



Prévalence en France de la tuberculose latente et valeurs prédictives du dépistage par tests in-vitro chez les patients infectés par le VIH naïfs: étude STIC IGRAVIH, NCT00805272

*A. Bourgarit, G. Baron, G. Breton, J. Reynes, Y. Yazdanpanah, Ph. Ravaud,
O. Lortholary, G. Carcelain et IGRAVIH study group*

Conflits d'intérêts

IGRAVIH a été financé par un programme STIC (Soutien aux Technologies Innovantes et Couteuses) 2008

AB, CG et OL ne déclarent aucun conflit d'intérêt sur le sujet

Introduction

- Les tests in vitro (IGRAs) sont recommandés à la place ou comme l'IDR à la tuberculine pour le dépistage de la tuberculose latente (FDA, HCSP 2011...)
- La valeur predictive des tests pour la progression vers une tuberculose maladie reste discutée *Diel R, Chest 2012*
- Chez les patients infectés par le VIH *Cattamanchi, CID 2011*
 - Caractéristiques des tests modifiées, les deux tests? Seuil? *Santin M, PloS 2012*
 - Valeur predictive pour évolution vers TB maladie? *Diel R, Chest 2012*
- Dans les pays à faible endemie tuberculeuse *Chellaigh, PlosOne 2013*
 - Interet des tests: VPP ou plutot VPN? *Ramos J, BMC-ID 2012*
 - Qui doit être dépisté?
 - Quel test? Un? Deux? Quelle place pour l'IDR?

Etude Prospective multicentrique , dans un pays à fortes ressources (France), faible prevalence de TB (9/100 000), fort taux de vaccination par le BCG, chez des patients HIV sans ARV, ayant les 3 tests (IDR, Quantiferon, T-Spot-TB) et un suivi de 6 mois.

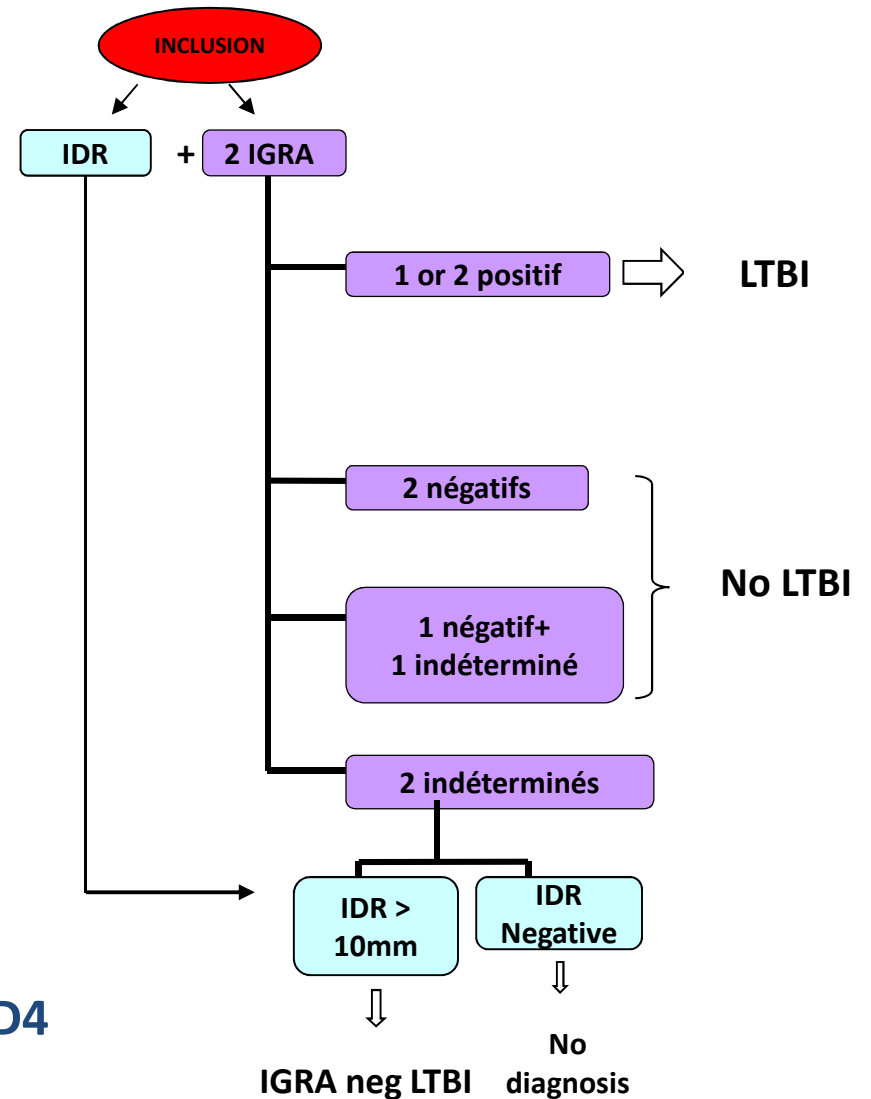
STIC IGRAVIH NCT00805272

- Etude nationale multicentrique prospective
- Entre 2008-10
- Patients VIH1 , sans ARV, sans TB maladie active (signes cliniques)
- A inclusion, 3 tests:
 - IDR Tubertest (>5mm, >10mm)
 - T-SPOT-TB® (Oxford Immunotec; >20SFC)
 - QuantiFERON-TB Gold In-Tube® (Cellestis Qiagen; 0.35 IU/ml)
- Analyse selon CD4
 - <150
 - 150-350
 - 350-500
 - 500 cells/mm³
- Suivi de 6 mois

Objectifs:

résultats des tests et concordance selon CD4
prévalence de LTBI in France
Devenir à 6 mois: TB, ARV...

