

Tests Interferon (IGRA) dans l'infection par le VIH

Peut-on les utiliser ?

Elisabeth BOUVET

Hôpital Bichat Paris

JNI Juin 2009

Population générale TB maladie

- 1/3 population mondiale infectée par BK
- Répartition géographique TB infection latente = TB maladie
- TB maladie incidence (10^5 individus/an)

Asie du Sud-Est	1 9 0
Afrique sub saharienne	3 4 5
France	
population générale	1 0
pop origine France	5
pop migrante	7 2

Population VIH TB maladie-France

Survient quel que soit le stade d'évolution

TB maladie incidence (10^5 individus/an)	
Avant l'ère HAART	1 2 0 0
A l'ère HAART	5 0 0
Pts sans ARV CD4 > 350/mm ³	6 0 0

HAART: restauration immunitaire incomplète

Persistance Immunodépression vis-à-vis de TB

⇒ **persistance d'un risque élevé de TB maladie
au cours de la vie d'un patient infecté par le VIH**

Modélisations mathématiques:

pour réduire de 70% les cas de TB maladies, il faudrait
initier les HAART pour des CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$

Eradication tuberculose

Sur-incidence de tuberculose maladie
VIH contrôlé (HAART) / non VIH

Majorité des cas de tuberculose maladie
= Réactivation tuberculose latente

Interactions médicamenteuses
Entre IP et traitements curatifs

Recommandations 2003
CSHPF

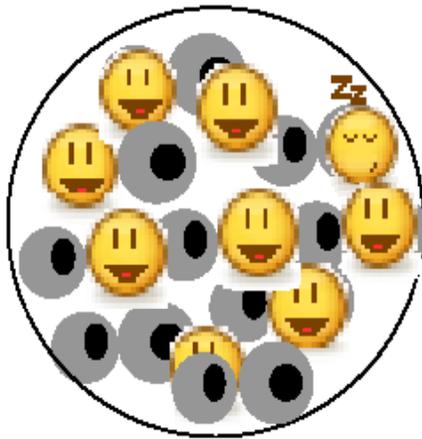
Traiter les TB infections latentes

Améliorer le diagnostic de TB latente
chez les patients infectés par le VIH

Quels problèmes ?

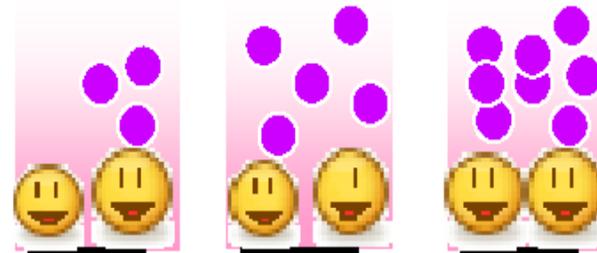
- Immunité cellulaire (cellules T mémoires) = effecteur de la réponse INF gamma dans la tuberculose
- Altération de l'immunité cellulaire dans l'infection VIH avec anomalies quantitatives (lymphopénie CD4) et qualitatives .
 - Défaut de sensibilité des tests IGRA chez les sujets infectés par le VIH surtout si CD4 bas
 - Augmentation du taux de tests indéterminés
 - Différences entre les 2 tests (Tspot et QF Gold)

Comme avec l'IDR on détecte des **réponses T mémoires**, Temps d'incubations ≠ techniques parfois différents, on ne regarde pas les mêmes cellules mémoires



memory
Effector T-cells

Faible durée d'incubation 16 à 24 h

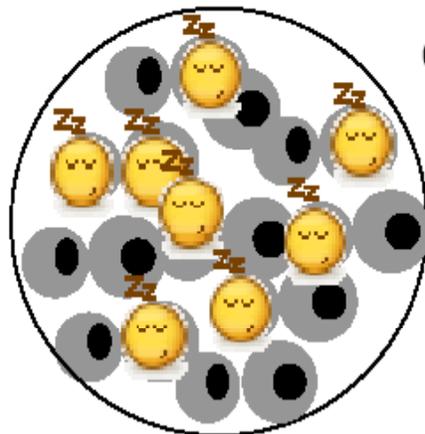


6 days

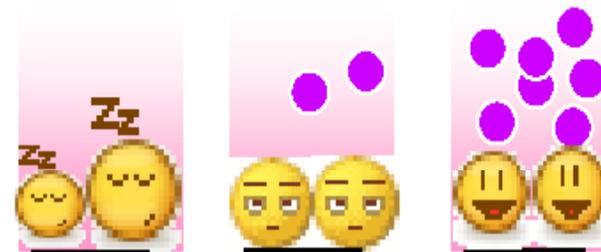


ELISA

Plus longue durée > 48h



Central memory
T-cells



IDR?

