

**Tests de dépistage de l'infection tuberculeuse par
mesure du γ interféron* :
T-SPOT.TB® et QuantiFERON-GOLD in tube®
quand, pour qui et pourquoi?**

**Expert: Prof. JP Janssens
Animatrice: Dr. N. Junod Perron
Colloque MSD
18 janvier 2009**

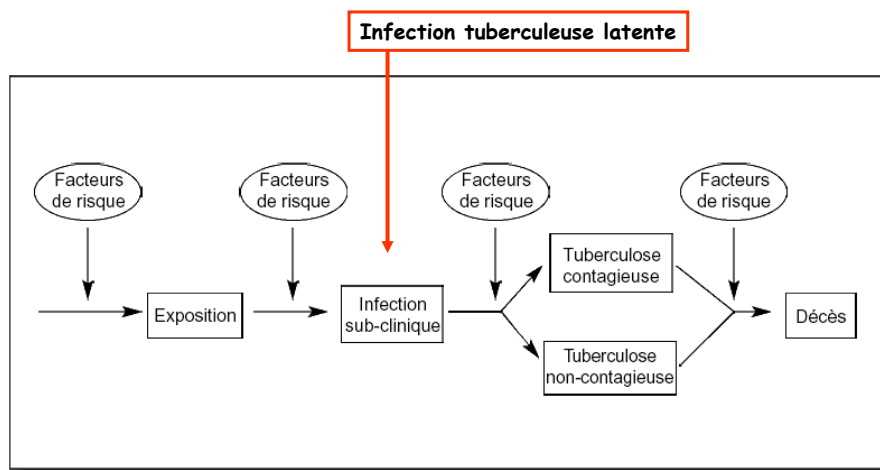
*: Interferon Gamma Release Assays : IGRA

Objectifs d'apprentissage

- Identifier les indications à utiliser ou ne pas utiliser un IGRA et/ou le test tuberculinique en dépistage
- Interpréter les résultats d'un IGRA en dépistage
- Reconnaître les indications à utiliser (ou ne pas utiliser) un IGRA comme outil diagnostique
- Interpréter les résultats d'un IGRA chez un patient symptomatique

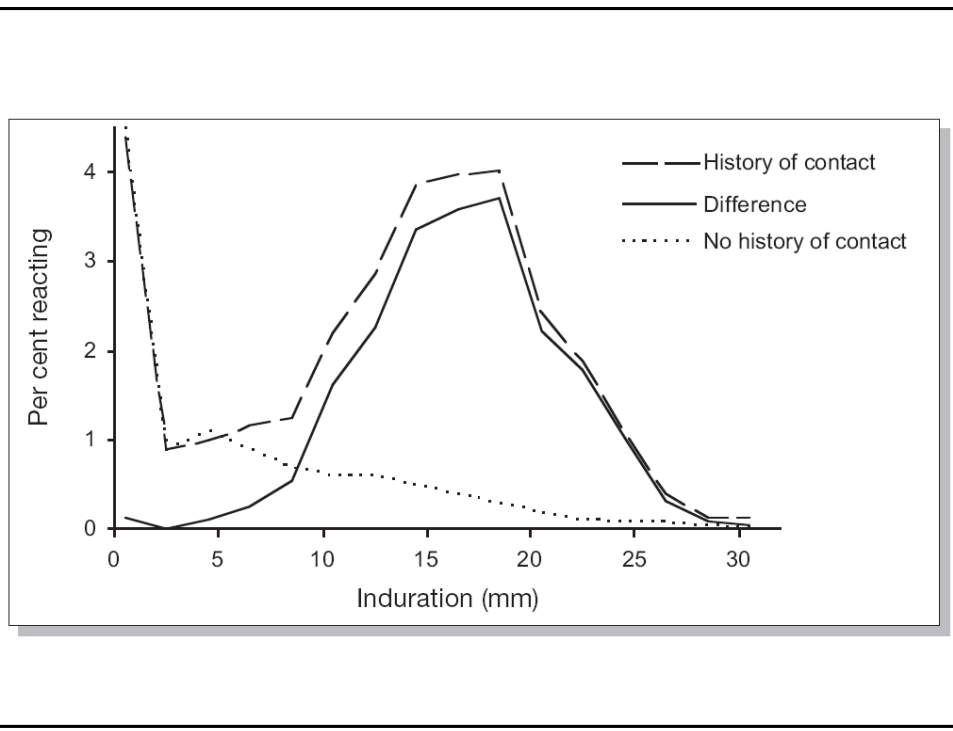
*: Interferon Gamma Release Assays : IGRA

Préambule : Qu'est-ce qu'un IGRA?



Au début il y avait...