- Selon résultats des tests



Patients

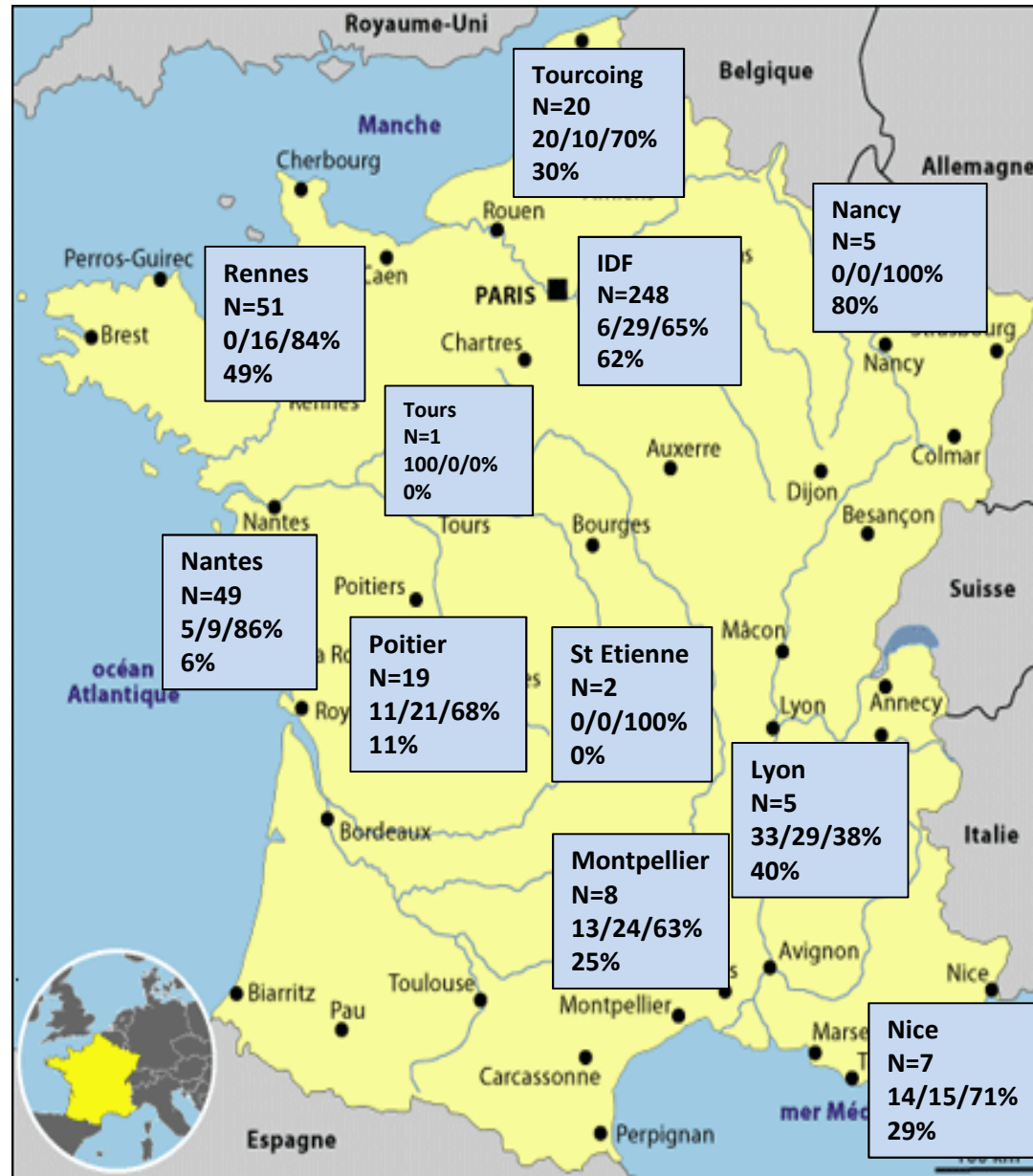
		N=415	
Patients inclus N= 506	Age ans mv(SD)	38.9 (10.0)	
	Sexe M(%)	307 (74.2%)	
	Stade VIH CDC	A : 390 (94.2%) B: 13 (3.1%) C: 11 (2.7%)	
Patients analysés n=415	CD4 /mm3 my(SD)	483.1 (242.0)	
	<150/mm3 n(%)	26 (6.4%)	
	150-350/mm3 n(%)	90 (22.1%)	
	350-500/mm3 n(%)	109 (26.7%)	
	>500/mm3 n(%)	183 (44.9%)	
	Charge Virale log (SD)	4.2 (1.1)	
	ARV	0	
Suivi de 6 mois n=401	Vaccination par BCG	oui 251 (60.6%) NSP 134 (34%)	
	Issu pays forte endemie TB n(%)	212 (51.2%)	
	IDR>5mm	66 (15.9%)	



