

Recommandations d'utilisation des tests Interféron : HCSP

1^{er} juillet 2011

Vendredi 9 décembre 2011

*D^r Sylvie Quelet - DASES
Bureau des Vaccinations
et de la Cellule Tuberculose*

Recommandations d'utilisation des tests Interféron : HCSP 1^{er} juillet 2011

Saisine DGS 18 mars 2009

- **Actualisation des Indications d'utilisation des tests IGRA**
- **Dans le diagnostic de l'ITL**
- **ITL récente : enquêtes autour des cas et professionnels soignants exposés**
- **Dépistage des migrants récents**
- **ITL de l'immunodéprimé : VIH et avant mise sous anti TNF alpha**
- **Impact dans la prise en charge des patients et coût - efficacité**
- **Valeur prédictive de passage de ITL à TM**
- **Place dans le diagnostic de la TM**

Composition du groupe de travail

- **Dominique ABITEBOUL**, HCSP-CTV
- **Delphine ANTOINE**, InVS
- **Fadi ANTOUN**, Dases
- **François BLANC-JOUVAN**, Clat de l'Isère
- **Elisabeth BOUVET-KOSKAS**, Hôpital Bichat-Claude Bernard
- **Guislain CARCELAIN**, MCU-PH, Hôpital Pitié-Salpêtrière
- **Fabrice CARRAT**, HCSP-CSMT
- **Didier CHE**, InVS
- **Catherine GUICHARD**, DGS
- **Sylvie LARNAUDIE**, HCSP-CSMT, présidente du groupe de travail
- **Vincent JARLIER**, CNR
- **Corinne LE GOASTER**, SG-HCSP
- **Christian PERRONNE**, HCSP-CSMT, président de la CSMT
- **Nicolas VEZIRIS**, CNR
- **Olivier SCEMAMA**, HAS

Tuberculose en France : Etat des lieux

- **Tuberculose reste un problème de santé publique en France**
- **Objectif 38 de la loi de santé publique du 9 Août 2004 :**
 - stabiliser l'incidence
- **2007 : Plan National de Lutte contre la Tuberculose prenant en compte la situation française**
 - disparités géographiques et groupes à risque
 - Adaptation à l'épidémiologie
 - Risque de la multi-résistance
 - Recentralisation en 2006

Tuberculose en France : Etat des lieux (2)

- **Mise en œuvre opérationnelle** :
Centres de lutte antituberculeuse ou CLAT
- **Surveillance assurée par l'InVS**:
 - Surveillance de la Tuberculose par la déclaration obligatoire (DO)
 - de la tuberculose maladie (TM):1964
 - des infections tuberculeuses latentes (ITL)
chez les enfants <15 ans, depuis 2003
 - Surveillance de l'observance du traitement de la tuberculose maladie
par la déclaration obligatoire des issues de traitement, depuis 2007

Infection tuberculeuse : définitions

Infection à *M. tuberculosis* sous 2 formes :

Infection tuberculeuse latente :

antécédent de contact direct avec *M. tuberculosis* qui persiste à l'état latent pouvant conduire ultérieurement à une tuberculose maladie.

Tuberculose maladie :

processus évolutif d'une tuberculose vers une forme active

Pourquoi dépister (et traiter) une ITL en France en 2011 ?

- Baisse de l'incidence de la tuberculose
- Précision du concept ITL
- Stratégie d'éradication de la tuberculose
- Augmentation des sujets immunodéprimés
- Changement de mœurs médico-sociétales
(contacts et professionnels de santé)

QUAND dépister une ITL ? (recommandations françaises)

- Avant BCG, pour nourrissons > 12 semaines
- Enquêtes autour d'un cas
- Migrants récents < 15 ans
- Avant traitement par anti TNF alpha
- Personnel soignant exposé

Tests de dépistage de l'ITL

Pas de gold standard

- Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)
- Tests in vitro de sécrétion d'interféron
(Tests Igra pour interferon-gamma release assays) :
 - Quantiféron (QFT TB golg IT®, *Cellestis Limited, Canergie, Australia*)
 - T-Spot.TB (Tspot TB®, *Oxford Immunotech, Oxford, UK*).

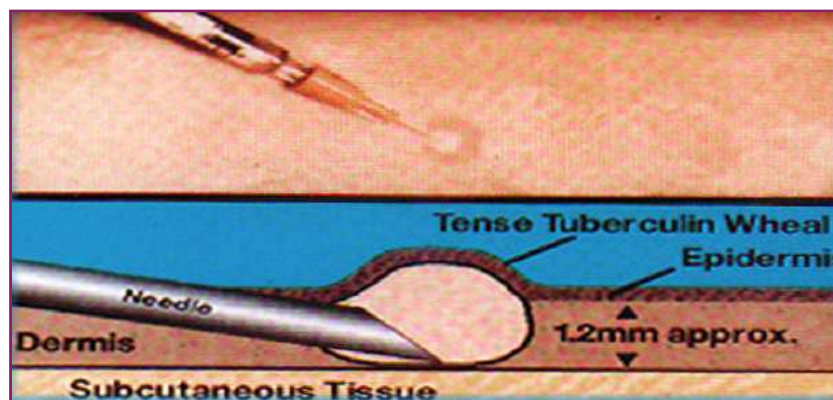
Chacun de ces tests a des caractéristiques propres et des propriétés communes.

