

IGRA: quelles recommandations pour les immunodéprimés

M Gerin, C Rivoisy, B Henry, A Bourgarit
Médecine interne CHU Jean Verdier, Université Paris 13
SMIT Hopital Necker, Université Paris 5

Conflits d'intérêt

- AB, MG, CR et BH ne déclarent aucun conflit d'intérêt sur le sujet
- IGRAVIH a été financé par projet STIC

Immunodépressions

- Infection par le VIH
- Biothérapies
- Hémodialyse et transplantation d'organe

Table 1 Risk factors for TB activation

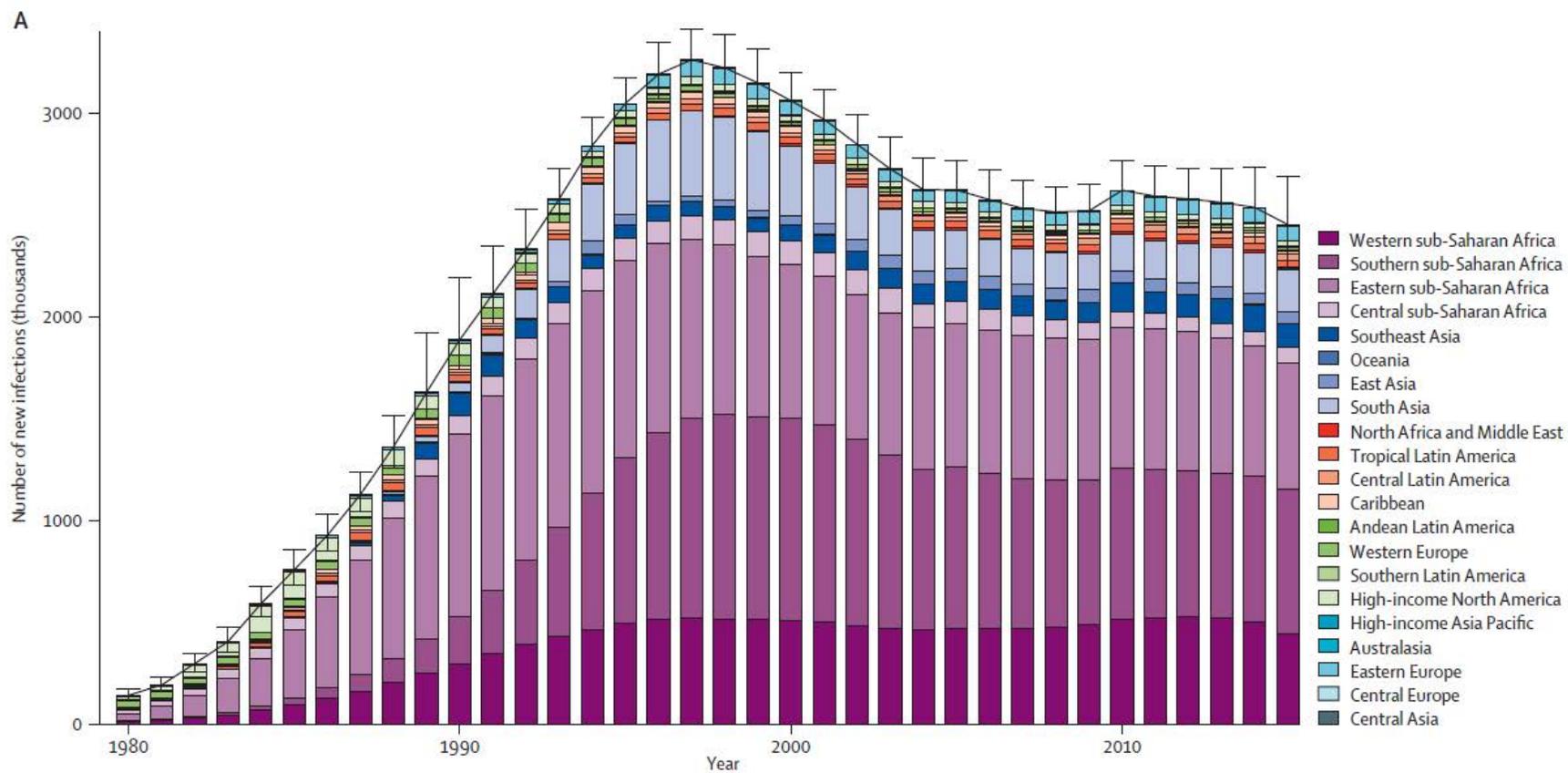
Risk factor	TB risk ^a	Reference(s)	WHO's recommendation for screening and treatment for LTBI ⁴¹	
			Country A ^b	Country B ^c
High-risk factors				
HIV/AIDS	10–100	Landry <i>et al.</i> , ⁴ Hourburgh <i>et al.</i> ⁹ and WHO ¹⁴	Required	Required
Close contacts	15	Landry <i>et al.</i> ⁴ and Sutherland <i>et al.</i> ¹⁵	Required	Required for close contacts (<five years old)
Organ-transplantation recipients	20–70	Aguado <i>et al.</i> ¹⁶ and Sakhuja <i>et al.</i> ¹⁷	Required	Not mentioned
Chronic renal failure requiring dialysis	6.9–52.5	Andrew <i>et al.</i> , ¹⁸ Lundin <i>et al.</i> , ¹⁹ Belcon <i>et al.</i> ²⁰ and Hussein <i>et al.</i> ²¹	Required	Not mentioned
TNF-alpha blockers	1.6–25.1	Solovic <i>et al.</i> ²²	Required	Not mentioned
Silicosis	2.8	Cowie <i>et al.</i> ²³	Required	Not mentioned

