

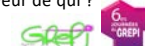


## Questions – réponses sur « l’infection tuberculeuse latente »

P. Fraisse  
philippe.fraisse@chru-strasbourg.fr  
GREPI et CLAT 67  
Le 23 novembre 2018

### Les 8 questions

- 1) Qu’est-ce qu’une ITL ?
- 2) Quels sont les moyens de diagnostiquer une ITL ?
- 3) Quels sont les critères d’ITL ?
- 4) Quelle est la valeur pronostique d’un immunodiagnostic positif ?
- 5) Quelle est la place de l’ITL dans les stratégies de prévention de la tuberculose ?
- 6) Peut-on réduire l’incidence de la tuberculose en cas d’ITL ? A quel prix ?
- 7) Quelle observance peut-on attendre dans le traitement de l’ITL ?
- 8) Finalement quelle utilité en santé publique et en faveur de qui ?



### Éléments bibliographiques


**SÉRIE - TUBERCULOSES ET MYCOBACTÉRIOSES -**  
coordonnée par F.-X. Blanc, J.-P. Janssens et M. Underner

**Diagnostic des infections tuberculeuses latentes**  
(sujets sains, sujets immunodéprimés ou amenés à l’être)

Diagnosis of latent tuberculosis infections (healthy, currently or potentially immunocompromised subjects)

P. Fraisse<sup>1</sup>


Revue des Maladies Respiratoires (2012) 29, 277-318



**Recommandations pratiques pour l’utilisation et l’interprétation des tests de détection de l’interféron gamma dans le diagnostic de l’infection tuberculeuse latente et de la tuberculose maladie\***


P. Fraisse, Groupe tuberculose de la SPLF

Revue des Maladies Respiratoires (2012) 29, 579-600




### Qu’est-ce qu’une ITL ?

- Concept physiopathologique
- Concept de santé publique



### Quels sont les moyens de diagnostiquer une ITL ?

- Ce n’est pas une tuberculose et c’est
- Un immunodiagnostic positif



### Les tests immunologiques

**Sensibilisation préalable (infection tuberculeuse)**

Cellule dendritique + Antigènes → Lymphocyte T

**Tests in vitro**

**In vitro**: Antigènes (ESAT-6, CFP-10\*, TB7,7) → Dosage de l’interféron γ (Quantiferon TB Plus®)


Détection des lymphocytes producteurs d’interféron γ (T-Spot TB®)

**In vivo**: Antigènes (>200) → Induration

Intradermoréaction à la tuberculine

IFN γ, IP10, IL1,2,6,8,12, TNF α, ICAM1

Mycobacterium tuberculosis  
\* Absents du BCG, mais présents chez M. kansasii, M. szulgai et M. marinum, M. flavescens et M. goodii



### ESAT-6 ?

**Recall of long-lived immunity to Mycobacterium tuberculosis infection in mice.**  
 P Andersen, A B Andersen, A L Sørensen and S Nagai  
 J Immunol April 1, 1995, 154 (7) 3359-3372;


**Purification and Characterization of a Low-Molecular-Mass T-Cell Antigen Secreted by Mycobacterium tuberculosis**  
 ANNE L. SØRENSEN,<sup>1</sup> SADAMU NAGAI,<sup>2</sup> GUNNAR HØGEN,<sup>1</sup>  
 PETER ANDERSEN,<sup>1</sup> and ABE B. ANDERSEN<sup>1</sup>

**Diagnosis of Tuberculosis Based on the Two Specific Antigens ESAT-6 and CFP10**  
 LAUREN A. W. and PETER B. FRANKLE BROWN, TALE MOHR-ANDERSEN, JOHN POLLOCK,<sup>1</sup>  
 and PETER ANDERSEN<sup>2</sup>

**TABLE 2. Biological activity of purified native and recombinant proteins ESAT 6<sup>a</sup>**

Antigen	IC <sub>50</sub> (nM)
ESAT-6 (µg/ml)	9.9 × 10 <sup>-10</sup>
Native ESAT-6	1.87 ± 0.28
R1 (µg/ml)	4.95 ± 0.35
R2 (µg/ml)	4.95 ± 0.35
Recombinant ESAT-6	1.87 ± 0.27
R3 (µg/ml)	1.39 ± 0.22
R4 (µg/ml)	6.75 ± 0.67

© 1995 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.



**A Mycobacterium tuberculosis operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10)**  
 François-Xavier Berthet,<sup>1</sup> Peter Birk Rasmussen,<sup>2</sup> Ida Rosenkrands,<sup>2</sup> Peter Andersen<sup>1</sup> and Brigitte Gicquel<sup>1</sup>

**The early secreted antigenic target 6 kDa protein (ESAT-6) is a potent T-cell protein antigen synthesized by Mycobacterium tuberculosis. Its corresponding gene (esat-6) is located in RD1, a 10 kb DNA region deleted in the attenuated tuberculosis vaccine strain Mycobacterium bovis BCG. The promoter region of M. tuberculosis esat-6 was cloned and characterized. A new gene, designated lip and characterized with esat-6, was identified. Moreover, computer searches in the M. tuberculosis genome identified 13 genes related to the lip gene operon, defining a novel gene family. The transcription initiation sites of the lip gene operon were mapped using M. tuberculosis RNA. The corresponding promoter signals were not recognized in Mycobacterium smegmatis, in which transcription of lip gene is initiated at different locations. The M. tuberculosis lip gene product was identified as CFP-10, a low-molecular-mass protein found in the short-term culture filtrate. These results show that the genes encoding CFP-10 and ESAT-6 are transcribed together in**

**logy (1998), 5-3203**

© 1998 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.



