



JNI

13^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Tours et le GÉRICCO

Du mercredi 13 au
vendredi 15 juin 2012
VINCI - Centre International
de Congrès



Tests de détection IFN- γ (IGRA) et patients VIH Revue de la littérature

Pierre TATTEVIN
Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
CHU Pontchaillou
Rennes



Déclaration de liens d'intérêts de 2010 à 2012

Pierre Tattevin

- Intervenant au titre de consultant : Galderma
- Intervenant au titre d'orateur : Pfizer, Janssen, BMS, Novartis, Aventis, ViiV, Cellectis
- Participation à des groupes de travail: Astra-Zeneca, Janssen, BMS
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques : Astellas, Janssen, Aventis, Pfizer, Novartis, BMS, MSD

Recommandations nationales IGRA c/o VIH

| Pays, date | TB latente (<i>ne chercher que si traitement envisagé</i>) | Aide au diagnostic de TB maladie |
|--------------------------------|--|----------------------------------|
| France, 2011 | IGRA à privilégier - Tous les patients Plusieurs tests si besoin | Pas d'intérêt |
| Canada, 2010 Italie, 2009 | IDR en 1 ^{ère} intention IGRA si IDR neg et FDR BK | Enfants (< 18 ans) |
| Royaume-Uni, 2011 USA, 2010 | IGRA systématique si CD4 <500/mm ³ ± IDR => Si 1 test +, ça suffit | |
| Suisse 2010 | IGRA en bilan initial pour tous | TB extra-pulmonaire |
| Australie, 2007-2009 | IDR | |
| Japon, 2006 | Quantiféron de préférence | Enfants (< 5 ans) |
| Danemark, 2010 | T-spot TB de préférence | |

Tests IGRAs et VIH

1. Infection tuberculeuse latente

Infection tuberculeuse latente (ITL)

Définition

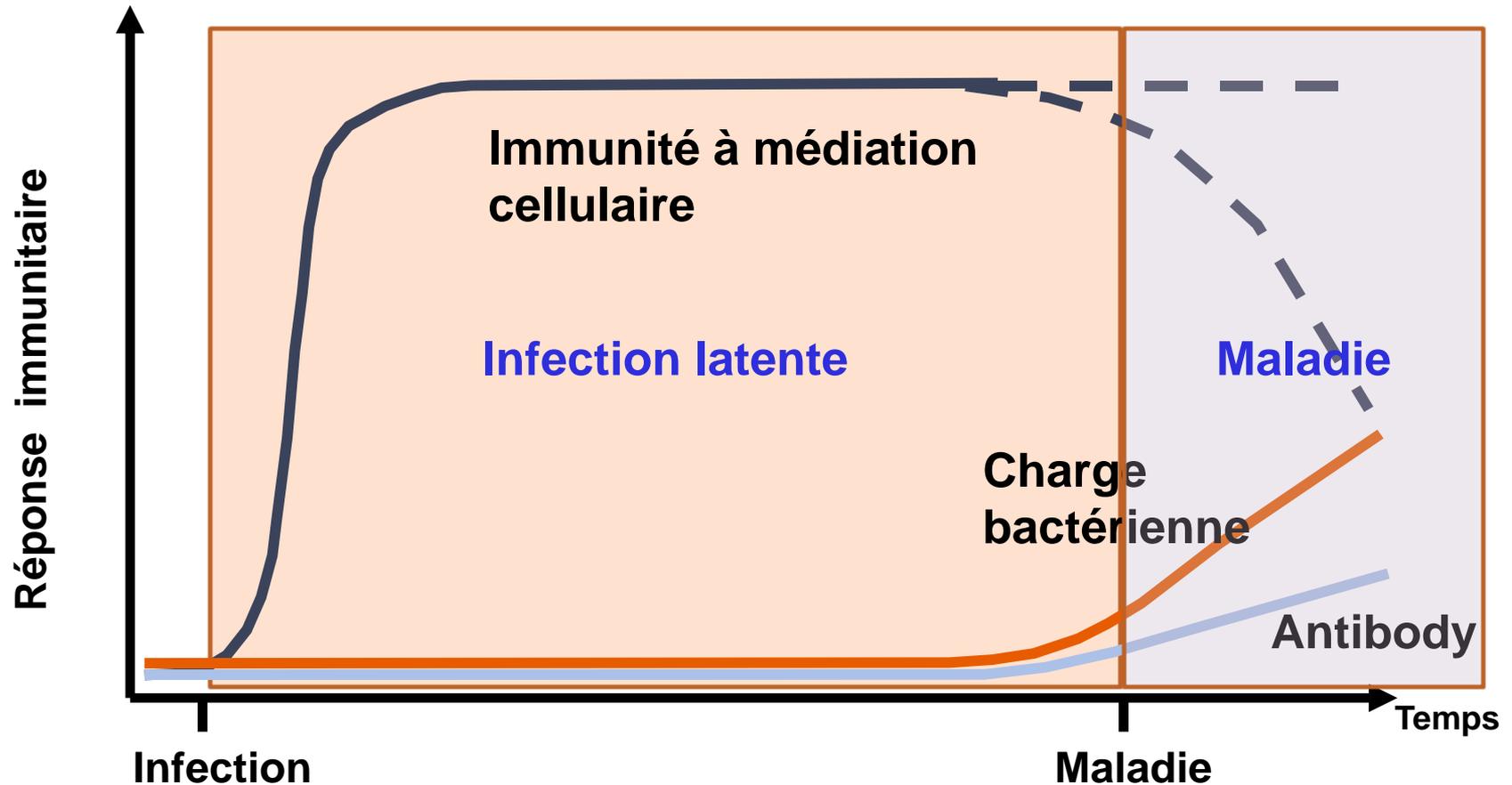
- 'Persistance de bacilles tuberculeux (BK) viables dont le métabolisme est ralenti' => aucun symptôme
- Mécanisme = stress hypoxique / efficacité de l'immunité
- Modèles expérimentaux (cultures / animaux)