Le cas du patient VIH

➤ Sensibilité diminuée, cependant :

- Sensibilité IDR très diminuée et faux négatifs
- Tests RD1-IFN γ plus sensibles que IDR dans ces populations, ELISPOT moins affecté par le nombre de cellules testées

(Liebeschuetz et al. Lancet 2004, Dheda et al AIDS 2005)

Augmentation des Résultats Indéterminés :

- **Contrôle + négatif,**
- **Contrôle- négatif**

- **Elispot : 3%, QTF-G :11%, $p < 0.0001$**

corrélé à la présence d'un facteur de risque d'ID dans les deux tests

(Ferrara et al Lancet 2006, Ferrara et al. Am J Respir Crit Care Med 2005)

- **Supérieur pour QTF-G (11-24%), et corrélé taux de CD4 QTF-G ++**

(Brock et al. Respir Res 2006)

- **Elispot plus atteint par déficit fonctionnel que par le taux de CD4**

(Dheda et al AIDS 2005, Hoffmann AIDS 2007)

taux d'indéterminés

QF Gold et T-Spot =12 études

• Total	QFT			T-SPOT	
• 3331 pt	77 pts	2,31%	141	4,23%	
• 1027 VIH	39	3,8%	79	7,69%	

TESTS TUBERCULINIQUES ET IGRA DANS L'INFECTION PAR LE VIH

New Diagnostics for Latent and Active Tuberculosis: State of the Art and Future Prospects

Madhukar Pai, M.D., Ph.D.¹ and Richard O'Brien, M.D.²

Table 2 A Comparison of Tuberculin Skin Test with Interferon-Gamma Release Assays

Performance and Operational Characteristics	TST	IGRA	
		QFT-Gold	T-SPOT.TB
Estimated sensitivity (in patients with active TB)	70–90%	75–80%	90–95%
Sensitivity in immunocompromised individuals	Low (due to anergy)	Limited data in immunocompromised populations; higher chance of indeterminate result in those with low CD4 + counts	Sensitivity retained in immunocompromised

Comparison of an interferon- γ release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals

Luetkemeyer *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2007

- 294 pts HIV échantillonnés de deux cohortes (SF)
- Médiane CD4+ 363/mm³
- TST 5UI / QFT-GIT
- 30% PDV TST = 205 pts
- Concordance QFT et TST 89,3%
- Mais parmi les pts ayant 1 des 2 tests positifs, seuls 28% étaient positifs pour les 2 tests
- TST+/QFT- 5,1% TST-/QFT+ 5,6%
- Indéterminé 5,1% (PHA -)
- RR QFT indéterminé 4,24 si CD4+ < 100/mm³

Comparison of an Interferon- γ Release Assay to Tuberculin Skin Testing in HIV-Infected Individuals

Annie F. Luetkemeyer, Edwin D. Charlebois, Laura L. Flores, David. R. Bangsberg, Steven G. Deeks, Jeffrey N. Martin, Diane V. Havlir

Table 2: QuantiFERON[®] (QFT) and Tuberculin Skin Test (TST) results by CD4⁺ cell count strata

QFT Results by CD4⁺ Cell count Strata (n=294)

	<i>CD4⁺ Strata, cells/mm³</i>			<i>Total</i>
	<i><100</i>	<i>100-350</i>	<i>>350</i>	
QFT Positive	0	6 (5.4%)	19 (12.5%)	25 (8.5%)
QFT Negative	26 (83.9%)	101 (91%)	127 (83.6%)	254 (86.4%)
Indeterminate	5 (16.1%)	4 (3.6%)	6 (3.9%)	15 (5.1%)
	31	111	152	294

P=0.007, Fisher's Exact test

TST Results by CD4 Strata (n=205)