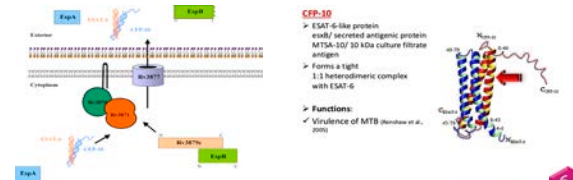

### ESAT6-CFP10 ?

Système de sécrétion de type VII (T7SS) — ESX1 à ESX5 — ESX1 nécessaire à virulence — ESAT6 (early secretory antigenic target) et CFP10 (culture filtrate protein) dépendantes d'ESX1

**ESAT-6** (early secretory antigenic target) et **CFP-10** (culture filtrate protein) dépendantes d'ESX1

**CFP-10**  
 > ESAT-6-like protein  
 esd/ secreted antigenic protein  
 MTSA-107 10 kDa culture filtrate antigen  
 > Forms a tight 1:1 heterodimeric complex with ESAT-6  
 > Functions:  
 ✓ Virulence of MTB (Hindvega et al., 2005)

Sreeji G, Ahmed A, Parveen N, Jha V, Valluri VL, Ghosh S, et al. The ESAT-6 protein of Mycobacterium tuberculosis interacts with  $\beta$ -2-microglobulin ( $\beta$ 2m) affecting antigen presentation function of macrophage. *PLoS pathogens*. 2014;10:e1004446

### Quantiferon-TB Gold Plus – mode d'emploi



**Notice QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) ELISA**

- Deux tubes antigène (tube 1 stimulant CD4+\* ; tube 2 stimulant CD8+\*\*) – 1 tube mitogène – 1 tube nul
- Ou sur tube EDTA
- Conserver les tubes de prélèvement entre 4° et 25° et le réactif de kit entre 2° et 8° (abri de la lumière)
- Prélèvement du sang (purger la tubulure, 3 tubes, 1 ml/tube, bien agiter)
- Conservation max 16 heures à température ambiante
- Incubation à 37° durant 16-24 heures (agitation douce des tubes avant incubation)
- Centrifugation ⇒ plasma (peut être stocké jusqu'à 8 semaines entre 2° et 8°)
- Dosage ELISA (plaques automatisées) de l'IFN (IU/ml)
- Délai de résultat = conservation + 16-24h + 3 heures
- Pas d'antigène TB7.7
- \*\* Infection récente ou TB maladie

Test de QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) ELISA

2 x 96

INVD CE





### Quantiferon G-Plus : interprétations

**Table 4. Interpretation of QFT-Plus test results**

Nil (IU/ml)	TB1 minus Nil (IU/ml)	TB2 minus Nil (IU/ml)	Mitogen minus Nil (IU/ml)*	QFT-Plus Result	Report/interpretation
≤8.0	≥0.35 and ≥25% of Nil	Any	Any	Positive†	M. tuberculosis infection likely
	Any	≥0.35 and ≥25% of Nil	Any	Negative	M. tuberculosis infection NOT likely
	<0.35 or ≥0.35 and <25% of Nil	<0.35 or ≥0.35 and <25% of Nil	≥0.50	Indeterminate†	Likelihood of M. tuberculosis infection cannot be determined
>8.0†	Any	Any	Any	Indeterminate†	Likelihood of M. tuberculosis infection cannot be determined

© 2005 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.



### Mode d'emploi du T-spot TB

**T-SPOT® TB 96**

Atteint de diagnostic de l'infection tuberculeuse


Format Plaque à 96 puits (Tb 96)

NOTICE

Pour usage diagnostique in vitro

- Prélèvement du sang (purger la tubulure, 1 tube citraté ou hépariné de 8 ml adulte ou 4 ml enfant ou 2 ml bébé)
- Conservation « le jour du prélèvement » à température ambiante
- Centrifugations ⇒ cellules ⇒ resuspension
- Comptage des cellules viables et mise en place des cellules dans 4 puits (plaques de microtitration)
- Incubation durant 16 à 20 heures à 37°
- Application des réactifs et lavage
- Compter le nombre de spots positifs dans chaque puits

© 2005 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.



### T-Spot TB : interprétations

**Positifs**

- Premier cas
  - puits nul contient 0 à 5 spots
  - et puits A ou B – puits nul  $\geq 6$  spots
- Deuxième cas
  - puits nul  $\geq 6$  spots
  - et puits A ou puits B  $> 2 \times$  puits nul

**Négatifs**

- pas de critère de positivité

**Indéterminés**

- $> 10$  spots dans le puits nul
- à refaire si contrôle positif et puits Antigènes A et B négatifs

### Les IDR avec ESAT-6 et CFP-10

**The leading company in the Russian biotechnological market.**

In 2014, Diaskintest earned an international award Prix Galien in biopharmaceutics.

Comparison with IGRA (QFT-Gold) (1)

77 BCG-vaccinated children (3-14 yrs) tested by TST in Russia

Similar reaction patterns compared with QFT-Gold

**New tuberculosis skin test**

S&I is developing a new and improved skin test to diagnose TB (tuberculosis infection), and has achieved excellent results to date.

**C-Tb: a latent tuberculosis skin test for the 21st century?**

Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection, compared with an interferon  $\gamma$  release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial

Di-Stephan Schmidt, MD, PhD, Henrik Aggerholm, DMSc, Sultan Hassan Galimov, MD, Suren Tsofi, MD, PhD, José Vilas, MD, Bettina Banggaard, RN, José A Martínez, Ingrid Krasova, MSc, André Pinna, MD, Luis A. Arribas, MD, María Leticia de Souza Galvão, MD, Francisco Sánchez, MD, José Ángel Rodríguez-Pardo, MD, Antoni Roguera Julián, MD, Renat Marfiseva, MD, Maria Victoria Tuleba, MD, Virginia Leon Fernandez, MD, Juan P. Arribas, MD, Antonio Piñana, MD, Nazareh Golian, José M. Hiri, MD, Llanos Rodón, RN, Angeli Orcau, MD, Peter Anderson, DMSc, DMS, Juan A. Cayà, MD, the TSCC Working Group

Published: 31 January 2017

Lancet Respir Med. 2017 Apr;5(4):259-268. doi:10.1016/S2213-2600(16)30436-2.