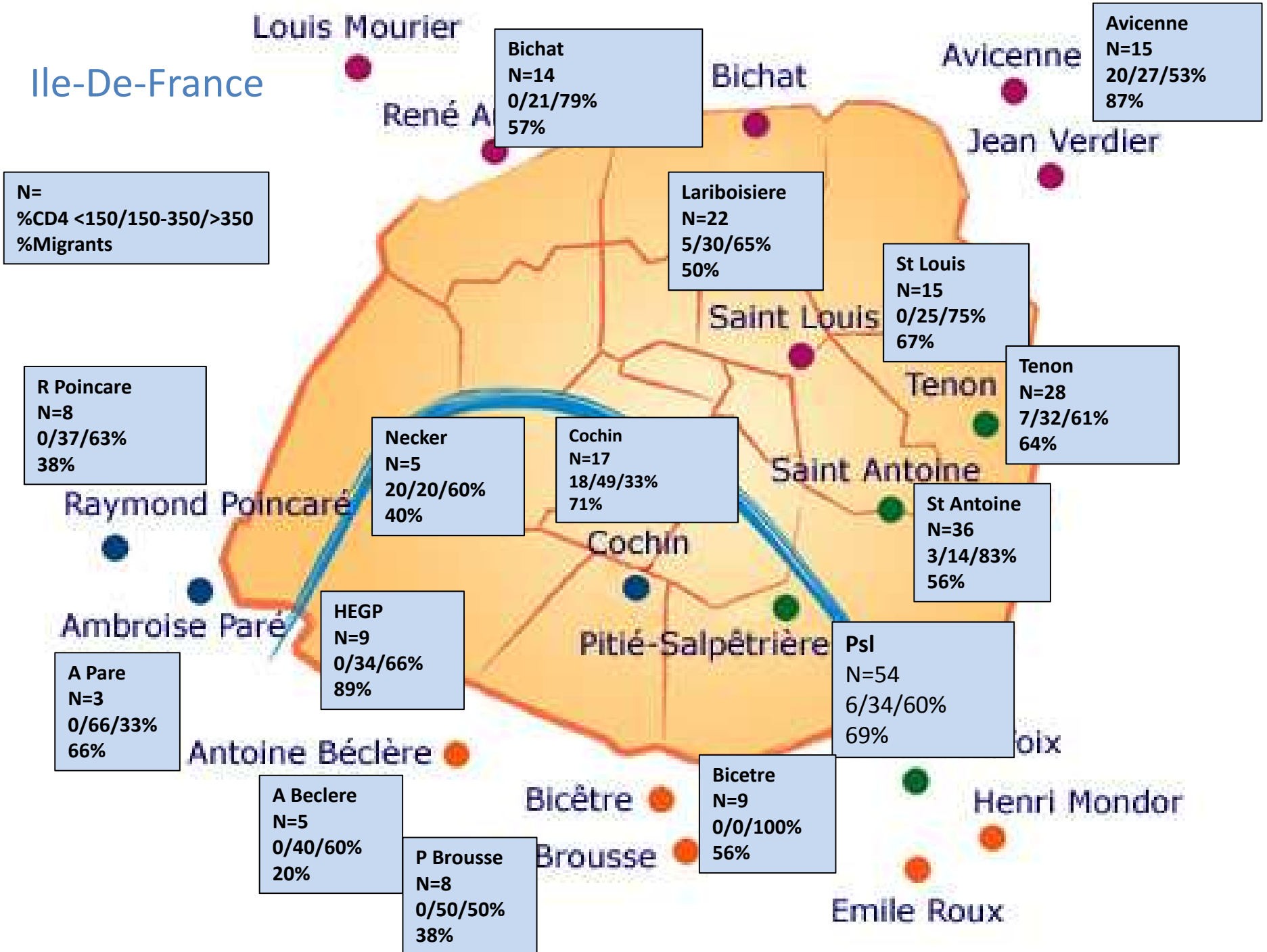
France

Recrutement par centres

N=
%CD4 <150/150-350/>350
%Migrants



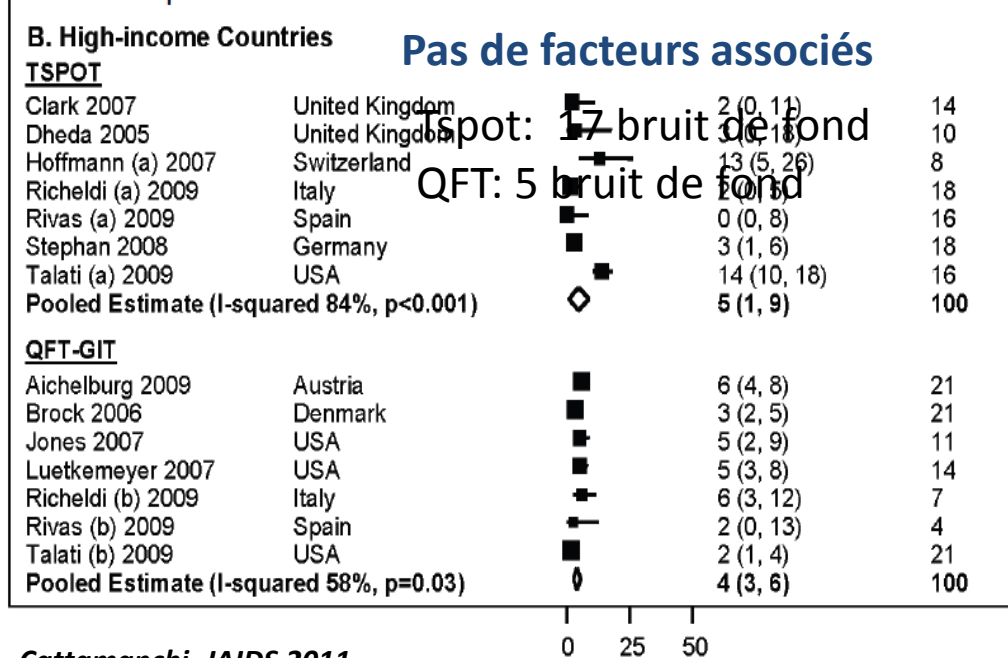
Ile-De-France



Resultats des tests: Indéterminés

St		Indeterminate QFT-G-IT®	Indeterminate Tspot-TB®	p
A.	All patients (415)	10(2.4%)*	22(5.5%)*	p=0.0196
TS	CD4 /mm³ (n)			
Ho	>500 (183)	3(1.6%)*	11(6.0%)*	p=0.0208
Jia	350-500 (109)	4(3.7%)	6(5.5%)	NS
Le	150-350 (90)	2(2.2%)	4(4.4%)	NS
Me	<150 (26)	1(3.8%)	1(3.8%)	NS
Or				
Ra				
Po				
QF				
Ba				
Ga				
Le				

* 1 patient had both tests indeterminate



Résultats des tests in vitro: concordance

All		Positive TSPOT-TB			total
		Yes	No	Indeterminate	
Positive QFT-G-IT	Yes	22	17	4	43
	No	10	334	18	362
	Indeterminate	2	7	1	10
Total		34	358	23	415

Observed Agreement 86.0% [82.3 ; 89.2], K= 0.412[0.297 ; 0.527]

CD4/mm3	Agreement	k
<150	80.8%, IC95% [60.7 ; 93.5]	0.203, IC95% [-0.256; 0.661]
150-350	88.9%, IC95% [80.5 ; 94.5]	0.400, IC95% [0.105; 0.695]
350-500	86.2%, IC95% [78.3 ; 92.1]	0.441, IC95% [0.232; 0.649]
>500	85.2%, IC95% [79.3 ; 90.1]	0.417, IC95% [0.250 ; 0.584]