^a Relative risk of TB compared to the general population.

^b In high- and upper-middle-income countries with an estimated TB incidence less than 100/100,000 population.

^c For resource-limited countries and other middle-income countries that do not belong to country A.

Infection par le VIH



Infection par le VIH

TUBERCULOSIS AND HIV IN EUROPE van der Werf et al.

Table 2. Tuberculosis treatment outcome in the 2013 treatment cohort of reported tuberculosis cases with tuberculosis disease sensitive to isoniazid or rifampicin in 16 European Union and European Economic Area countries reporting on HIV status.

Tuberculosis treatment outcome	HIV-positive TB cases, N (%)	HIV-negative TB cases, N (%)	TB cases with unknown HIV status, N (%)	Total number of TB cases, N (%)
Total	968 (100.0)	19 232 (100.0)	11 154 (100.0)	31 354 (100.0)
Success	560 (57.9) ^a	16 068 (83.5) ^a	8403 (75.9)	25 031 (79.9)
Died	133 (13.7) ^a	1080 (5.6) ^a	1077 (9.0)	2290 (7.3)
Failed	19 (2.0)	298 (1.5)	191 (2.0)	508 (1.6)
Lost to follow-up	75 (7.7) ^a	876 (4.6)	639 (5.4)	1590 (5.1)
Still on treatment	67 (6.9) ^a	299 (1.6) ^a	178 (1.0)	544 (1.7)
Not evaluated	114 (11.8) ^a	611 (3.2) ^a	666 (6.7)	1391 (4.4)

Patients VIH sous diagnostiqués, sous traités

Infection par le VIH



Fig. 1. Percentage of HIV-positive cases among tuberculosis cases with known HIV status, by country, European Union and European Economic Area, 2014.



Fig. 2. Percentage of AIDS diagnoses with tuberculosis reported as AIDS-defining illness, by country, European Union and European Economic Area, 2014.

Prevalence de VIH parmi les TBM

Prevalence de diagnostic de SIDA sur TBM

Infection par le VIH

- Rappels:
 - risque de réactivation de tuberculose maladie à 1.82 dans la population infectée par le VIH
 - augmente avec l'immunodépression et la baisse des lymphocytes T-CD4 (CD4) , persiste même après reconstitution immunitaire sous antirétroviraux (ARV) même avec des CD4 « normaux »
 - L'intérêt d'un traitement prophylactique démontré dans cette population quel que soit le niveau d'endémie tuberculeuse
 - augmentation de l'incidence de TM dans les mois qui suivent le début des ARV.
 - <50 CD4 (hasard ratio à 2.30 [95% CI 1.03-5.14]).
 - patients ayant au moins un test IGRA positif
 - séjour dans un pays de forte endémie

[Shea KM](#) et al.. [Am J Epidemiol.](#) 2014 Jan

Elzi L et al.[CID.](#) 2007.

