBI⁴⁶

| | Pooled sensitivity (%) | 95% CI | Number of studies | Total number of subjects with determinate results |
|-----------|------------------------|--------|-------------------|---|
| QFT-GIT | 67 | 46-78 | 3 | 133 |
| T-SPOT.TB | 87 | 78-95 | 8 | 337 |
| TST | 71 | 65-74 | 14 | 437 |

The authors of this meta-analysis concluded that IGRAs have a suboptimal sensitivity for identifying LTBI. In clinical terms the measured low sensitivity would imply that a relatively high proportion of individuals with LTBI (33% for QFT-GIT and 13% for T-SPOT.TB) would test negative if tested with IGRAs.

IGRA chez l'enfant

◆ Peu d'études bien faites

- ECDC 2011, HCSP 2013

◆ Méta-analyses

- Mandalakas et al. Int J Tuberc Dis 2011; 15: 1018-22
 - ❖ *Sensibilité similaire à l'IDR, mais diminuée chez les plus jeunes*
- Machingaidze et al. Pediatr infect Dis 2011; 30: 694-700
 - ❖ *Sensibilité similaire à l'IDR, mais réduite dans les populations à haute incidence de TB*

Utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma (IGRA) (1)

Avis HCSP 1^{er} /07/2011

❖ Que pour le diagnostic d'ITL et dans l'intention de la traiter

❖ Enfants de moins de 5 ans : *IDR tuberculine*

❖ Enfants de 5 ans et plus et adultes : *IDR ou IGRA*

Avantages IGRA : antécédent de BCG, une seule visite, lecture, propose le traitement préventif à moins de personnes

❖ Séniors > 80 ans : *IGRA*

❖ VIH et anti-TNF alpha : *IGRA*

Utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma (IGRA) (2)

Avis HCSP 1^{er} /07/2011

❖ Professionnels de santé

❖ *IDR initiale à l'embauche, IGRA si IDR > 5 mm*

❖ *IGRA en cas d'exposition documentée à un cas contagieux*

❖ Migrants

❖ *Radio thorax à l'entrée en France (TB maladie ?)*

❖ *Dépistage de l'ITL chez les enfants jusqu'à 15 ans :*

IDR chez les moins de 5 ans

IGRA chez les plus grands

❖ Diagnostic de la TB maladie

❖ *IGRA = aide au diagnostic, uniquement chez l'enfant*

Estimation de la prévalence des ITL à Paris

Fournier et al. Rev. Mal. Respir. 2012, 29, 1079-87

- ◆ 0-10 ans : 1 à 1,5%
- ◆ 10-20 ans : 2,5 à 3%
- ◆ 20-30 ans : 4,5 à 6%
- ◆ 30-40 ans : 8 à 12%

Remboursement des IGRA par l'Assurance maladie. Juin 2017

◆ Pris en charge :

- Enfants migrants < 15 ans, venant d'un pays de forte endémie TB
- VIH
- Avant traitement anti-TNF
- Aide au diagnostic de TB maladie en cas de diagnostic difficile (enfant, TB extra-pulmonaire)

◆ Non pris en charge :

- Exposition professionnelle, embauche
- Enquête autour d'un cas (pris en charge dans les CLAT)

Indications du traitement de l'ITL

- **Haut Conseil de la santé publique**
- **Enquête autour d'un cas de tuberculoses. 2013**

Dépistage d'un sujet contact d'un cas de tuberculose contagieuse (1)

- **Examen clinique** (température, sueurs, amaigrissement ?)
- **Radio pulmonaire**
- ◆ On n'envisage un traitement anti-TB préventif que si sujet asymptomatique sans foyer radiologique évolutif
- ◆ Sinon : recherche de BK et traitement d'une éventuelle TB maladie (quadrithérapie)

Dépistage d'un sujet contact d'un cas de tuberculose contagieuse (2)

Test immunologique (IDR ou IGR)

- ❖ Si contact avec facteur de risque : test immédiat, puis refait 10 semaines plus tard si négatif (virage ?)
- ❖ En l'absence de facteur de risque :
test différé à 10 semaines (8 à 12 semaines).
Test en un temps +++