	<i>CD4⁺ Strata, cells/mm³</i>			<i>Total</i>
	<i><100</i>	<i>100-350</i>	<i>>350</i>	
TST Positive	0	7 (8.4%)	12 (11.9%)	19 (9.3%)
TST Negative	21	76 (91.6%)	89 (88.1%)	186 (90.7%)
	21	83	101	205

p=0.098, test for trend

Table 3: Multivariate analysis of risk factors for QuantiFERON® positivity

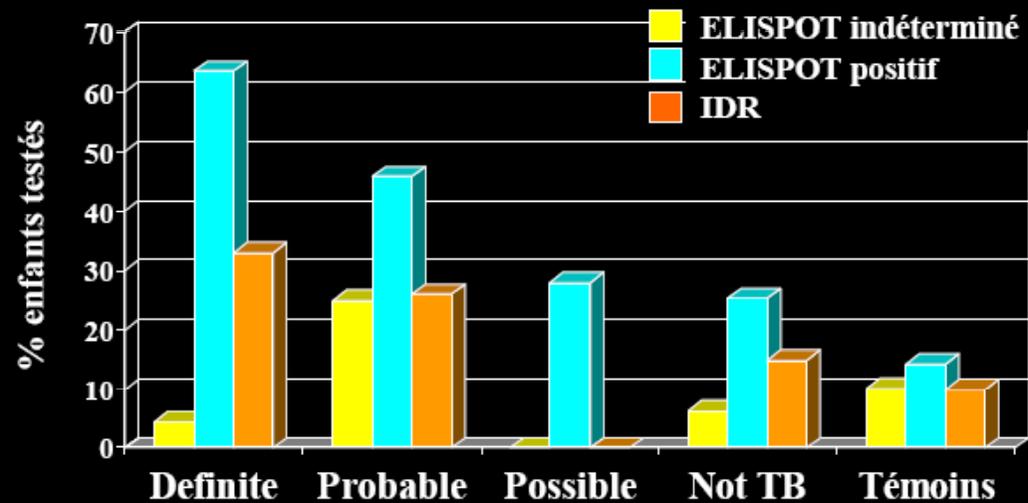
	Adjusted OR (95% CI)	p value
CD4 ⁺ cell count >350 cells/mm ³	2.24 (0.79 - 6.38)	0.13
Birth in country with high TB incidence*	7.09 (1.88 - 26.70)	0.004
Prior positive Tuberculin Skin Test	9.01 (3.26 - 24.91)	<0.001
Ethnicity		
White	1.00	--
Black	1.87 (0.52 - 6.77)	0.34
Latino	2.01(0.38 - 10.71)	0.41
Other	1.96 (0.36 - 10.75)	0.44

* defined as TB incidence of ≥ 25 cases/ 100,000

Comparaison ELISPOT/ IDR chez l'enfant VIH + suspect de tuberculose >>> Sensibilité

TESTS INTERFERON γ ET INFECTION VIH

ELISPOT chez 139 enfants VIH+ suspects de TB; 49 témoins VIH-
IDR (2 TU RT23) + si ≥ 5 mm VIH+ ou ≥ 10 mm VIH- (76% BCG+)

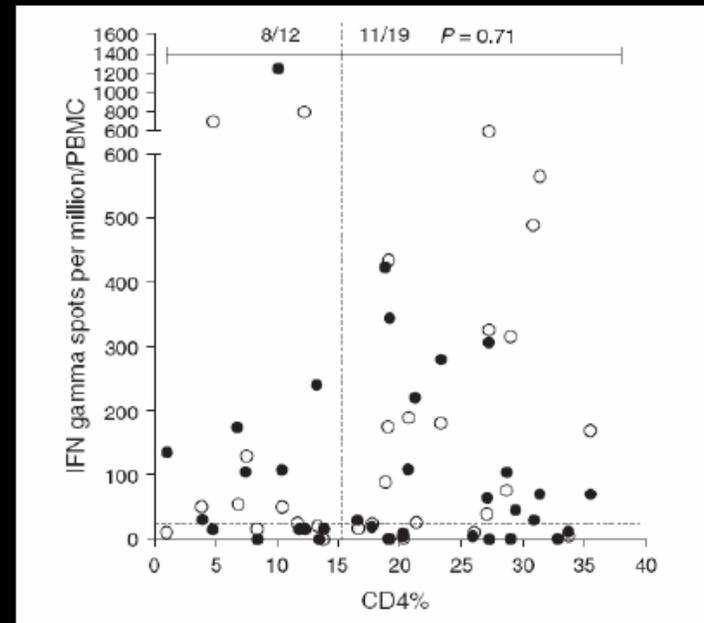
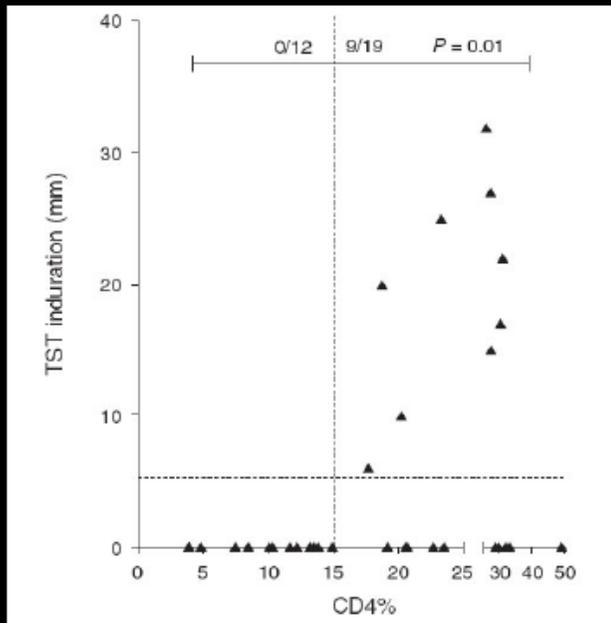