### Les variations longitudinales du QF 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 des taux d'interféron chez les 25 discordants

Interferon- $\gamma$  level (IU/ml)

Numbers of serial testing

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

### Variabilité longitudinale des TDIG : la zone grise

Figure 2. Schematic of the concept of "conversion and reversion" and "within-subject variability". The conversion and reversion axes depicted are based on the manufacturer's definitions with a hypothetical within-subject variability or borderline/gray zone indicated. The shaded area for the T-SPOT.TB diagram is the FDA defined gray zone. doi:10.1371/journal.pone.0080851.g002

Van Zyl-Smit RN et al. Within-Subject Variability of Interferon- $\gamma$  Assay Results for Tuberculosis and Boosting Effect of Tuberculin Skin Testing: A Systematic Review. *PLoS ONE* 4(12): e8517. doi:10.1371/journal.pone.0080851

Mancuso JD, Bernardo J, Mazurek GH. The elusive "gold" standard for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:122-124

### Reproductibilité longitudinale intra-sujet des TDIG

- Positivations : 2,8% - 8,3%
- Négativations : 37,3% - 64,8%

Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reyes R, Schluger N, Weinfurter P, et al. Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the united states. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:77-87

Slater ML, Welland G, Pai M, Parsonnet J, Banaei N. Challenges with QuantiFERON-TB Gold assay for large-scale, routine screening of U.S. health care workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188:1005-10.

Schablon A, Nienhaus A, Ringhausen FC, Preisser AM, Peters C, Staff PD. Correction: Occupational Screening for Tuberculosis and the Use of a Borderline Zone for Interpretation of the IGRA in German Healthcare Workers. *PLoS One*. 2015; 10(11):e0142541. doi: 10.1371/journal.pone.0142541

Moses MW, Zwerling A, Cattamanchi A, Denkinger CM, Banaei N, Kik SV, Metcalfe J, Pai M, Dowdy D. Serial testing for latent tuberculosis using QuantiFERON-TB Gold In-Tube: A Markov model. *Sci Rep*. 2016; 6:30781. doi: 10.1038/srep30781


### Reproductibilité longitudinale intra sujet des IDR

- Positivations 0,3-15% (non BCG)
- Négativations 2,1-53% (sur le très long terme  $\geq 1$  an)
- Après BCG 5-15 mm


Fraisse P. [Diagnosis of latent tuberculous infections (healthy, currently or potentially immunocompromised subjects)]. *Rev Mal Respir*. 2012;29:277-318

### Quels sont les critères d'ITL ?

- TDIG + = ITL (Zone grise ?)
- IDR >15 mm ou phlyctène = ITL
- IDR >= 10 mm et pas de BCG ou BCG > 10 ans = ITL
- IDR >= 5 mm et immunodépression ≈ ITL (traitement à discuter)
- Variations TDIG (surtout entre 0,2 et 0,7) : ?
- Variations IDR > 10 mm : significative




### Les valeurs pronostiques des immunodiagnostic



### Les valeurs pronostiques des immunodiagnostic

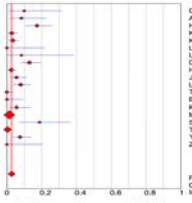
- La valeur pronostique d'un immunodiagnostic varie selon la population
- Pas d'influence certaine de la valeur quantitative pour les TDIG

Population	IDR+	IDR-	TDIG+	TDIG-
Sujets contact	0-0,19 (moyenne 0,024)	0-0,05	0,01-0,13 (moyenne 0,068)	0-0,03
Migrants	0,025-0,062	0-0,025	0,003 - 0,05	0,018-0,033
VIH	0,045-0,14	0-0,0032	0,042-0,2	0-0,006
Sous anti-TNF	0,1	0-0,0857	0-0,33	0-0,014




### Taux de progression vers la tuberculose

(TDIG « commerciaux », toutes études : 2,7%)



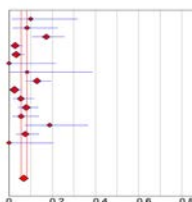
Study	PPV (95% CI)	n/N
Clark 2007 <sup>28</sup>	0.10 (0.01 - 0.32)	2/20
Alchelburg 2009 <sup>24</sup>	0.09 (0.02 - 0.22)	3/36
Haidler 2009 <sup>24</sup>	0.17 (0.11 - 0.26)	19/110
Kik 2009 <sup>24</sup>	0.03 (0.01 - 0.06)	5/178
Kik 2009 <sup>24</sup>	0.03 (0.01 - 0.07)	6/181
Lee 2009 <sup>13</sup>	0.00 (0.00 - 0.22)	0/15
Lee 2009 <sup>13</sup>	0.08 (0.00 - 0.38)	1/12
Diel 2011 <sup>22</sup>	0.13 (0.08 - 0.19)	19/147
Harstad 2010 <sup>22</sup>	0.03 (0.01 - 0.05)	6/238
Jonnalagadda 2010 <sup>17</sup>	0.05 (0.02 - 0.11)	6/110
Leung 2010 <sup>22</sup>	0.08 (0.04 - 0.13)	12/151
Kim 2011 <sup>22</sup>	0.06 (0.02 - 0.14)	4/71
Brustafve 2011 <sup>22</sup>	0.00 (0.00 - 0.09)	0/37
Kim 2011 <sup>22</sup>	0.06 (0.02 - 0.14)	4/71
Mahmoud 2011 <sup>22</sup>	0.01 (0.01 - 0.02)	39/2689
Song 2011 <sup>22</sup>	0.00 (0.00 - 0.03)	6/22
Tanaka-Ueda 2011 <sup>22</sup>	0.00 (0.00 - 0.01)	4/65
Yoshiyama 2011 <sup>22</sup>	0.08 (0.04 - 0.14)	9/119
Zhang 2011 <sup>22</sup>	0.00 (0.00 - 0.21)	0/16