Indication du traitement anti-TB préventif autour d'un cas : enfants et adolescents

- ◆ **Tout enfant ou adolescent (jusqu'à 18 ans)
contact**

Avec ITL documentée

IDR \geq 15 mm si vacciné par BCG

IDR \geq 10 mm si non vacciné

IDR \geq 5 mm si immunodéprimé

ou IGRA positif

Indication du traitement anti-TB préventif autour d'un cas : adultes à risque

- Adulte contact ayant un facteur de risque

Immunodépression (corticothérapie, chimiothérapie, hémopathie maligne, infection à VIH, traitement par anticorps anti-TNF, etc.)

Autre facteur de risque (anastomose jéjuno-iléale, silicose, insuffisance rénale chronique, hémodialyse)

- Avec ITL documentée

IDR \geq 10 mm chez les immunocompétents

IDR \geq 5 mm chez les immunodéprimés

ou IGRA positif

Indication du traitement anti-TB préventif autour d'un cas : en cas d'immunodépression profonde

- L'ITL peut être impossible à documenter
- Avis d'expert

Indication du traitement anti-TB préventif autour d'un cas : **Adulte bien portant**

- Adulte contact immuno-compétent avec ITL documentée

IDR tuberculine \geq 15 mm, ou IGRA positif

Avis d'expert

Indication limitée +++ (dépend de plusieurs facteurs) :

Balance bénéfice-risque : *Anti-TB mieux tolérés avant 40 ans*

Risque de TB maladie accru si :

ITL récente, virage

Jeune né en France (plus de chance que l'ITL soit récente)

Immigré depuis moins de 2 ans (même s'il n'est pas sûr que l'ITL soit liée au cas-index)

Contact familial ou amical très proche

Epidémie dans une collectivité

(2 cas de TM ou taux d'ITL > 2 fois le taux attendu dans une population identique)

Contacts hospitaliers (patients ou soignants)

- ◆ Diagnostiquer une ITL ou un virage
- ◆ Rechercher les facteurs de risque

- ◆ Traiter les ITL avec facteur de risque

- ◆ Pour les personnes en bonne santé avec ITL
 - ◆ Les informer de leur statut d'infecté par le BK (proposer traitement préventif, *discutable pour les soignants dans un service à risque*). Si refus :
 - ◆ Les prévenir si souche résistante (copie de l'antibiogramme)
 - ◆ Les prévenir qu'ils devront le signaler s'ils développent un jour :
 - ◆ un facteur de risque pour poser l'indication d'un traitement préventif
 - ◆ une fièvre inexplicquée, une AEG ou une toux persistante pour rechercher une TB-maladie

Indications d'un traitement anti-TB préventif (hors contagé)

- **Personnes soumises à une immunodépression**
(corticothérapie, chimio, greffe, VIH, Ac anti-TNF, etc...)
et :
 - Origine d'un pays de forte endémie (> 40 cas/100.000 habitants) +++
 - ou IDR tuberculine ≥ 5 mm, ou IGRA positif
 - ou antécédent de tuberculose non ou insuffisamment traitée
(± séquelles radiologiques)

Schémas validés de traitement préventif de l'infection tuberculeuse latente (ITL)

◆ Isoniazide x 9 mois

x 9 à 12 mois chez l'immunodéprimé

Dose Adulte : 5 mg/kg.j
 Enfant : 10 mg/kg.j

◆ Isoniazide + Rifampicine x 3 mois

Dose Adulte \geq 50 kg : Rifinah* 2 cp/j
 Enfant : INH 10 mg/kg.j ; RMP 15 mg/kg.j

