

# PLACE DES TESTS IGRA DANS LA SURVEILLANCE DES PERSONNELS DE SANTÉ

D Abiteboul, E Bouvet, JF Gehanno, G Pellissier, P  
Roland-Nicaise, C Amiel Taieb, S Touche, D Tripodi

# DPI

La Société Qiagen est l'un des sponsors du GERES par le biais d'une dotation annuelle.

# Objectifs

- Proposer une conduite à tenir pratique
- IGRA (Quantiferon / T Spot), IDR, Radiographie de thorax
- Surveillance médicale des soignants
- Embauche, suivi systématique, post contagé

# Méthode

- Groupe de travail initié en septembre 2012
- Sous l'égide du Geres
- 6 réunions physiques
- Revues de la littérature
  - Medline
  - Bibliographie des articles
  - Ressources des participants

# Pourquoi dépister une infection tuberculeuse ?

- Tuberculose maladie : contagieux
- ITL
  - Non contagieux
  - 10% de passage à une tuberculose maladie
    - Données limitées, mais proche de 10%
  - Surtout dans les 2 ans
    - Traitement des ITL récentes uniquement
    - Sauf si immunodépression ou FDR
    - Evite 70% des passages vers TM

# Tuberculose et soignants

- Contagiosité
  - 3 mois avant – 2 semaines après traitement
  - BK multirésistant : pas plus transmissible mais plus grave
- 3 méta analyses (Seidler, 2005; Menzies, 2007; Baussano, 2011)
  - Personnel de santé : morbidité tuberculeuse X 2 à 3
  - Soignants des services prenant en charge des patients tuberculeux
  - Incidence annuelle soignants dans pays à faible incidence
    - ITL : 2,9% (IC 95% 1,8%-8,2%)
    - tuberculoses maladies : 67 / 100 000 soignants (IC 95% 40-142).
- Faible incidence en France en population générale
  - 8,1 cas / 100 000 habitants en 2010
    - 4,1 / 100 000 pour les personnes nées en France vs 36,1 / 10<sup>5</sup>
    - -> 31,3 / 100 000 en Seine Saint Denis, 22,1 à Paris

# En France : données récentes

- Efficacité des mesures de protection
  - Réduction des conversions d'IDR chez les soignants
- Faible incidence chez les soignants de la Tuberculose Maladie
  - Chute de l'incidence chez les IDE de l'AP/HP entre 2008 et 2012
    - 18,32 / 100 000 -> 11,69 / 100 000
  - Enquête réseau CRIHAN
    - TM en 2010, 2011 ou 2012
    - 27 TM sur 3 ans pour 218 835 personnels non médicaux
    - Incidence annuelle 4,12 / 100 000 (incluant l'APHP)
      - 2,72/100 000 hors AP-HP

# Tuberculose contagieuses chez des soignants

- Données CCLIN Paris-Nord (B. Miguères, A. Carbonne)
- De 2002 à 2007 : 26 tuberculoses pulmonaires signalées chez des soignants
- Découverte souvent fortuite
  - A stade tardif : 9 cavernes / 22 documentés
  - Délai embauche - diagnostic connu dans 26 cas :
    - 9 fois < 1 an dont 4 fois < 3 mois
  - 3/9 sans visite médicale d'embauche
- Plus de 7000 patients exposés et 4000 soignants

# OUTILS DU DÉPISTAGE

# IDR (Tubertest)

- Positivité : > 5 mm d'induration
  - Variation de plus de 10 mm
  
- Mais :
  - Lecture entre 48 et 72h : 2 visites (perdus de vue +)
  - Subjectivité lecture
  - Manque de spécificité
  - Manque de sensibilité
  - Augmentation du diamètre d'induration lié à la répétition des IDR
  - Effet booster : faux virage lié à la répétition du test (réponse anamnétique)

- Quantiferon Gold in-Tube® (Qiagen) & T-SPOT-TB® (Oxford Immunotec)
- In vitro
- Production d'interféron gamma par les lymphocytes T
- Ag spécifiques (ESAT-6, CFP-10, TB7.7)
- Nécessitent des conditions rigoureuses de prélèvement, d'analyse et d'interprétation
  - Quantité de sang
  - Température
  - Délai d'acheminement

