

Pertinence du traitement des ITL dans le cadre de la LAT

Ph Fraisse, Réunion du réseau national des CLAT le 06/06/2013
 Groupe pour la Recherche et l'Enseignement en Pneumo-Infectiologie (GREPI)/SPLF
 Réseau national des Centres de lutte antituberculeuse

Objectifs

- Mise en regard des performances IDR / TDIG et des attentes des cliniciens
- Pour une utilisation intelligente des TDIG

Diagnostiquer une infection tuberculeuse latente, quel intérêt?

- Il n'existe pas de test étalon du diagnostic d'ITL
- Le diagnostic d'ITL est un immunodiagnostic
 - Pour la physiopathologie
 - Pour l'hygiène hospitalière
 - Pas en santé publique !
- Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente est un faux problème

Le vrai problème, c'est...

- Chez un sujet donné, quelle est la probabilité de survenue d'une tuberculose (contagieuse) ?
- Chez un sujet donné, quelle est la probabilité de ne pas développer une tuberculose (contagieuse) ?
- La valeur pronostique d'un test
- ★ Quelles sont les « infections problématiques » ? »

Quelle est la valeur pronostique d'un immunodiagnostic d'infection tuberculeuse ?

Population	IDR*			TDIG		
	% de TB si +*	% de TB si -	Nombre de sujets	% de TB si +	% de TB si -	Nombre de sujets
Sujets contact	1,2-13%** (3% enfants)	0-0,52 (82/36 320 = 0,2%)	59 637 (45-26 495) 12 études	1,1-13%** (28,6% enfants)	0-3,65 6,25 dans 1 étude (45/7 910 = 0,6%)	6 493 (14-3 102) 33 études
VIH+	4,5-14,3	0-3,28	8 663 (15% 4 168) 5 études	4,2-20	0-6,02	1 600 (120-822) 5 études
Sous anti-TNF	0 (traîlés) 1/20 non traités	0-8,57%	1 726 (43-702) 8 études	0-33	0-1,4	1 635 (43-542) 8 études
Migrants	2,5-6,2	0-0,25 (1,3% si IDR < 15 mm)	1 162 (339-823) 2 études	0,39-5,2	0,028-3,3	2 639 3 études dont 1 virtuelle
Soignants	3,9	0,036	1 128 893 (726-124 083) 3 études	0-1,46 (0 si OF seul-)	0-0,34/100PA	3 740 (83-3884) 3 études
Tous sujets	1,2-13	0-8,57	1 200 071 (30 études)	1,1-13		16 098 (32 études)

* selon le diamètre d'induration; ** jusqu'à 6% chez les enfants
 Fraisse P. Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, immunodéprimés ou amenés à l'Étr). *Rev Mal Respir* 2012; 29:277-318

Valeur pronostique positive – comparaison frontale IDR/TDIG

Study/Year	Sample	Country	IGRA*	IGRA Used	TST†	PPV Difference Between IGRA and TST, Percentage Points
Lee et al ⁹ /2000	Hemodialysis patients	Taiwan	1/12 (8.3)	QFT-G	1/20 (5.0)	+3.3
Lee et al ⁹ /2000	Hemodialysis patients	Taiwan	0/15 (0.0)	T-SPOT	1/20 (5.0)	-5.0
Diel et al ⁹ /2011	Contact persons	Germany	19/147 (12.9)	QFT-GIT	17/55 (3.1)	+9.8
Haastad et al ⁹ /2000	Asylum seekers	Norway	6/238 (2.5)	QFT-GIT	6/415 (1.4)	+1.1
Kik et al ⁹ /2010	Contact persons	Netherlands	6/181 (3.3)	T-SPOT	8/288 (2.8)	+0.5
Kik et al ⁹ /2010	Contact persons	Netherlands	5/178 (2.8)	QFT-GIT	8/288 (2.8)	±0.0
Leung et al ⁹ /2010	Silicosis patients	Hong Kong	12/151 (7.9)	T-SPOT	9/136 (6.6)	+1.3
Song et al ⁹ /2011	School contacts	South Korea	6/32 (18.8)	QFT-GIT	6/90 (6.1)	+12.7
Thomas et al ⁹ /2010	Adolescents	Bangladesh	0/107 (0.0)	QFT-GIT	0/100 (0.0)	±0.0
Makomed et al ⁹ /2011	Adolescents	South Africa	9/3360 (1.5)	QFT-GIT	4/2 304 (1.4)	+0.1
Torres Costa et al ⁹ /2011	HCWs	Portugal	4/945 (0.4)	QFT-GIT	4/2 094 (0.2)	+0.2
Total			95/4 673 (2.1)		100/6 300 (1.4)	P = .01

See Table 1 for expansion of abbreviations.
 *Data presented as No. progressors/No. untreated subjects scoring test positive at baseline (%).

