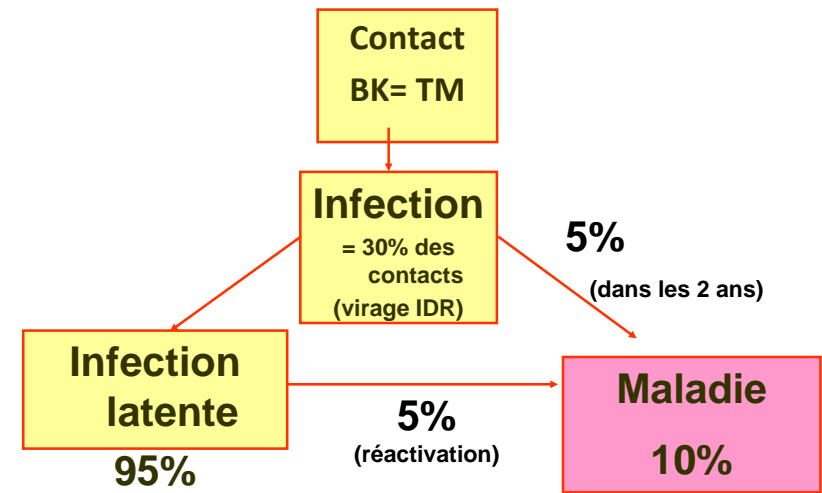


Tests Interferon = quoi de neuf ? en médecine du travail

Elisabeth BOUVET,
Dominique Abiteboul
GERES

Tuberculose infection et tuberculose-maladie



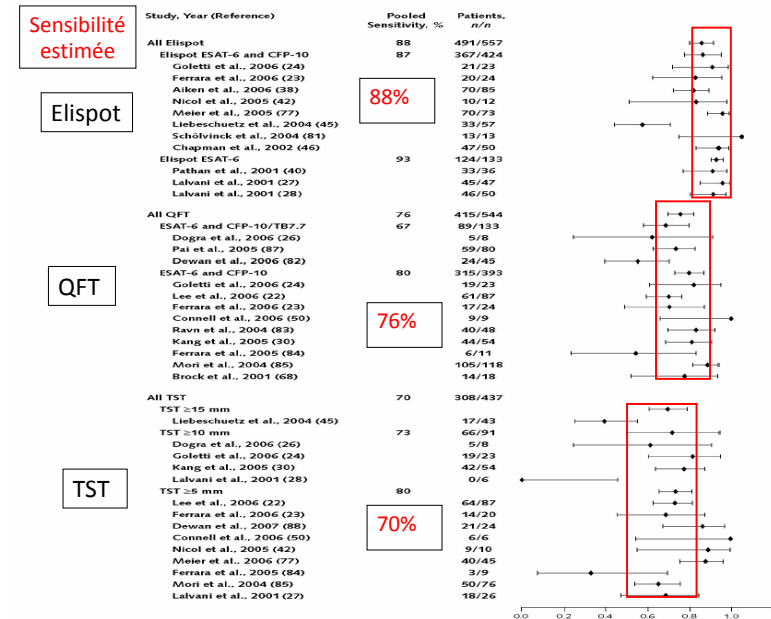
Meta-analysis :

New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection : areas of uncertainty and recommendations for research

Menzies *et al.* Ann Intern Med 2007

- But = estimer Sensibilité et Spécificité et Reproductibilité des IGRA
- MEDLINE = 58 études retenues
- Limitations de la Méta-analyse:
 - pas de Gold Standard
 - études transversales

Figure 1. Forest plot of studies estimating sensitivity of the 3 tests in patients with active tuberculosis infection as a surrogate for latent tuberculosis infection.