# Interprétation Quantiferon

- 3 tubes (témoin -, témoin + et patient)
- Résultat + si  $> 0,35$  UI/L (dossier d'autorisation)
  - Ne date pas le contage
  - TM ou ITL ?
  - *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai*
- Indéterminé
  - Témoin positif négatif : immunodéprimé ou problème technique ?
  - Témoin négatif positif : sécrétion spontanée d'Interféron  $\gamma$
- Négatif
  - Absence d'infection ++
    - Sauf immunodéprimé
  - TM possible
- Variabilité du test : 14% (27% autour du seuil)

# T-SPOT-TB

- Moins de contraintes de prélèvement mais acheminement dans les 8h
- 3 Tubes : Ag + / témoin - / témoin +
- Résultat positif (dossier autorisation) : nb de spot  $\geq 6$
- Négatif :  $\leq 4$
- Ininterprétable : Témoin -  $\geq 10$  ou témoin +  $\leq 20$
- Mêmes règles d'interprétation que QTF

# IDR & IGRA

- Marqueurs indirects de la présence du bacille
- Témoins de la présence, ancienne ou récente, du bacille dans l'organisme
- Insuffisants pour diagnostic de TM

# Sensibilité /spécificité pour l'ITL

## ➤ Sensibilité

- IGRA : 80%-88% (HCSP, 2011)
- IDR : 70% (49% - 90%) (HCSP, 2011)
- Problème du gold-standard

## ➤ Spécificité : Méta-analyse (Diel, 2011) :

- Quantiferon : 99,4% (IC95% 97,8–99,9%)
- T-SPOT : 98% (IC95% 86,8–99,9%)
- IDR : 88,7% (IC95% 84,6–92,0)

# VPP des IGRA vs IDR

- Probabilité de développer une TM dans les années suivantes
- VPP : faible
  - 2 méta-analyses
  - Diel et al. Chest 2012 : 28 études incluses
  - Rangaka et al. Lancet Inf Dis 2012 : 15 études incluses

	Diel et al. Chest 2012	Rangaka et al. Lancet Infect Dis 2012
IGRA +	2,7% (IC 95% : 2,3-3,2)	2,1% (IC 95% : 1,42-3,08)
IDR +	1,5% (IC 95% : 1,2-1,7)	1,6% (IC 95% : 0,94-2,72)

P < 0,0001

NS

- VPN Quantiferon : 99,7% (IC 95% : 99,5-99,8) (Diel, 2012)
- VPN IDR : 99,4% (IC 95% : 99,2-99,5) (Diel, 2012)

# Seuil de positivité, zone grise

- Officiellement, pas de zone grise (QTF ou T-SPOT)
- Nombreuses études avec modélisation de changement de seuil (Fong, 2012; Nienhaus, 2013, Slater, 2013)
- Augmentation du seuil de positivité
  - Moins de réversions / Plus de sujets en zone grise, test à refaire
  - Baisse de la VPN
- Reversions / conversions
  - 2 revues systématiques (Ringshausen, 2012 ; Swzerling 2012).
  - importants taux de conversions et de réversions spontanées
  - Surtout si résultat initial QTF proche de la valeur seuil (entre 0,2 et 0,7 UI/ml)

# Proposition d'interprétation des IGRA

QTF	T-Spot	Conduite à tenir
< 0,35 UI/ml	< 5 spots	négatif, bonne VPN
0,35 – 0,70 UI/ml	5-7 spots	Zone grise, refaire à 3 semaines Si T0 post contagé : refaire immédiatement Si contrôle dans la même zone : considérer comme positif
> 0,70 UI/ml	> 7 spots	Positif, confronter à clinique & examens complémentaires

# Radiographie de thorax

- Inutile pour l'ITL
- Embauche
  - Nombreuses études depuis 1988 montrant le très faible rendement pour dépistage TM
    - Y compris dans les histoires de TM découvertes chez des soignants
  - Effets secondaires : voir discussion cancer broncho-pulmonaire
- Suivi systématique
  - Fréquence très faible des anomalies
  - Nombreux faux positifs
- Suivi post contagé
  - Faible nombre de cas secondaires
  - Bonne VPN du Quantiferon
  - Bonne VPN de la radio pour la TM : < 1% de faux positifs chez adulte immunocompétent