Diagnostic

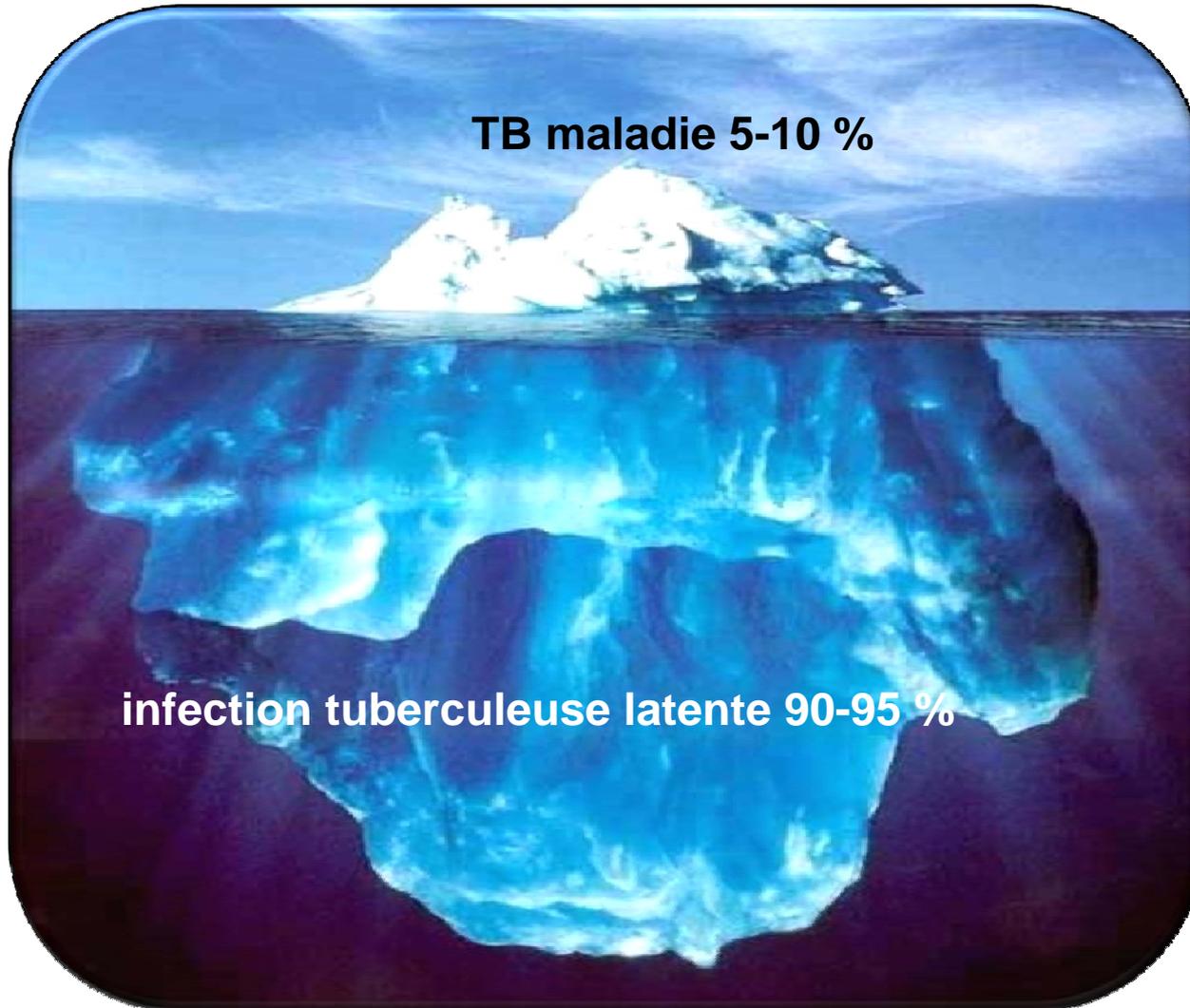
- Tests 2012 = réponse immune (IDR, IGRA)
- Pas de test pour 'persistance de BK viables'
- En pratique, 3 critères exigés pour ITL
 1. Exposition BK avérée (test immuno et/ou contage)
 2. Eliminer une TB guérie (critère = 6 mois INH/RMP)
 3. Eliminer une TB-maladie
 - Pas de symptômes
 - RP strictement normale (sinon, rechercher BK)



Pourquoi les IGRA sont plus performants dans les ITL ?



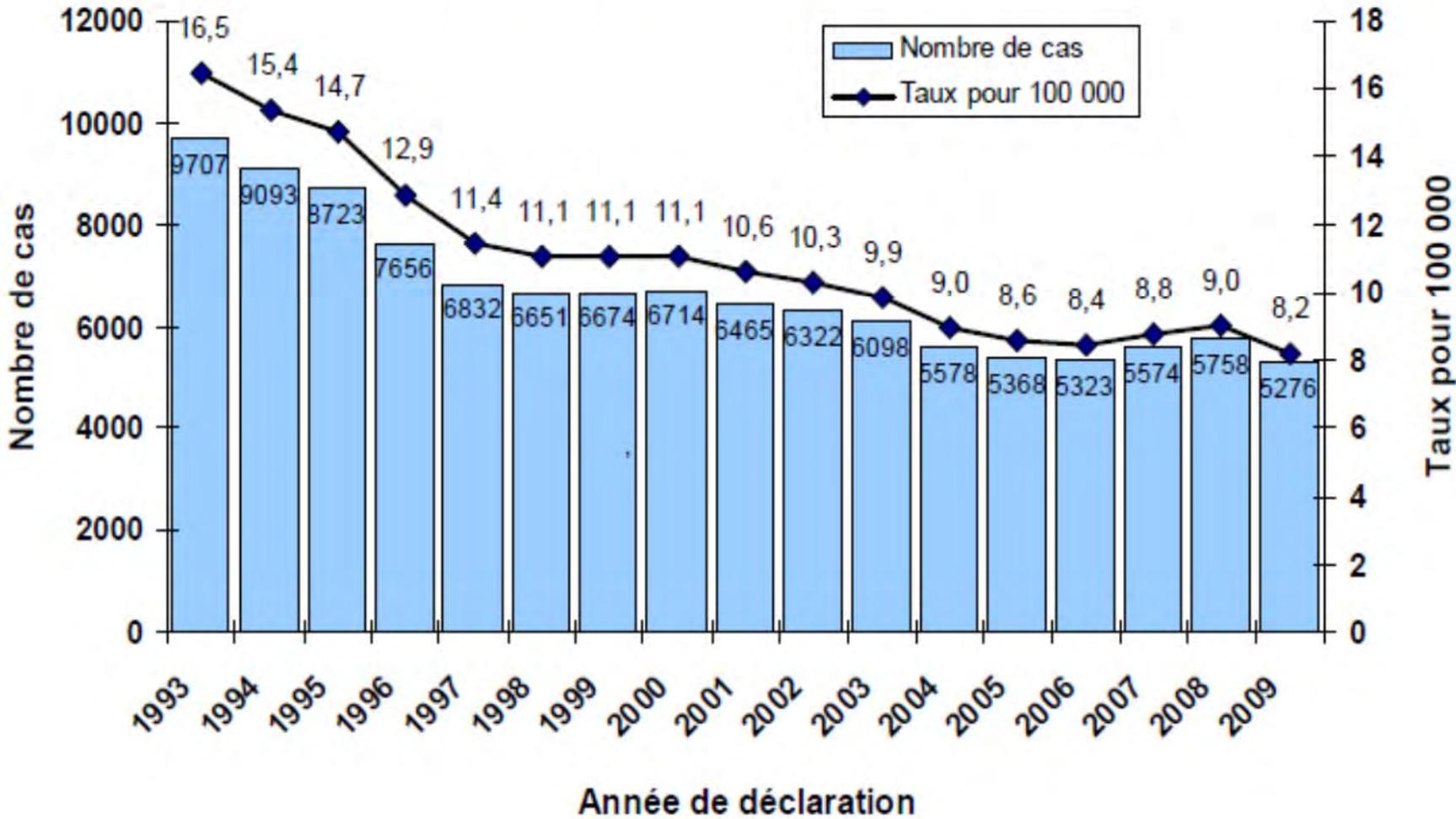
ITL = RÉSERVOIR DE TUBERCULOSE



EPIDEMIOLOGIE TUBERCULOSE EN FRANCE



Cas déclarés de tuberculose maladie 1993-2009 (Nombre de cas et taux)



Principes du traitement de l'ITL

Objectifs

- Passer du stade ITL au stade de TB guérie
- c/o patients à risque d'évolution vers TB-maladie

NB. Risque moyen = 10% 'à vie' si non VIH (5% M12 et 7,5% M24)

Obstacles

- Balance bénéfices/risques instable
- Pas de test diagnostique du succès
- Possibles ré-infections (rares en France)



Moyens

- Isoniazide (INH), 9 mois ou INH + Rifampicine (RMP), 3 mois

Efficacité majeure (risque TB maladie diminue de 75-90%)

- Plus de 100 000 patients étudiés

Risque de tuberculose maladie c/o ITL

| | |
|--|---------|
| Risque élevé | |
| SIDA | 110-170 |
| Infection VIH | 50-110 |
| Transplantation (via le traitement immunodépresseur) | 20-74 |
| Silicose | 30 |
| Insuffisance rénale chronique exigeant une hémodialyse | 10-25 |
| Carcinome de la tête et du cou | 16 |
| Infection TB récente (≤ 2 ans) | 15 |
| RXT anormal - image fibronodulaire | 6-19 |
| Risque accru | |
| Traitement aux stéroïdes | 4.9 |
| Inhibiteurs de la TNF- α | 1,5-4 |
| Diabète sucré (tous types) | 2,0-3,6 |
| Poids insuffisant (< 90% poids corporel idéal ; ce qui pour la plupart représente un IMC ≤ 20) | 2-3 |
| Age jeune au moment de l'infection (0-4 ans) | 2,2-5.0 |
| Consommation de cigarettes (1 paquet/jour) | 2-3 |

Detection and Prediction of Active Tuberculosis Disease by a Whole-Blood Interferon- γ Release Assay in HIV-1-Infected Individuals