Davies et al. AIDS 2009

Relation entre le taux de CD4 et la positivité ELISPOT /IDR

TESTS INTERFERON γ ET INFECTION VIH

Effet du taux de CD4 sur positivité ELISPOT (ESAT-6 \circ ; CFP-10 \bullet) ou IDR chez enfants VIH+ avec TB certaine ou très probable



Davies et al. AIDS 2009

Etude longitudinale VIH + Danemark

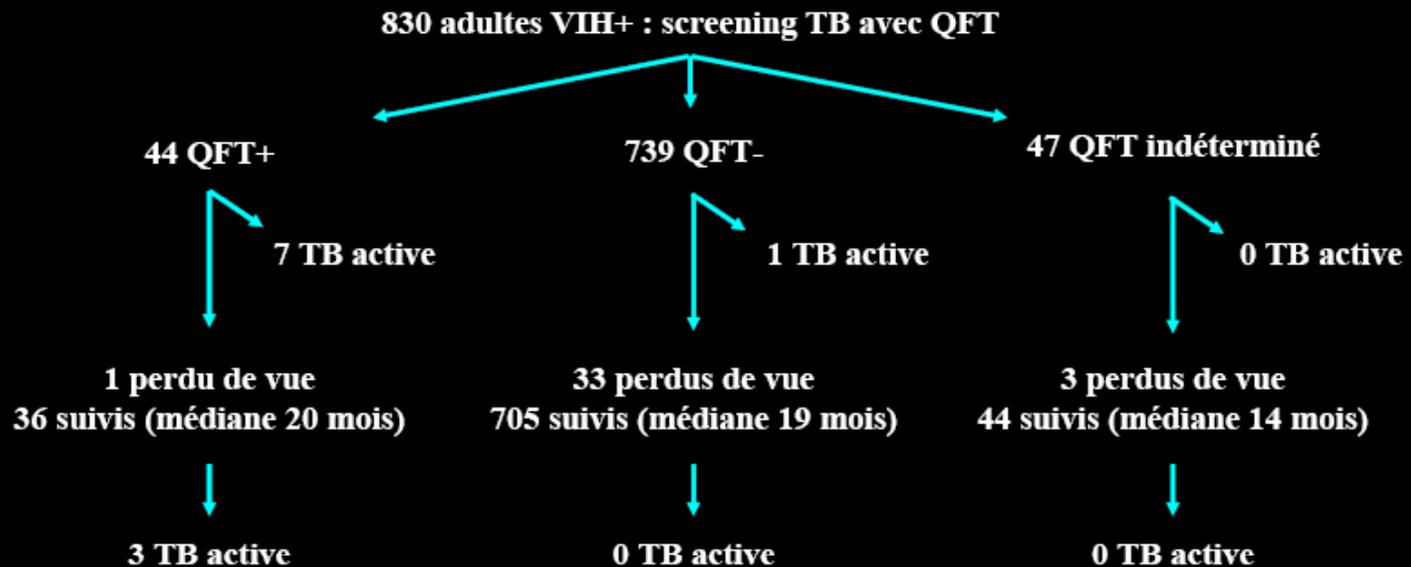
Brock I, ...P. RAVN

Respiratory Research 2006

- 590 HIV + e
- 27 QFT + (4,6%) = non traités => 2 tub dans les 2 ans
- 543 QFT –
- 20 indéterminés
- $CD4 < 100$ => 24% indéterminés (PHA négatif)
- $CD4 > 300$ => 2% indéterminés

Valeur prédictive des tests QF chez les patients VIH + ?