# Proposition : embauche

- Examen clinique
- Interrogatoire
  - Antécédents de contagage
  - Immunodépression ?
- Pas de radiographie de thorax
  - Sauf si notion de contagage ou provenance d'une zone d'endémie
  - *Mais toujours obligatoire*
- Pour les sujets pouvant être exposés
  - IGRA de référence
  - IDR de référence
    - Accepter un test ancien
    - Sauf si contagage récent
  - Inutile si infection tuberculeuse ancienne

# Suivi post contagé

- Disposer d'un système de signalement rapide des retards à l'isolement
- Vérifier la contagiosité du cas index
  - Éliminer une mycobactérie atypique
- Définition des contacts à suivre
  - Contagiosité du cas
    - Examen direct, lésions excavées
  - Caractéristiques des sujets contacts (immunodépression !)
  - Exposition des 3 derniers mois
    - Cercles concentriques
    - Selon la durée de contact

Intensité de l'exposition	Patient très contagieux (examen direct positif, présence de cavernes à la radiographie)	Patient peu contagieux Examen direct négatif, absence de cavernes à la radiographie
Forte : gestes générant des aérosols (intubation, fibroscopie bronchique kinésithérapie respiratoire) sans protection respiratoire	Suivi post contagé quelque soit la durée d'exposition	Suivi post contagé quelque soit la durée d'exposition
Moyenne : soins directs et rapprochés : prélèvements, nursing sans protection respiratoire	Suivi post contagé si durée d'exposition > 1 h	Suivi post contagé si durée d'exposition > 8 h
Faible : nettoyage de la chambre, apport des plateaux repas... sans protection respiratoire	Suivi post contagé si durée d'exposition > 8 h	Suivi post contagé si durée d'exposition > 40 h

# Fréquence des contacts : TUBEXPO

- 54 patients avec TM (Bichat & Pitié Salpêtrière) (Lucet, PLoS ONE 2012)
  - 400 jours de précautions aériennes, sur 3 mois
  - Portage de capteurs RFID par les soignants
- 82 personnels soignants en contact avec les 54 patients :
  - 29 IDE & 21 AS
  - 21 médecins juniors, 6 médecin seniors
  - 5 autres
- 5490 interactions entre les 54 cas et les 82 soignants
- Durée médiane d'un contact : 2,1 mn
- Durée cumulée quotidienne pour un soignant : 7,6 mn (0,2 mn à 5,3h)

# Modalités de suivi des contacts

## ➤ Entretien

- Confirmer contage (isolement ?) et recherche des sujets à haut risque
- Informer sur les modalités du suivi

## ➤ Test de référence

- Si contage < 3 semaines : IGRA de référence à T0
  - a défaut IDR si résultat antérieur < 15 mm
- Test IGRA de l'embauche ou dépistage antérieur

## ➤ Indications de la radiographie :

- Patient hospitalisé depuis moins de 3 mois : pas de radiographie
- Patient hospitalisé depuis plus de 3 mois : radiographie (TM ?)

## ➤ IGRA à 12 semaines du dernier contage possible

- IGRA précoce si soignant à risque
- Arrêt du suivi si IGRA négatif à 12 semaines

## ➤ Tuberculose MDR/XDR : listing des soignants

- Mention dans le dossier médical

**Important** : Une enquête pourra être ouverte pour un patient NON ISOLE, présentant :  
 - Un examen direct BAAR positif des prélèvements d'origine bronchique ou BAAR neg Culture +  
 - Et une forte suspicion de tuberculose (attention aux mycobactéries atypiques).

Date de l'enquête /\_/\_/ /\_/\_/ / Enquêteur : .....