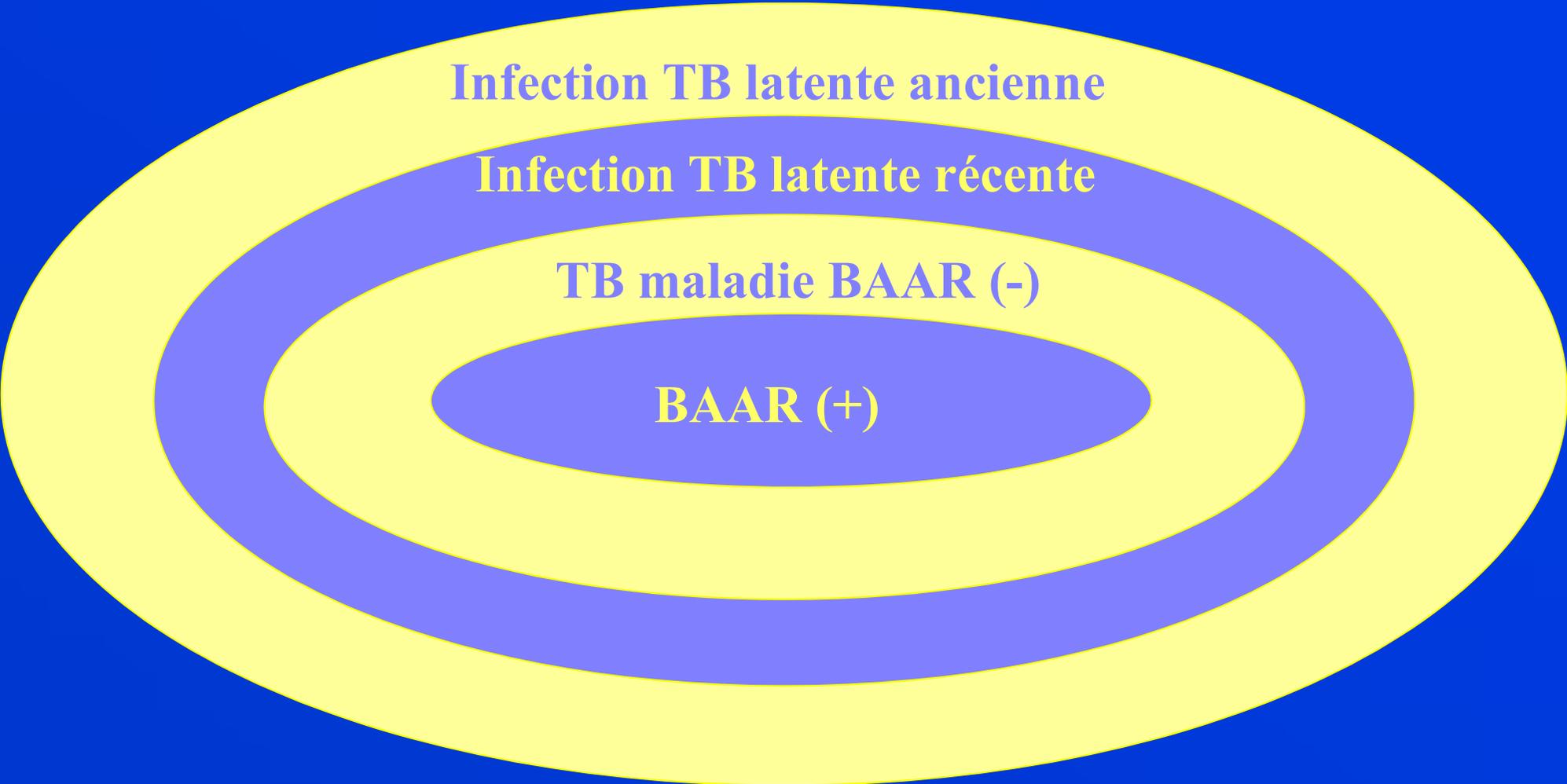
◆ *Cas contact = sujets en bonne santé*

L'observance nécessite une forte motivation

En cas de contact avec une TB multi-R

- ◆ Avis d'experts (CNR)
- ◆ Traitement préventif « à la carte » avec un schéma non validé

Tuberculose : élargir progressivement la cible



The diagram consists of four concentric ovals. From the innermost to the outermost, they are: a small blue oval, a yellow ring, a blue ring, and a large yellow oval. The text labels are centered within each level.

Infection TB latente ancienne

Infection TB latente récente

TB maladie BAAR (-)

BAAR (+)