Rangaka MX et al. [Lancet.](#) 2014

Infection par le VIH

Auteur	Année	Pays	Effectif	CD4	% migrants	QTF +	QTF ind	TST +	Tspot +	Tspot ind	risque de TBM
Bourgarit	2015	France	415	446	51,2	10,4	2,4	15,9	8,4	5,5	8 dans les 6 mois, 0 à 2 ans
Pullar	2014	Norvege	298			26	1	24	25	4	7 initiales, 0 à 24 mois
Sester	2014	Europe	768								
Richeldi	2009	Italie	331		12,9	4,3	6	5,2	3,5	0	
Aichelburg	2009	Autriche	830		13	5,7	5,7				8 TBM initiales 7 QTF+ 3/36 (8,3) apres 19 mois chez QTF+

- Indéterminés
 - seuil CD4<200: 11,6%/3% QFT; 11,4%/8% T-SPOT.TB®
- Sensibilité et spécificité
 - 46% et 60,7% respectivement pour l'IDR vs. 84,6% et 64,3% pour le T-SPOT.TB®
- Valeur prédictive positive en cas d'IGRAs positif:
 - 0-20% selon les études: tuberculoses précoces +++
- Valeur prédictive négative :
 - 98.5 - 100%

Infection par le VIH

Recommandations

- **Qui dépister?**
 - Le dépistage d'ITL se fait chez tout patient infecté par le VIH au moment du diagnostic quel que soit le taux de CD4, le stade, ou les facteurs de risque.
- **Comment dépister?**
 - Chez les patients vivant avec le VIH, le dépistage de tuberculose latente peut se faire par l'IDR ou les IGRAs, quel que soit le chiffre de CD4.
- **Faut-il faire les tests si CD4 <150?**
 - Si CD4 sont inférieurs à 150/mm³ et que le premier test est négatif, il faut faire le second test IGRA (différent du 1^{er} réalisé) et/ou l'IDR.
 - Si pays de forte endemie, CD4<100, traitement systematique de TBL au moment de debuter ARV? (*Hosseinipur, Lancet 2016*)

Infection par le VIH

Que faire du résultat ?

- **Que faire devant un résultat d'IGRA positif chez un patient infecté par le VIH?**
 - Devant un résultat d'IGRA positif chez un patient infecté par le VIH il faut rechercher une TM, et proposer de manière systématique en absence de TM un traitement prophylactique
- **Que faire devant un résultat d'IGRA négatif chez un patient infecté par le VIH ?**
 - Devant un résultat d'IGRA négatif chez un patient infecté par le VIH,
 - Si les CD4 sont $>150/\text{mm}^3$, pas de tuberculose latente
 - si les CD4 $<150/\text{mm}^3$: faire le second test IGRA et/ou l'IDR, et éventuellement refaire les tests après mise sous traitement antirétroviral
- **Que faire si le résultat de l'IGRA est indéterminé chez un patient vivant avec le VIH ?**
 - Devant un résultat d'IGRA indéterminé chez un patient infecté par le VIH, il est justifié de faire l'autre test IGRA et de répéter les tests après mise sous traitement antirétroviral

Infection par le VIH

Cas-contact infecté par le VIH

- après une exposition potentielle avec un patient bacillifère, (*Sultan B, 2013*)
 - IGRAs étaient positifs chez 12 des 117 patients séropositifs
 - 30% de sujets originaires de pays d'endémie, CD4 médians à 550 et 90% sous ARV)
 - deux patients prophylaxie,
 - aucun des douze patients n'a présenté de TM après 20 mois de suivi [11].
- Dans les pays de forte endémie, sur-risque chez les patients infectés par le VIH (HR 6.2 ; 95% CI 1.7–22.5; $p = 0.010$) (*Van Schalkwyk, Plos 2014*)
- Les recommandations de l'HCSP 2015:
 - traitement systématique de tout patient VIH contact, et ce après avoir éliminé une TM.
 - seuil de CD4 et/ou de prise ou non d'antirétroviraux n'est pas précisé dans les recommandations.

