

Quantiferon – Plus: Intérêt et limites

GERES

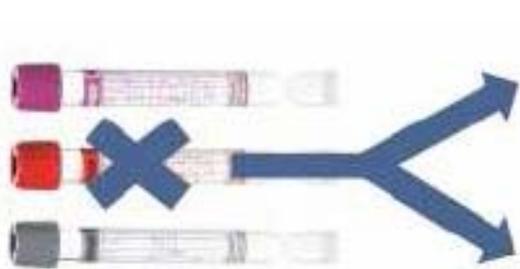
24 Novembre 2017

Bichat, Paris



Nouvelle technologie mesurant la réponse CD4 et CD8 anti – *Mycobacterium tuberculosis*

-Mitogène – violet (inchangé)

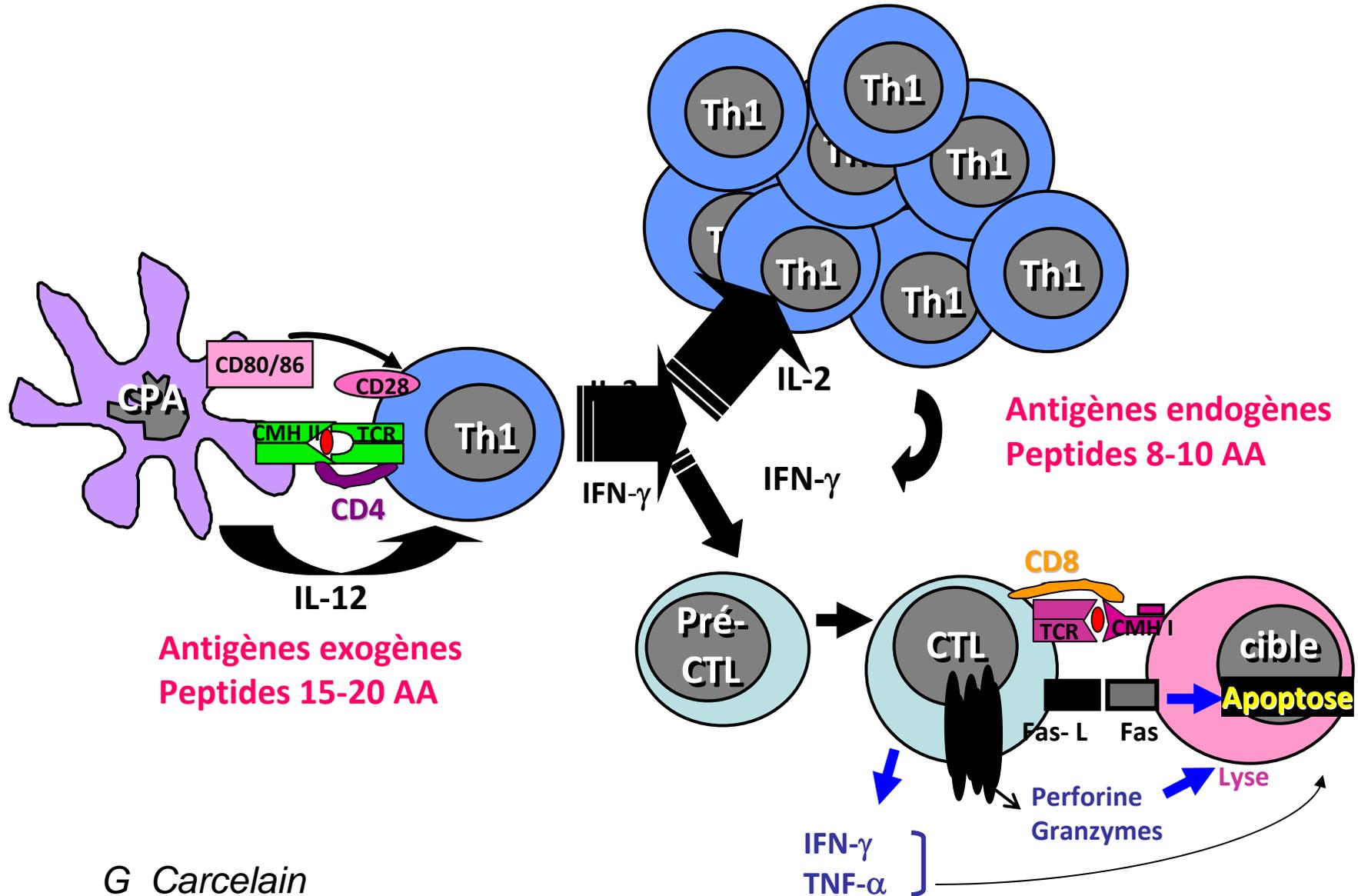


TB1 → T CD4 mémoires effectrices

TB2 → T CD4 et CD8 mémoireseffectrices

-Valeur zéro – gris (inchangé)