Grouping	Studies, n	Specificity (95% CI)
Tuberculin skin testing		
All studies	8	0.66 (0.46–0.86)
BCG vaccination		
Not vaccinated	3	0.98 (0.96–1.0)
Vaccinated	5	0.56 (0.34–0.78)
Criteria		
Positive ≥ 10 mm	6†	0.58 (0.37–0.79)
Positive ≥ 15 mm	3†	0.87 (0.7–1.0)



Similarities and differences between tuberculin skin tests and IGRA

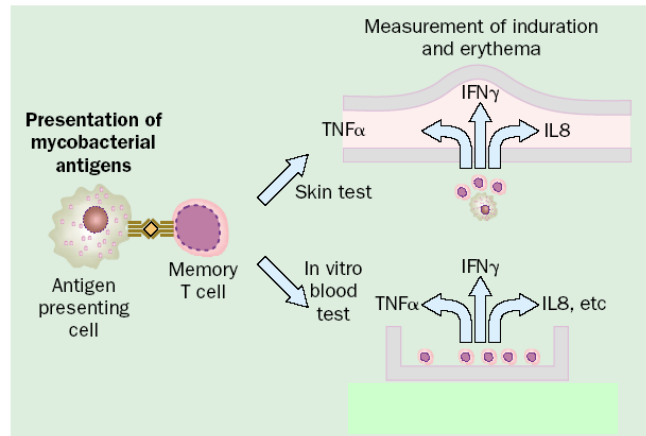
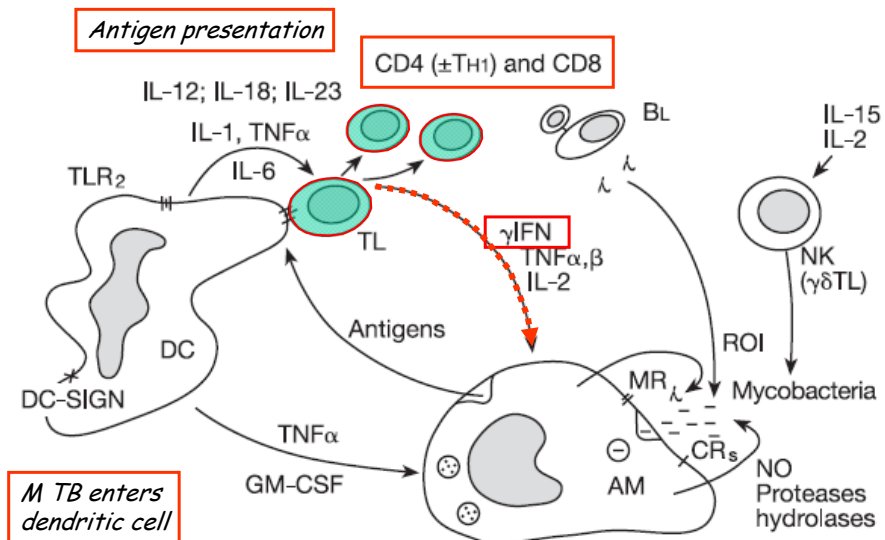


Figure 1. Biological basis of the tuberculin skin test and interferon- γ assay. $TNF\alpha$ =tumour necrosis factor α ; $IFN\gamma$ =interferon γ ; $IL8$ =interleukin 8. Reproduced with permission from Elsevier.⁸



LP Nicod; Swiss Med Wkly 2007

Principe des « IGRA »

- Plusieurs antigènes appartenant à une partie spécifique du génôme de *M. tuberculosis* (RD1) ont été identifiés
- Ces antigènes ne figurent pas sur le BCG
- Les IGRA mesurent la production de γ -IFN par des lymphocytes circulants après exposition à des antigènes du RD1 (ESAT-6 et CFP-10)
- Une réaction positive signifie qu'il y a eu infection par une mycobactérie du complexe tuberculosis et qu'il ne s'agit PAS d'un BCG

Tests existant sur le marché

- **T-SPOT.TB test (Oxford Immunotec, UK):**
 - ELISPOT
- **QuantiFERON-TB Gold (Cellestis, Australia):**
 - ELISA
- **Prix: \approx 100.CHF (idem pour les 2 tests)**

Table 1. Summary of Sensitivity from Pooled Estimates from All Studies*

Variable	Studies, n	Sensitivity (95% CI)†
QuantIFERON		
All studies	13	0.76 (0.7–0.83)
Antigens		
ESAT-6 only	1	0.58 (0.34–0.80)
ESAT-6/CFP-10	9	0.80 (0.73–0.87)
ESAT-6/CFP-10 and TB7.7	3	0.67 (0.56–0.78)
Sample		
Pediatric	4	0.66 (0.5–0.83)
Adult	10	0.76 (0.7–0.83)

D Menzies et al; Ann Intern Med 2007; 146: 340-54

Grouping	Studies, n	Specificity (95% CI)
Elispot or T-SPOT.TB		
All studies	4	0.92 (0.88–0.95)
QuantIFERON		
All studies	9‡	0.97 (0.95–0.99)
ESAT-6	2	1.0 (0.94–1.0)
ESAT-6 and CFP-10	7	0.96 (0.94–0.99)
BCG vaccination		
Not vaccinated	3	1.0 (0.94–1.0)
Vaccinated	6	0.96 (0.93–0.99)

D Menzies et al; Ann Intern Med 2007; 146: 340-54

Vignette 1

- Mme C.A., 25 ans
- Demande de certificat médical avant un engagement dans un établissement médical
 - Recherche de tuberculose demandée
- En BSH, originaire de Suisse
- Voyage au Costa Rica durant 6 mois en 2008
- Asymptomatique

Que faites-vous?

