

# Place des tests IGRA dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente chez le patient VIH

Tuberculose et VIH

Institut Pasteur

Paris

28 Mars 2011

Elisabeth Bouvet

# Programme de lutte contre la tuberculose en France

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

# Tuberculose VIH en France le constat

- L'incidence de la tuberculose maladie augmente chez les patients VIH , migrants et non migrants en France entre 2002 et 2008
- Le traitement de la tuberculose maladie est difficile chez les patients infectés par le VIH sous ARV
- La mortalité par tuberculose reste élevée
- Sur risque de TM chez les sujets infectés , surtout au début de la prise en charge mais persiste malgré remontée des CD4

# Questions (situation en France)

- Part des réactivations et des infections récentes dans les T maladie ?
- Part des TM évitables ? ( survenues après 6 mois de prise en charge )
- Peu de risque de contamination en France ?

Peut on prévenir une proportion significative de Tuberculose maladie chez les sujets VIH par dépistage et traitement de l'infection latente ?

# Tests tuberculiques et VIH = seul outil du diagnostic de l'ITL ?

## Constat

- Faux négatifs = car immunodéprimés
- Faux positifs = car vaccinés
- 2 visites à intervalle défini = 72 heures
- Traçabilité du résultat ??
- Finalement = Peu utilisés
- = > pas de dépistage de l'ITL
- Pas de conséquence au résultat si disponible

# Les IGRA peuvent ils faire mieux ?

- Moins ou pas de faux négatifs ? (sensibilité )
- Moins ou pas de faux positifs ? ( spécificité )
- Avoir une valeur seuil mieux définie
- Susciter une meilleure confiance ?
- Peut-on attendre une meilleure adhérence des prescripteurs et donc une meilleure prise en compte des résultats des tests ?
- Donc traiter les infections à risque
- Et faire diminuer l'incidence de la tuberculose dans la cohorte VIH suivie en France ?

# IGRA et 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)

# Recommandations rapport Yeni 2010

- « Indication théorique à traiter les sujets non vaccinés par le BCG ayant une IDR > 5mm et les vaccinés ayant une IDR > 10 mm, la faible performance de l'IDR chez le patient infecté par le VIH rend le diagnostic de tuberculose latente délicat. »
- La place des tests IGRAs dans le dépistage de l'infection latente fait l'objet d'études ...

# Diagnostic et traitement de la tuberculose latente chez les patients VIH+ UDIV

## Taux d'incidence de la tuberculose maladie chez les sujets infectés par le VIH

	Nombre de cas de tuberculose	Patient-années (PA)	Taux d'incidence /1 000 PA (IC 95 %)
Pas d'INH	17	8 867	1,92 (1,1-3,1)
INH débuté	2	932	2,15 (0,3-7,8)
INH au moins 30 jours	1	767	1,3 (0,03-7,3)
INH pendant 26 semaines	0	588	0 (0-6,3)

- 3 cas de tuberculose chez VIH-, tous chez des sujets n'ayant pas reçu d'INH : 2 avaient une IDR positive, 1 n'avait pas eu d'IDR
- 19 cas de tuberculose chez VIH+ : 6 n'ont pas eu d'IDR, 10 avaient une IDR négative et 3 une IDR positive dont 2 ont débuté l'INH (durées de traitement : 1 et 20 semaines)
- Pas d'effet de la période sur l'incidence de la tuberculose maladie dans la cohorte

# Diagnostic et traitement de la tuberculose latente chez les patients VIH+ UDIV Afrique du Sud

- Incidence nulle de la tuberculose chez les sujets ayant reçu une prophylaxie complète de 6 mois d'INH
- Toutefois, pas d'effet de la stratégie de dépistage et de traitement de la tuberculose latente sur l'incidence globale de la tuberculose maladie dans cette cohorte
- Limites de cette intervention :
  - seulement 32 % des sujets ayant une IDR + ont eu 6 mois d'INH
  - 10 des 22 cas de tuberculose sont survenus chez des sujets VIH+ ayant une IDR négative → intérêt des tests interféron- $\gamma$  ?
  - la moitié des tuberculoses survenues chez des sujets VIH+ correspondent à des failles de l'intervention (IDR non faite ou non lue ou traitement par INH incomplet)
- Inefficacité des traitements par INH incomplets chez les sujets VIH+
- Dans cette population, le risque de tuberculose demeure élevé sous ARV
- Il est possible de réduire l'incidence de la tuberculose maladie dans des populations à haut risque comme les usagers de drogues injectées
- Pour qu'un programme de diagnostic et de traitement de la tuberculose latente soit efficace, il faut que le test de dépistage soit largement appliqué et que le traitement prophylactique soit poursuivi jusqu'à son terme chez les sujets dépistés positifs

# Meta analyse de Hoffman et Ravn

Received: 17 November 2009 Accepted: 25 February 2010 Citation: *European Infectious Disease*, 2010;4(1):23-9

- Plus de tests non interprétables lorsque les CD4 sont inférieurs à 100 , idem pour les 2 tests .
- Dans ce cas il est important de veiller à disposer d'un contrôle positif pour exclure les faux négatifs .
- Le taux de positivité augmente de 10% lorsqu'on enlève les indéterminés .

# Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals – A systematic review and meta-analysis

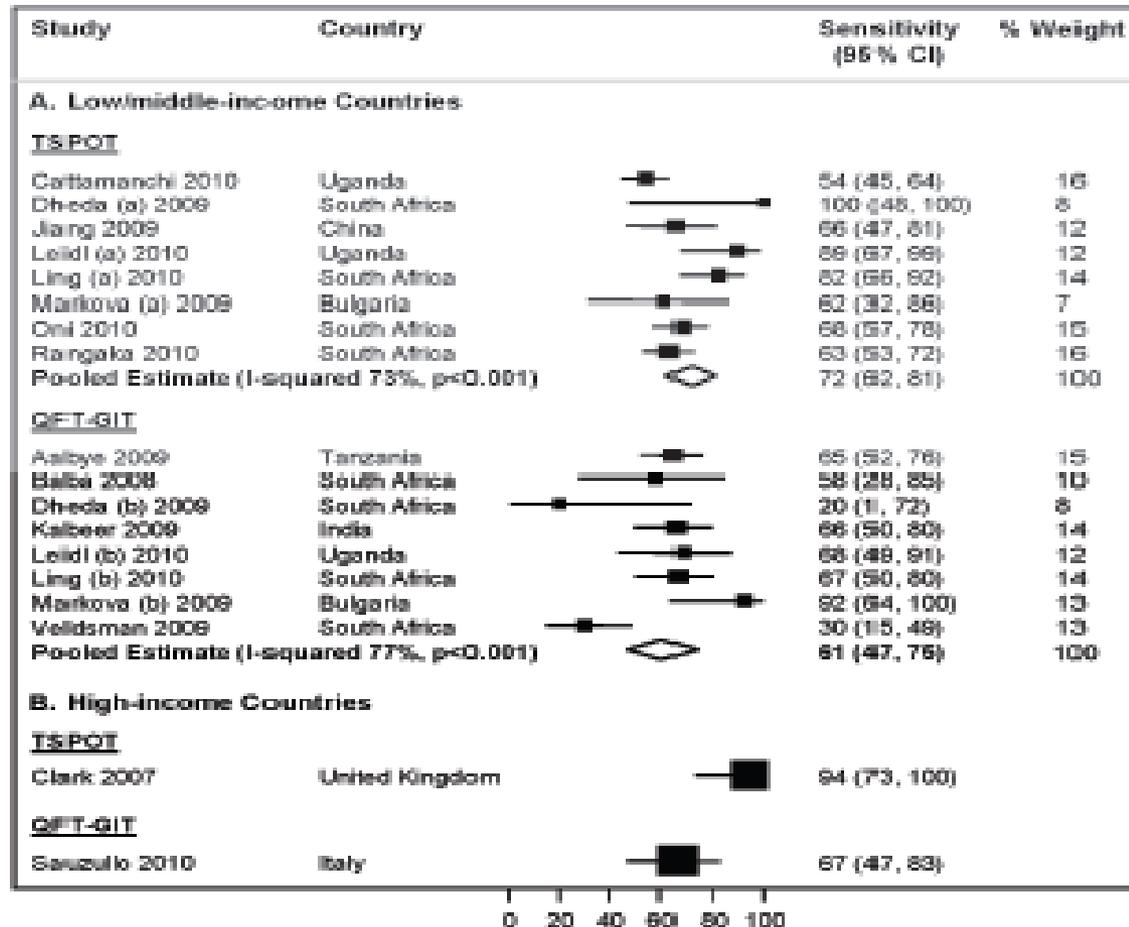
Adithya Cattamanchi, MD<sup>1,2</sup>, Rachel Smith, MD<sup>1</sup>, Karen R. Steingart, MD, MPH<sup>2</sup>, John Z. Metcalfe, MD, MPH<sup>1,2</sup>, Anand Date, MD, MBBS<sup>3</sup>, Courtney Coleman, MPH<sup>3</sup>, Barbara J. Marston, MD<sup>3</sup>, Laurence Huang, MD, MAS<sup>1,4</sup>, Philip C. Hopewell, MD<sup>1,2</sup>, Madhukar Pai, MD, PhD<sup>5</sup>