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




### Taux de progression vers la tuberculose

(TDIG « commerciaux », sujets à risque : 6,8%)

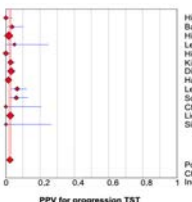


Study	PPV (95% CI)	n/N
Clark 2007 <sup>28</sup>	0.10 (0.01 - 0.32)	2/20
Alchelburg 2009 <sup>24</sup>	0.09 (0.02 - 0.22)	3/36
Haidler 2009 <sup>24</sup>	0.17 (0.11 - 0.26)	19/110
Kik 2009 <sup>24</sup>	0.03 (0.01 - 0.06)	5/178
Kik 2009 <sup>24</sup>	0.03 (0.01 - 0.07)	6/181
Lee 2009 <sup>13</sup>	0.00 (0.00 - 0.22)	0/15
Lee 2009 <sup>13</sup>	0.08 (0.00 - 0.38)	1/12
Diel 2011 <sup>22</sup>	0.13 (0.08 - 0.19)	19/147
Harstad 2010 <sup>22</sup>	0.03 (0.01 - 0.05)	6/238
Jonnalagadda 2010 <sup>17</sup>	0.05 (0.02 - 0.11)	6/110
Leung 2010 <sup>22</sup>	0.08 (0.04 - 0.13)	12/151
Kim 2011 <sup>22</sup>	0.06 (0.02 - 0.14)	4/71
Song 2011 <sup>22</sup>	0.00 (0.00 - 0.03)	6/22
Yoshiyama 2011 <sup>22</sup>	0.08 (0.04 - 0.14)	9/119
Zhang 2011 <sup>22</sup>	0.00 (0.00 - 0.21)	0/16

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




### Taux de progression vers la tuberculose (IDR, sujets à risque : 2,4%)



Study	PPV (95% CI)	n/N
Higuchi 2007 <sup>20</sup>	0.00 (0.00 - 0.04)	0/95
Baker 2008 <sup>20</sup>	0.04 (0.01 - 0.10)	3/63
Hill 2008 <sup>20</sup>	0.02 (0.01 - 0.03)	14/843
Lee 2009 <sup>13</sup>	0.05 (0.00 - 0.25)	1/20
Higuchi 2009 <sup>21</sup>	0.00 (0.00 - 0.03)	0/200
Kik 2009 <sup>24</sup>	0.03 (0.01 - 0.05)	8/288
Diel 2011 <sup>22</sup>	0.03 (0.02 - 0.05)	17/565
Harstad 2010 <sup>22</sup>	0.01 (0.01 - 0.03)	6/415
Leung 2010 <sup>22</sup>	0.07 (0.03 - 0.12)	9/138
Song 2011 <sup>22</sup>	0.06 (0.02 - 0.13)	6/99
Chang 2011 <sup>22</sup>	0.00 (0.00 - 0.21)	0/16
Leinhardt 2010 <sup>22</sup>	0.03 (0.01 - 0.04)	16/829
Silvermann 2007 <sup>23</sup>	0.00 (0.00 - 0.26)	0/12

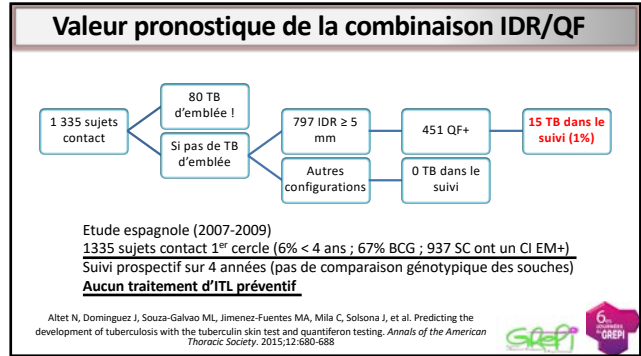
Diel R et al. Predictive Value of Interferon-gamma Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State. CHEST 2012; 142(1):63-75c



### 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	<b>1,2-13%**</b> (37% enfants)	0-0,52 (82/36 320 +0,2%)	59 637 (42 26 495) 12 études	<b>1,1-13%**</b> (28,6% enfants)	0-3,05 6,25 dans 1 étude (45/7 910 + 0,6%)	6 493 (24-2 1021) 13 études
VH+	<b>4,5-14,3</b>	0-3,18	8 653 (135 4 168) 5 études	<b>4,2-20</b>	0-6,02	1 600 (120 822) 5 études
Sous anti-TNF	<b>0 (traités)</b> <b>1/10 non traités</b>	0-8,57%	1 786 (43 702) 8 études	<b>0-33</b>	0-1,4	1 635 (49 642) 8 études
Migrants	<b>2,5-6,2</b>	0-0,25 (1,3% si IDR < 15 mm)	1 162 (339 823) 2 études	<b>0,39-5,2</b>	0,018-3,3	2 630 3 études dont 1 virtuelle
Soignants	<b>3,9</b>	0,036	1 128 893 (726 1 124 883) 3 études	<b>0-1,46</b> (0 si QF seul+)	0-0,34/100PA	2 740 (182 2884) 3 études
Tous sujets	<b>1,2-13</b>	0-8,57	2 260 071 (90 études)	<b>1,1-13</b>		36 696 (12 études)

