



L'intérêt des test IGRA par rapport au test intradermique pour le dépistage de l'infection tuberculeuse latente.

Ariane Luneau-Simonet

IDE CLAT 38

membre du bureau du réseau national des CLATs

Aucun lien d'intérêt

# La tuberculose et l'infection tuberculeuse latente



Tuberculose maladie

Infection  
tuberculeuse  
latente ITL

# La tuberculose maladie

- Elle est due au bacille de Koch, c'est une mycobactérie transmise par voie aérienne (contaminateur obligatoire)
- 4741 cas en France en 2015
- Incidence : 7,1 = faible incidence
- Incidence 5,1 pour les formes pulmonaires, dont 75 % contagieuses
- Diagnostic sur faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et/ou bactériologiques
- Décision de traitement
- Les tests immunologiques disponibles sur le marché NE DETECTENT PAS spécifiquement la tuberculose maladie

# L'ITL: Infection Tuberculeuse Latente

Pas de chiffre disponible

- Après exposition au bacille
  - Soit l'organisme l'élimine par défenses non spécifiques
  - Soit l'organisme développe une réponse immunitaire spécifique
- Si cette réponse est insuffisante = progression vers la maladie, sinon le bacille reste à l'état latent avec possibilité de progression vers la maladie plus tard
- D'anciennes études estimaient que moins de 10% de sujets contacts non immunodéprimés évoluaient vers la maladie (la moitié d'entre eux dans les 2 ans suivant la contamination) cette proportion est actuellement jugée moindre
- Aucun signe de maladie, aucun risque de transmission
- Traitement prophylactique dans certains cas

# Le diagnostic des ITL

Aucun test ne fait référence: pas de Gold Standard

- Un test immunologique négatif ne peut exclure ni une ITL ni une tuberculose maladie
- Ces tests sont dépendants du statut immunitaire du sujet
- Ils nous indiquent l'existence d'une ITL sous certaines conditions
- Ils ne nous disent pas si l'infection est récente, condition pour une indication de traitement\*
- Ils ne nous disent pas si l'infection évoluera vers la maladie, condition « idéale » pour une indication de traitement
- Ils ne nous disent pas si le bacille est éliminé après traitement de l'ITL car la réponse immunologique est durable

# Tests pour le diagnostic de l'ITL



TEST INTRADERMIQUE



TEST IGRA

# Tests pour le diagnostic de l'ITL

## 1- l'IDR: Intradermoréaction

### TEST IN VIVO:

l'intradermoréaction à la tuberculine: réaction retardée à la tuberculine qui fait appel aux cellules T mémoires, spécifiques des mycobactéries, produisant une inflammation et une induration locale. C'est le TUBERTEST® (Sanofi Pasteur Europe)

Indications de l'IDR\*:

- 1° Pour vérifier l'absence de tuberculose infection ou de tuberculose maladie avant la vaccination BCG en cas de risque de contagé: voyage en pays de haute incidence par exemple\*
- 2° Dans l'enquête autour d'un cas de tuberculose
- 3° Comme aide au diagnostic de la tuberculose (*à la marge*)
- 4° Comme test de référence dans le cadre de la surveillance des membres des professions énumérées aux articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du code de la santé publique. (*En complément de la radio pulmonaire*)