Deux attitudes possibles

- 1. Test tuberculinique 2U RT23 : si ≤ 5 mm, stop; si > 5 mm, test sanguin IGRA
- 2. Test sanguin IGRA d'emblée
- Si IGRA négatif et absence de facteur d'immunosuppression, pas d'autre investigation
- Si IGRA +, faire Rx du thorax. Si normale, on retient le diagnostic d'infection tuberculeuse latente. Un traitement spécifique est indiqué. Si anormale, référer au spécialiste pour décider des investigations nécessaires

Traitement de l'infection tuberculeuse latente

Trois attitudes possibles

- Isoniazide 5mg/kg ad 300 mg/jour max, pendant 9 mois, en une prise le matin, avec 40 mg de Vitamine B6; contrôle initial et mensuel des ASAT et ALAT
- Rifampicine 450 mg si < 50 kg, ou 600 mg/jour si > 50 kg, pendant 4 mois; contrôles ibid
- Isoniazide 5mg/kg ad 300 mg/jour et Rifampicine 450 mg si < 50 kg, ou 600 mg/jour si > 50 kg, pendant 3 mois; contrôles ibid
- Contrôle rigoureux de l'observance

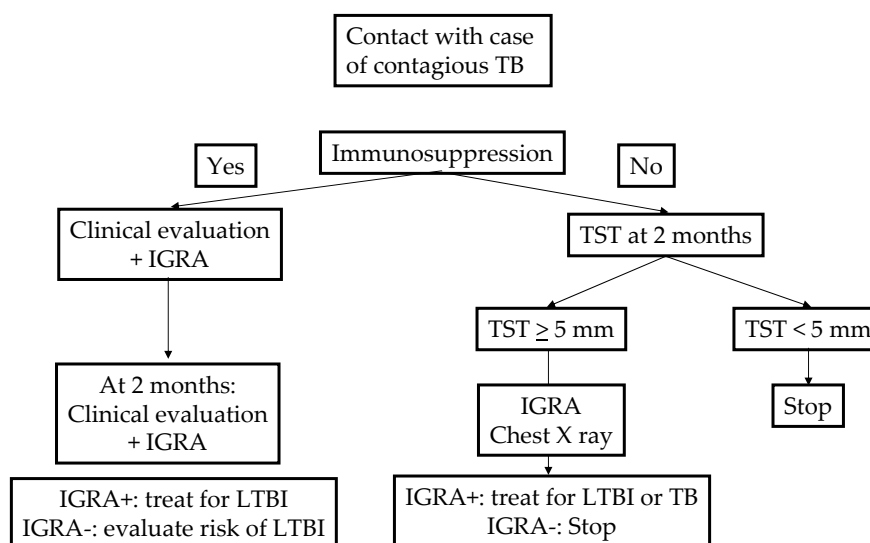
Vignette 2: dépistage

- M. T.R., 46 ans, assistant social à l'Hospice général dans le secteur de l'asile
- Contact avec un patient tuberculeux dans le cadre de son travail en décembre 2008
- BCG dans l'enfance

Que faites-vous?

- Il s'agit de ce qu'on appelle un « contrôle d'entourage »
- Organisé sous la supervision du Centre antituberculeux lors de toute tuberculose contagieuse (déclaration obligatoire)
- Rechercher tout facteur d'immunosuppression pouvant causer un « faux négatif »
- Anamnèse de contact: durée, environnement, proximité du cas index, caractéristiques du cas index (toux, image cavitaire)

« Two-step procedure » in contact tracing



Vignette 3

- Patiente de 47 ans, originaire du Kosovo
- En CH depuis 18 mois
- Anamnèse: toux depuis 2 semaines non précédée d'une IVRS; expecto jaunes; pas de notion de tbc dans l'entourage
- Status: afébrile, poids?, qqs râles à la base gauche
- Rx thorax: infiltrat de la lingula à gauche
- T-SPOT.TB positif

Que faites-vous? (Choix multiple)

- A. Vous traitez par le mépris le résultat du test T-SPOT.TB et vous instaurez un traitement pour infection pulmonaire acquise dans la communauté pour 7 à 10 jours, en contrôlant l'évolution à 15 jours
- B. Vous faites admettre immédiatement la patiente à l'hôpital en isolement respiratoire pour suspicion de tuberculose active
- C. Vous instaurez un traitement anti-tuberculeux d'emblée