Maximilian C. Aichelburg,¹ Armin Rieger,¹ Florian Breitenecker,¹ Katharina Pfistershammer,¹ Julia Tittes,¹ Stephanie Eltz,¹ Alexander C. Aichelburg,³ Georg Stingl,¹ Athanasios Makristathis,² and Norbert Kohrgruber^{1,4}



Etude monocentrique (Vienne, 2006-2008 => n=830)

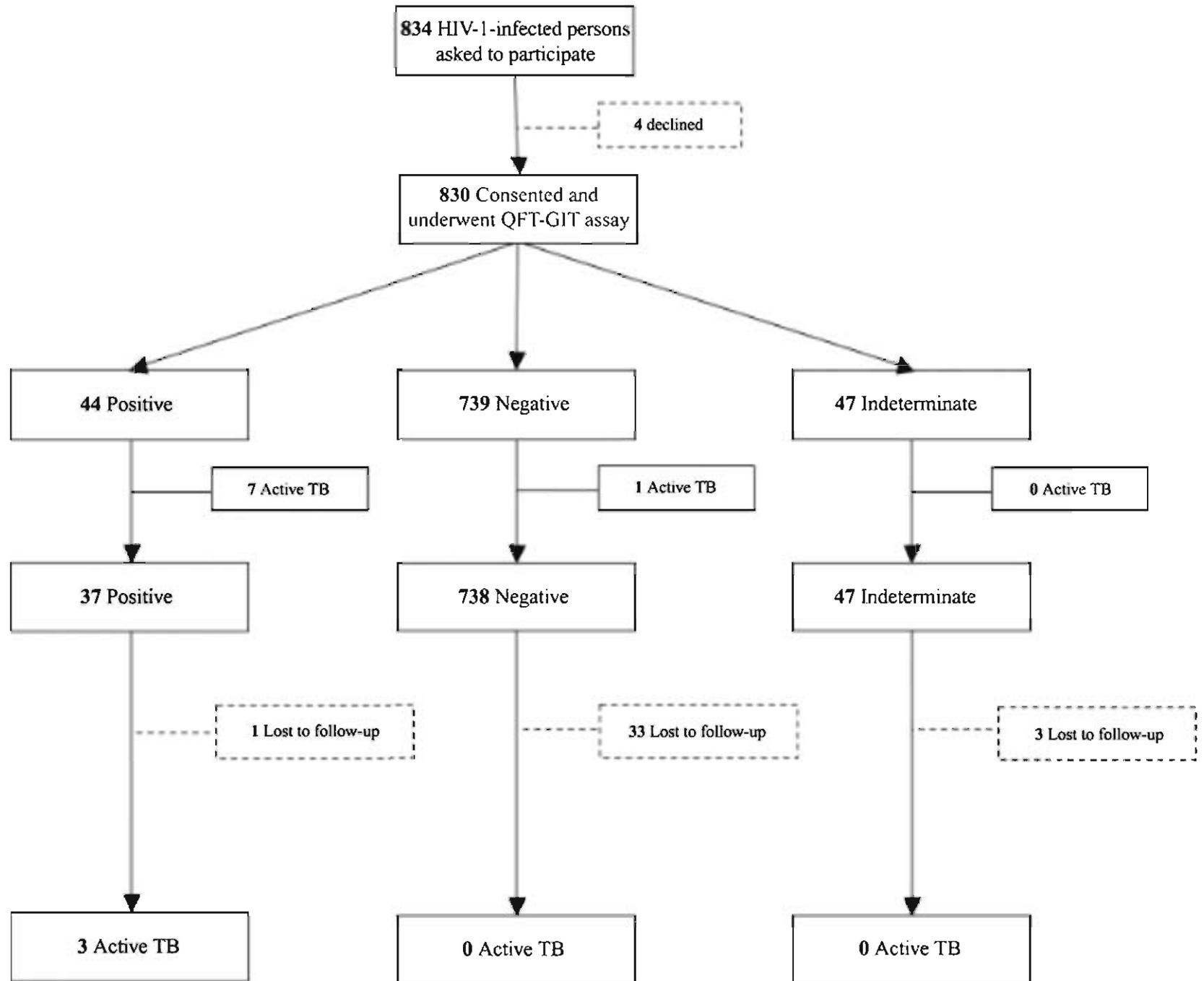
- 70% males
- Age médian = 39 ans
- 60% sous ARV
- 24% SIDA
- 11% Africains
- Médiane CD4 = 390/mm³, CV = 1,7 log₁₀ copies/mL

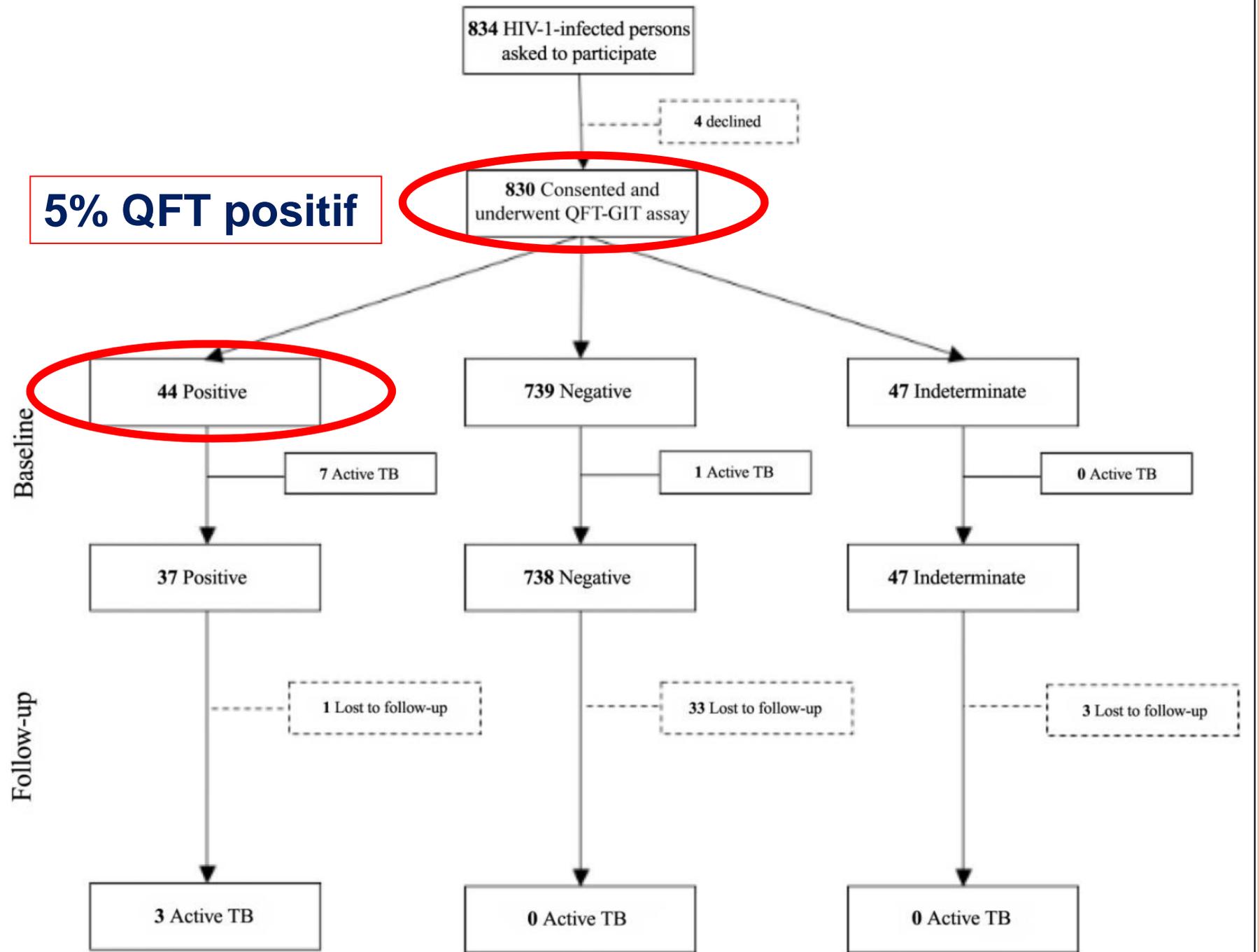
=> Quantiféron TB Gold In-tube à l'inclusion