Diel R et al. Predictive Value of Interferon-γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State. *CHEST* 2012; 142(11):63-75

Question 1

Toutes les ITL sont-elles problématiques ?

Valeur pronostique positive des tests immunitaires d'infection tuberculeuse

Progression vers la tuberculose, tous sujets
 TDIG: 2,7% (2,3-3,2)
 IDR: 1,5% (1,2-1,7)
 P<0,0001

Progression vers la tuberculose, sujets à risque
 TDIG: 6,8% (5,6-8,3)
 IDR: 2,4% (1,9-2,9)
 P<0,0001

Conclusion: Commercial ICRAs have a higher PPV and NPV for progression to active TB compared with those of the TST, especially when performed in high-risk persons.

Diel R et al. Predictive Value of Interferon-γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State. CHEST 2012; 142(1):63-75

Pourquoi si peu de valeur pronostique positive ?

- Il y a des faux positifs
- Les antigènes mycobactériens déterminent des taux de réponse (IFN et IL17) très disparates que ne reflètent pas les résultats binaires +/-
- Les TDIG ne mesurent peut-être pas la même chose
- L'erreur humaine, la reproductibilité intra-sujet
- L'immunité est plus complexe que le seul interféron
- Le pouvoir protecteur du BCG
- La production d'interféron n'est pas figée

Reproductibilité longitudinale des TDIG

Figure 2. Schematic of the concept of "conversion and reversion" and "within-subject variability". The conversion and reversion points depicted are based on the manufacturer's definitions with a hypothetical within-subject variability or borderline/grey zone indicated. The shaded area for the T-SPOT.TB diagram is the FDA defined grey zone.

doi:10.1371/journal.pone.0008517.g002

Van Zyl-Smit RN et al. Within-Subject Variability of Interferon-γ Assay Results for Tuberculosis and Boosting Effect of Tuberculin Skin Testing: A Systematic Review. PLoS ONE 4(12): e8517. doi:10.1371/journal.pone.0008515

Les négativations longitudinales chez les soignants

6530 soignants testés annuellement en Illinois (USA)

287 positifs par le QF Gold-IT

164 présumés atteints d'une ITL récente (IDR antérieure négative)

135 ont une nouvelle IDR (pratiquée dans les 4 semaines suivant le QF)

2/135 IDR positives

66 nouveaux QF négatifs (49%)

Gandra S et al. Questionable effectiveness of the QuantiFERON-TB Gold Test (Colestis) as a screening tool in healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010 Dec;31(12):1279-85

Les variations longitudinales chez les soignants

3290 soignants testés annuellement en Arkansas (USA)

129 positifs par le QF Gold-IT

45 retestés par QF

18 nouveaux QF négatifs (40%)

0/45 IDR positive

Joshi M et al. Use of interferon-gamma release assays in a health care worker screening program: experience from a tertiary care centre in the United States. Can Respir J. 2012 Mar-Apr;19(2):84-8.

Les variations longitudinales chez les soignants (sujets contact)

48 soignants exposés à des cas de tuberculose pulmonaire (Corée du Sud)
 QF Gold-IT prélevé mensuellement
 25% positifs au départ
 52% de résultats discordants
 27% de positivations si critère passer de <0,35 à >70 UI/ml
 Stabilité des TDIG pas associée à contact

Fluctuations de taux d'interféron chez les 35 discordants

Interferon-γ level (IU/ml)

Numbers of serial testing

Park JS et al. Monthly Follow-ups of Interferon-γ Release Assays Among Health-care Workers in Contact With Patients With TB. CHEST 2012; 142(6):1461-1468

Comment interpréter le résultat des IDR ?

En général pas d'infection (0-4 mm)
Infection de BCG ou mycobactérie atypique (5-14 mm)
Infection tuberculeuse (≥15 mm)

Diamètre de l'induration
 0 mm, 5 mm, 10 mm, 15 mm, 20 mm, 25 mm

IDR faussement négatif ? (0-4 mm)
Selon antécédent de BCG ou probabilité d'infection ou immunodépression (5-14 mm)
Infection certaine, mais récente ? (≥15 mm)

Réaction négative (0-4 mm)
Indéterminée (5-14 mm)
Réaction positive (≥15 mm)

VPN selon immunodépression (0-4 mm)
VPP selon prévalence de l'infection tuberculeuse (5-14 mm)
VPP ≈ 100% (≥15 mm)

Interpréter les QF en fonction du contexte clinique ?