Commentaires

- A. Incidence de la TB au Kosovo: $\approx 50/10^5$ habitants/an soit 6 x la suisse
- B. Taux d'infection annuelle $\approx 1\%$; donc à 47 ans, probabilité d'avoir un test sanguin + en raison d'une infection tuberculeuse latente $\approx 50\%$
- C. Un test IGRA + ne donne aucune information quant à l'activité de la maladie
- D. En cas de forte présomption de TB active, un test négatif ne permet pas d'exclure la maladie

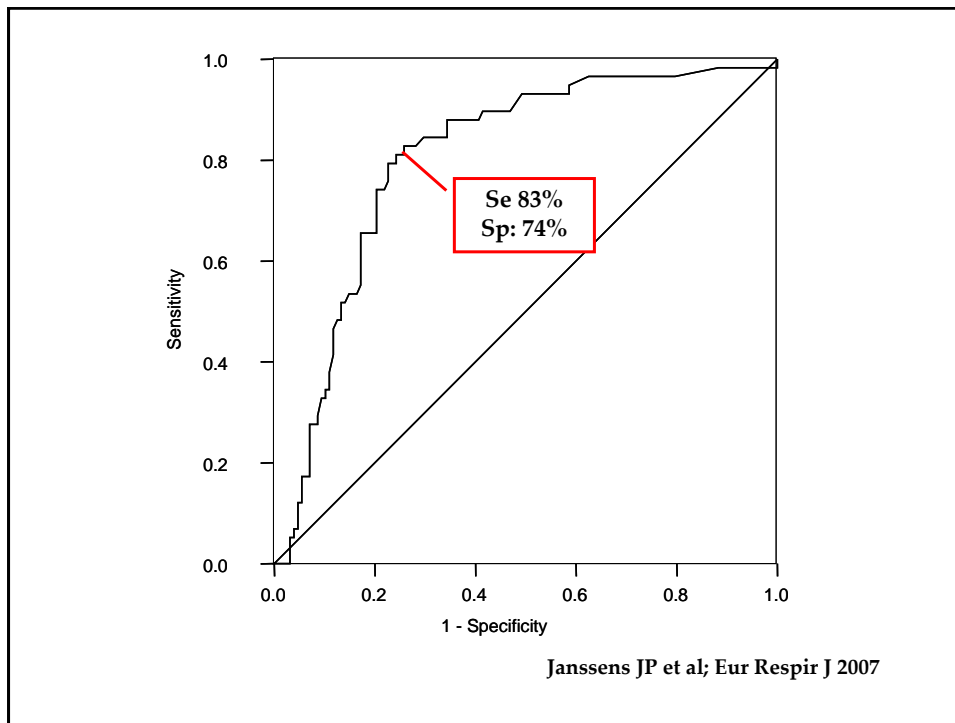
Can IGRAs differentiate between active and latent disease?

Eur Respir J 2007; 30: 722-727
DOI: 10.1183/09031536.00028507
Copyright ©ERS Journals Ltd 2007



Quantitative scoring of an interferon- γ assay for differentiating active from latent tuberculosis

J-P. Janssens*, P. Roux-Lombard[#], T. Perneger[†], M. Metzger*,
R. Vivien[#] and T. Rochat*