\* selon le diamètre d'induration; \*\* jusqu'à 67% chez les enfants  
 IDR+ et TDIG+ : 26 à 40% (2 études)  
 Fraisse P. Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, immunodéprimés ou amenés à l'étré). *Rev Mal Respir* 2012;29:297-318



### Etude TBNET

- 4 513 sujets en contact étroit
- Suivi 12 326 PA
- 24 tuberculoses
  - 15 dans les deux ans
  - aucune sous traitement préventif
  - 5/24 sur TDIG négatifs
- **Valeur pronostique positive 1,9% pour QF G-IT et 0,7% pour T-SPOT TB**

Zellweger JP et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN-γ Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1176-1184

### Valeur pronostique chez les sujets sans traitement d'ITL

- Etude PREDICT (3 villes anglaises, prospective, années 2010-5)
- 6 380 sujets ; 75% vaccinés par le BCG
- Sujets contact et migrants
- QF IT + 0,033 / QF IT - 0,006
- T-SPOT + 0,042 / T-Spot - 0,005
- IDR 5 mm + 0,022 / IDR 5 mm - 0,004
- IDR 10 mm + 0,027 / IDR 10 mm - 0,004
- IDR 15 mm + 0,035 / IDR 15 mm - 0,005

Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al. Prognostic value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (IK predict TB): A prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1077-1087

### Valeur pronostique du QF Gold-IT chez les migrants

Etude rétrospective, San Francisco 2007-2010  
 Pays d'origine : Chine, Philippines, Vietnam

Risk of progression to active tuberculosis disease was higher in IGRA-positive participants compared with IGRA-negative participants. However, these findings did not reach statistical significance, and a positive IGRA at enrollment had a poor predictive value for progressing to active tuberculosis disease. Additional research is needed to identify biomarkers

Blount RJ, Tran MC, Everett CK, Cattamanchi A, Metcalfe JZ, Connor D, et al. Tuberculosis progression rates in U.S. Immigrants following screening with interferon-gamma release assays. *BMC Public Health*. 2016;16:875

### Valeur pronostique du QF Gold-IT chez les migrants

**En stratifiant par incidence dans le pays d'origine**  
 Simulation sur 1468 primo-arrivants au Pays Bas  
 Si QF Gold IT + ... selon incidence d'origine

Mulder C, van Deutekom H, Huisman EM, Toumanian S, Koster BF, Meijer-Veldman W, et al. Role of Quantiferon-TB Gold In-Tube in screening new immigrants for tuberculosis infection. *Eur Respir J*. 2012

### Valeur pronostique des TDIG et de l'IDR chez les patients immunodéprimés

	VIH (n=768)	Insuffisance rénale (n=270)	Polyarthrite (n=199)	Greffe d'organe solide (n=197)	Greffe de moelle (n=103)	Témoins immunocompétents (n=211)
Test + (%)	8,7-15,9	25,3-30,6	25,0-37,2	9,0-20,0	0-5,8	11,2-15,2
Tuberculose	10	0	0	1	0	0
TB si traitement préventif	0			0		
TB si IDR+	3,25 / 100 PA*	Tous patients sans traitement (y compris VIH) 1,15 / 100 PA				
TB si QF+	1,31 / 100 PA*	Tous patients sans traitement (y compris VIH) 0,71 / 100 PA				
TB si T-SPOT+	1,78 / 100 PA*	Tous patients sans traitement (y compris VIH) 0,88 / 100 PA				

\* Différence significative

Sester M et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. A TBNET Study. *AJRCCM* 2014; 190: 1168-76

### Valeur pronostique chez les patients atteints du VIH

Etude prospective Norvège  
298 patients dont 64 ITL (median CD4 count 471; IQR 342– 638)  
39 traitements d'ITL

**0 tuberculose**

Réversions du QF

- 75% si TB initiale
- 23% si ITL traitée
- 44% si ITL non traitée

Pullar ND, Steinum H, Brun JN, Dyrhol-Riise AM. HIV patients with latent tuberculosis living in a low-endemic country do not develop active disease during a 2 year follow-up; a Norwegian prospective multicenter study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:667

### Valeur pronostique si VIH en France

Etude prospective multicentrique, France, 2009-2011  
Suivi 24 mois  
415 patients ont IDR + QF-G + T-Spot (CD4 337-615)

43 QF+  
34 T-Spot+  
Dont 13 traitements d'ITL  
→ 8 TB (14,5%)

60 IDR > 5 mm  
→ ? TB

Bourgarit A, Baron G, Breton G, Tattavin P, Katlama C, Allavena C, et al. Latent tuberculosis infection screening and 2-year outcome in antiretroviral naive HIV-infected patients in a low-prevalence country. *Annals of the American Thoracic Society.* 2015;12:1138-1145

### Calibre de l'IDR et risque ultérieur de tuberculose

Canada  
Étude rétrospective sur 12 ans (204 592 PA)  
26 542 SC ayant une IDR et non traités  
228 tuberculoses (668/100 000 ; > 1000/100 000 si contact étroit)

**Table 3** Final model. Cox multivariate analysis with robust variance estimation

Risk factor	Hazard ratio (95%CI)*	P value
TST size, mm		
0-4	Reference	
5-9	4.99 (1.70-14.66)	0.003
10-14	34.78 (19.78-61.14)	<0.001
≥15	66.02 (40.61-107.33)	<0.001