**Caractéristiques du patient**

Initiales I\_\_I\_\_I Sexe : masculin  féminin  Age : I\_\_I ans  
 Toux : non  oui  Si oui, toux : modérée  importante   
 date de début de la toux : /\_/\_/ /\_/\_/ /  
 Caverne : non  oui   
 Service d'identification du cas : ..... Numéro de chambre : I\_\_I  
 Date d'admission : à l'hôpital : /\_/\_/ /\_/\_/ / dans le service actuel : /\_/\_/ /\_/\_/ /  
 Date de la mise en place des précautions air : /\_/\_/ /\_/\_/ /  
 Date de début de traitement : /\_/\_/ /\_/\_/ /

**Service(s) concerné(s) par le retard à l'isolement**

Service : ..... du /\_/\_/ /\_/\_/ / au /\_/\_/ /\_/\_/ /  
 Service : ..... du /\_/\_/ /\_/\_/ / au /\_/\_/ /\_/\_/ /  
 Service : ..... du /\_/\_/ /\_/\_/ / au /\_/\_/ /\_/\_/ /

**Données bactériologiques****Examen direct (mettre des cases à cocher)**

Date de l'examen : /\_/\_/ /\_/\_/ / Nature : Tubage  expectoration  LBA  autre   
 Résultats : BAAR par lame I\_\_I ou BAAR par champ I\_\_I

Date de l'examen : /\_/\_/ /\_/\_/ / Nature : Tubage  expectoration  LBA  autre   
 Résultats : BAAR par lame I\_\_I ou BAAR par champ I\_\_I

Date de l'examen : /\_/\_/ /\_/\_/ / Nature : Tubage  expectoration  LBA  autre   
 Résultats : BAAR par lame I\_\_I ou BAAR par champ I\_\_I

**Culture**

Date de l'examen : /\_/\_/ /\_/\_/ /  
 Délai de positivité du MGIT (si disponible) I\_\_I Délai de positivité de la culture classique I\_\_I

**Examens à risque pratiqués hors du service (endoscopie, LBA, kiné, intubation, aérosols, FO, ETO, ...)**

Examens pratiqués	Dates	Service

Commentaires : .....

Médecin ..... Date /\_/\_/ /\_/\_/ /

Nom : ..... Prénom ..... N° dossier .....  
 Fonction : ..... Age /\_/\_/ ans Sexe /\_/\_  
 Service actuel ..... Ancienneté dans ce service /\_/\_/ /  
 Pays de naissance ..... Arrivée en France /\_/\_/ /\_/\_/ /

**Histoire du contact**

Caractéristiques du cas index (voir fiche jointe)

Dates de présences au contact du cas index .....

Durée cumulée = .....

Nature des gestes réalisés\* .....

\* Mentionner en particulier, les examens à risque pratiqués : fibroscopie, lavage broncho-alvéolaire, kinésithérapie respiratoire, intubation, sonde gastrique, aérosols, ...

**Antécédents**

BCG : oui /\_/ non /\_/ si oui : année du dernier /\_/\_/ /\_/\_/ / ou cicatrice : oui /\_/ non /\_/ /  
 Dernière IDR : date /\_/\_/ /\_/\_/ / Mensuration (en mm) /\_/ /

Antécédent de test IGRA : oui /\_/ non /\_/ si oui :

Date /\_/\_/ /\_/\_/ / Résultats .....

Antécédents tuberculose : oui /\_/ non /\_/ si oui, lequel .....

Notion d'immunodépression : oui /\_/ non /\_/ si oui, lequel .....

Exposition non professionnelle : oui /\_/ non /\_/ si oui, laquelle .....

Exposition professionnelle antérieure au BK : Jamais /\_/ Rare /\_/ Fréquente /\_/

Ces 2 dernières années :

- Voyage en zone de haute endémie tuberculose ? oui /\_/ non /\_/
- Travail dans les services suivants :
  - Réanimation médicale oui /\_/ non /\_/
  - Urgences oui /\_/ non /\_/
  - Maladies infectieuses oui /\_/ non /\_/
  - Pneumologie oui /\_/ non /\_/
  - Médecine interne oui /\_/ non /\_/

Commentaires : .....

Bilan initial (< 3 semaines du premier jour du contage)

Test IGRA (si non connu positif) date /\_/\_/\_/\_/\_/\_/ résultat .....