Vignette 4

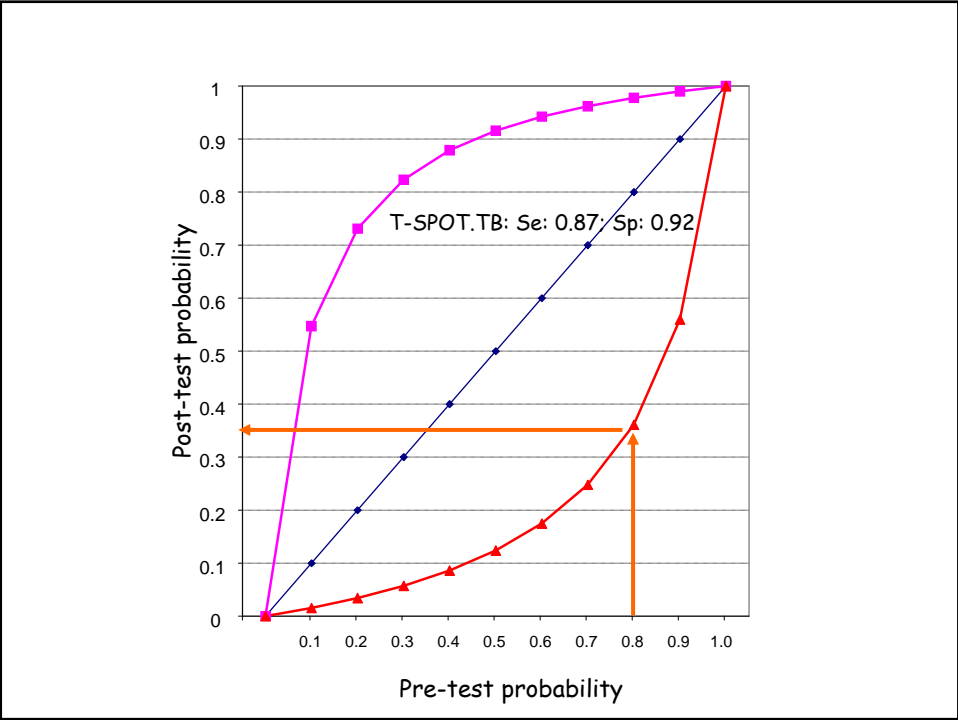
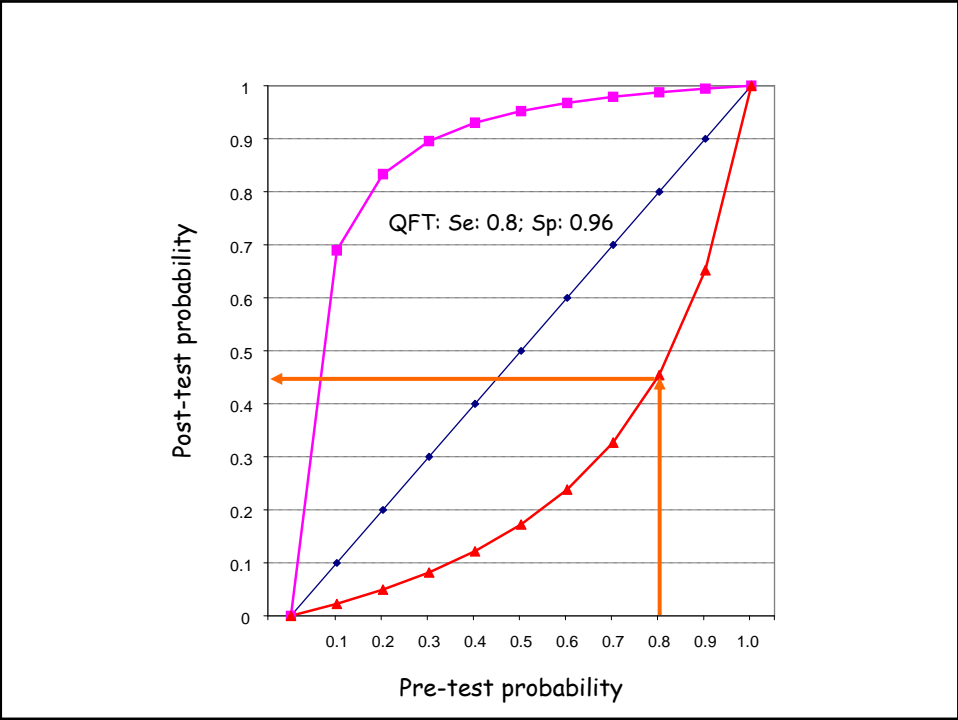
- Patient sénégalais, âgé de 32 ans, en Suisse depuis 1 an
- Signale une baisse de l'EG, une perte de poids sans autre symptôme, notamment respiratoire
- Status: matité et hypoventilation tiers inf. poumon droit?
- Rx Thorax: épanchement pleural droit
- T-spot.TB négatif

Questions

- Peut-on exclure la tuberculose sur la base du test T-SPOT.TB négatif?
- Si la ponction pleurale s'avère être un exsudat lymphocytaire, BAAR neg.; PCR neg; est-il légitime de renoncer à un traitement anti-tuberculeux?