\* Arrêté du 13 Juillet 2004

\* Recommandations HCSP mars 2017

# Tests pour le diagnostic de l'ITL

## 2- les tests IGRA: Interferon-gamma-release Assay

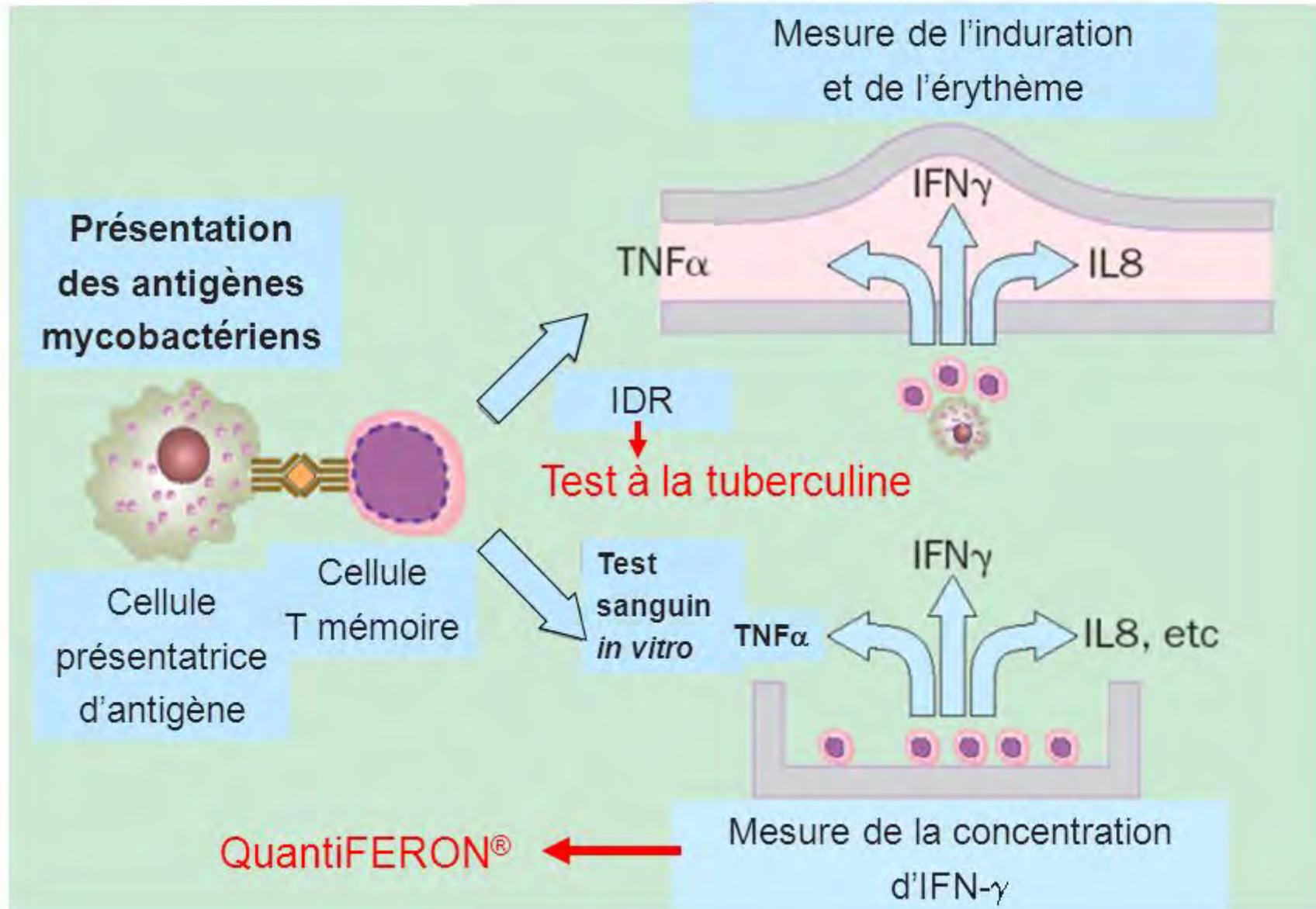
### TESTS IN VITRO:

- Réalisés sur prélèvement sanguin permettant d'identifier la présence d'une réponse adaptée dirigée contre des antigènes peptidiques spécifiques de *M. tuberculosis*. Ils mesurent la libération d'interféron gamma par les lymphocytes T après stimulation par ces antigènes

Deux techniques:

- ELISA réalisée sur sang total, où la quantité d'IFN  $\gamma$  est mesurée après incubation dans les surnageants. C'est le Quantiferon<sup>®</sup>-TB Gold in-tube (Qiagen, Allemagne) – actuellement QF Gold-TB Plus
- ELISPOT réalisé sur les cellules mononucléées du sang périphérique, comprenant majoritairement des lymphocytes, séparées et comptées afin de standardiser le nombre de cellules mises en présence des stimuli. C'est le T-SPOT.TB<sup>®</sup> (Oxford immunotec, Royaume-Uni)