Caractéristiques propres des tests immunologiques

- Tests tuberculiniques : IDR
- > 200 ag, communs avec BCG et mycobactéries atypiques
- Technique : Opérateur dépendant
- 2 visites à 72h pour mesurer induration
- Sensibilité liée à seuil choisi pour IDR : 70% (49-90%)
- Spécificité (varie en fonction BCG) 40-90%

- Tests IGRA :
- 2 ag spécifiques de M. Tuberculosis : ESAT6;CFP10
- antigène de la protéine TB7.7 (QFT)
- Technique reproductible
- 1 seule visite
- Sensibilité : 80-88%
- Spécificité : 88-99%
- Valeur prédictive négative d'évolution vers la maladie en pays de faible endémie : 97-99%

Recommandations d'utilisation des tests Interféron : HCSP 1^{er} juillet 2011

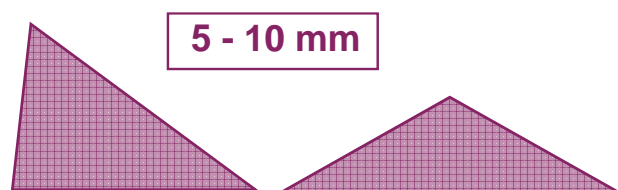


Bureau des Vaccinations et de la Cellule Tuberculose

Recommandations d'utilisation des tests Interféron : HCSP 1^{er} juillet 2011

TEST TUBERCULINIQUE Interprétation

- **Induration :**
- inférieure à 5 mm : **négatif**
- supérieure à 5 mm : **positif**
- si décollement de la peau : **phlycténulaire**



Bureau des Vaccinations et de la Cellule Tuberculose

ITL Diagnostic

- **Enfants - PAS DE BCG ANTERIEUR**
 - si IDR \geq 10 mm
 - si IDR \geq 5 mm en cas de risque très important
- **Enfants - BCG ANTERIEUR**
 - si IDR \geq 15 mm
 - si IDR \geq 10 mm en cas de risque très important
- **Adultes - QUELQUE SOIT LE BCG**
 - si IDR \geq 15 mm
 - si IDR \geq 10 mm en cas de risque très important

Que mesurent les tests IGRA?

Production IFN γ par les lympho T en réponse à une stimulation
par des Ag spécifiques de *M. tuberculosis*

- **Par méthode ELISPOT** sur sérum (T-Spot.TB[®]) :
 - ❖ Mesure le **nombre de lympho T** produisant de l'IFN γ pour un nombre donné de GB
- **Test sur sang total** (Quantiferon[®]) : **Méthode ELISA**
 - ❖ Mesure la **production totale d'IFN γ** dans un volume donné de sang total

Que signifie un test positif ?

Présence de lympho T qui reconnaissent les Ag de *M. Tuberculosis*
et sont capables de réaction d'immunité cellulaire

Antigènes :

- **T-spot** : ESAT-6, CFP-10
- **Quantiferon Gold In-Tube** (3e gén) : ESAT-6, CFP-10, TB7.7

Caractéristiques communes des tests Immunologiques

- Test négatif IDR ou IGRA : ne peut exclure ni une tuberculose infection ni une tuberculose maladie.
- Ne permettent de différencier une infection ancienne d'une infection récente.
- Test positif : pas d'indication quant au risque d'évoluer vers une tuberculose maladie
- Dépendants du statut immunitaire du sujet.

Recommandations d'utilisation des tests Interféron : HCSP 1^{er} juillet 2011

Avis du 13 décembre 2006 :

« Le service attendu est considéré suffisant et l'avis de la HAS sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L . 162-1-7d u Code de la sécurité sociale est favorable, sous réserve d'un recueil obligatoire de données supplémentaires. »

Indications principales pour IGRA

En remplacement de l'IDR :

- enquête autour d'un cas, uniquement chez les adultes (>15 ans)
- lors de leur embauche, pour les professionnels de santé et pour ceux travaillant dans un service à risque
(listés dans les articles R .311 2-1e t R.311 2-2d du Code de la santé publique c'est-à-dire dans les mêmes conditions que celles préconisées par les recommandations pour l'IDR)
- aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de la tuberculose
- avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF alpha

Bureau des Vaccinations et de la Cellule Tuberculose

Recommandations d'utilisation des tests Interféron : HCSP 1^{er} juillet 2011

Comment dépister une ITL ?