Faible concordance entre les tests, surtout positifs, et si CD4<150

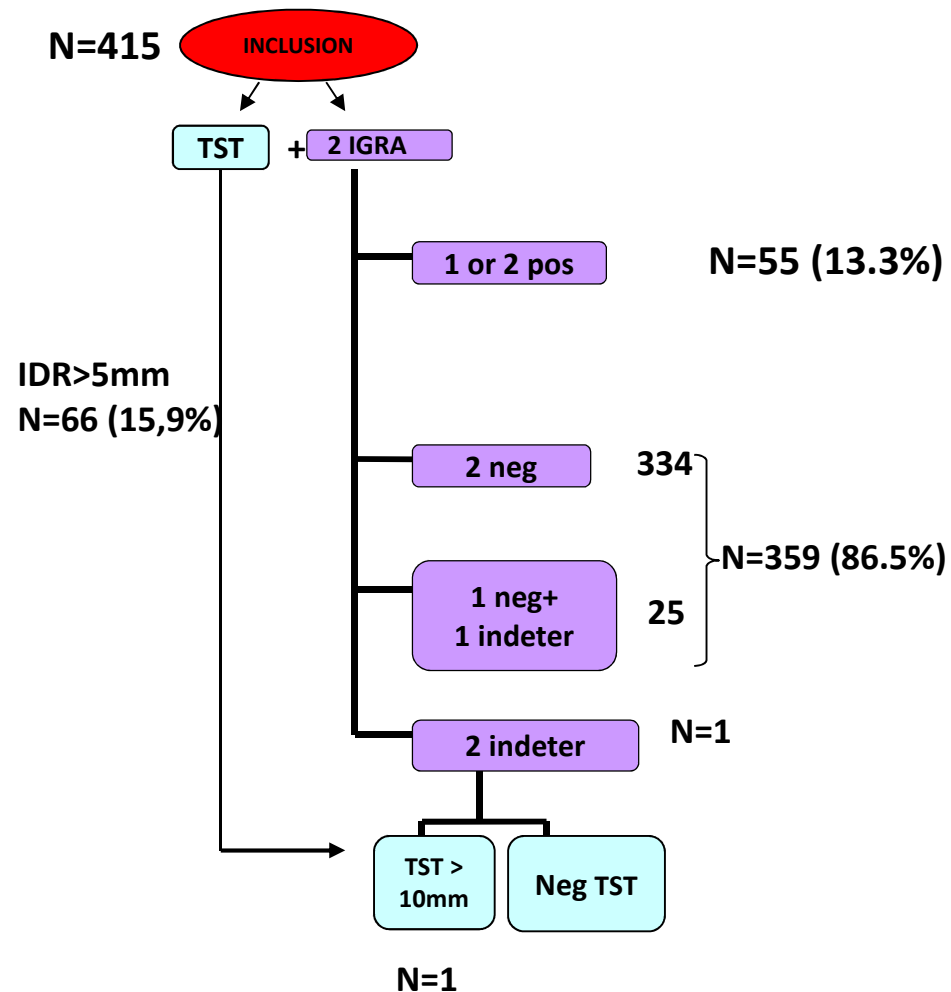
Faible concordance avec IDR

TST ≥ 5mm	Positive TSPOT-TB result			
	Yes	No	Indeterminate	Total
Yes	23	43	0	66
No	20	319	10	349
Indeterminate	0	0	0	0
Total	43	362	10	415
Observed Agreement 82.4% [78.4 ; 86.0] K= 0.296[0.177 ; 0.416]				

TST ≥ 5mm	Positive QFT-G-IT result			
	Yes	No	Indeterminate	Total
Yes	20	42	4	66
No	14	316	19	349
Indeterminate	0	0	0	0
Total	34	358	23	415
Observed Agreement 81.0% [76.9 ; 84.6] K= 0.272 [0.163 ; 0.382]				

Population vaccinée >60%

Résultats des tests: prévalence de tuberculose latente en France



Prévalence LTBI selon:

- IGRA: 13,3% (2 tests réalisés)