Rappels sur la réponse immune spécifique T



Technologie QFT/QFT-Plus

	QFT	QFT-Plus
Nature des peptides	ESAT-6, CFP-10, TB7.7	ESAT-6, CFP-10
Taille des peptides	Peptides longs (>15aa)- CMH II	<ul style="list-style-type: none"> ● Peptides longs (>15aa)- CMH II ● Peptides courts (8-13aa)- CMH I
Pop cellulaire stimulées	LT CD4+	LT CD4+ et LT CD8+
Formulation galénique	poudre	résine

QFT-Plus :

Règles d'interprétation

Notice commerciale

QFT

Test value	IU/mL	QFT result
TB-Nil (IU/ml)	≥ 0.35	Positive

QFT-Plus

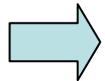
Test value	IU/mL	QFT-Plus result
TB1-Nil (IU/ml)	≥ 0.35	Positive
TB2-Nil (IU/ml)	≥ 0.35	Positive
Both TB1- & TB2-Nil (IU/ml)	≥ 0.35	Positive

Résultat positif

si résultats Δ TB1 et/ou Δ TB2 positive

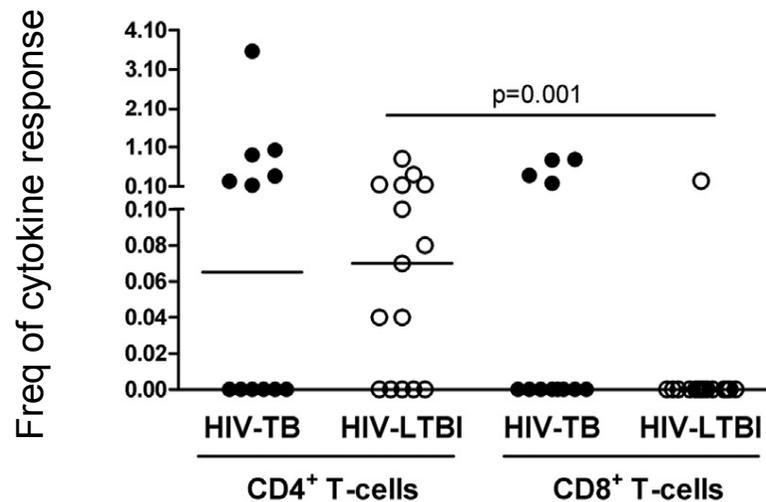
Intérêts majeurs de l'étude de la réponse CD8 au cours de la TB

- En théorie, sensibilité accrue chez les patients ID, notamment VIH <200 CD4+



Réponse CD8+ Mtb spécifique détectable lors des co-infections VIH-TB

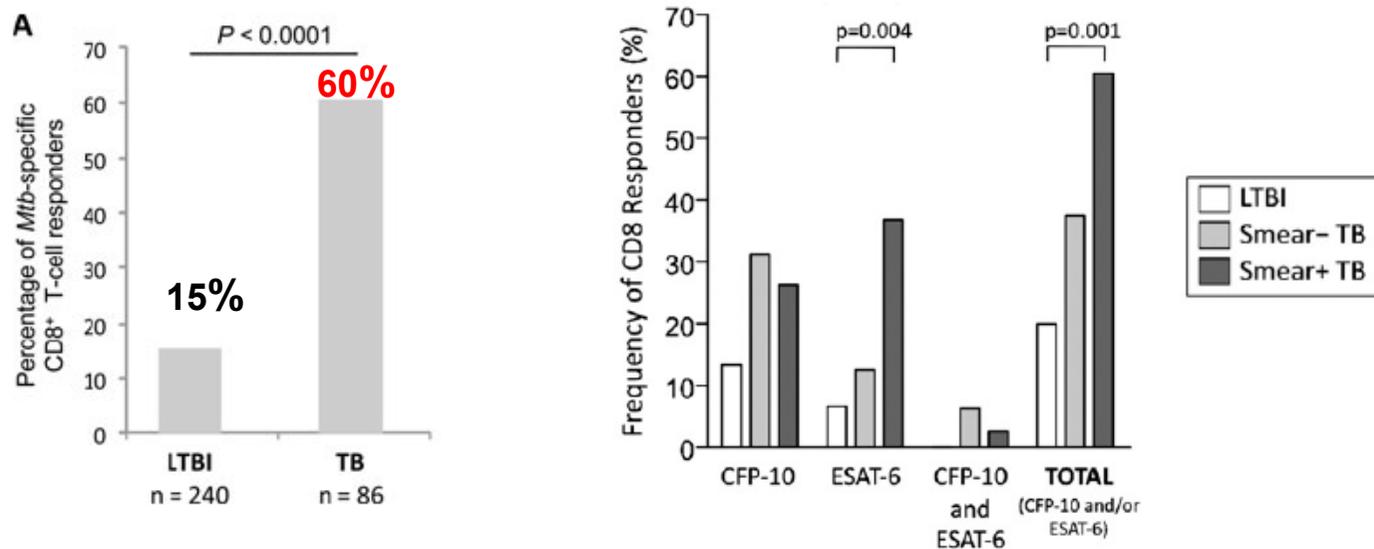
mais à une fréquence moindre/ réponse CD4+