- 37 études = 5736 patients VIH + ( 19 QFT-GIT et 17 TSPOT)
- TST dans 23 études
- 19 études pour LTBI
- 3 études longitudinales

# Tests indéterminés

Study	Country		% Indeterminate (95% CI)	% Weight
<b>A. Low/middle-income Countries</b>				
<u>TSPOT</u>				
Hoffmann (b) 2007	sub-Saharan Africa		5 (1, 17)	4
Jiang 2008	China		0 (0, 5)	42
Leidl (a) 2010	Uganda		4 (1, 9)	18
Mandalakas 2008	South Africa		10 (1, 32)	1
Oni 2010	South Africa		4 (1, 10)	13
Rangaka 2007	South Africa		1 (0, 7)	22
Pooled Estimate (I-squared 0%, p=0.42)			2 (0, 3)	100
<u>QFT-GIT</u>				
Balcells 2008	Chile		0 (0, 3)	
Garfin 2008	Mexico		11 (4, 25)	
Leidl (b) 2010	Uganda		4 (1, 9)	
<b>B. High-income Countries</b>				
<u>TSPOT</u>				
Clark 2007	United Kingdom		2 (0, 11)	14
Dheda 2005	United Kingdom		3 (0, 18)	10
Hoffmann (a) 2007	Switzerland		13 (5, 26)	8
Richiardi (a) 2009	Italy		2 (0, 5)	18
Rivas (a) 2009	Spain		0 (0, 8)	18
Stephan 2005	Germany		3 (1, 6)	18
Talati (a) 2009	USA		14 (10, 18)	16
Pooled Estimate (I-squared 84%, p<0.001)			6 (1, 9)	100
<u>QFT-GIT</u>				
Alchelburg 2009	Austria		5 (4, 8)	21
Brock 2006	Denmark		3 (2, 5)	21
Jones 2007	USA		5 (2, 9)	11
Luetkemeyer 2007	USA		5 (3, 8)	14
Richiardi (b) 2009	Italy		6 (3, 12)	7
Rivas (b) 2009	Spain		2 (0, 13)	4
Talati (b) 2009	USA		2 (1, 4)	21
Pooled Estimate (I-squared 58%, p=0.03)			4 (3, 8)	100

# Études de sensibilité = Tuberculose maladie ???



# 3 études longitudinales

=> valeur prédictive positive et négative

- Aichelburg = 0% versus 8 % ( 19 mois) NS
- Clark 2007 = 0 % versus 10 % ( TSPOT )( 12 mois) NS
- Elliott 1% faible risque / 12% élevée( 6 mois) NS

# Conclusions méta analyse

- Valeur prédictive positive faible et peu différente des tests tuberculiques
- Très bonne valeur prédictive négative dans les études longitudinales des pays à niveau économique élevé et faible incidence
- Quid de l'utilisation des 2 tests ?
- Recommandations selon le contexte du pays

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

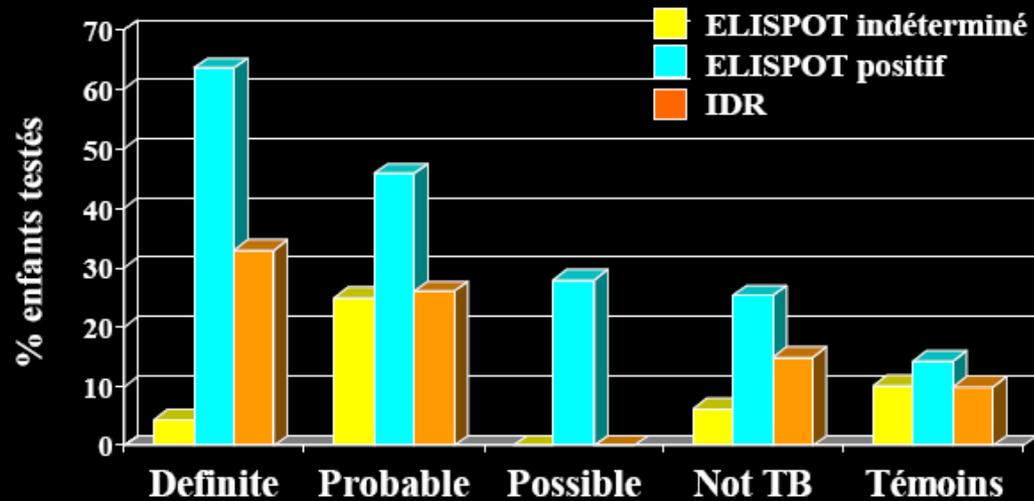
	<b>Adjusted OR (95% CI)</b>	<b>p value</b>
CD4 <sup>+</sup> cell count >350 cells/mm <sup>3</sup>	2.24 (0.79 - 6.38)	0.13
Birth in country with high TB incidence*	7.09 (1.88 - 26.70)	0.004
Prior positive Tuberculin Skin Test	9.01 (3.26 - 24.91)	<0.001
Ethnicity		
White	1.00	--
Black	1.87 (0.52 - 6.77)	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  $\geq 25$  cases/ 100,000