VIH et Grossesse

- Tuberculose au cours de la grossesse:
 - Facteur de risque de prématurité et de mortalité maternelle
 - Tuberculoses du post partum graves et disséminées
 - Chez PVVIH, IGRA+ pendant la grossesse, facteur de risque de mortalité
- Dépistage systématique de TBL pendant la grossesse chez patiente VIH
- OMS: traitement par INH de toute femme VIH+ enceinte
- Chez patiente non VIH?

Biothérapies et immunosuppresseurs

- Rappels:
 - incidences de TBM
 - certolizumab : 474.2/100 000 pts an [95%CI 350.0-640.0],
 - infliximab : 347.7/100 000 pts an [95% CI 193.4-539.2],
 - golimumab : 172.1/100 000 pts an [95%CI 57.6-341.8],
 - etanercept: 65.01/100 000 pts an [95%CI 18.22-136.84]
 - adalimumab : 184/100 000 pts an [95% CI 87.0-318.8]
 - Dépistage et traitement ITL diminuent risque par 7

Souto A, Rheumatol Oxf Engl. oct 2014.
Gómez-Reino JJ, Arthritis Rheum. juin 2007.

Biothérapies: anti-TNF

Auteur	Revue	Annee	taux de positivité IDR > 5 mm (%)	taux de positivité QTF	résultats indéterminés QTF (%)	taux de positivité TB spot
costantino F	J rheumatol	2013	34,8		15,6 (Tspot)	21,7
Scrivo	clin rheumatol	2012	11,7	4,2	17,7	
Klein	clin exp rheumatol	2013	42	7,2		
belard E	inflamm bowel dis	2011	23	3	5	
Wong SH	inflamm bowel dis	2014		21,9		
mariette	ard	2012	35,20	9,9	2,8	15,1
Sester	Am J res crit care	2014		25-37%		
Kleinert	ARD	2010	11,1	8,8	17,8	7,7
Martin J	ARD	2010	18	7	9,3	
Inanc C	J rheumatol	2009	66	35	5,7	
bartalesi	eur respir j	2009	18,8	13,2	1,2	
vassilopoulos	clin and vac immunol	2011	37	21	1,3	25

- indéterminés
 - 5.1% [3.675-8.7] pour le T-SPOT.TB® et 3.9% [1.675-6.875] pour le QTF
- sensibilité
 - 88% pour le T-SPOT.TB®, 69% pour l'IDR
- concordance
 - 87 %
- valeur prédictive négative
 - 100%

Biothérapies : antiTNF

Recommandations

– Qui dépister?

- Tout patient doit être dépisté avant mise sous anti-TNF et autres biothérapies à l'exception du rituximab, anakinra et natalizumab.

– Par quel test?

- Au vu de la perte de sensibilité sous immunosuppresseurs et de sa mauvaise spécificité dans une population vaccinée, l'IDR ne peut être retenue comme seul moyen de dépistage.
- Le dépistage doit comporter une recherche des facteurs de risque de tuberculose (contage, antécédents de tuberculose, anomalie à la radiographie de thorax) et un IGRA (QuantiferonTB G-IT® ou T-SPOT.TB®) sans préférence au vu des performances équivalentes de ces 2 tests. La recherche des facteurs de risque permet d'améliorer la sensibilité du dépistage.

– Que faire en fonction des résultats des tests?