- QFT: 10.4%

- Tspot-TB: 8.2%

- IDR>5mm: 15.9%

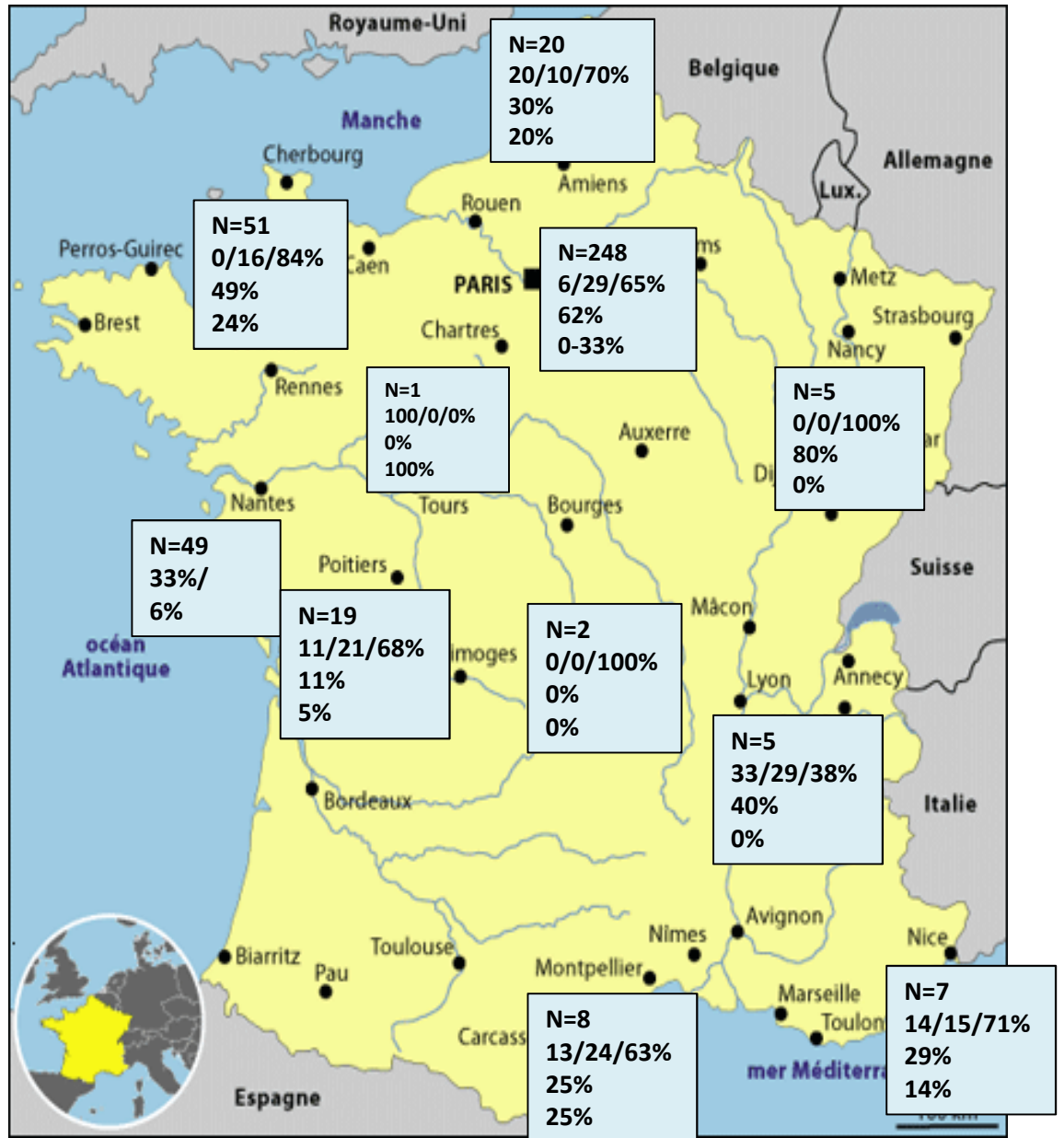