0,2 mU/ml (Infection (> 3 mois) peu probable)
0,35 mU/ml (Zone de variations)
0,7 mU/ml (Infection probable (récente ou ancienne))

Réaction négative (0.2 mU/ml)
Réaction positive (0.7 mU/ml)

Costa JT et al. Serial testing with the interferon-gamma release assay in Portuguese healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health*. DOI 10.1007/s00420-010-0571-x
 Ringhansen FC, Nienhaus A, Schablon A, Schöneweg S, Schulte-Werninghaus G, Rohde G. Predictors of persistently positive mycobacterium-tuberculosis-specific interferon-gamma responses in the serial testing of health care workers. *BMC Infect Dis*. 2010;10:220
 Schablon A, Beckmann G, Harling M, Dial B, Nienhaus A. Prevalence of latent tuberculosis infection among health care workers in a hospital for pulmonary diseases. *J Occup Med Toxicol*. 2009;4:1

Les ITL problématiques : une question de contact répétés et proches

Table 4 TB risk in contacts according to the maximal size of the first or second TST applied

TST size, mm	Total at risk TB cases* n	TB rate/100 000 (95% CI)	HR (95% CI)*
Household contacts			
0-4	1906	3 (157 (54-462))	Reference
5-9	199	4 (2044-2384-5053)	59.8 (13.2-270.9)†
10-14	423	17 (1021-24-6341)	141.2 (40.4-493.3)†
≥15	469	61 (136-16354)	403.9 (124.7-1308.5)†
Total	2997	85 (2836-3494)	
Close non-household contacts			
0-4	8296	11 (133 (74-237))	Reference
5-9	372	0 (0-1022)	0.0 (0.0-∞)†
10-14	719	13 (1060-3069)	54.9 (23.6-127.8)†
≥15	822	41 (3698-6697)	161.6 (79.4-329.0)†
Total	10209	65 (637 (500-811))	
Casual contacts			
0-4	10536	4 (38 (15-98))	Reference
5-9	528	1 (180-23-1065)	9.5 (1.1-85.3)†
10-14	1062	9 (446-1603)	69.8 (20.4-239.6)†
≥15	1159	16 (352-2231)	137.1 (41.8-449.3)†
Total	13285	30 (226 (158-322))	

Moran-Mendoza O et al. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(9):1014-1020

Les ITL problématiques : une question de contact répétés et proches

TABLE 1. DISTRIBUTION OF INTERFERON-γ RELEASE ASSAY POSITIVITY AMONG MEMBERS OF SUBGROUPS

Subgroups	IGRA-positive (%)	IGRA-negative (%)	Total
Employees	42 (15.1)	236 (84.9)	278
Health care workers	2 (2.1)	63 (96.9)	65
Co-patients	2 (22.2)	7 (77.8)	9
Sport club members	5 (11.3)	40 (88.9)	45
Public students/teachers	12 (6.6)	170 (93.4)	182
Other risk groups	1 (23.0)	3 (75.0)	4
Household contacts	83 (23.9)	237 (74.1)	320

→ 3,1% (0,4-10,8)
 → 20,5% (12,4-30,8)

Dial B et al. Interferon-γ Release Assays and the Risk of Developing Active Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1987

Infections anciennes ou récentes ?

- Extrapolation à une population de 1 468 primo-arrivants aux Pays Bas
- 20% de QF positifs → 0,4 à 0,6% de tuberculoses (selon incidence dans pays d'origine)
- 80% de QF négatifs → 0,02 à 0,04% de tuberculoses
- ★ Dépister 1 800 sujets et traiter 350 sujets pour éviter 1 cas de tuberculose

Mulder C et al. Role of Quantiferon-TB Gold in-tube in screening new immigrants for tuberculosis infection. *Eur Respir J*. 2012

Les infections problématiques : une question de terrain

26 642 sujets contact sans traitement d'ITL, étude rétrospective sur 12 années
 Années 1990-2000, Colombie britannique (Canada)
 180 tuberculoses (0,7%, 678/100 000; pas de comparaison génotypique)

Moran-Mendoza O et al. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(9):1014-1020

Les infections problématiques : une question de terrain

Table 2. Incidence of active tuberculosis (TB) in persons with a positive tuberculin test, by selected risk factors

Risk factor	TB cases/1,000 person-years
Recent TB infection	
Infection <1 yr past	12.9 (6)*
Infection 1-7 yr past	1.6
Human immunodeficiency virus (HIV) infection	35.0-162 (28)
Injection drug use	
HIV seropositive	76.0 (37)
HIV seronegative or unknown	10.0 (37)
Silicosis	68 (36)
Radiographic findings consistent with prior TB	2.0-13.6 (32-34)
Weight deviation from standard	
Underweight by ≥15%	2.6 (35)
Underweight by 10-14%	2.0
Underweight by 5-9%	2.2
Weight within 5% of standard	1.1
Overweight by ≥5%	0.7

* Numbers in parentheses are reference numbers.

Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2009;58(No. RR-6)

Donc les ITL problématiques sont

- Répétées et à proximité : contacts étroits
- Récentes < 2 ans
- Avec une IDR fortement positive (>15 mm voire plus)
- Ou sur terrain favorisant la progression vers la tuberculose

Enfin, que nous disent les immunodiagnostic ?