(indications de l'IDR en France et Recommandations IGRAS 2006)

	IDR	IGRAS
Enquêtes autour d'un cas	+	> 15 ans
Migrants < 15 ans	+	-
Avant traitement par anti TNF alpha	+	+
Personnel soignant exposé	+	+
Avant BCG, pour nourrissons > 12 Semaines	+	-

Bureau des Vaccinations et de la Cellule Tuberculose

Recommandations d'utilisation des tests Interféron : HCSP 1^{er} juillet 2011

Recommandations européennes : Mars 2011

Diagnostic de la TM :

- Aide au diagnostic des TM extra pulmonaires, des TM EM- et/ou C-, des TM chez l'enfant

Diagnostic de l'ITL :

- Uniquement si un traitement est envisagé
- *Patients immuno déprimés y compris patients VIH*: utilisation IDR et IGRA , si un des 2 tests + : traitement
- *Enfants* : si <5ans : maintien de IDR
> 5ans IGRA peuvent être utilisés seuls ou associés à IDR
- *Enquêtes* : Algorithme en 2 temps IDR puis IGRA si IDR+
- *Professionnels de santé exposés* : pas de données suffisantes pour dépistage, chez sujets vaccinés, stratégie en 2 étapes possible

Bureau des Vaccinations et de la Cellule Tuberculose

Recommandations d'utilisation des tests Interféron : HCSP 1^{er} juillet 2011

Recommandations nord américaines

Canada 2010 :

- Enquêtes autour des cas : IGRA en confirmation IDR +.
- VIH : procédure en 2 temps : IDR et si négative, faire test IGRA
- Pas de recommandation pour les personnels de santé
- Pour les migrants : dépister ITL uniquement chez les sujets à risque de développer une TM

Bureau des Vaccinations et de la Cellule Tuberculose

Recommandations nord américaines

USA 2010 :

- Situations où IGRA préférés à IDR : risque de faible compliance ; antécédents de vaccination par BCG
- Situations où IDR préférée aux tests IGRA : enfants < 5 ans
- Situations où les deux tests peuvent être utilisés : enquêtes autour des cas et surveillance des personnels exposés
- Situations où les deux tests doivent être utilisés ensemble : situations où il y a risque important ITL et de progression vers la TM

Recommandations du groupe de travail pour le diagnostic de l'ITL

Sauf cas particulier, les tests immunologiques dont les tests IGRA, ne doivent être utilisés que pour le diagnostic de l'ITL et uniquement dans l'optique d'un traitement préventif.

Le traitement de l'ITL s'inscrit dans la stratégie de baisse de l'incidence de la tuberculose et de contrôle de la maladie car il permet de réduire le réservoir de patients infectés.

Recommandations d'utilisation des tests Interféron : HCSP 1^{er} juillet 2011

Dans ce cadre, il faut distinguer :

- les enquêtes autour des cas dont l'objectif est le dépistage d'infections récentes
- les dépistages avant mise sous traitement par anti TNF alpha ou chez des patients VIH afin de rechercher des infections anciennes qui pourraient être réactivées du fait de l'immunodépression
- les actions de dépistage et de surveillance qui rentrent dans un cadre réglementaire : personnels de santé et migrants récents.

Bureau des Vaccinations et de la Cellule Tuberculose

Recommandations d'utilisation des tests Interféron : HCSP 1^{er} juillet 2011

Enquêtes autour des cas

- Incidence TM chez sujets contacts > 1000/ 100 000
- Justifie procédure particulière :
 - SIT aux CLAT pour faire enquête
 - Notification à ARS (but épidémiologique)
- Enquêtes autour des cas réalisées par CLAT selon recommandations CSHP 2003/2006
 - RP pour diagnostiquer des TM
 - Tests immunologiques pour diagnostiquer et traiter les ITL

Bureau des Vaccinations et de la Cellule Tuberculose

Enquêtes autour des cas enfants

Enfant < 5 ans :

- Augmentation du nombre de réponse indéterminée des Test IGRA
- Difficulté du prélèvement veineux

Pas de modification des recommandations actuelles

Enquêtes autour des cas enfants

> 5 ans et adultes

Adultes et Enfants > 5 ans :

- performances intéressantes des tests IGRA en population vaccinée (sensibilité et spécificité > 85%)
- Moins de personnes traitées
- Protocole facilité : 1 seule visite, moins de perdus de vue

Pas de recommandation préférentielle IDR OU IGRA

- du fait du manque d'études en pays de faible endémie
- Manque de données médico économiques

Enquêtes autour des cas personnes âgées

- Dépistage de la TM par RP
- Pas dépistage ITL sauf contact très proche (conjoint /voisin de chambre)