Si positif (si négatif pas de radio)

Radiographie date /\_/\_/\_/\_/\_/\_/ résultat .....

Symptômes éventuels : .....

Bilan à 3 mois si dernier IGRA négatif

Test IGRA date /\_/\_/\_/\_/\_/\_/ résultat .....

1- Si négatif → STOP SUIVI

2- Si positif :

Radiographie date /\_/\_/\_/\_/\_/\_/ résultat .....

Symptômes éventuels : .....

Orientation :

Consultation spécialisée oui /\_/ non /\_/ date /\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Traitement antituberculeux oui /\_/ non /\_/

⇒ Si oui lequel .....

Durée : .....

Evènements au cours du trt : .....

⇒ Si pas de traitement : suivi à 6, 12 et 18 - 24 mois

Radiographie date /\_/\_/\_/\_/\_/\_/ résultat .....

Symptômes éventuels : .....

Radiographie date /\_/\_/\_/\_/\_/\_/ résultat .....

Symptômes éventuels : .....

Radiographie date /\_/\_/\_/\_/\_/\_/ résultat .....

Symptômes éventuels : .....

Commentaires

.....  
.....  
.....

# Proposition : suivi systématique

- Réduire les retards à l'isolement
  - Collaboration médecine du travail – EOH
  - Audits des retards à l'isolement
- Garder la notion de service à risque :
  - Pour accroître la prévention dans ces services
- Personnels particulièrement exposés ?
  - IDE, AS, médecins, kinésithérapeutes, personnel de laboratoire
  - Services avec > 5 patients avec TM / an
  - Rendez vous de santé tous les 18 mois
  - Interrogatoire (questionnaire + entretiens infirmiers)
    - Facteurs de risques personnels et professionnels & Symptômes
- Abandon du dépistage systématique
  - IGRA/IDR/Radiographie : post contagé ou symptômes

# Si IGRA positif ?

- Eliminer une TM
  - Signes cliniques ?
  - Radiographie (stop si normale)
  - Facteurs de risque ? (immunodépression)
- ITL récente ou ancienne ?
  - Infection ou exposition antérieure ?
  - Historique IDR /IGRA
  - IGRA positif moins de 4 sem après contagé : ITL ancienne
- Si ITL récente, traitement selon facteurs de risques
  - Age (> 50 ans ?)
  - Autres traitements (interactions)
  - Observance attendue, contexte familial ...
- Si traitement refusé : radiographie à 6, 12 & 24 mois
  - Information sur les signes cliniques

## ANNEXE 1

Conditions augmentant le risque de progression vers la tuberculose maladie à partir d'une ITL (Adaptation du tableau 2 de : [Erkens CGM, et al. Eur Respir J., 2010](#))

Conditions augmentant le risque de tuberculose maladie	Odds ratio ou Risque Relatif
<b>Déficit immunitaire avéré</b>	
Infection à VIH avec test immunologique positif	50-110
SIDA	110-170
Greffe d'organe solide avec traitement immunosuppresseur	20-74
Traitement par anti-TNF-alpha	1,5-17
Corticostéroïdes >10 mg d'équivalent <a href="#">prednisone</a> /jour pendant > 2-4 semaines (HCSP rapport ID)	4-9
<b>Malignité</b>	4-8
Hémopathie maligne (leucémie, lymphome)	16
Cancer de la tête, cou ou poumon	2,5-6,3
<b>Autres situations</b>	
Gastrectomie	2,5
Anastomose <a href="#">jéjuno</a> -iléale	27 - 63
Silicose	30
Insuffisance rénale chronique / hémodialyse	10-25
Diabète sucré	2-3,6
Consommation de tabac	2-3
Consommation excessive d'alcool	3
Déficit pondéral	2,0-2,6
Age ≤ 5 ans	2-5

Note : Degré de preuves de niveau B ou C en général. TNF : le risque relatif (RR) ajusté concernant les corticostéroïdes pour le risque de tuberculose maladie n'a pas été établi de façon concluante. Ce tableau a été élaboré en se basant sur plusieurs études, dont certaines anciennes. Ainsi, pour le VIH, le risque est probablement plus faible avec les traitements actuels permettant de restaurer l'immunité.