CE QU'ILS NOUS DISENT

- Quel risque de tuberculose ultérieure si le test est positif?
 - 1-13% (davantage si immunodépression)
 - Selon les contacts, le caractère récent, le terrain et le seuil
- Quel risque ultérieur de tuberculose si le test est négatif?
 - Proche de 0 sauf si immunodépression

CE QU'ILS NE NOUS DISENT PAS

- Qui précisément va évoluer vers une tuberculose?
- Infection latente ou tuberculose – maladie?
- Infection ancienne ou récente?
- Surinfection?
- Guérison de l'infection latente?
- Et pour les TDIG : reproductibilité?

Combien d'ITL faut-il traiter chez des sujets contact pour éviter un cas de tuberculose (tous essais avec IDR et monothérapie isoniazide) ?

Le nombre à traiter dépend avant tout de la valeur pronostique du test

	Nombre de traités	Nombre de sujets à traiter pour éviter 1 cas	Nombre de tuberculoses évitées pour 100 sujets traités
Ferebee 1962 (USA, Puerto-Rico, Mexique)	12 439 sujets contact (années 1957-1960) (15 594)	239	0,57
Ferebee 1970 (USA)	4 852 sujets contact avec IDR ≥ 10 mm (4 992)	56	1,85
Ferebee 1970 (USA)	694 ayant positif leur IDR** (767)	44	3,17
Srnjga 1999 (Méta-analyse)	73 375 (dont 29 188 sujets contact)	36 (sujets contact positif leur IDR)	179 si infection pas prouvée récente

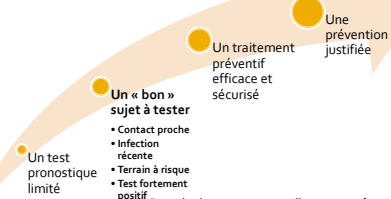
Fraisse P. Traitement des infections tuberculeuses latentes. Rev Mal Respir. 2012;29:579-600

Question n°3 Quelle rentabilité ?

- Coût du diagnostic et traitement d'une ITL estimé à :
 - 401 € pour isoniazide 9 mois et 239 € pour isoniazide-rifampicine 3 mois
- Coût du diagnostic et traitement d'une tuberculose estimé à :
 - 989 € hors hospitalisation
 - 7395 € hospitalisation niveau 2
- Coût d'un diagnostic d'ITL
 - Si IDR: 1 Tubertest (flacon entier) + 1 acte infirmer + 1 Cs médicale + 1 radio thorax = 66,03 €
 - Si TDIG: 1 TDIG + 1 acte infirmer + 1 Cs médicale + 1 radio thorax = 106,32 €

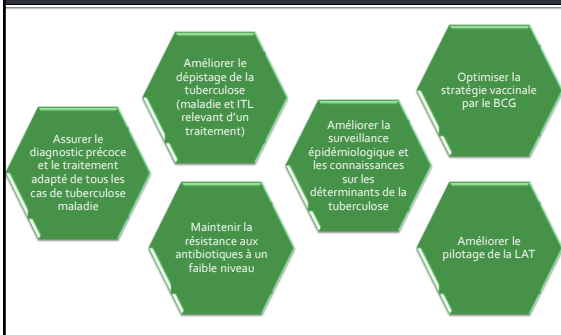
Pertinence du traitement des ITL dans le cadre de la LAT (1)

En attendant un test plus pronostique,



Dans le doute, une surveillance peut être recommandée
Le traitement des ITL n'est qu'un des piliers de la lutte antituberculeuse

Pertinence du traitement des ITL dans le cadre de la LAT (2)



Donc pour quels bénéficiaires ?

- ★ Pas toutes les infections latentes
- ★ Les infections (présumées) récentes
 - Sujets contact d'un patient contagieux (famille, amis, travail, collectivités) : infections récentes
 - Soignants (infection présumée récente, maladie professionnelle)
 - Migrants (< 15 ans) : infection récente
- ★ Les terrains à risque de progression
 - Avant anti-TNF (infection récente ou ancienne)
 - Infection à VIH (infection récente ou ancienne)

En conclusion

- L'ITL est un concept flou
- Le diagnostic d'ITL est un faux problème en santé publique
- Le vrai problème est la valeur pronostique des tests d'infection
- La valeur pronostique positive est faible
- La valeur pronostique négative est élevée
- Elle dépend de la probabilité d'une infection récente ou du terrain favorable à la tuberculose
- Cela conditionne les sujets à tester et à traiter
- Quel est l'impact prévisible du traitement des ITL en santé publique ? Comment organiser le dépistage et le traitement des ITL ? Quelle est l'observance ?