Baseline

Follow-up

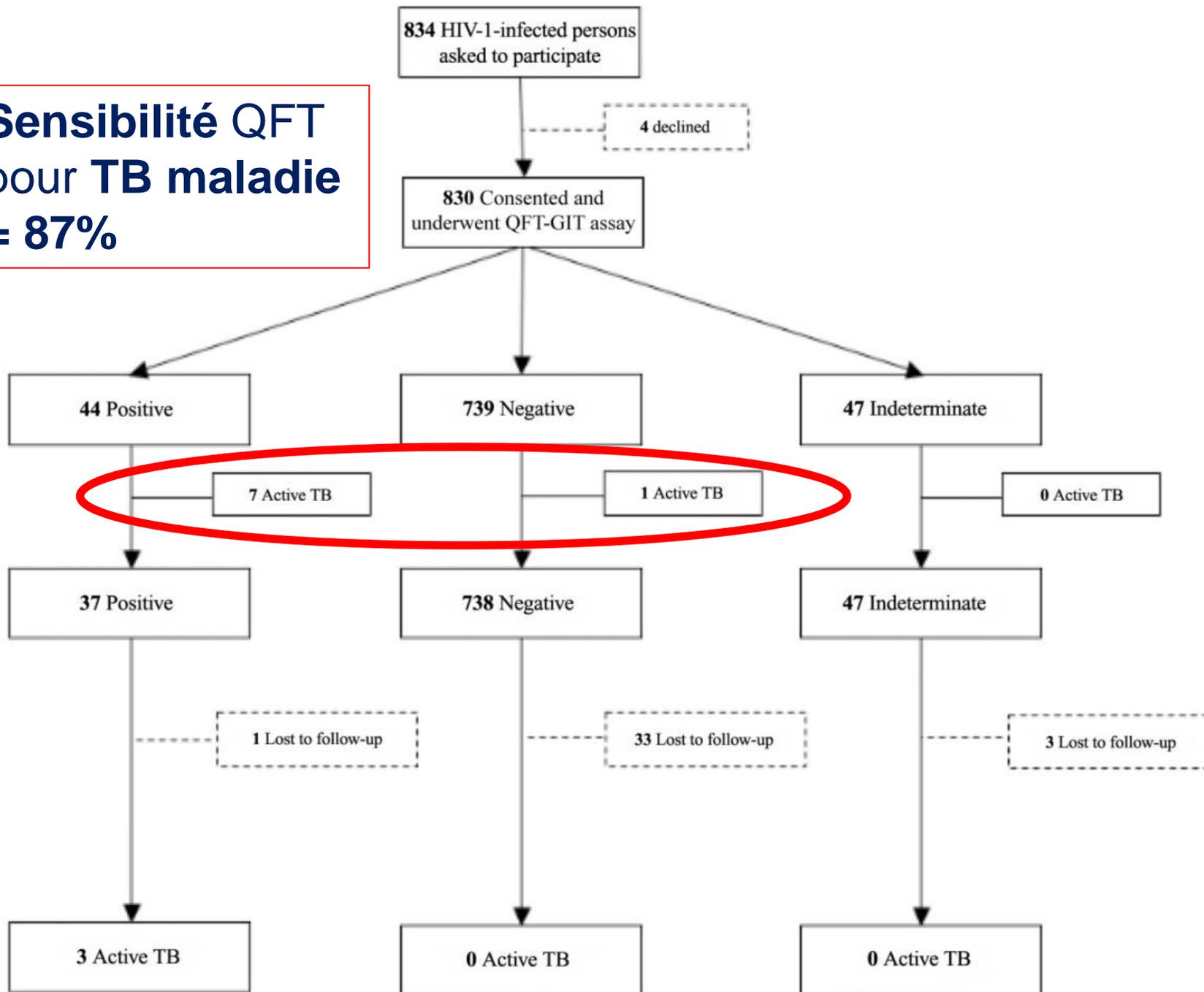




**Sensibilité QFT
pour TB maladie
= 87%**

Baseline

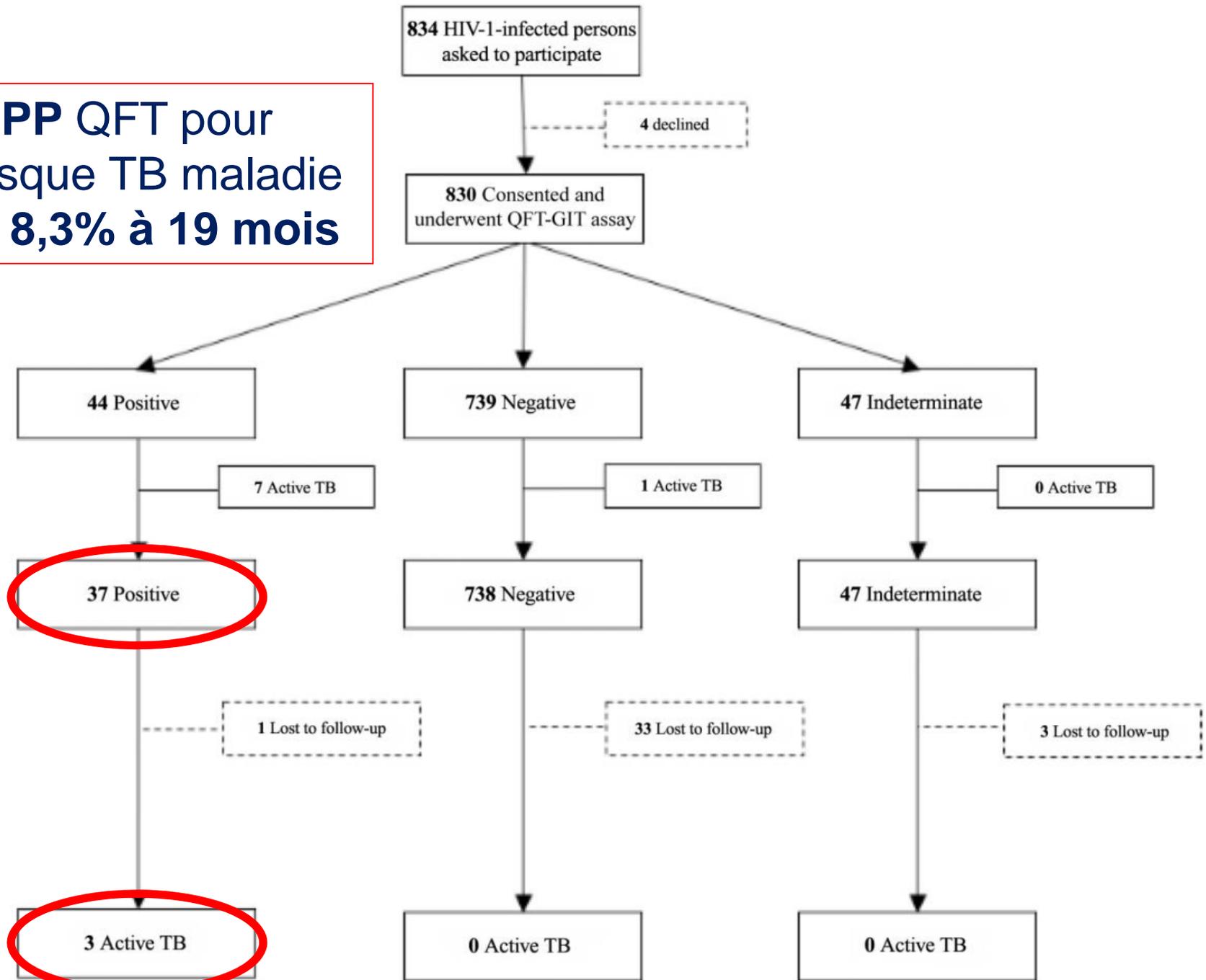
Follow-up



**VPP QFT pour
risque TB maladie
= 8,3% à 19 mois**

Baseline

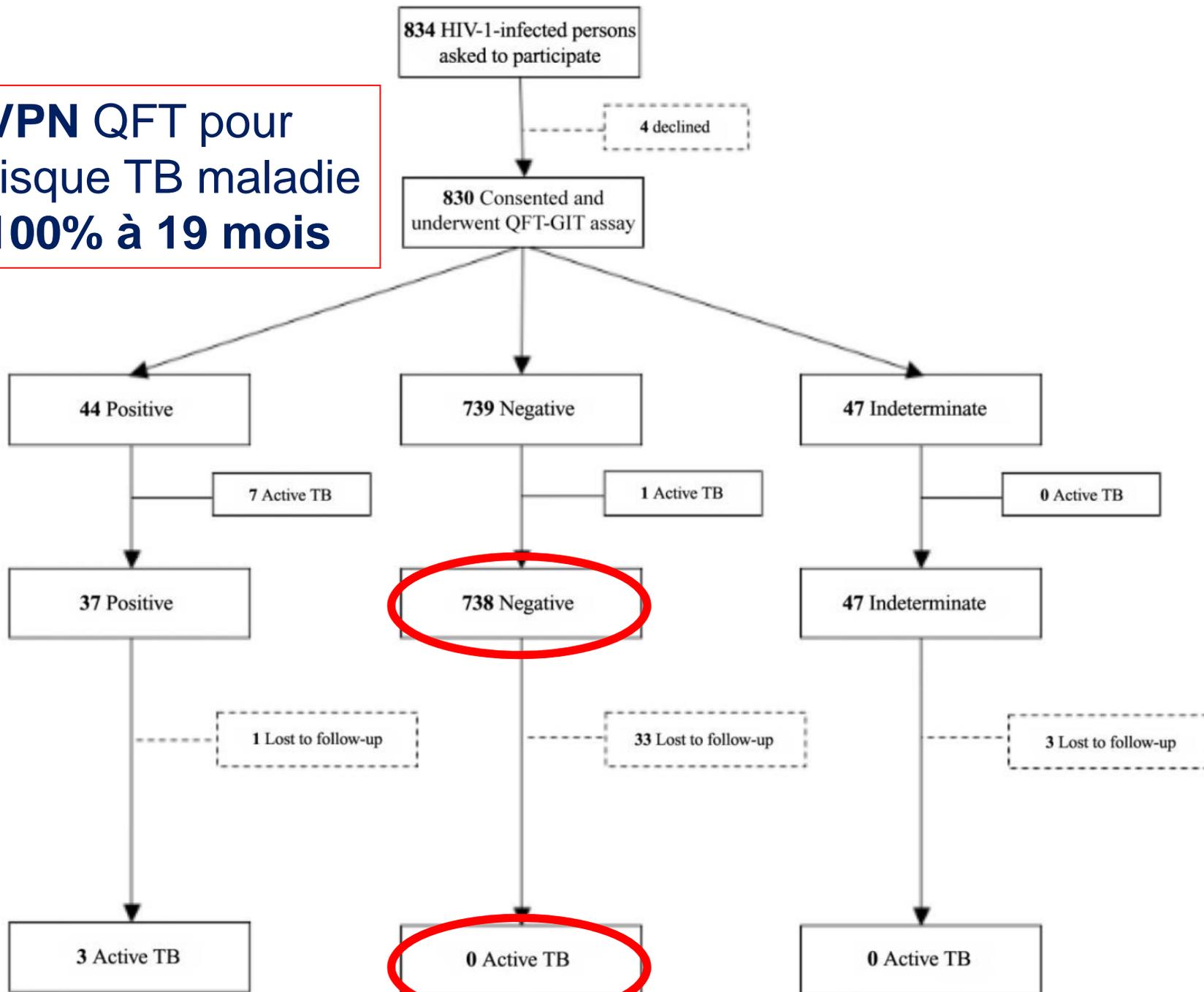
Follow-up



**VPN QFT pour
risque TB maladie
100% à 19 mois**

Baseline

Follow-up



Qu'est ce qu'on en retient ?

VPP (8%) et VPN (100% !)

- **44 QFT-IT positifs sur 830 tests (5%)**
 - 7 TB-maladies à l'inclusion
 - Reste **37 QFT+ => 3 TB-maladies (8%) pendant le suivi (19 Mo)**
 - **Pas de TB maladies 'incidentes' c/à QFT négatif (n=738)**

830 tests pour éviter 3 TB maladies

=> 277 tests réalisés pour 1 TB évitée ?

Intérêt dans le screening initial de populations ciblées ?

- 16/88 positifs c/o Africains (18%)