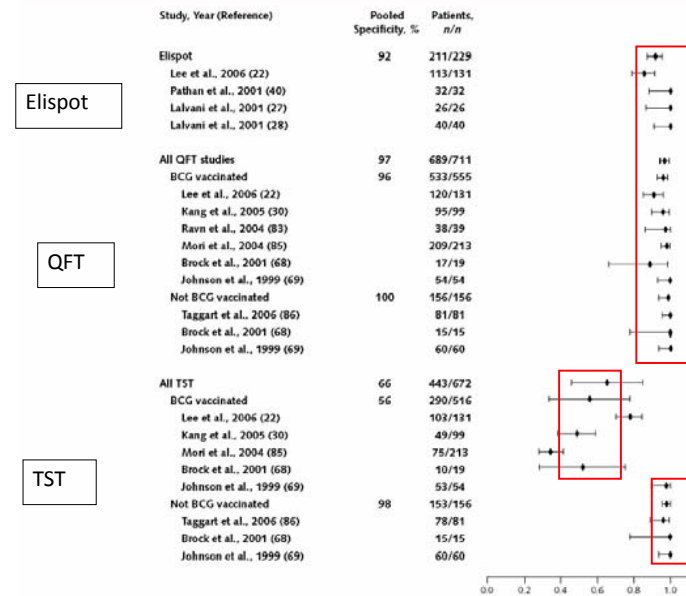


oint estimates for sensitivity and 95% CIs are shown. QFT = QuantiFERON; TST = tuberculin skin test.

Menzies *et al.* Ann Intern Med 2007

- Spécificité estimée chez les personnes à faible risque de LTBI
 - QFTB 97,7%
 - T-SPOT.TB 92,2%
- Discordance plus importante entre test Interféron (IGRA) et TST si BCG +
- IGRA + et TST - = 6 à 7%
- Bonne concordance entre QFTG et Elispot
- Reproductibilité
 - Variation 8,7% - 9%

Figure 2. Forest plot of studies estimating specificity of the 3 tests in populations at very low risk for latent tuberculosis infection.



Point estimates for specificity and 95% CIs are shown. BCG = bacille Calmette-Guérin; QFT = QuantiFERON; TST = tuberculin skin test.

Predictive value of a whole blood IFN- γ assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*

Diel *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2008

601 patients contact de patients tuberculeux avec BAAR +

Allemagne

46,3% Vacciné par le BCG

Traitement par INH proposé au contact QFTB +

Suivi Proposé (100 semaines en moyenne)

Réalisation TST et QuantiFERON TB Gold IT

243 (40,4%) TST + (5mm)

66 (11%) QFTB +

5 (2,3%) cas de tuberculose

Parmi 219 TST + non traité

IC [36-100%]

P < 0,003

6 (14,6%) cas de tuberculose

parmi 41 QFTB + non traité

IC [54-100%]

Les 6 qui ont développé une TM avaient QF > 10

Relationship between whole-blood interferon gamma responses and the risk of active tuberculosis

Higuchi *et al.* Tuberculosis 2008

Etude réalisée au Japon

Cas : Professeur: toux et fièvre en Jan 2005

Diagnostic Tuberculose BAAR +++ en Avr 2005

Enquête de 172 cas contact Radio/TDM TST

et QuantiFERON TB Gold

6 mois de délai entre contact et enquête

39 (22,7%) cas de tuberculose active diagnostiqués ! 4 (10,3%)

avec QFTB -

Analyse univariée des facteurs de risque en rapport avec le

développement de la tuberculose : Taux élevé de IFN en réponse

à ESAT6 et/ou CFP 10

Analyse multivariée des facteurs de risque :

Age, ESAT6 et CFP 10

Réponse IFN γ et anticorps parmi les personnels soignants au cours d'une enquête autour d'un cas de tuberculose bacillifère

Herrmann *et al.* Pathologie Biologie 2008

19 personnels soignants (PS) vaccinés par le BCG, RX Thorax Normale

Enquête autour d'un cas (12 mois après le contact)

13 (68,4%) TST+ 6 (31,6%) QFTB +
2 avec TST -

44 % des PS TST+ sont QFTB +

Pas de traitement prophylactique

Suivi des patients (Perdus de vue) 6,9,12 mois

Variabilité des résultats positifs dans le temps

4 PS avaient des taux élevés avec une diminution au fil des dosages

3 PS sur 4 restent positifs après un an

Comparison of two interferon- γ assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contact

Arend *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2007

- 785 Patients non vacciné par le BCG
- Cas contact BAAR +++ chez un vendeur dans un magasin
 - 20 000 clients investigués
- Mesure de l'exposition (temps passé dans le magasin)
- TST QFT-GIT T-SPOT.TB
- TST corrélé à l'âge
- IGRA corrélés avec le temps passé dans le magasin en cumulé (GFT-GIT > T-SPOT.TB)
- Sensibilité diminuée si TST > 15mm (50% de tests négatifs) TST + liés à une infection ancienne et IGRA à une infection récente Leyten *et al.* Clin Vaccine Immunol 2007
- Corrélation de 89,6% entre les 2 tests IGRA
 - 93,6% si Cutoff QFT-GIT 0,20 IU/ml et 13 spots pour Elispot

Discordance QF Gold test chez les personnels de santé aux USA ?