- IGRA+IDR: 13.5%

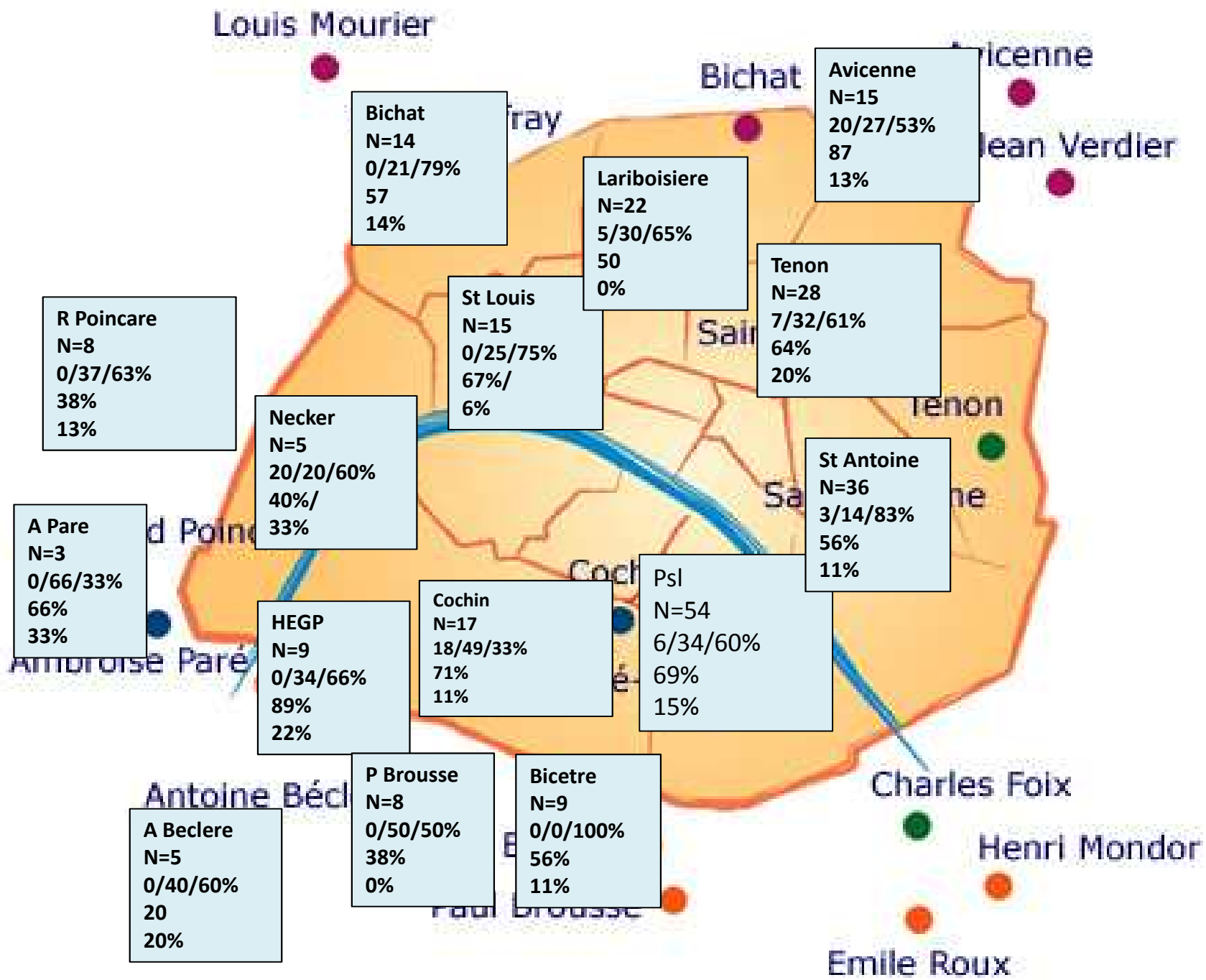
- 16,9% (n= 70) patients changent de statut