# Principe de la réaction immunitaire



## Test in vivo ou test in vitro? Du point de vue logistique

### Matériel:

Pour le Tubertest®: un réfrigérateur pour le conserver, l'achat, la gestion du stock et péremption, un stylo d'Adrénaline

Pour les tests IGRA:

- T-Spot®: un réfrigérateur pour refroidir le sachet solide du contenant en cas de forte chaleur
- Quantiféron®: achat des tubes spécifiques, gestion du stock et péremption,
- Logistique: bon de prescription, conditionnement, délai de transport, réception des résultats, mobilier spécifique pour le prélèvement. Difficulté de réalisation hors CLAT lors d'une enquête autour d'un cas (en entreprise en établissement scolaire)

### Coût:

- Le prix du Tubertest® est inférieur à 10€, remboursé à 65% et permet de tester 8 à 10 patients (le flacon contient 2 ml permettant la purge).
- S'ils ne rentrent pas dans le cadre d'un marché négocié, ni dans le cadre du remboursement par la CPAM (enquête autour d'un cas, en santé au travail) les tests IGRA coutent 40 à 120 fois le prix de l'IDR par patient.



Quelques réflexions:

- Spécificité: Le résultat positif de l'IDR peut montrer la présence d'une ITL mais aussi être le reflet de l'empreinte du BCG dans l'organisme ou celle d'une mycobactérie non tuberculeuse. (faux positifs). Les tests IGRA ont une bonne spécificité par rapport à l'IDR pour le BCG mais pas vis à vis de certaines mycobactéries atypiques
- Effet booster possible lors de la répétition d'IDR (révélation d'une immunité préalable ?)
- Réponses indéterminées: le résultat de l'IDR suppose la formation du professionnel (qualité de la lecture et de l'interprétation), le résultat du tests IGRA peut être intermédiaire ou indéterminé (variations intra-sujet, qualité du prélèvement, expertise technique)
- Deux visites sont nécessaires pour l'IDR, cependant le test IGRA, lorsqu'il est positif demande également de revoir le patient.



Pour l'IDR: formation spécifique mais geste simple une fois acquis (inutile de trouver une veine), facile chez l'enfant

Pour les tests IGRA:

- Formation au prélèvement sanguin en IFSI.
- Geste technique plus invasif.
- Difficultés rencontrées si capital veineux insuffisant
- Difficultés chez les enfants (mobilier inadapté, volume de sang, coopération des parents aléatoire, patch anesthésiant à placer au bon endroit...)
- Choix des tubes / âge (T-Spot). Remplissage suffisant, agiter les tubes, conditionnement ad hoc, surveillance de l'enlèvement

## Test in vivo ou test in vitro? patient



## Le point de vu du

### Le confort:

- le geste de l'IDR n'est pas douloureux mais la réaction peut être désagréable (démangeaisons).
- Le prélèvement pour le test IGRA est plus invasif: plus d'appréhension, malaise vagal, tentatives répétées en cas de capital veineux insuffisant

### Le financement:

- Pour le test IGRA, en dehors de tout prise en charge, le coût peut être un frein

### Les idées reçues:

- L'IDR très positive est parfois encore perçue comme une bonne protection contre la tuberculose, même chez certains professionnels de santé. Le test IGRA représente un résultat tangible de laboratoire qui, lorsqu'il est positif, peut inciter le patient à accepter le traitement prophylactique.

# L'avis de la commission de la transparence pour le TUBERTEST®

## CONCLUSIONS DE LA COMMISSION du 07/10/15

- 05.1 Service Médical Rendu: La tuberculose est une maladie grave, contagieuse et de traitement difficile. Cette spécialité est un test diagnostique de première intention. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- Il existe des alternatives au diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (tests IGRA). Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TUBERTEST reste important dans l'indication de l'AMM.
- 05.2 Recommandations de la Commission: La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM. Taux de remboursement proposé :

65%

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13193\\_TUBERTEST\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT13193.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13193_TUBERTEST_PIS_RI_Avis2_CT13193.pdf)