Morán-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

### Table 5. Concentration of IFN-γ in the QFT Test and Net Number of Spot-Forming Cells\* in the T-SPOT Test and 2.5-Year Risk for Tuberculosis in Contacts Not Receiving Preventive Chemotherapy

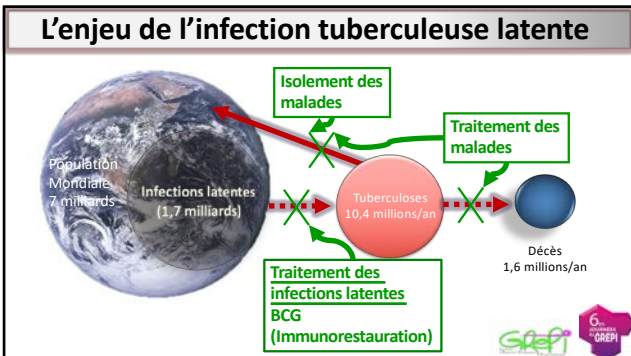
	n	Incident TB Cases	Ratio
QFT: IFN-γ concentration, IU/ml			
<0.35	2,410	3	0.001
>0.35	1,015	17	0.017
>0.7	796	15	0.019
>1.0	740	14	0.019
>1.4	677	13	0.019
>2.0	615	12	0.020
>5.0	441	8	0.018
>10.0	287	7	0.024
T-SPOT: spot-forming cells			
<5	784	2	0.003
>4	305	2	0.007
>7	271	2	0.007
>10	246	1	0.008
>20	204	1	0.005
>50	102	1	0.011
>100	40	0	—
>200	1	0	—

Definition of abbreviations: QFT = QuantiFERON-TB Gold In-Tube; TB = tuberculosis; T-SPOT = T-SPOT.TB.  
\*Highest value of spot-forming cells in response to either ESAT-6 or CFP-10 antigen.

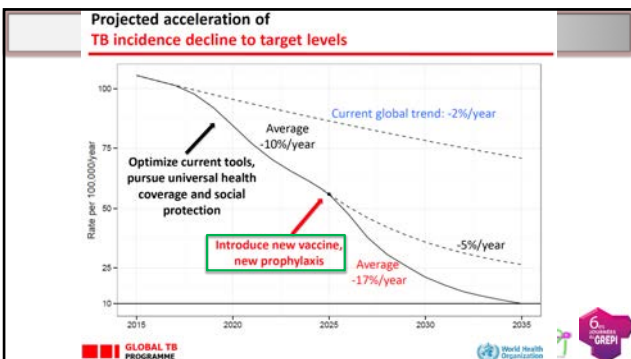
Zellweger JP et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN-γ Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *AJRCCM* 2015; 191: 1176-84

### Quelle est la place de l'ITL dans les stratégies de prévention ?

- L'histoire naturelle de la tuberculose
- Les recommandations (dépistage – tests – traitements)
  - France
  - Europe
  - OMS / UICTMR



- ### Les recommandations
- CSHPF 2003 (la LAT)
  - SPLF 2004 (la LAT)
  - HCSP 2011 (Tests de libération d'interféron gamma)
  - ECDC 2011 (Tests de libération d'interféron gamma)
  - HCSP 2013 (enquêtes autour d'un cas de tuberculose)
  - HAS 2015 (avis sur TDIG et remboursement)
  - NICE 2016 (Tuberculose)
  - ATS/IDSA 2017 (Diagnostic et prévention de la tuberculose)
  - SPLF 2018 (Tests de libération d'interféron gamma)
  - OMS 2018 (Infection tuberculeuse latente, actualisation)
  - HCSP 2019 (Dépistage et traitement des ITL en France)



- ### Peut-on réduire l'incidence de la tuberculose en cas d'ITL ?
- Les traitements de l'ITL
  - Au minimum : la surveillance
  - (Avoir été vacciné par le BCG)

- ### Modalités validées de traitement des infections latentes
- Isoniazide\* 6, 9 ou 12 mois
  - Isoniazide\* + rifampicine 3 ou 4 mois
  - Rifampicine 3 ou 4 mois (si R à isoniazide)
  - Isoniazide + rifapentine 12 doses (pas applicable en France)
  - (Pyrazinamide + éthambutol ou pyrazinamide + quinolone 6-12 mois si MR non validé)
- \* pyridoxine si alcoolisme, malnutrition, grossesse, insuffisance rénale, diabète

### Réduction de l'incidence de TB - Essai INH 6/12 mois

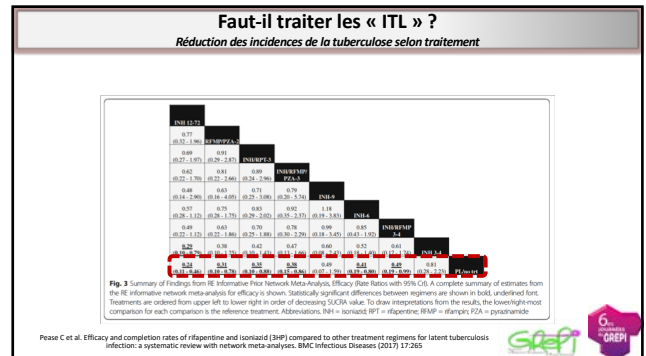
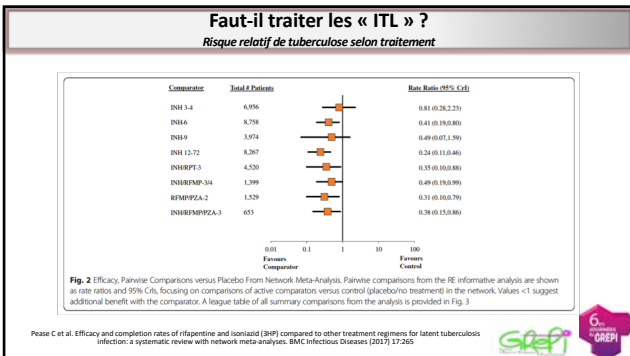
27 830 adultes, INH contre placebo  
Incidence\* de la tuberculose sur 5 ans