Utilisation Préférentielle Test IGRA :
meilleure sensibilité et meilleure spécificité

Patients infectés par le VIH

- Incidence de la tuberculose chez patients infectés par VIH :
>400/100 000
- dépistage et traitement des ITL (anciennes ou récentes)
diminue l'incidence de la TM dans cette population
- Dépistage de la tuberculose doit faire partie du bilan initial
surtout si facteurs de risque et CD4<500 /mm³

Patients infectés par le VIH

- Utilisation préférentielle test IGRA : performances meilleures, résultat objectif, chiffré, traçabilité meilleure que l'IDR.
- Si test positif : rechercher TM (examen clinique, RP)
- Si recherche TM négative : prescrire un traitement d'ITL (attention aux interactions médicamenteuses si patient sous ARV)

Dépister et traiter ITL. Utilisation préférentielle d'un test IGRA

- Réévaluation avec résultats des études en cours (ANRS et STIC).

Avant traitement par anti TNF alpha

- Contexte : 30 à 40 000 patients/an
- Risque TM X 20 /pop. générale lié à réactivation ITL ancienne
- Recommandations françaises 2002, 2005, 2006 :
 - Rechercher ITL même ancienne avant traitement
 - Interrogatoire+RP+clinique+IDR (seuil 10 puis 5 mm) ou test IGRA depuis 2006
- Etudes IDR/test IGRA : meilleure sensibilité et spécificité dans cette pop. surtout si vaccinée par BCG
- Moins de patients traités : 23%/40% (données X Mariette)

Avant traitement par anti TNF alpha

Recommandations :

- Dépister avant mise sous traitement
- **Utilisation préférentielle des tests IGRA**
- En cas d'ITL, traiter 3 semaines avant mise sous traitement par anti TNF alpha

Professionnels de santé

Médecin du travail

- Avant embauche IDR +/- BCG
[Articles L.3112-1, R.3112-1 et R.312-2 du code de la santé publique]
- Surveillance régulière selon niveau d'exposition du service :
IDR/RP(recommandations CSHPF 2003)

Enquêtes autour d'un cas : CLAT, CLIN, médecin du travail

- cas index ⇒ malade (non isolé avant le diagnostic)
⇒ personnel de santé

Dépistage des Migrants

- **Pas de modification des recommandations actuelles :**
 - radio pulmonaire à l'entrée en France par l'OFII pour les migrants réguliers ;
 - dépistage de l'infection chez les enfants âgés de moins de 15 ans.
- **Pour les enfants âgés de 5 à 15 ans, utilisation d'une IDR/ Test IGRA (limiter perdus de vue)**
- Ce dépistage de 10 à 12 000 enfants permettrait aux CLAT de prendre en charge et de traiter 200 à 500 ITL.

Place des tests IGRA dans la tuberculose maladie

- Pas indication en pratique courante pour diagnostic de TM
- Chez l'enfant :
 - Aide au diagnostic notamment des formes pauci bacillaires
- Chez adulte :
 - Pas de recommandation du groupe
 - Avis HAS 2006 : « aide au diagnostic des tuberculoses extra pulmonaires »

Recommandations d'utilisation des tests Interféron : HCSP 1^{er} juillet 2011

Conclusion des recommandations pour le dépistage de l'ITL

Avis HAS 13/12/2006

En remplacement possible de l'IDR :

- enquête autour d'un cas, uniquement chez les adultes (>15 ans)
- lors de leur embauche, pour les professionnels de santé et pour ceux travaillant dans un service à risque
(listés dans les articles R .311 2-1et R.311 2-2d du Code de la santé publique c'est-à-dire dans les mêmes conditions que celles préconisées par les recommandations pour l'IDR)
- avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF alpha

- **Recommandation du groupe HCSP :**
- Dépister pour traiter
- Maintien des recommandations actuelles
- Enquêtes autour des cas < 5ans
- Remplacement possible de IDR:
- Enquêtes autour des cas ≥ 5ans
- Dépistage des migrants ≥ 5 ans
- En complément de IDR:
- Professionnels de santé à embauche si IDR > 5mm
- Recommandations préférentielles
- Enquêtes autour des cas sujets contact âgés
- Bilan initial VIH surtout si risques d'infection
- Avant mise sous traitement par anti TNF alpha

Bureau des Vaccinations et de la Cellule Tuberculose

Recommandations d'utilisation des tests Interféron : HCSP 1^{er} juillet 2011

Conclusion des recommandations pour le dépistage de TM

• Avis HAS 13/12/2006

- aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de la tuberculose

• **Recommandation du groupe HCSP**

- Pas indication en pratique courante pour diagnostic de TM
- Chez l'enfant :
- Aide au diagnostic notamment des formes pauci bacillaires
- Chez l'adulte :
- Pas de recommandation particulière

Bureau des Vaccinations et de la Cellule Tuberculose