- **Risque TB maladie = 8% à 19 Mo**

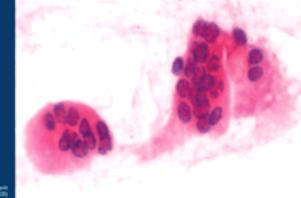
Problème des tests indéterminés



Prognostic value of indeterminate interferon- γ release assay results in HIV-1-infection

*Maximilian C. AICHELBURG¹, Julia TITTES¹, Florian BREITENECKER¹,
Thomas REIBERGER², **Norbert KOHRGRUBER¹ and **Armin RIEGER¹

Journal of
Clinical Microbiology



JCM



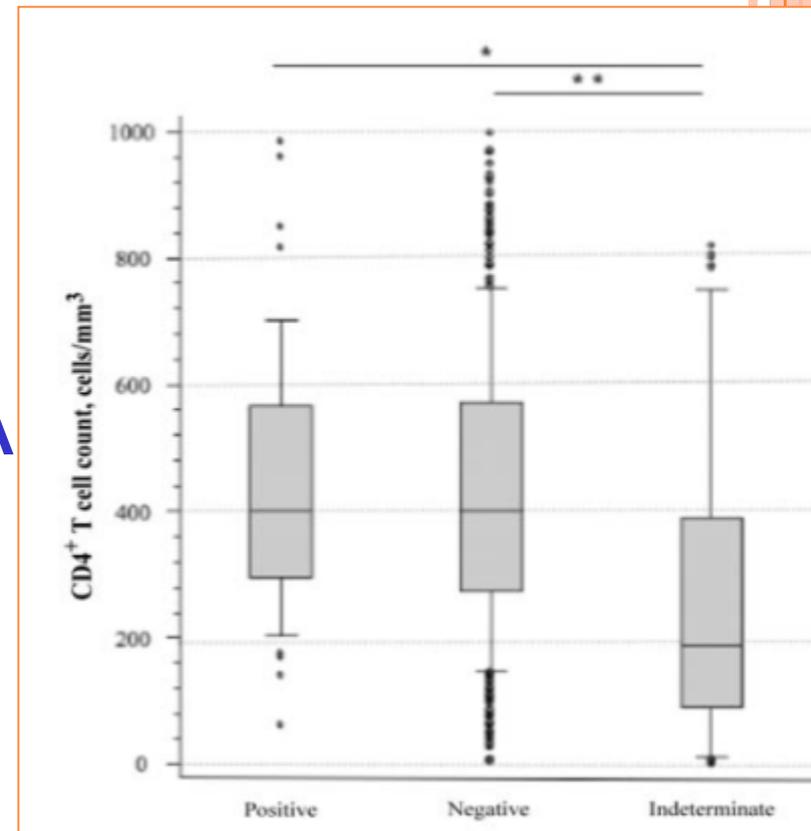
Published monthly by the American Society for Microbiology

Suite de l'étude précédente (VIH, Autriche, QFT-IT pour tous)

- 55/948 tests indéterminés (5,8%)
 - 100% 'témoin positif non réactif'
 - Médiane CD4 199/mm³ (vs 393)
 - Médiane CV 3,7 log₁₀ (vs 1,8)

QFT 'indéterminé' prédictif de SIDA

- 14,4% vs 3,2% (OR 5,1; P < 0,001)
- FDR en multivarié
 - CV > 100 000 copies/mL (OR 6,3)
 - QFT indéterminé (OR 3,8)