- Traiter si positif
- Si résultat négatif, pas de traitement

Cas contact sous anti-TNF

- aucune recommandation quant à la prise en charge spécifique d'un cas-contact traité par anti-TNF.
- Un panel d'experts italien recommande le dépistage par IGRA et un traitement d'ITL si le résultat des IGRA est positif (après avoir exclu une tuberculose active)
- L' HAS 2015 recommande le traitement de tout cas-contact immunodéprimé
- En cas de reexposition voir tous, dépistage annuel (ACR 2016, Singh ACR 2016)
 - 13,6% conversion à 2 ans en Italie (Cuomo, Clin Rheumatol 2016)

Autres immunosuppresseurs

- **Molécules semblant favoriser la réactivation, indication à dépistage ITL**
 - Tofacitinib (anti JAK1 et 3) : Incidence 169.0 /100 000 pts an [95%CI 90.0-300.0]),
 - Tocilizumab (anti IL-6) 75.6 /100 000 pts an [CI 95% 36.1-129.5],
 - Abatacept (anti-CTLA4) 60 /100 000 pts an [95%CI 18.2-125.9],
 - DMARDS (cyclophosphamide, azathioprine, ciclosporine, mycophénolate mofétil et chlorambucil) OR 23 [95%CI 2.88-184]
 - Ustekinumab (IL-12-23)
 - Corticoïdes :doses journalières supérieures à 15mg >1 mois): OR 4.9 (95% IC 2.9-8.3
- **Le dépistage d'ITL n'est pas recommandé avec ces molécules**
 - Rituximab (CD20): 20 /100 000 pts an [95%CI 0.1-60])
 - Natalizumab (anti-integrine, SEP),
 - Anakinra (IL-1) (1 cas dans la littérature)

Cantini et al. Rheumatology 2014

Brode S et al., Thorax 2015

Jick SS et al., Arthritis Rheum. 2006.



Hémodialyse et transplantation d'organe

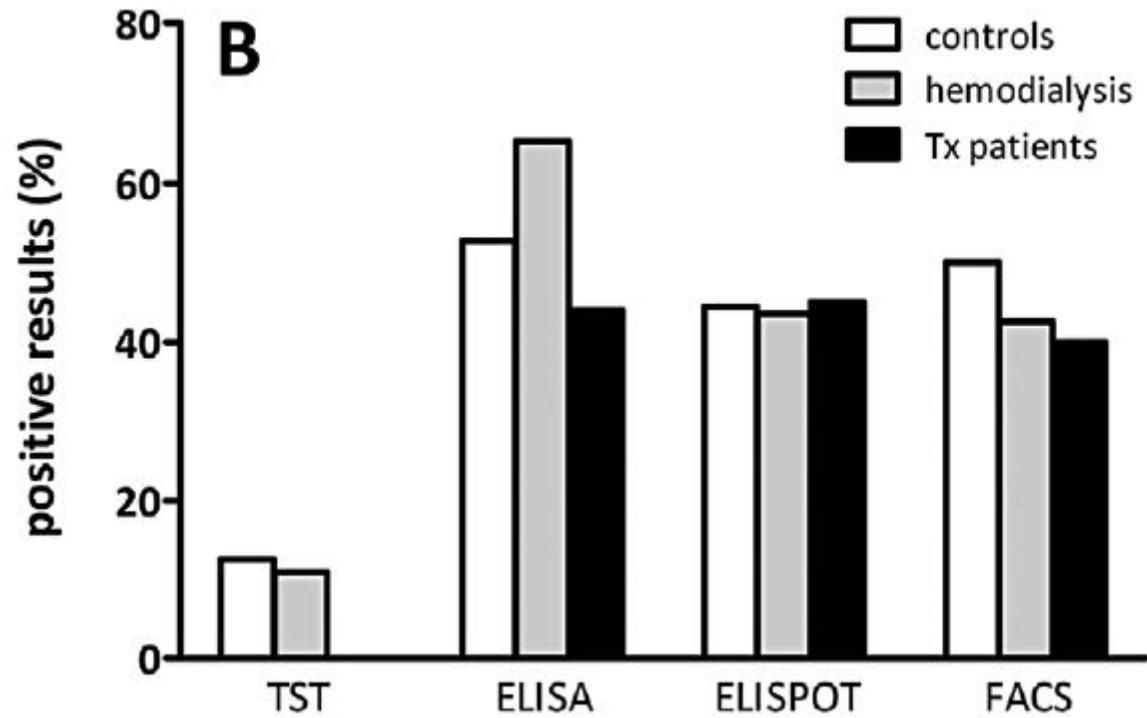
- Rappels
 - Hémodialyse:
 - immunodépression multifactorielle (barrières, phagocytose, lymphocytes, complément)
 - RR développement TBM 10-25
 - TBM plus graves, extrapulmonaires, diagnostic difficile
 - SOT
 - Immunodépression cellulaire
 - RR développement TBM x 20-74 (poumon>foie>coeur>rein)
 - TBM extrapulmonaires, précoces, mortalité 30%
 - Interactions immunosuppresseurs et rifampicine...