Chiacchio, T. et al. (2014) J. Infect.

Intérêts potentiels de l'étude de la réponse CD8 au cours de la TB

Distinction TB active/ITL?

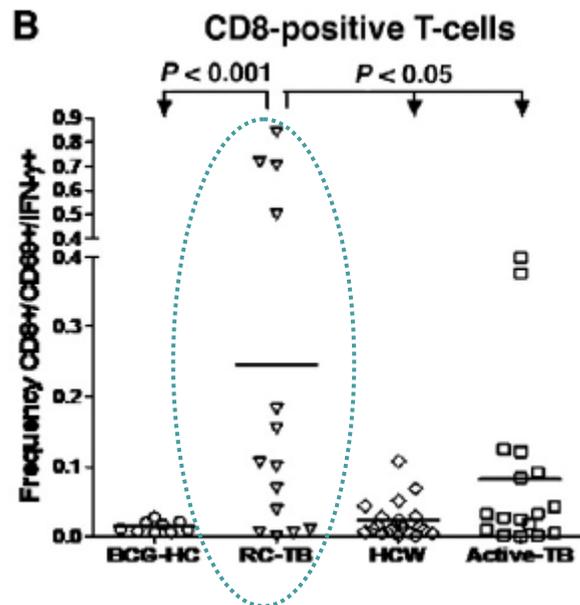


- CD8+-IFN γ plus fréquemment détectés au cours de la TB active/ITL
- Réponse CD8 ne serait pas le reflet d'une Immunité protectrice mais serait corrélée à la **charge bactérienne**

Day, C.L. et al. (2011) *J. Immunol* ; Rozot, V. et al. (2013) *Eur. J. Immunol.*

Intérêts potentiels de l'étude de la réponse CD8 au cours de la TB

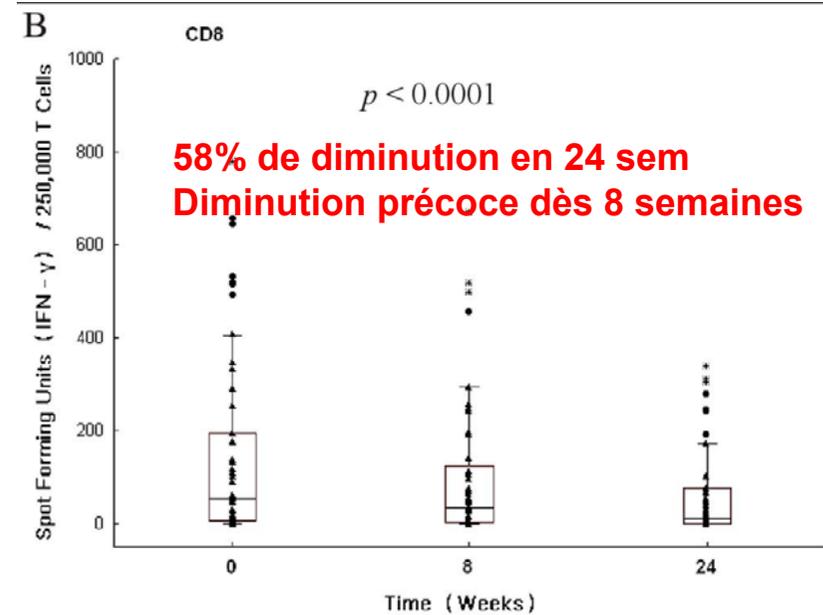
Marqueur d'exposition récente ?