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

## TESTS INTERFERON $\gamma$ ET INFECTION VIH

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

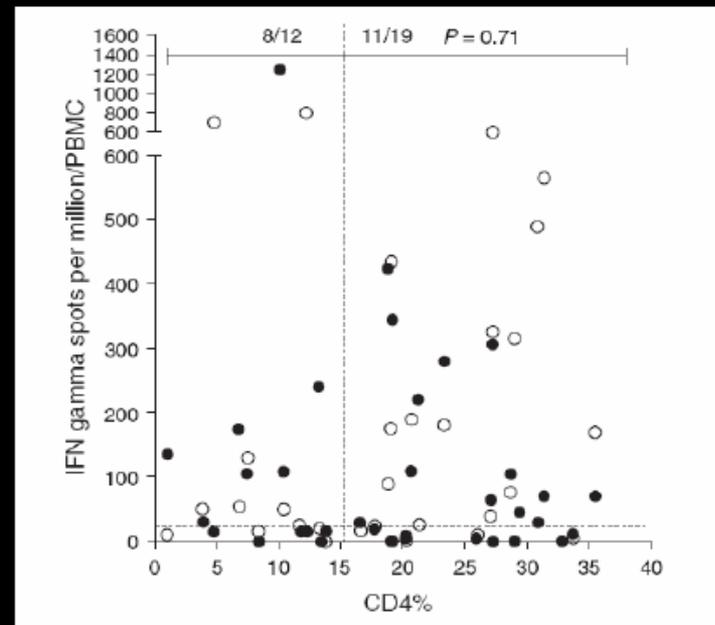
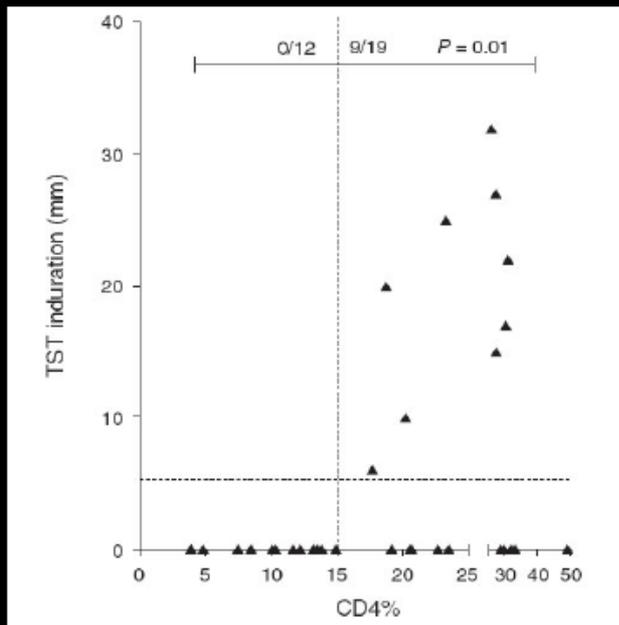


*Davies et al. AIDS 2009*

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

## TESTS INTERFERON $\gamma$ 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 patients HIV +
- 27 QFT + (4,6%) = non traités => 2 TM dans les 2 ans
- 543 QFT – = pas de tuberculose maladie
- 20 indéterminés
- $CD4 < 100$  => 24% indéterminés ( PHA négatif)
- $CD4 > 300$  => 2% indéterminés