Betjes MGH. Nat Rev Nephrol 2013
Richardson RMA. Semin Dial 2012

Subramanian AK, American Journal of Transplantation.



Hemodialyse et transplantation



Diminution sensibilité IDR

Scholman Am J Tr 2015

Hémodialyse

Auteur	Journal	Année	N	positivité IDR %	positivité QFT %	Positivité TSPOT TB %	Indéterminé QTF %
Gunluoglu G	Intern Med	2015	50	36,4	54	NA	0
Savaj S	Iran J Kidney Dis	2014	47	43.5	23.4		NA
Shu CC	J Infect	2013	204	NA	22.1 (No1)		2
Al Jahdali H	J Infect Public Health	2013	200	13	32.5		NA
Anibarro L	BMC Infect Dis	2012	52	21.2	34.6		0
Passalent L	Clin J Am Soc Nephrol	2007	203	12.8		35.5	
Hoffmann M	Swiss Med Wkly	2010	39	9 (10mm)	25.5		2.5
Winthrop KL	Clin J Am Soc Nephrol	2008	100	26	21	27	6
Seyhan EC	Transpl Infect Dis	2010	100	34	43		0
Hursitoglu M	Transpl Infect Dis	2009	56		58.9 (préHDI)/48.2 (postHDI)		3.6 (préHDI)/0 (post HDI)
Triverio PA	NDT	2009	62	19	21	29	8
Sayarlioglu H	Tuberk Toraks	2011	89	31,5	45		0
Soysal A	NDT	2012	411	53	50	58,2	
Lee SS	Clin J Am Soc Nephrol	2010	93	53,9	34,4		10,8
Chung WK	CMI	2010	167	23,5	45,9	60,4	12,6
Lee SS	Infection	2009	32	62,5	40	46,9	6,3
Inoue T	NDT	2009	162	12,5 (sur cas de TM)	17,3		24,1

Indéterminés 4,5%

Sensibilité 31%, 53% et 50%,

Spécificité 63%, 69%, 67%,

Transplantation d'organe

Auteur	Journal	Année	N	positivité IDR %	positivité QFT %	Positivité TSPOT TB %	Indéterminé QTF %
Moon SM	J Infect Chemother	2013	205	2 (10mm)		39	NA
Hadaya K	Transplantation	2013	205	4,5	23,5	20,5	2.4 (les 2 IGRA)
Kim SY	Infection	2013	126	19,3 (10mm)	42.1		4.8
Sester M	AJRCCM	2014	197	9	15.2	20	20.3
Theodoropoulos	Transpl Infect Dis	2012	2392	NA	10.2		8.6
Casas S	Liver Transpl	2011	95	46.3	44.2		2.1
Ahmadinejad Z	Transpl Infect Dis	2013	164	15.9	20.1		3.1
Mardani M	Exp Clin Transpl	2014	55	5	20		NA
Kim SH	Am J Transplant	2011	272	8		30,1	
Kim SH	Transpl Infect Dis	2010	213	10		30	
Manuel O	Am J Transplant	2007	153	24,2	22,2		7,8
Jafri SM	Liver Transpl	2011	420	6	9,2		13
Benito N	Transplantation	2002	529	24			
Richeldi L	Chest	2009	120	16,7	23,3	26,7	10