## 6 Messages clefs

- Il existe un sur-risque probable chez les personnels en contacts répétés avec les patients tuberculeux ou des cultures de *Mycobacterium tuberculosis* mais les données et les études citées commencent à être anciennes, datant d'avant la diffusion massive des mesures de protection autour des patients contagieux.
- L'efficacité certaine des mesures de prévention (isolement et traitement précoce, ventilation, port de masques, postes de sécurité microbiologique en laboratoire...) allée à une diminution de l'incidence de la tuberculose a entraîné une diminution du risque d'infection chez les soignants.
- Un sujet atteint d'infection tuberculose latente (ITL) :
  - n'est ni contagieux ni malade,
  - a un risque de progression vers une tuberculose maladie d'environ 10% sur toute une vie, maximal dans les deux ans qui suivent la contamination (sauf immunodépression).Un dépistage est justifié pour identifier et traiter ces ITL récentes, ce qui permet de réduire d'environ 70% le risque d'évoluer vers une tuberculose maladie.
- En pratique courante les tests IGRAs sont des outils de diagnostic de l'infection tuberculeuse et non de la tuberculose maladie. Tout résultat positif doit être confronté aux données cliniques et aux résultats des examens complémentaires. En cas de résultat négatif chez un sujet immunocompétent, le risque de développer une tuberculose maladie est quasiment nul.
- A l'embauche, les personnels de soins doivent recevoir une information sur les risques.
  - Ceux susceptible d'être en contact avec des patients tuberculeux ou avec des prélèvements potentiellement contaminés par *M. tuberculosis*, doivent bénéficier d'un test IGRA de référence, associé pour l'instant à une IDR de référence.
  - Toutefois, en présence d'un test IGRA ou d'une IDR antérieure, il n'est pas nécessaire de refaire ces tests, sauf en cas de contagé dans l'intervalle.
  - En présence d'une infection tuberculeuse ancienne, la réalisation d'un test IGRA ou d'une IDR n'est pas justifiée.
  - La réalisation d'une radiographie systématique à l'embauche n'est plus justifiée, sauf contexte particulier (même si elle reste pour l'instant obligatoire).
- Sous réserve d'un effort portant à la fois sur les mesures de prévention primaire (détection et traitement précoce des patients, isolement et port des masques de protection respiratoire) et sur le signalement systématique des contagés permettant un suivi rapide des sujets contact, l'abandon du dépistage périodique systématique est préconisé. Il doit faire place à :
  - un travail conjoint entre le service de santé au travail et l'EOH pour obtenir un respect optimal des mesures de prévention et réduire au maximum les retards à l'isolement ;
  - une enquête autour d'un cas, quel que soit le service, dès lors qu'un patient source contagieux non isolé est identifié ;
  - une surveillance médicale renforcée des personnels les plus exposés mais sans dépistage systématique : ni IDR, ni test IGRA, ni radiographies répétées systématiquement. La prescription de ces examens complémentaires sera ciblée grâce au repérage régulier de facteurs de risque (apparition d'une immunodépression, existence d'un contagé documenté, non signalé...).

# Conclusion

- Améliorer la prévention primaire
  - Repérage et isolement des sujets contagieux
  
- Rationaliser le suivi
  
- Améliorer les tests actuels
  
- Actualiser le guide
  - 175 articles sur IGRAs/quantiferon dans Medline depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2014 !

# Merci aux relecteurs

- Pr Jacques CADRANEL, Paris (SPLF)
- Dr Cherifa CHERIFI, Paris
- Pr Dominique CHOUDAT, Paris (SFMT)
- Pr Jean-Charles DALPHIN, Besançon (SPLF)
- Dr Anne Catherine DELAVELLE, Reims
- Dr Isabelle GUINOT, Chambéry
- Dr Françoise MARTIN, Marseille
- Dr Virginie NAEL, Nantes
- Dr Dominique PAILLOTIN, Rouen
- Dr Alexandra TRICHARD, Lille