# IGRA chez patients VIH + Autriche 2009

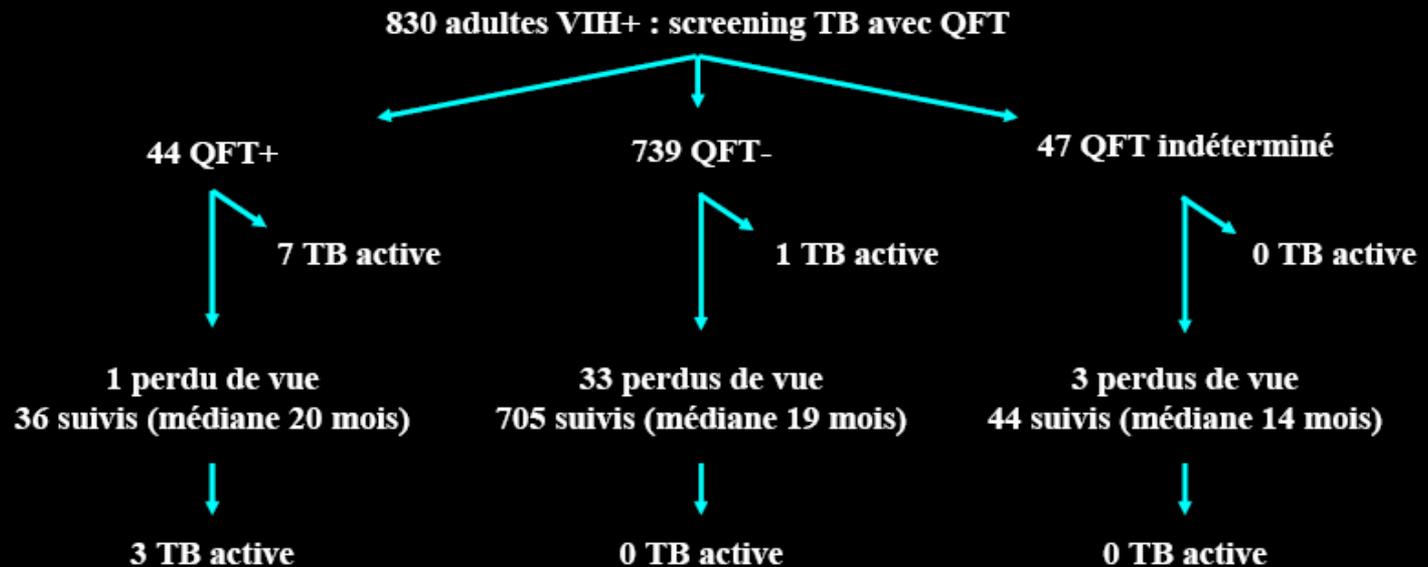
**Table 2. Bivariate analysis of epidemiological factors associated with a positive QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) assay result.**

Factor	No. of patients		OR (95% CI)	P
	Recruited (n = 830)	Positive QFT-GIT result (n = 44)		
<b>Ethnicity</b>				
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
<b>Country of origin</b>				
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
<b>Tuberculosis burden in country of birth<sup>a</sup></b>				
<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

<sup>a</sup> Tuberculosis burden according to World Health Organization classification [2].

# Valeur prédictive des tests QF chez les patients VIH + ?

## VALEUR PRONOSTIQUE DES TESTS INTERFERON $\gamma$



# 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.

# 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

Etude multicentrique = Bichat, Saint Louis, Avicenne .

## Intervention:

Réalisation concomitante Quantiferon TBg, T-SPOT.TB<sup>®</sup> , IDR

Début des inclusions: janvier 2008

# étude IGRAVIH

Évaluation médico-économique des nouveaux tests diagnostiques mesurant les réponses immunitaires spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* chez des patients de plus de 18 ans infectés par le virus de l'immunodéficience Humaine (VIH).

- Évaluer l'apport médico-économique de deux tests in vitro spécifiques de *M. tuberculosis*, à la place de l'IDR à la tuberculine, pour le diagnostic de la tuberculose-latente et ses conséquences sur la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH en France

# Indication des tests IGRA dans l'infection VIH? Recommandations du HCSP

- Les tests IGRA font partie du bilan initial de découverte de séropositivité , en particulier chez les migrants
- UN test positif indique une infection et doit conduire à un traitement d'ITL
- S'assurer de l'absence de tuberculose maladie
- Si le test est indéterminé et  $CD4 < 200$  : répéter
- Si le test est négatif et interprétable = pas de traitement d'ITL

# Conclusion

- Valeur prédictive positive des IGRA assez basse et peu différente de celle des TST
- Bonne valeur prédictive négative ( à confirmer)
- Augmentation des indéterminés surtout si  $CD4 < 100$  . Importance de témoin positif
- Absence de référence pour le diagnostic d'infection latente = études longitudinales ( effectifs faibles et durée limitée)
- Intérêt d'utiliser les 2 tests , successifs ou simultanés si on veut avoir la meilleure sensibilité .