Taux de positivité QTF-IT 23,8%, TSPOT-TB 28,1%, IDR 10,7%

Recommandations

- Recherche systématique de l'ITL et de son traitement chez les insuffisants rénaux chroniques et les transplantés
- *Chez l'hémodialysé,*
 - au vu du nombre de données concordantes et de la faible valeur diagnostique de l>IDR, une recherche d'ITL par IGRA en remplacement de l>IDR est recommandée.
 - TSPOT-TB pourrait permettre un modeste gain de sensibilité?
 - prélever l'IGRA en début de séance d'hémodialyse.
- *Chez le transplanté d'organe solide,*
 - Les recommandations des sociétés savantes et l'OMS recommandent le dépistage systématique d'une ITL et son traitement chez les patients transplantés ou candidats à la transplantation d'organe, sans recommandation sur le test à utiliser.
- Dans les deux cas l'attitude pratique sera décidée en évaluant la balance bénéfique/risque en collaboration avec les spécialistes en charge du patient.

Hemodialyse et transplantation

Cas contact

- Aucune étude pas d'autre recommandation que patient immunodéprimé HAS 2015

Conclusion

- Dépistage chez:
 - Patients VIH
 - Avant anti-TNF et sous anti-TNF si facteurs de risque (une fois par ann)
 - Hémodialysés et pré-transplantation d'organe
- Méthode
 - IGRA plus spécifiques, mais association de tests si doute
- Traitement si positif
- Forte VPN sauf si $CD4 < 150/mm^3$

Risk factor	TB risk ^a	Reference(s)	WHO's recommendation for screening and treatment for LTBI ^{d,1}	
			Country A ^b	Country B ^c
High-risk factors				
HIV/AIDS	10–100	Landry <i>et al.</i> , ⁴ Hourburgh <i>et al.</i> ⁹ and WHO ¹⁴	Required	Required
Close contacts	15	Landry <i>et al.</i> ⁴ and Sutherland <i>et al.</i> ¹⁵	Required	Required for close contacts (< five years old)
Organ-transplantation recipients	20–70	Aguado <i>et al.</i> ¹⁶ and Sakhuja <i>et al.</i> ¹⁷	Required	Not mentioned
Chronic renal failure requiring dialysis	6.9–52.5	Andrew <i>et al.</i> , ¹⁸ Lundin <i>et al.</i> , ¹⁹ Belcon <i>et al.</i> ²⁰ and Hussein <i>et al.</i> ²¹	Required	Not mentioned
TNF-alpha blockers	1.6–25.1	Solovic <i>et al.</i> ²²	Required	Not mentioned
Silicosis	2.8	Cowie <i>et al.</i> ²³	Required	Not mentioned
Moderate-risk factors				
Fibronodular disease on chest x-ray	6–19	Grzybowski <i>et al.</i> ²⁴	Not mentioned	Not mentioned
Immigrants from high-TB-prevalence countries	2.9–5.3	Baussano <i>et al.</i> ²⁵	Options to be considered	Not mentioned
Health-care workers	2.55	Chu <i>et al.</i> ²⁶	Options to be considered	Not mentioned
Prisoners, homeless persons, illicit drug users	–	–	Options to be considered	Not mentioned
Low-risk factors				
Diabetes mellitus	1.6–7.83	Harries <i>et al.</i> , ²⁷ Dobler <i>et al.</i> , ²⁸ Jeon <i>et al.</i> , ²⁹ Boucot <i>et al.</i> , ³⁰ Kim <i>et al.</i> ³¹ and Baker <i>et al.</i> ³²	Not recommended	Not mentioned
Smoking	2–3.4	Altet <i>et al.</i> , ³³ Slama <i>et al.</i> ³⁴ and Maurya <i>et al.</i> ³⁵	Not recommended	Not mentioned
Use of corticosteroids	2.8–7.7	Jick <i>et al.</i> ³⁶	Not recommended	Not mentioned
Underweight	2–3	Palmer <i>et al.</i> ³⁷ and Comstock <i>et al.</i> ³⁸	Not recommended	Not mentioned

^a Relative risk of TB compared to the general population.

^b In high- and upper-middle-income countries with an estimated TB incidence less than 100/100,000 population.

^c For resource-limited countries and other middle-income countries that do not belong to country A.