La réponse des CD8 aux Ag QFT est associée à une infection récente

Nikolova, M. et al. (2013) *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*

Marqueur de suivi Thérapeutique ?



Diminution de la réponse CD8 Mtb spécifique sous traitement antiTB

Nyendak M. Et al. (2013) *PLoS ONE*

Evaluation du QFT-plus

Résultats des premières études
cliniques indépendantes

Performances diagnostiques du QFT-Plus

	Sensibilité	spécificité	Résultats indéterminés
Notice commerciale	95.3% [90.9-97.9%]	97.6% [95.6-98.8%]	1.1% (TB maladie)
Etude multicentrique italienne (<i>Barcellini 2016</i>)	TB confirmée/bactério (N=119) 88% [80.8-92.7%] > QFT (80%)	Pop contrôle à faible risque de contagé (N=106) 97% [92-99%]	2.5% (TB maladie)
Etude monocentrique allemande (<i>Hoffmann, 2016</i>)	Diagnostic final TB , incluant cas non confirmés/ bactério (N=57) 89.5% [81-97%] = QFT testé en parallèle	ND	0%
Tsinkle 2017	Tuberculose active : 83% (N=108) HIV 63% sensibilité ↘ à 50% si CD4 < 100	ND	

Etudes comparatives QFT/QFT-Plus

	<i>Barcellini 2016</i>	<i>Barcellini 2015</i>	<i>Hoffmann 2016</i>	<i>Moon 2017</i>		
population étudiée	sujets contacts IDR>5mm (N=119)	TB active (N=73)	77 personnels de santé 86 suspicion de TB	987 personnels de santé zone de faible endémie		
proportion d'ID	N=11	N=9	N=4			
Taux de concordance	89,90%	93,20%	94,50%	95.6%		
Discordance QFT/QFT-Plus	N=12 (10%) QFTneg/QFT-Plus pos		N=9 (5,5%)		N=44 (14%)	
	5 positif faible [0,35-0,7 UI/ml]	7 pos>0,7 sur au moins 1tube)	4 QFT neg/QFT-Plus pos	1 QFT-Plus ind/QFT pos	6 QFT neg/QFT-Plus pos	3 QFT+/QFT-Plus neg 2/3 pos faible
Discordance TB1/TB2	5%	5% (dont N= 3 QFT neg)	ND		Majorité des discordances dans zone faible entre 0,35 et 0,7 UI/ml	

Etudes comparatives QFT/QFT-Plus

- **Discordances QFT/QFT-Plus : 5-10%**

- **Plupart : QFT  /QFT-Plus **

- Dans zone 0.35 UI/ml <IFN γ < 0.7UI/ml

- reproductibilité du test dans les valeurs autour du seuil à évaluer

- Études préliminaire de Qiagen suggèrent une **meilleure précision** du QFT-plus (**CV 9.6%/18.2 %**) notamment concernant les valeurs proches du seuil

Sujets contacts
Barcellini 2016

92% (11/12) : IDR >10 mm

16% (2/12) : conversion du QFT en post exposition (12 semaines)



Gain de sensibilité du QFT-Plus dans les ITL en particulier au cours des expositions récentes?

Etude française multicentrique

- ✓ **Multicentrique** : Angers, Lille, Bichat Paris, Pitié Paris
- ✓ **Patients testés: 397**
 - Sélection Patients:
recommandations HCSP, tests positifs, quantité sang
 - Médecine du Travail = 140
 - Avant anti-TNF = 96
 - Maladies Infectieuses = 86
 - Divers = 75
- ✓ **Etude comparative deux tests sur le même prélèvement**
 - Prélèvement: héparinate de lithium ou tubes QTF
 - Tests: QuantiFERON-TB Gold IT (**QTF**)
QuantiFERON-TB Gold Plus (**QTF-Plus**)
 - En pratique: QTF frais / QTF-Plus Frais
QTF congelé / QTF-Plus Frais
 - Interprétation: recommandations fournisseur

Etude française multicentrique

Analyse de concordance

Comparaison de l'interprétation qualitative

Coefficient kappa de Cohen

		Résultats QFT		
		négatif	positif	indéterminé
Résultats QFT-Plus	négatif	300	8	2
	positif	7	70	0
	indéterminé	4	1	5