- 143 Personnels de santé TST positif
 - => 26 (18%) = QF positifs
- Sur les 82 à risque =>23 (28%) QF+
- 57 QF - , tests répétés chez 43 => 2/43 +
- 36/43 = TSPOT TB => 5/36 +
- Incubation prolongée > 24h =>7/36 +
- (ICHE)infection control and hospital epidemiology sept 2008 NR Pollock

Tests personnels soignants US

(ICHE)infection control and hospital epidemiology sept 2008 NR Pollock

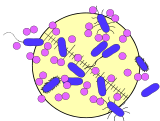
- Signification du QF + = > identifierait ceux qui sont à plus haut risque de réactivation plutôt que ceux qui ont été infectés antérieurement .
- Immunité plus récente que celle qui est mise en évidence par les TST .
- Et témoigne d'un signal de réactivation des Mycobactéries ?

Infection tuberculeuse latente

Facteurs de risque de progression vers la maladie

- Facteurs liés à l'âge :

- enfant < 1 an : 43 %
- enfant 1-5 ans : 24 %
- adulte : 5 à 15 %



Starcke et al, J Pediatr 1992

- Facteurs liés à la durée :

- 1472 virages/11639 suivis :
 - maladie dans l'année : 12,9 cas/1000 prs/an
 - maladie après 1 an : 1,6 cas/1000 prs/an

Sutherland et al, conférence de la Hague 1968

- Facteurs génétiques ?

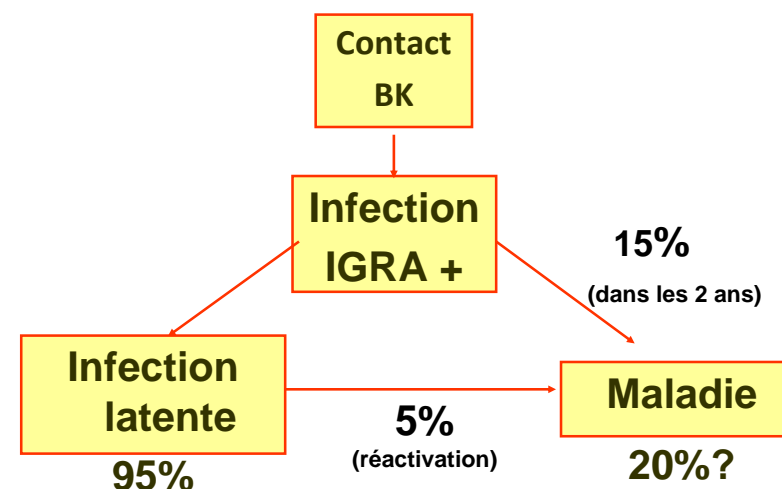
- IGRA positif ?

Terrain	RR
VIH	35 à 162
Toxicomanie	10
Silicose	30
Diabète	2 à 4,1
Ins rénale	10 à 25,3
Gastrectomie	27 à 63
Greffe rein	37
Greffe cœur	20 à 74
Cancer ORL	16

ATS, Am J Respir Crit Care, 2000

Rev Mal Respir 2004, 20:3S5-3S98

Tuberculose infection et tuberculose-maladie



La fin de l'IDR ?

- Probablement NON
- Toujours utile
 - Pays en voie de développement
 - Pays de forte endémie / non vaccinés
 - Lien démontré entre TST + et développement d'une tuberculose active
 - Permet de suivre l'évolution ...
- Rapport coût/efficacité ...à suivre

Professionnels de santé = suivi et enquête autour d'un cas

- En particulier en France , à l'hôpital , les personnels bougent , et sont assez souvent originaires de zones d'endémie tuberculeuse .
- Donc , l'infection peut être antérieure à l'exposition documentée
- Il faut un test de référence et éventuellement des tests réguliers (tous les ans , 2 ans ...) pour évaluer le risque et interpréter si exposition documentée .
- Pour les personnels déjà en poste , utiliser l'évolution de l'IDR pour raisonner .

Traitement de l'infection latente recommandations françaises

- pour diminuer le risque d'évolution vers la tuberculose maladie (diminue de 70 à 80%)

Oui
si infection récente

OUI
Si risque élevé d'évolution vers la tuberculose maladie

En conclusion

- IGRA = marqueurs d'infection « active »
- Nécessité de test de référence chez les soignants
- Il faut plus d'études longitudinales suivant des populations exposées positives , comparant les taux , avec et sans traitement .
- Outil encore insuffisamment connu
- Nécessité de prise en charge .