VALEUR PRONOSTIQUE DES TESTS INTERFERON γ



IGRA chez patients VIH + Autriche 2009

Table 2. Bivariate analysis of epidemiological factors associated with a positive QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) assay result.

Factor	No. of patients		OR (95% CI)	P
	Recruited (n = 830)	Positive QFT-GIT result (n = 44)		
Ethnicity				
White	721	29	1.00	
Black	83	14	4.84 (2.25–9.97)	<.001
Asian	17	0	...	
Hispanic	9	1	2.98 (0.07–23.48)	.316
Country of origin				
Austrian	580	18	1.00	
Non-Austrian European	115	9	2.65 (1.02–6.40)	.023
African	92	16	6.57 (2.99–14.25)	<.001
Asian	20	0	...	
Middle East	10	0	...	
North American	3	0	...	
Latin American	10	1	3.47 (0.08–27.43)	.281
Tuberculosis burden in country of birth^a				
<25 cases per 100,000 population	636	21	1.00	
25–49 cases per 100,000 population	89	10	3.71 (1.50–8.56)	.003
50–99 cases per 100,000 population	39	2	1.58 (0.17–6.89)	.626
>99 cases per 100,000 population	66	11	5.86 (2.41–13.44)	<.001

^a Tuberculosis burden according to World Health Organization classification [2].

Suivi patients VIH + selon QF TB Gold Autriche

Table 3. Follow-up for HIV-1–infected individuals who underwent QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) assay without active tuberculosis at baseline.

Variable	QFT-GIT assay result			Overall (n = 822)
	Positive (n = 37)	Negative (n = 738)	Indeterminate (n = 47)	
Median follow-up, months (IQR)	20 (14–21)	19 (13–21)	14 (10–20)	19 (12–21)
Duration of follow-up				
<20 days	1 (2.7)	33 (4.5)	3 (6.4)	37 (4.5)
>365 days	28 (75.7)	555 (75.2)	26 (55.3)	609 (74.1)
Active tuberculosis	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
Other AIDS-defining illness	0 (0.0)	15 (2.0)	3 (6.4)	18 (2.2)
Death	1 (2.7)	16 (2.2)	4 (8.5)	21 (2.6)

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. IQR, interquartile range.

EP 40 : QUANTISPOT

**Évaluation du QuantiFERON TB Gold In-Tube®
et du T-SPOT.TB® dans le diagnostic de
l'infection tuberculeuse latente chez les
patients infectés par le virus de
l'immunodéficience humaine**

Dr Daniel Bonnet, Investigateur coordonnateur

Dr Xavier Duval, Co-Investigateur coordonnateur

EP40 : QUANTISPOT

Critères d'inclusion:

Groupe I et II

- Patients infectés par le VIH

- Naïfs d'ARV

- Absence de tuberculose maladie

Groupe III et IV

- Patients infectés ou non par le VIH

- Tuberculose maladie

Intervention:

Réalisation concomitante Quantiferon TBg, T-SPOT.TB[®] , IDR

Début des inclusions: janvier 2008

EP40 : QUANTISPOT

Patients VIH naïfs d'antirétroviraux

Groupes		Tuberculose maladie	Infection par le VIH	Taux de Lymphocytes CD4 /mm ³	Exposition à la tuberculose	Nombre De Patients
I	A	Non	Oui	≤ 350	Faible	19/40
I	B	Non	Oui	>350	Faible	25/40
II	A	Non	Oui	≤350	Élevé	26/40
II	B	Non	Oui	>350	Élevé	26/40
III		Oui	Oui	NA	Très élevée	7/40
IV		Oui	Non	NA	Très élevée	40/40

DONC,

- **Taux de test indéterminé plus élevé surtout si CD4 < 100/mm**
- **Bonne spécificité conservée du test IGRA**
- **Meilleure sensibilité que IDR chez VIH +
(confirmer que IGRA – a bonne valeur
prédictive négative)**

On peut utiliser les tests Interferon chez les sujets VIH +

- Dépister une infection latente à traiter pour éviter risque de réactivation (XXX)=> tests positif doit conduire au tt de l'ITL
- Utiliser Elispot si CD4 < 100 ou QFG indéterminé ?
- Si test négatif = pas de risque d'évolution vers la tuberculose maladie . (à confirmer par études longitudinales) surveiller IDR + /QF Neg .