- 40 TST+ IGRA-

- 30 TST-IGRA+

N=
%CD4 <150/150-350/>350
%Migrants
% IGRA+

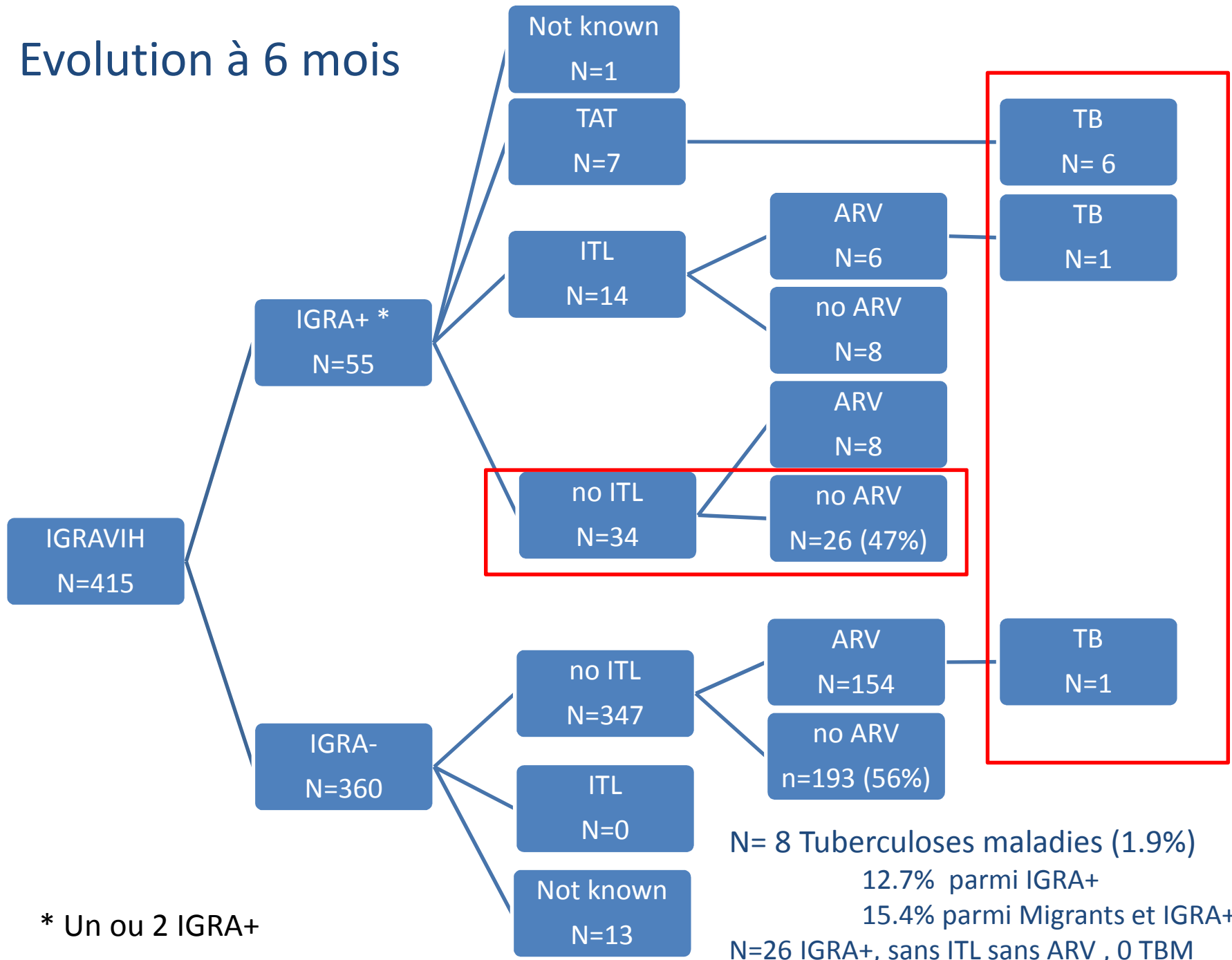




Facteurs associés avec un IGRA positif

	One positive IGRA N=55	2 IGRA negative or Indeterminate N=360	Bivariate p	Multivariate		
				OR	95%CI	p
Age, mean (SD)	38.5 (11.9)	38.9 (9.7)	0.44			
Sex , n male (%)	34/55(61.8%)	273/359(76.0%)	0.0248	-	-	-
Origin from country of high TB burden, n(%)	39/55(70.9%)	174/359(48.5%)	0.0019	2.49	1.34-4.65	0.0041
CD4/mm3, n(%)						
<150	4/54 (7.4%)	22/354 (6.2%)				
150-350,	8/54 (14.8%)	82/354 (23.2%)	0.52	-	-	-
350-500	14/54 (25.9%)	95/354 (26.8%)				
>500	28/54 (51.9%)	155/354(43.8%)				
VL (log), mean (SD)	3.9 (1.6)	4.2 (1.0)	0.058	-	-	-
BCG vaccination, n(%)						
No	4/55(7.3%)	18/359 (5.0%)	0.78			
Yes	33/55(60.0%)	218/359 (60.7%)				
Do not know	18/55 (32.7%)	123/359 (34.3%)				
Active TB history, n(%)	2/55 (3.6%)	3/359 (0.8%)	0.0766			
LTBI history, n(%)	1/55 (1.8%)	1/358 (0.3%)	0.0415			
TB contact, n(%)						
No	33/54 (66%.1)	286/357 (80.1%) 15/357	0.0073			
Yes	5/54 (9.3%)	(4.2%%)				
Do not know	16/54 (29.6%)	56/357 (15.7%)				
Live in Collectivity, n(%)	14/55 (23.5%)	51/358 (14.3%)	0.0336			