Improved sensitivity of an interferon-gamma release assay (T-SPOT.TB™) in combination with tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis in the presence of HIV co-Infection

Luigia Elzi¹, Ingrid Steffen², Hansjakob Furrer³, Jan Fehr⁴, Matthias Cavassini⁵, Bernard Hirschel⁶, Matthias Hoffmann⁷, Enos Bernasconi⁸, Stefano Bassetti⁹ and Manuel Battegay^{1*}

Swiss HIV Cohort Study: 64 TB maladies documentées

- 69% males, 45% 'non-blancs', âge médian 35 ans
- Médiane CD4 223/mm³ – médiane CV 4,7 log₁₀ copies/ml

T-SPOT.TB sur lymphocytes prélevés ≤ 6 mois précédents

- 25 positifs (Se = 39%) – négative, 28% - indéterminé, 33%

44 patients avec IDR antérieur (médiane, 1 an avant)

- 22 positifs (> 5 mm) => Se = 50%

Sensibilité IDR + T-SPOT.TB combinés = 67%



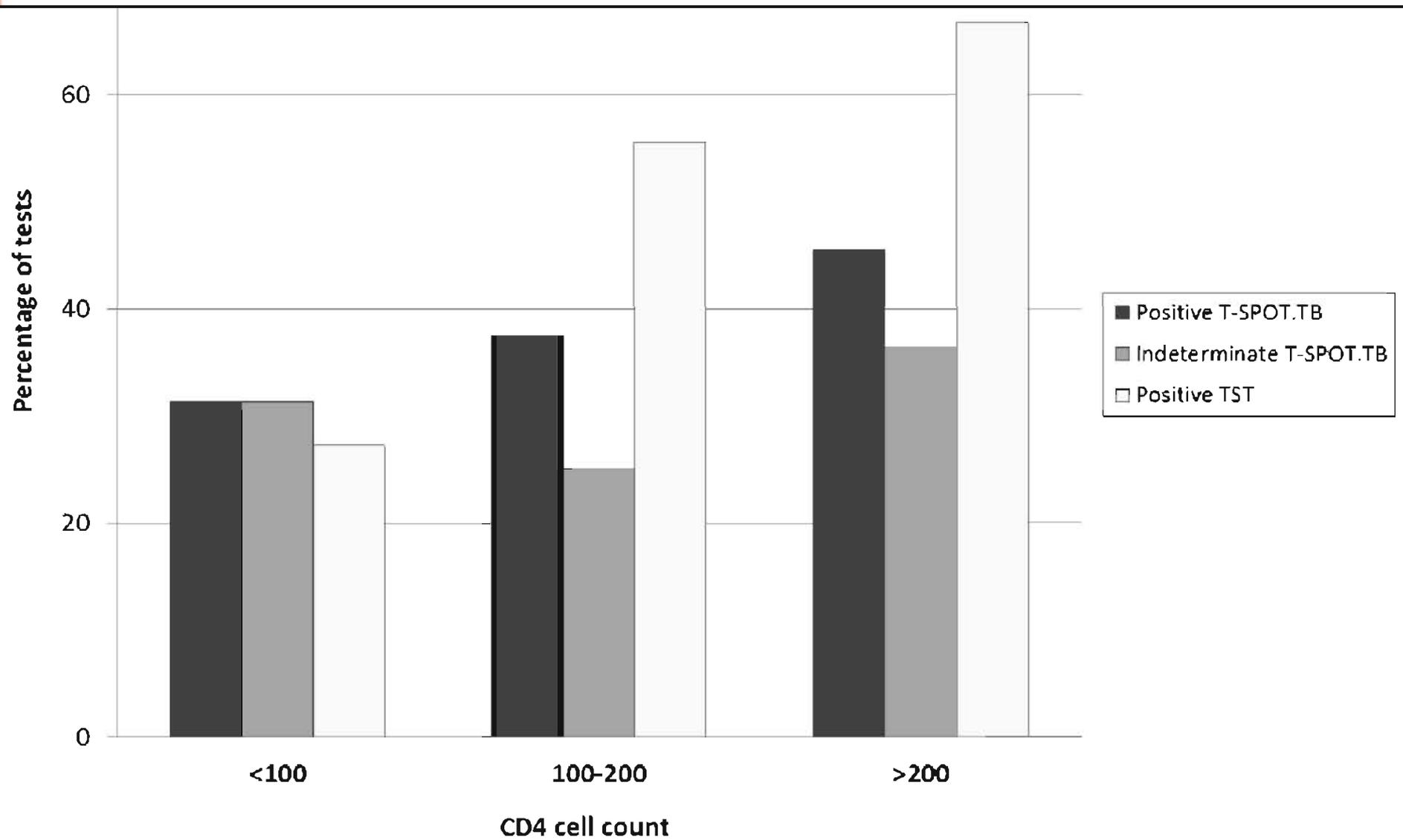
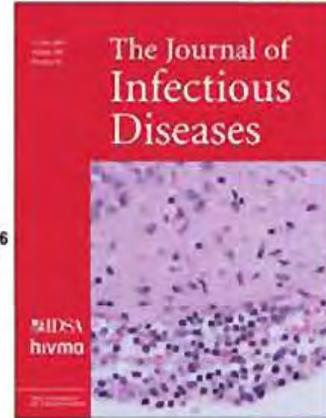


Figure 2 Proportion of positive test results of TST and T-SPOT.TB and indeterminate T-SPOT.TB results according to CD4 cell count (test for trend $p = 0.135$ for the association between CD4 cell count and T-SPOT.TB).

Latent Tuberculosis Detection by Interferon γ Release Assay during Pregnancy Predicts Active Tuberculosis and Mortality in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Women and Their Children

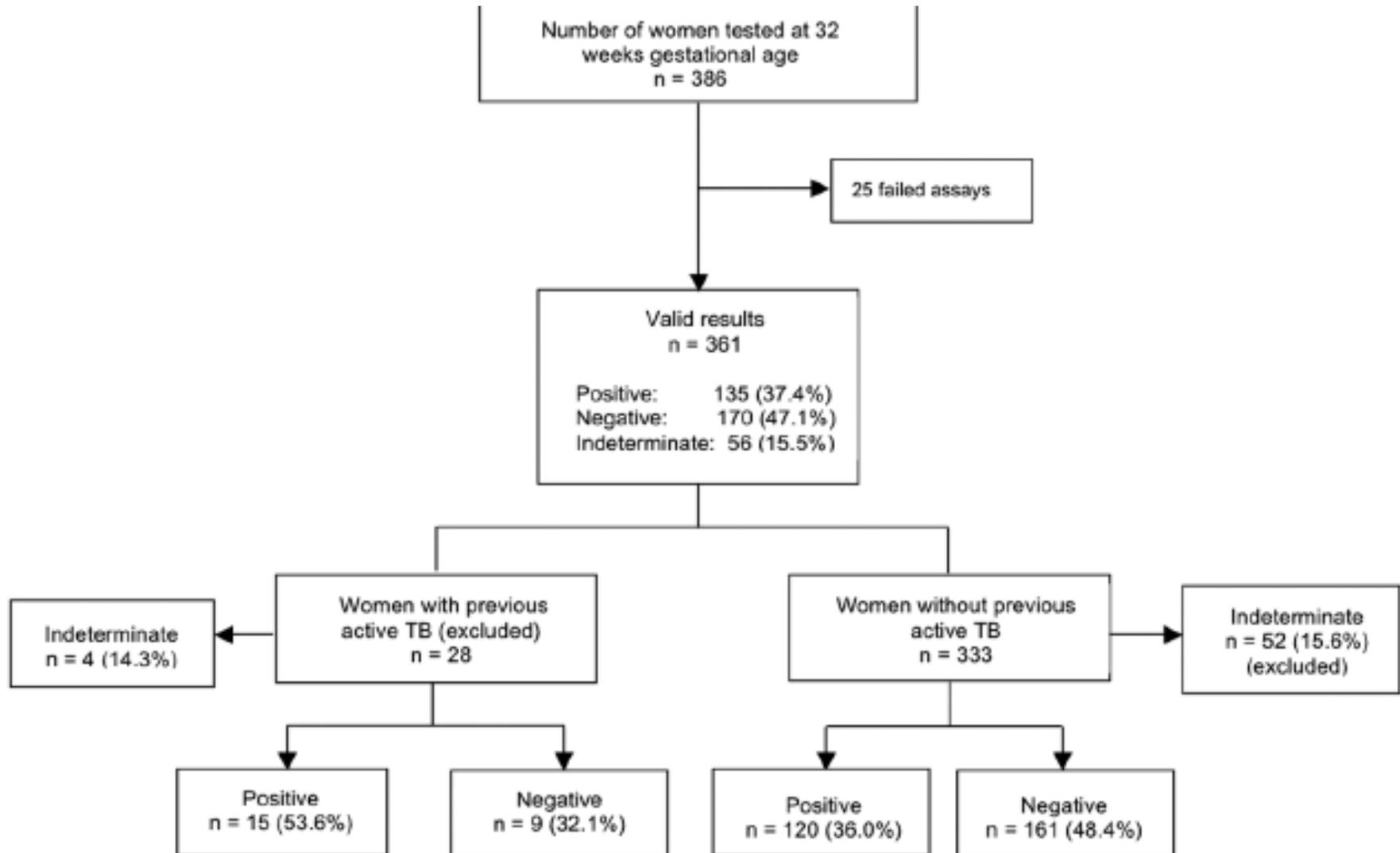
Sasi Jonnalagadda,¹ Barbara Lohman Payne,^{3,4} Elizabeth Brown,² Dalton Wamalwa,⁶ Elizabeth Maleche Obimbo,⁶ Maxwell Majiwa,⁵ Carey Farquhar,^{1,3} Phelgona Otieno,⁷ Dorothy Mbori-Ngacha,⁶ and Grace John-Stewart^{1,3,4}