Groupe	Placebo	3 mois	6 mois	12 mois
Tous	14,3	11,3(21)	5,0 (65)	3,6 (75)
Observants**	15	9,4(31)	4,7 (69)	1,1 (93)

Pas de différence entre 9 et 12 mois\*\*\*

\*incidence/1000 personnes années  
\*\*plus de 80% des doses

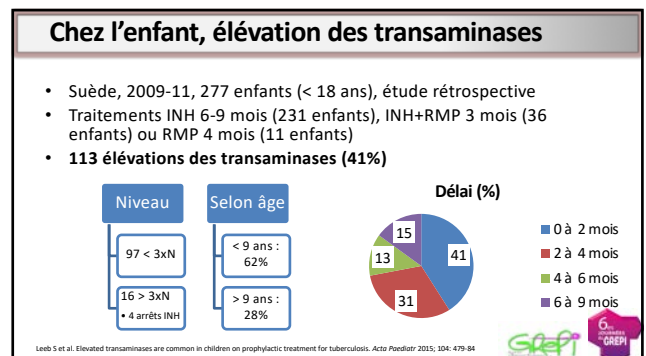
International Union Against Tuberculosis committee on Prophylaxis : Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis : five years of follow-up in the TUAT trial. Bull World Health Organ 1982 ; 60 : 555-64.  
CDC MMWR 2002 ; 51 : 1029-31-34  
\*\*\*Comstock GW : How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults. Tuberc Lung Dis 1999 ; 3 : 647-50.



- ### Les effets indésirables
- Probabilité de toxicité
    - Dépend du schéma thérapeutique
    - Dépend du terrain (âgé, foie, usage alcool, post-partum, interactions)
    - Dépend de sa définition
    - Faisant interrompre le traitement 0,03 – 0,19
    - Enfant (transaminases > 7xN) 0,0108
    - Décès imputable (foie) 0 – 0,0007654
  - Donc nombre à traiter pour provoquer une toxicité
    - 5 à 33 (92 enfants)
    - Pour provoquer une décès min 1 306

- ### Les facteurs de risque de toxicité hépatique « clinique »
- Durée du traitement
  - Âge
  - Consommation quotidienne d'alcool
  - Post-partum
  - Autres médicaments hépto-toxiques
  - Hépatite virale ancienne ou actuelle

- ### Hépatotoxicité de l'INH (élévation des transaminases)
- Méta-analyse des origines de Medline à 2008
  - 7 articles sélectionnés
    - 18610 participants
    - 115 toxicités
    - définitions : TA>3x ou TA>5x
  - Toxicité : 1,8%, davantage si :
    - âge > 35 ans (1,7% # 0,2%)
    - transaminases élevées avant INH
    - alcoolisme
    - mais idem si 9 mois = 6 mois et si sérologie hépatite C+
  - Hospitalisation 1 cas/15229, pas de décès/15644
- Kunst H et al. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. INT J TUBERCULUNG DIS 2010;14(11):1374-1381





### La probabilité de toxicité

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

### Effets secondaires avec INH-rifampentine

- 7552 sujets, USA

Effet indésirable général n=153

- 3,5% si INH-RFP
- 0,4% si INH

- Syndrôme grippal 63%
- Rash 17%
- Choc 0,3%
- Syncope 0,15%

Stirling TR et al. Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifampentine plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT TB study. Clin Infect Dis. 2015 Apr 23; pii: cv323

### Quelle surveillance sous traitement ?

- Chez l'enfant (p83)**
  - une surveillance clinique mensuelle, ainsi qu'une information soignée aux parents sur les signes témoignant d'une éventuelle toxicité du traitement (douleurs abdominales, vomissements, ictère), sont nécessaires.
  - Un dosage systématique des transaminases n'est recommandé que chez les enfants ayant une pathologie hépatique ou dont la famille a une mauvaise compréhension des signes cliniques de toxicité.
  - En cas d'apparition de signes cliniques d'hépatotoxicité, un dosage des transaminases doit être réalisé immédiatement.
- Le dosage des transaminases **est recommandé dans les populations à risque**, à J15, J30 et tous les mois pendant le traitement de l'ITL (p25)
- Chez l'adulte (p84)**, il faut s'assurer de la surveillance clinique et biologique du traitement pendant toute sa durée.
  - Un bilan biologique pré-thérapeutique est recommandé : hémogramme, transaminases, phosphatases alcalines, créatininémie. Les sérologies des hépatites virales B et C peuvent être proposées pour les personnes originaires de pays de forte endémie.
  - Sous traitement, il faut surveiller l'hémogramme, les transaminases et les phosphatases alcalines 8 à 10 jours après le début du traitement puis une fois par mois.
  - Les effets secondaires concernent principalement le foie. Le dosage des transaminases **est recommandé dans les populations à risque** (âge > 65 ans, autres hépatotoxiques, hépatopathie préexistante), à J15, J30 et tous les mois pendant le traitement de l'ITL. (p83-4 à consulter)

HSCP. Enquêtes autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. Avis et rapports 2013