375 résultats concordants, 22 résultats discordants, **agrément 94,44%**

Kappa = 0.8413 (IC 0.7513- 0.91314) **Niveau de concordance « excellent »**

>0.8 : excellent

0.6-0.8 : bon

Etude française multicentrique

Analyse des discordances

QTF / QTF-Plus

22/397 discordances = **5,5%**

- 8 QFT positif / QFT-Plus négatif (+/-) **36%**
 - 7 QFT négatif / QFT-Plus positif (-/+) **32%**
 - 2 QFT indéterminé / QFT-Plus interprétable
 - 5 QFT interprétable / QFT-Plus indéterminé
- } **37,5%**

16/22 (73%) entre **0,35** et **0,7 UI/ml**

Performances QFT-Plus au moins équivalentes à celles du QFT

- **Spécificité** élevée maintenue
- **Sensibilité** au moins équivalente (**≈89%**)
 - < sensibilité « promise » (>95%)
 - **Effectif d'Immunodéprimés** (VIH notamment) **trop faible** pour savoir si gain de sensibilité avec le QFT-Plus
- Proportion d'**indéterminés** conforme à la notice commerciale (1.2%)
 - mais préanalytique maîtrisée (<4h prélèvement-mise à l'étuve)

Apport du TB2 dans le QTF-Plus

106 contrôles
119 TB actives
Barcellini 2016

1 seul tube +	TB1 +	TB2+
Sujets contacts	1	1
TB active	1	6

Δ TB2 (CD4+CD8) > Δ TB1 (CD4) (*Barcellini 2016*)

TB1^{QFT-Plus} < Δ Ag^{QFT} (*Hoffmann 2016*)

TB2-TB1 : marqueur indirect de la réponse CD8?

Charge bactérienne

TB active

(TB2-TB1) en cas d' **ED bactério +**
corrélation avec les résultats de cytométrie
Réponse TB2 seule : uniquement dans
tuberculose active et dans formes sévères
Petruccioli 2017

Infection récente

Sujets contacts

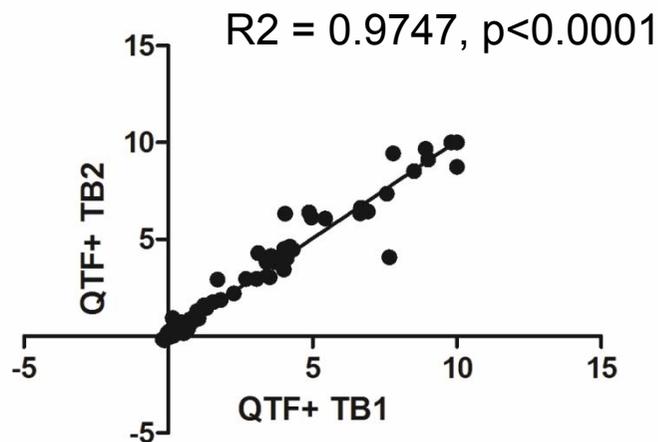
Réponse CD8 significative (**TB2-TB1 >0.6**) associée
- à la proximité / cas index
- à l'origine européenne *Barcellini 2016*

Etude française multicentrique

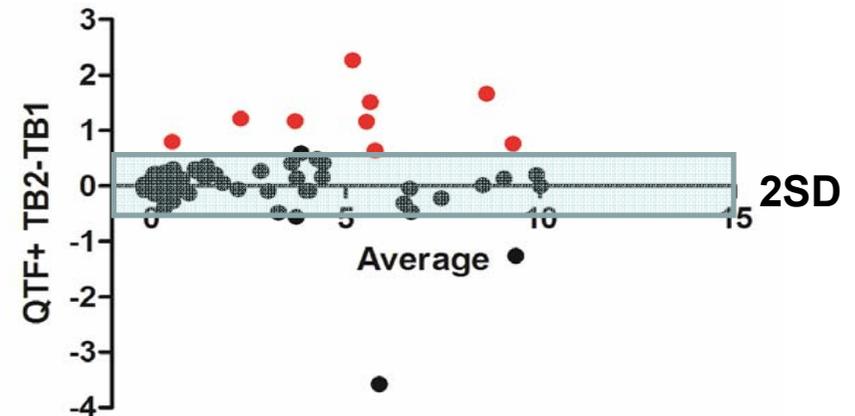
Apport du TB2 dans le QTF-Plus (1)

Comparaison de 2 mesures QTF-plus TB1 / TB2

Régression linéaire



Bland-Altman



9 patients avec TB2-TB1 > 0.6 → TBM?