# Les avis de la HAS sur les tests IGRA

La HAS, dans son avis de 2006\*, considère suffisant le service attendu par les IGRA, sans amélioration du service attendu

## CONCLUSIONS de l'avis de 2015\*

- Constatant qu'il y a cohérence entre les conclusions de l'analyse des recommandations et le contenu de la demande d'inscription des tests concernés par la CNAMTS, la HAS considère que les tests IGRA constituent une modalité diagnostique dans les indications suivantes proposées par la CNAMTS :
- **chez les « enfants migrants de moins de 15 ans »**, sous réserve de l'ajout des deux mentions suivantes : ajouter la provenance des sujets migrants : « enfant migrants de moins de 15 ans en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse », ≈ préciser que cette utilisation doit faire l'objet d'une discussion clinicobiologique préalable chez les enfants de moins de cinq ans, compte tenu des données limitées à ce jour disponibles concernant l'utilisation des tests IGRA chez ces enfants
- **chez les patients infectés par le VIH** pour le dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL) inclus dans le bilan initial de leur infection, avec possibilité de renouveler un test IGRA afin de contrôler un résultat indéterminé ou négatif obtenu par un premier test IGRA
- **pour l'aide au diagnostic de tuberculose maladie** en cas de forme extrapulmonaire de tuberculose (TB) et de diagnostic difficile chez l'enfant. La HAS est également en accord avec le demandeur concernant la nécessité de présenter conjointement les résultats quantitatifs et l'interprétation des tests IGRA dans les compte-rendu.

# Remboursement des tests IGRA

## Extrait du journal officiel du 22.06.2017

Le montant de la prise en charge est de 40,50 € par la caisse d'assurance maladie (+ 20,25€ pour T-Spot)

La prise en charge de ces tests est limitée aux situations suivantes :

- Enfants migrants de moins de 15 ans provenant d'une zone de forte endémie tuberculeuse
- Patients infectés par le VIH (dépistage systématique inclus dans le bilan initial d'un patient VIH)
- Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF
- Dans un contexte de prise en charge pluridisciplinaire, aide au diagnostic de la tuberculose paucibacillaire en cas de diagnostic difficile chez l'enfant ou de tuberculose extrapulmonaire. La discussion clinicobiologique est indispensable chez les enfants de moins de 5 ans

<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/jo/2017/6/22/0145>

## En conclusion

- L'influence de la vaccination BCG aura moins d'impact à l'avenir sur le Tubertest, la plupart des enfants nés en France n'étant plus vaccinés depuis 10 ans
- L'infection tuberculeuse latente progresse rarement vers la tuberculose dans les pays à faible endémie mais il existe des facteurs de risque d'évolution vers la maladie (immunodépression, enfants en bas-âge, certaines pathologies, tabagisme etc....)
- Le dépistage de l'infection tuberculeuse latente est suivi d'une décision de la traiter ou d'obtenir une surveillance accrue (radiologique)
- La question de « quel test choisir » ne doit pas faire oublier celle de « qui dépister et pourquoi »?\*
- Les outils du diagnostic de l'ITL en vue du traitement restent imparfaits, tant pour l>IDR que pour les IGRA. Leur valeur pronostique de la progression vers la tuberculose est faible. Des progrès restent à faire pour l'améliorer

\* Voir recommandations

# Recommandations

- Haute autorité de santé. Test de détection de la production d'interféron gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Décembre 2006. 50p. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_detection\\_de\\_linterferon-gamma.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_detection_de_linterferon-gamma.pdf). 2006
- Haut Conseil de la santé publique. Groupe de travail de la Commission spécialisée des maladies transmissibles. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma. *Collection Avis et Rapports*. 2011:1-49
- Haut conseil de la santé publique. Enquête autour d'un cas de tuberculose - recommandations pratiques. 2013:1-93
- Haute autorité de santé. Tests *in vitro* de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma. Argumentaire. 2015:1-80  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire\\_igra\\_vd\\_2015-06-29\\_11-57-54\\_758.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire_igra_vd_2015-06-29_11-57-54_758.pdf)