Departments of ¹Epidemiology, ²Biostatistics, ³Medicine, ⁴Global Health, and ⁵Pathobiology, University of Washington, Seattle; ⁶Department of Paediatrics, University of Nairobi, and ⁷Kenya Medical Research Institute, Nairobi, Kenya



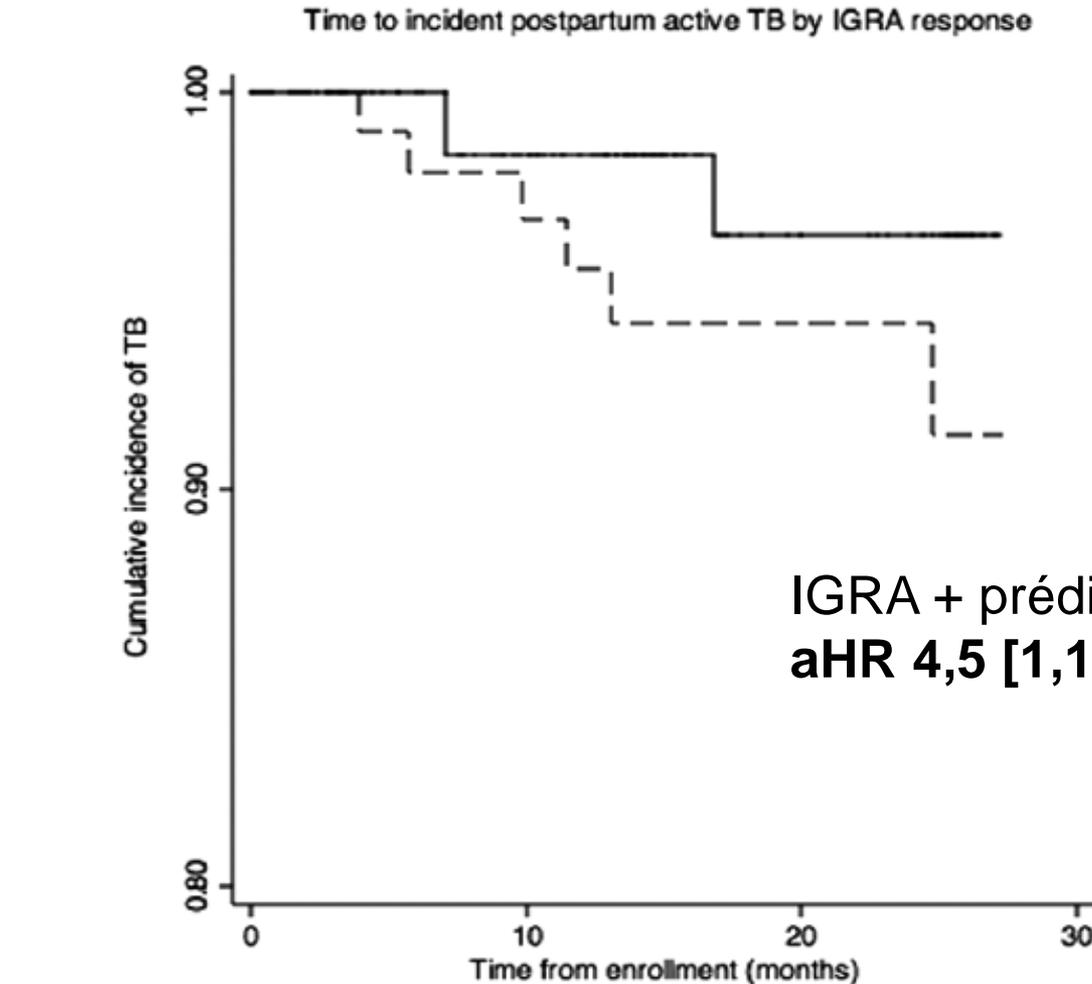
Cohorte rétrospective, 386 grossesses c/o VIH, Kenya rural

- T-SPOT TB réalisé *a posteriori*, cellules prélevées à 32SA
- Suivi médian: 2 ans post-partum, mère + bébé



9 TB maladies 'incidentes' dans les 2 ans post-partum

- 6 parmi les 110 IGRA pos. (4,2 % patients.année)
- 3 parmi les 148 IGRA neg. (1,6 % patients.année)



IGRA + prédictif de TB maladie:
aHR 4,5 [1,1-18], P=0,03

| At risk (Events) | 0 | 4 | 6 | 7 | 10 | 12 | 17 | 25 | 30 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|----|-----|----|----|----|
| Negative | 148 | (2) | 113 | (1) | 39 | (0) | 0 | 0 | 0 |
| Positive | 110 | (3) | 82 | (2) | 36 | (1) | 0 | 0 | 0 |



Tests IGRA et VIH

2. Tuberculose maladie

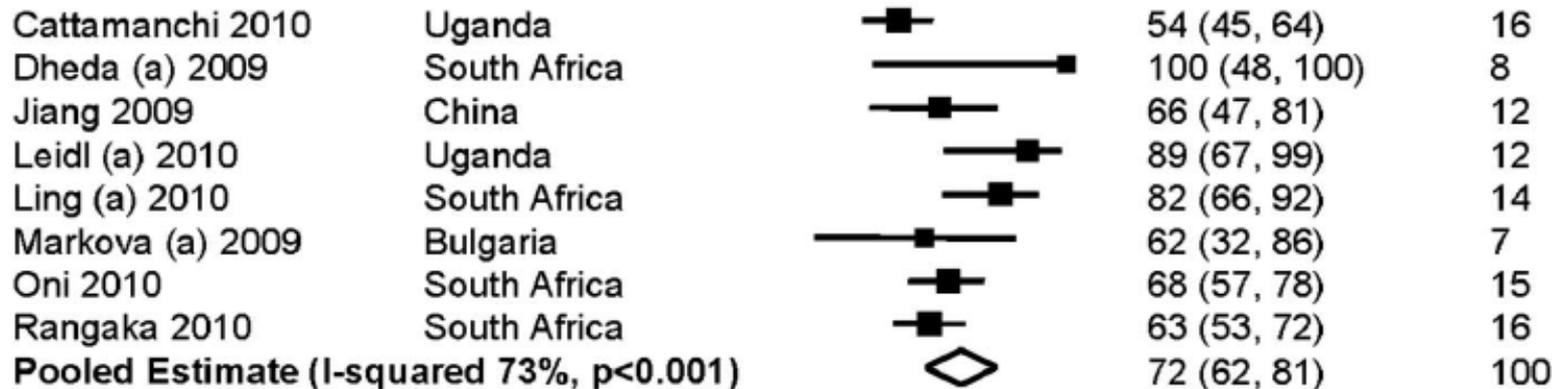
Interferon-Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis