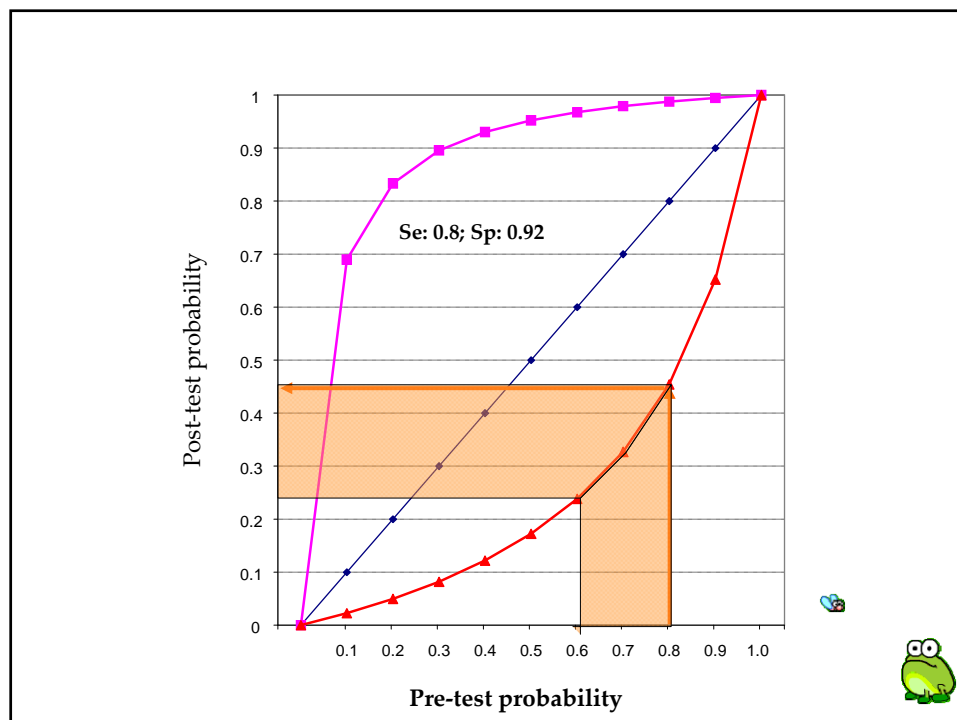
Commentaires

- Incidence de la tuberculose au Sénégal: $272/10^5$ hab/an \approx soit 35 x celle de la Suisse
- Chez un homme de 32 ans: $\Delta\Delta$ TB; sarcoidose; lymphome; carcinose pleurale; connectivite



Are IGRA useful in elderly subjects?

- Cohort studies performed in Switzerland (H Rieder; Epidemiologic basis of tuberculosis) suggest that rate of LTBI in subjects aged > 70 is 60 – 80% at least
- Sensitivity of IGRA in cases of active TB in the elderly is decreased (\approx 80%, 2 studies available)
- As such, a positive IGRA reflects what is already known in terms of the epidemiology of LTBI in this population
- IGRA cannot discriminate between active and latent disease
- A *negative test cannot exclude active* or latent TB because of a reduced Se in this population



Messages clés

- L'avantage majeur des IGRA – outre le fait de ne pas devoir voir le patient 2 x – est l'élimination des faux + liés à un BCG préalable
- Un IGRA + a donc peu de faux + et signe la présence d'une infection tuberculeuse latente (ou active)
- Le test ne donne aucune information quant à l'activité de la maladie
- Lors de suspicion de TB active, l'accent doit être mis sur les recherches bactériologiques: un IGRA négatif ne permet pas d'exclure une TB
- Attention: en cas d'immunosuppression, la sensibilité de ces tests diminue

Ce que les IGRA ne sont pas

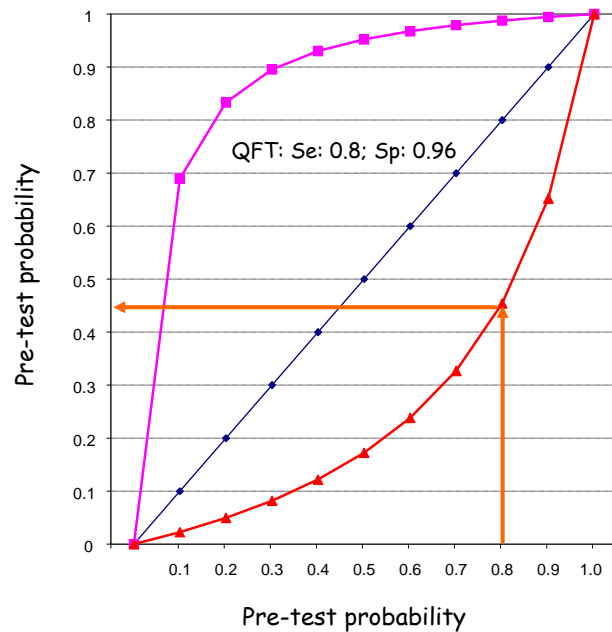
Le T-SPOT.TB ou le QuantiFERON Gold in tube:

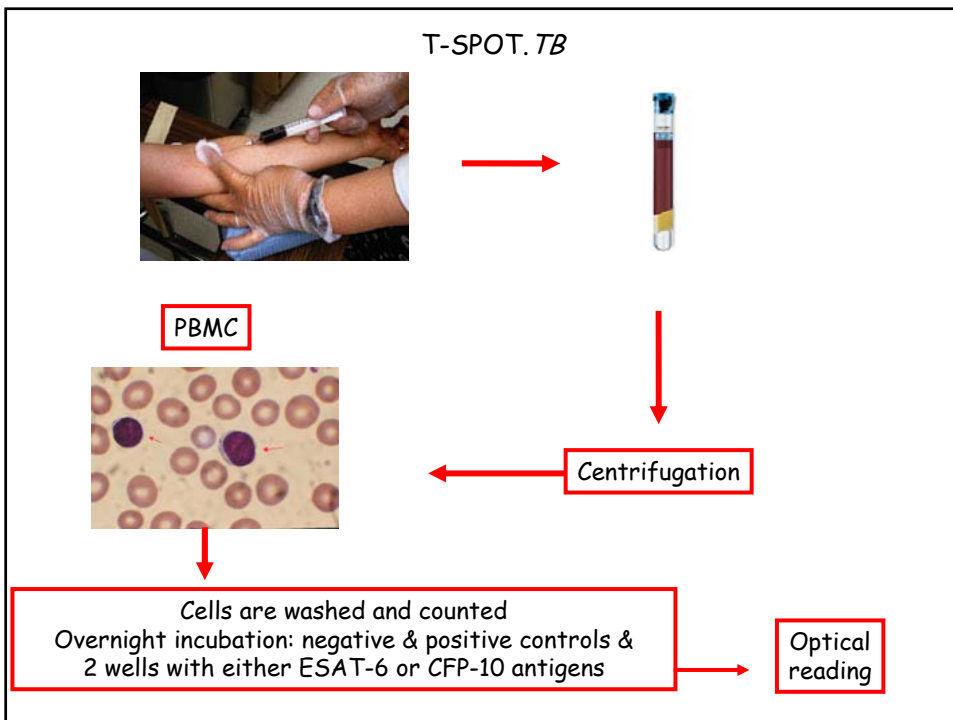
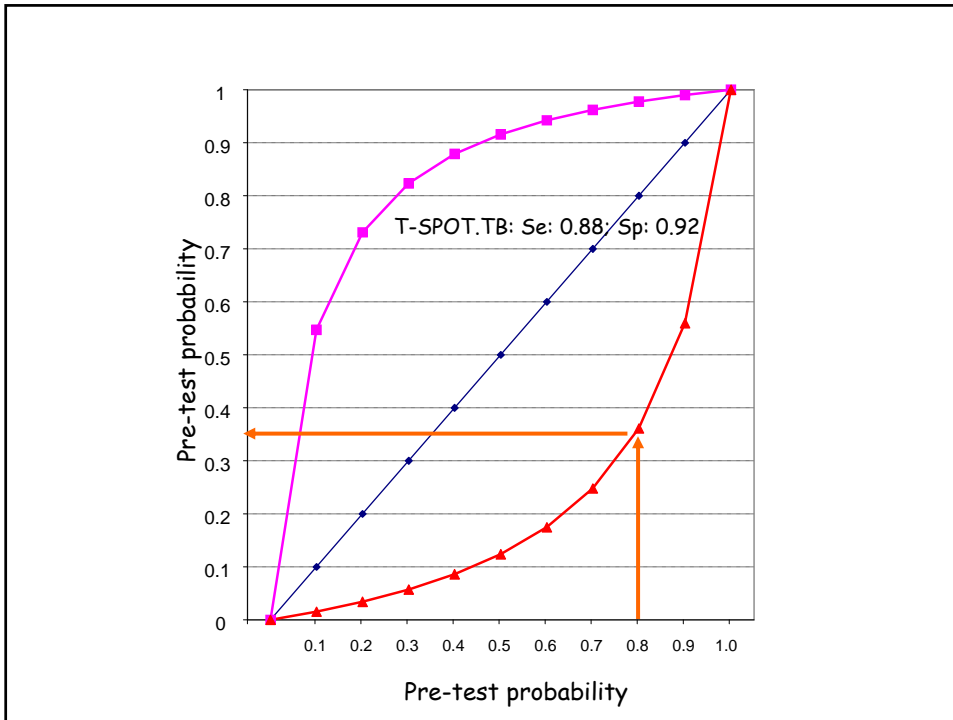
- Ne sont pas des tests diagnostiques de la tuberculose
- Ne permettent pas de distinguer une TB active d'une TB latente
- Ne permettent qu'exceptionnellement d'exclure une TB active (probabilité à priori faible, test sensible)
- Ne sont pas pour l'instant validés chez le jeune enfant (< 5 ans)
- Ne sont d'aucune utilité chez la personne âgée
- Ne permettent pas de monitorer l'efficacité d'un traitement pour TB active ou latente