### Quelle observance peut-on en attendre ?

Protocole	Sujets traités	Observance
Isoniazide (6 – 12 mois)	Sujets contact	50 – 89 %
	Détenus	31 – 61 %
	Nés à l'étranger	22 – 90 %
	Usagers de drogues	39 – 70 %
Isoniazide – rifampicine (3 – 4 mois)	Atteints du VIH	27 – 82 %
		72 – 91 %
Rifampicine – pyrazinamide (2 mois)		46 – 91 %

Hirsch-Moverman Y et al. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. Int J Tuberc Lung Dis. 2008; 12(11):1238-1254

### Quelle utilité en santé publique ?

- Le nombre nécessaire à traiter pour éviter 1 cas de tuberculose
- Le nombre nécessaire à traiter pour provoquer 1 toxicité inacceptable
- Selon la population testée
- Le rapport coût / bénéfique
- Le coût comparé des autres mesures (dépistage – détection précoce de la tuberculose)
- Selon la population ciblée

### Le nombre nécessaire à... ?


- Le NNT ?
- Dépend de quoi ?

### Le nombre nécessaire à traiter

$1/r2-r1$

r2: risque si test+ et sujet non traité  
r1: risque si test+ et sujet traité

- valeur pronostique du test
- vulnérabilité du sujet
- valeur pronostique du test
- vulnérabilité du sujet
- valeur protectrice d'un traitement préventif contre la tuberculose, taux de décisions thérapeutiques,
- taux d'acceptation de traitements quand le test est positif,
- taux de traitements terminés conformes




### Simulations pour 1000 sujets testés

Situation	Nombre de positifs	Nombre de traitements commencés chez les positifs	Nombre de traitements terminés chez les positifs	Nombre de tuberculoses constatées (dans le cadre de la stratégie de traitement)	Nombre de tuberculoses évitées par la stratégie de traitement	Nombre de positifs à traiter complètement pour éviter 1 cas de tuberculose	Nombre de positifs testés que traités en fait pour éviter un cas de tuberculose	Nombre à tester pour éviter 1 cas de tuberculose
Le recrutement est standard	100	64	38	9	1	29	74	744
Le ciblage de la population est optimal	450	288	173	20	6	29	74	165
La filière de traitement est optimale	100	90	81	8	3	29	52	529
La valeur pronostique positive est élevée	100	64	38	24	7	6	14	149

### L'optimisation quantitative ? Les cinq clefs


- Prévalence des +**: Ciblage
- Valeur pronostique**: Ciblage, Intrinsèque
- Indication des traitements**: Contre-indications, Conviction du prescripteur
- Acceptation des traitements**: Information, Education thérapeutique
- Complétion des traitements**: Effets indésirables, Prise en charge – statut social, Education thérapeutique

L'optimisation qualitative ?  
Attention à Enfants – Immunodéprimés – nosocomiale - MDR




### Donc pour quels bénéficiaires en France ?

- Pas toutes les infections latentes
- Les infections (présümées) récentes
  - Sujets **contact** d'un patient contagieux (famille, amis, travail, collectivités) : infections récentes
  - Enfants < 15 ans (avant BCG)
  - Migrants (< 15 ans) : infection présumée récente
  - Soignants (embauche ou service à risque) : infection présumée récente, maladie professionnelle
- Les terrains à risque de progression
  - Avant anti-TNF (infection récente ou ancienne)
  - Infection à VIH (infection récente ou ancienne, à la première consultation)



### Les immunodiagnostic ne... pas

- Ne prédisent pas pour une personne donnée son risque de progression / non progression vers la tuberculose
- Ne discriminent pas infection récente / ancienne / itérative
- Ne discriminent pas ITL de tuberculose
- Ne doivent pas être utilisés pour poser ou éliminer le diagnostic de tuberculose (maladie)
- N'évaluent pas l'efficacité du traitement d'une ITL ou d'une tuberculose
- N'évaluent pas l'efficacité d'un vaccin



### Les avis indépendants...


#### 3.3.3 Predictive value of IGRA for progression to active TB

Existing evidence suggests that both TST and IGRA are acceptable but imperfect tests and neither test can accurately differentiate between LTBI and active TB, distinguish reactivation from reinfection, or accurately predict progression from LTBI to active disease [19]. In a recent meta-analysis [24] based on a combined sample size of 26 680 individuals and data derived from 15 longitudinal studies it was concluded that neither IGRA nor TST accurately predict the risk of reversioning active TB, although use of IGRAs in certain groups might reduce the number of people considered for chemoprophylaxis.

Overall, evidence currently available suggests that the predictive value of IGRAs for progression to active TB disease is low and only marginally (non-significantly) higher than that of the TST [19]. There is also limited evidence suggesting that IGRA conversion detected using multiple testing may have a greater predictive value than single IGRA results as it may indicate recent infection [25]. With regard to high-risk populations (e.g. HIV-infected individuals) there are currently no data suggesting that IGRAs are better in predicting active TB in this group than the TST [19,26].

To conclude, evidence available to date suggests that both TST and IGRA have limited predictive values and their usefulness is restricted to identification of those who would potentially benefit from preventive therapy. Current and future studies will help establish the place and role of IGRAs in TB clinical and laboratory management and potentially identify novel, highly-predictive biomarkers.

European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union – Updated 2018. Stockholm: ECDC, 2018.



**Pour conclure !**

<b>Le médecin d'un patient</b>	<b>Le médecin de santé publique</b> (CLAT – OFII – ONG - PMI - travail - scolaire)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Avant anti-TNF- alpha</li><li>• VIH</li><li>• (sujet contact)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sujets contact</li><li>• Migrants &lt; 15 ans</li><li>• Avant BCG</li><li>• Soignant</li></ul>

Les indications de l'OMS sont plus larges  
Les recommandations IGRA de la SPLF sont plus larges  
Futures conclusions du HCSP ?