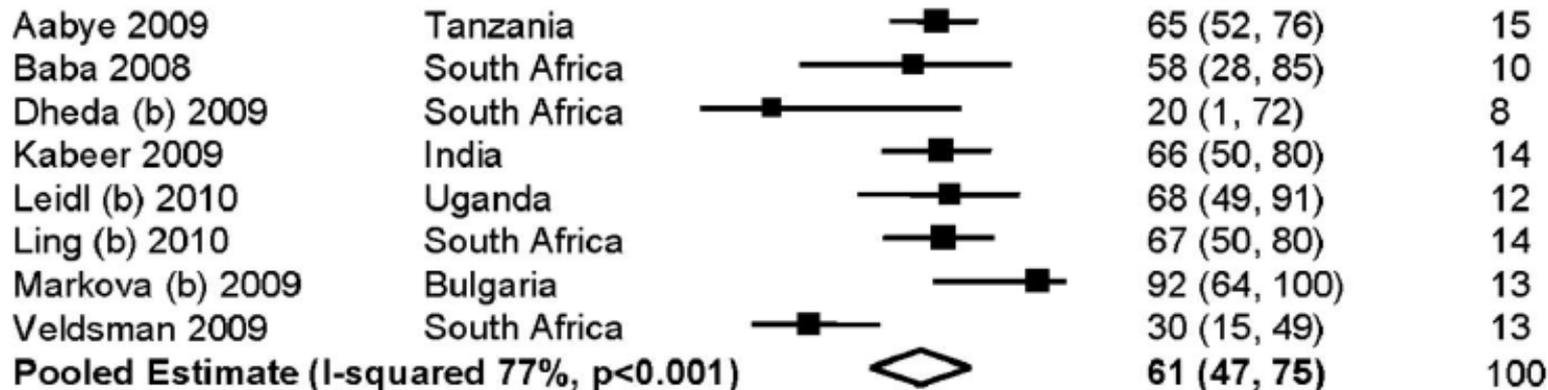
| Study | Country | Sensitivity (95% CI) | % Weight |
|-------|---------|----------------------|----------|
|-------|---------|----------------------|----------|

Sensibilité IGRA pour TB maladie: 60-70%

TSPOT



QFT-GIT



Conclusions (1): IGRA et ITL

1. Ne diagnostiquer l'ITL que si on pense la traiter

2. VIH ⇔ ITL à risque de devenir TB maladie

3. Dans ce contexte, IGRA en 1^{ère} ligne

La spécificité prime, vu le contexte 'bénéfice-risques'

T-SPOT.TB ~ QFT-GIT dans cette indication

Pareillement incapables de différencier ITL de TB maladie ou guérie

4. Interprétation IGRA c/o VIH asymptomatique

Si positif, 8-10% de développer TB maladie à 12-24 mois

Si négatif, 0% risque de TB maladie si faible endémie ?

Si indéterminé, risque majoré d'IO (indépendamment de VIH, CV)



Conclusion (2): IGRA et TB-maladie

1. Jamais pour 'éliminer le diagnostic (Se 60-70%)

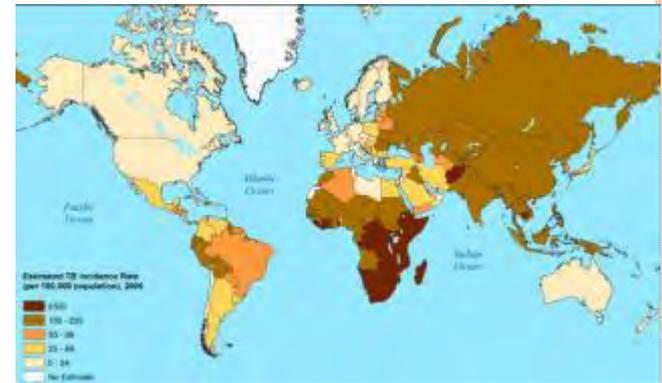
2. Jamais pour confirmer contage avéré

Pas mieux qu'un bon interrogatoire

Intérêt nul en zone d'endémie

3. Indication potentielle

Documenter un contage 'inattendu' ?



1. Malouba K., 67 ans

A vécu en RDC jusqu'à 66 ans

Adénopathie cervicale, fièvre, sueurs, AEG

1. VIH, 300 CD4
2. Infiltrat sur RP
3. BK neg. (LBA, tubages)

Questions

1. Indication IGRA ?

2. CAT si IGRA positif ?



1. Malouba K., 67 ans

A vécu en RDC jusqu'à 66 ans

Adénopathie cervicale, fièvre, sueurs, AEG

1. VIH, 300 CD4
2. Infiltrat sur RP
3. BK neg. (LBA, tubages)

Questions

1. Indication IGRA ?

2. CAT si IGRA positif ?



1. Malouba K., 67 ans

A vécu en RDC jusqu'à 66 ans

Adénopathie cervicale, fièvre, sueurs, AEG

1. VIH, 300 CD4
2. Infiltrat sur RP
3. BK neg. (LBA, tubages)

Questions

1. Indication IGRA ? Non

2. CAT si IGRA positif ?

Biopsie ganglionnaire: LNH



2. Erwan R., 37 ans (1)

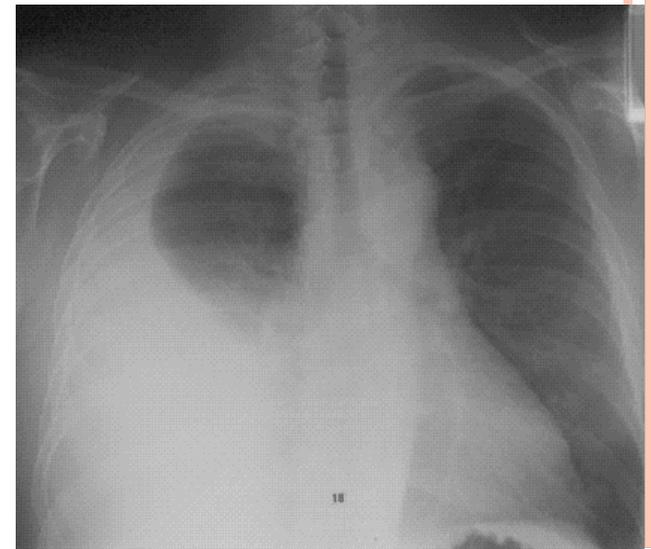
Hémophilie A + VIH - Jamais quitté la France

Transplantation foie 2008 pour CHC/cirrhose VHC

1. Suites simples
2. Tacrolimus 4 mg/j – pas de corticoïdes
3. CD4 = 800, CV < 20 copies (raltegravir/3TC/ABC)

Douleurs thoraciques / dyspnée / AEG

Epanchement pleural droit



2. Erwan R., 37 ans (2)

Ponction plèvre: 1000 cc liquide séro-sanglant

1. K ? Pas de cellules anormales – TDM abdo-pelvien RAS
2. LNH ? PCR EBV et HHV-8 nég.
3. BK ? ED, PCR et cultures nég.

Reconstitution rapide après drainage

Questions

1. Indication IGRA ?

2. CAT si IGRA positif ?



2. Erwan R., 37 ans (2)

Ponction plèvre: 1000 cc liquide séro-sanglant

1. K ? Pas de cellules anormales – TDM abdo-pelvien RAS
2. LNH ? PCR EBV et HHV-8 nég.
3. BK ? ED, PCR et cultures nég.

Reconstitution rapide après drainage

Questions

1. Indication IGRA ? Oui

**2. CAT si IGRA positif => Traitement d'épreuve
Succès !**