Evolution à 6 mois



Suivi: TB Maladie active

centre N°	patient N°	Date	Birth country	CD4 /mm3	TST mm	QTF-G	T-SPOT. TB	TB symptoms	TB diagnostic	TB treatment time	between test and diagnosis (dy)
2	8	02/02/2010	CAMEROUN	190	10	Pos	Pos	02/2010	08/02/2010	08/02/2010	6
3	4	27/07/2009	CONGO KINSHASA	404	20	Pos	Pos	08/2008	04/11/2009	26/11/2009	122
14	21	26/04/2010	RD CONGO	92	0	Pos	Pos	07/05/2010	07/05/2010	07/05/2010	11
15	10	14/12/2010	GUYANA	114	0	Neg	Indet	17/12/2010	17/12/2010	15/01/2011	32
19	22	14/04/2010	UK	444	18	Pos	Pos	20/03/2010	27/04/2010	30/04/2010	16
27	10	03/08/2009	GEORGIA	382	0	Indet	Pos				.
29	23	16/09/2010	CAMEROUN	691	5	Pos	Pos		10/11/2010	20/11/2010	65
30	3	19/04/2010	BRASIL	234	30	Pos	Neg	07/04/2010	21/04/2010	21/04/2010	2

TB = non diagnostiquées
7/8 migrants

50% CD4>350/mm3

Resultats des tests:

- 2 tests pos n=5
- N=1 Aucun test pos, IDR neg, CD4 114, migrant

		IGRA+TST+	IGRA-TST-	IGRA-TST+	IGRA+TST-
TB active	N	26	319	40	30
	Data manquantes	0	10 (3.1%)	3 (7.5%)	1 (3.3%)
	N	26	309	37	29
	Non	21 (80.8%)	308 (99.7%)	37 (100.0%)	27 (93.1%)
	Oui	5 (19.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (6.9%)

Si un test positif, RR 44,0 95%IC=[5.5-351] de TB maladie à 6 mois

Dans un pays a faible prevalence de tuberculose, forte couverture vaccinale par le BCG, chez les patients infectes par le VIH sans symptomes de TB maladie et avant la mise sous ARV

Le dépistage de la tuberculose latente par les tests in vitro montre que:

- Quel que soit le taux de CD4
 - 3-6% de tests indeterminés
 - Faible concordance
 - Bruit de fond quand CD4>500
- 13.3% patients ont au moins un IGRA positif (8.2/10.4% selon le test)
 - facteurs associés = pays d'origine, mais 82% des "migrants" on des tests negatifs
 - Si test + = TB maladie sous diagnostiquée
 - Mais n=26 sans TB sans ITL ni ARV (=protection? *Andrews JR, CID2012*)
 - 1 TB alors que tests négatifs
 - Evolution >6 mois?

Ces résultats nous permettent de proposer que dans un tel pays :

- Le dépistage de TBL latente chez les patients VIH par IGRA doit être fait
 - Quels que soit le taux de CD4
 - Quel que soit le statut migrant ou pas
 - Par n'importe quel test
- Si le résultat est positif, quelque soit le niveau de CD4:
 - Rechercher une TB maladie active
 - Si absente, traiter une TB Latente
- Si négatif
 - Pas d'autre test si CD4>150
 - Si CD4<150 , faire l'autre test
- Si indéterminé
 - Faire l'autre test et éventuellement recommencer apres restauration immunitaire ou controle viral sous ARV

Remerciements

IGRAVIH study group: E Bouvet, O Bouchaud, F Boue, V Martinez, A Guihot, G Breton, J-L Meynard, G Pialoux, J Cadranel, J-M Molina, P Sellier, F X-Blanc, J Gone, C Goujard, J Salomon, D Salmon, L Weiss, E Rouveix, Y Yazdanpanah, J Reynes, P Dellamonica, C Michelet, T May, J-M Chennebault, J-M Besnier, C Allavena, D Peyramond, F Roblot, F Lucht , , S Chollet-martin, P Nicaise, Y Taoufik, H Chavez, D Emilie†, A Glaize, C Rabian, JL Herrmann, AL Roux, B Heym, G Carcelain, M Labalette, J-p Vendrell, E Tuaille, S Benzaken, G Faure, M De Carvalho, N Genetet, D Monnier, A Chevailler, J Bienvenu, G Thibault, JM Gombert, A Barra , C Genin, C Lambert, M Audrain

et

anRS

Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales
| Agence autonome de l'Inserm |