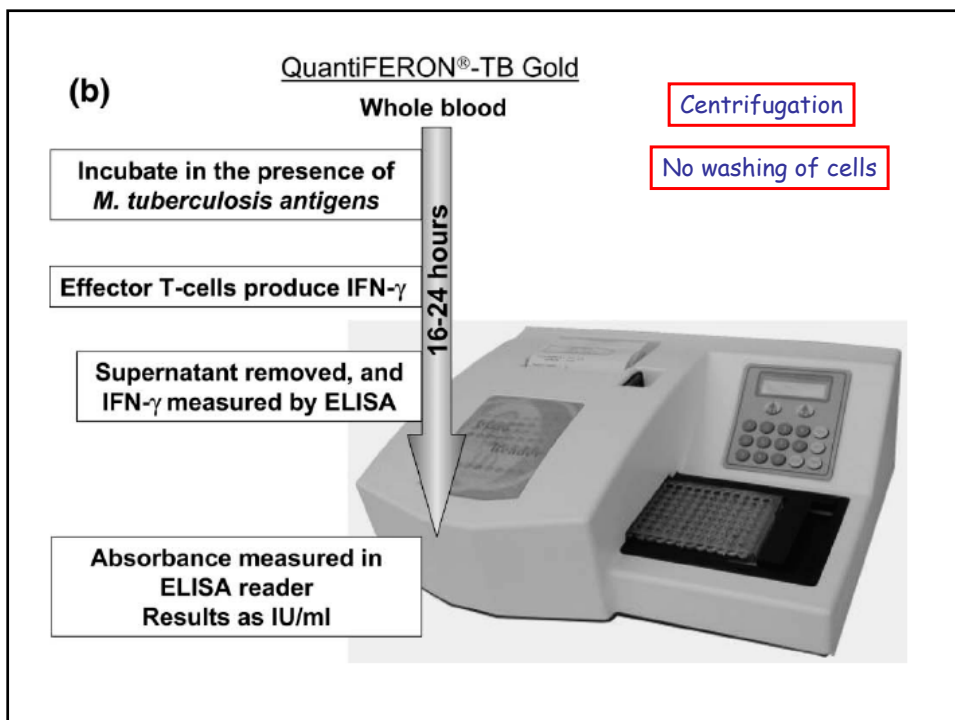
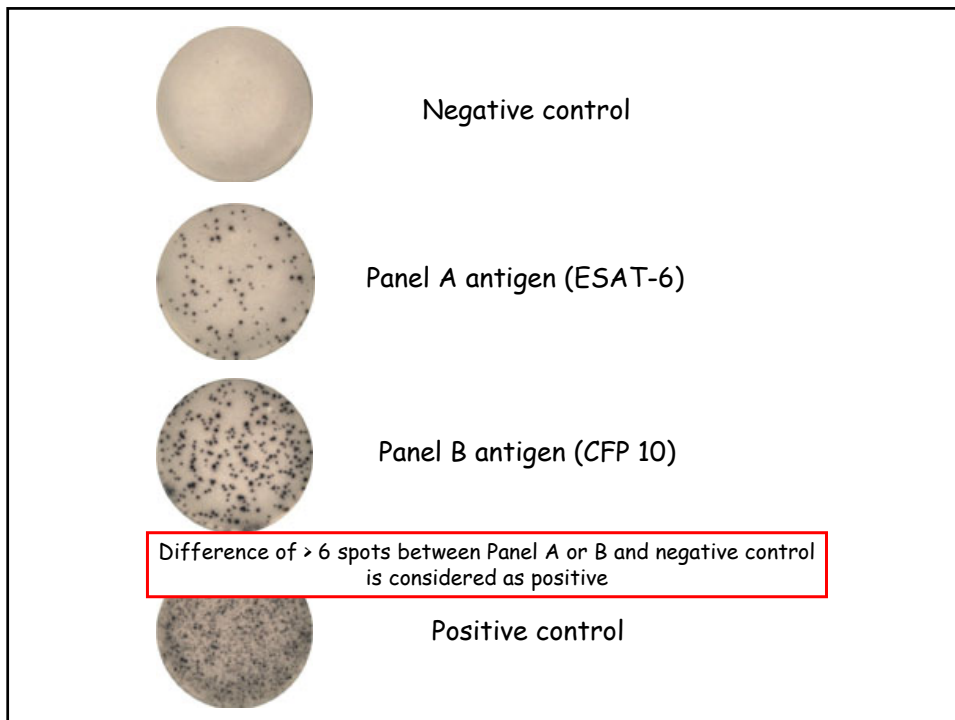
Ce que les IGRA sont:

Le T-SPOT.TB ou le QuantiFERON Gold in tube:

- Sont avant tout des tests diagnostiques de l'infection tuberculeuse latente (LTBI)
- Sont donc intimement liés à l'épidémiologie de la LTBI
- Sont indispensables avant de traiter un patient pour LTBI, à cause de leur spécificité élevée
- Sont indispensables chez les sujets immuno-supprimés même si leur sensibilité est modérée dans ce groupe de patients (NB: ne peuvent exclure la TB ou la LTBI)







IGRAs are not « Yes or No » tests

Clinical Case

- A french 30 year old pulmonologist performs a bronchoscopy in an 80 year old male, who has a chest X-ray highly suggestive of cancer; the procedure is difficult, the patient coughs a lot. Minimal precautions were taken during the procedure (no FFP2 or FFP3 masks)
- That same afternoon, the results of the bronchial aspirate show the presence of +++ AFB. PCR confirms the presence of *M Tbc*
- Her initial TST is negative
- After 2 months, her TST measures 12 mm; she performs an IGRA (T-SPOT.TB), which is negative; her chest X-ray is normal. Do you suggest a treatment for LTBI?