- Δ TB2 plus élevé que Δ TB1 sur les QTF-plus positifs (n= 76):

QTF+ Δ TB1 : médiane **1,04** UI/ml (IC 0.49-4.19)
QTF+ Δ TB2 : médiane **1,29** UI/ml (IC 0.45-4.50) } p = 0,8063

Etude française multicentrique

Apport du TB2 dans le QTF-Plus (1)

Analyse qualitative

397 tests, 76 tests positifs, 10 discordances TB1/TB2

		Résultat Δ TB2	
		négatif	positif
Résultat Δ TB1	négatif	321	7
	positif	3	66

**13,1% des positifs
2,5% des tests**

0,54 / 0,15 UI/ml (QTF 0,46)

0,53 / 0,32 UI/ml (QTF 0,66)

0,37 / 0,33 UI/ml (QTF 0,40)

0,28 / **0,53** UI/ml (QTF 0,46)

0,33 / **0,41** UI/ml (QTF 0,34)

0,27 / **0,36** UI/ml (QTF 1,12)

0,29 / **0,45** UI/ml (QTF 0,63)

0,25 / **0,37** UI/ml (QTF 0,41)

0,19 / **0,42** UI/ml (QTF 0,43)

0,15 / **0,95** UI/ml (QTF -0,14)

Suivi sur utilisation du QFN Plus :

proportion de TB2+/ TB1 - : 1,1 à 1,3% (Bichat et Pitié) plupart dans zone 0,35 à 0,7 UI/ml

Etude française multicentrique

Valeurs autour du seuil

- Zone « grise » $\geq 0,35$ à $0,7$ UI/ml

TB1 = 23

TB2 = 24

TB QTF = 26



TB1 et TB2 = 17



QTF

- 9 Zone grise
- 5 Positifs $> 0,7$ UI/ml
- 3 Négatif $< 0,20$ UI/ml

Reversions et conversions avec Quantiferon TB Gold Plus

- Conversions : 4,3%, reversions : 6,9% avec QFT Plus
- Plupart des réversions/conversions dans zone grise (0,2-0,7 U/ml)
(Knierer et al 2017)

- Fréquence non négligeable des conversions avec QFT-Plus sans aucune exposition
- étude portant sur 987 soignants dans un pays à faible prévalence (USA) (Moon, 2017) : propose chez les soignants **d'exiger une double positivité (tubes TB1 et TB2 au seuil de 0,35 UI/ml)**



réduisait de moitié le nombre de QFT considérés positif



La plupart des patients discordants TB2/TB2 sont négatifs après contrôle sur un nouveau prélèvement (10/11)

Règles d'interprétation avec QFT-Gold Plus

- **QFT < 0,35 UI/ml** : considéré comme négatif, sans nécessité d'un nouveau contrôle.
- **QFT entre 0,35 et 0,7 UI/ml sur au moins un des deux tubes** : un contrôle doit être effectué en raison de la fréquence des conversion/réversion spontanées dans cette zone d'incertitude. Il sera réalisé 3 semaines après, sauf lorsque le QFT est réalisé comme T0 d'une enquête autour d'un cas : il doit alors être contrôlé immédiatement.
Si contrôle reste dans la zone grise : résultat considéré comme positif et interprété en fonction des données cliniques.
- **QFT > ou égal à 0,7 UI/ml sur au moins un des deux tubes** doit être considéré d'emblée comme positif.

Intérêt du QFT Gold Plus dans le suivi de traitement ?

	0 months	3 months	6 months
Quantitative data			
TB1 (surrogate CD4 ⁺ T-cell response) IU·mL ⁻¹	6.40±8.92	2.56±3.28*	2.33±3.06
TB2 (CD4 and CD8 response) IU·mL ⁻¹	8.98±16.25	4.50±7.53*	3.23±4.95
TB2-TB1 (surrogate CD8 ⁺ T-cell response) IU·mL ⁻¹	2.58±8.45	1.93±5.12	0.91±2.85*
Qualitative data			
TB1 positive/negative/indeterminate	35/2/1	31/7/0	26/11/1
TB2 positive/negative/indeterminate	36/1/1	32/6/0	32/5/1
TB1 or TB2 positive/negative/indeterminate	36/1/1	32/6/0	32/5/1

Conclusions

- **Très bonne concordance qualitative entre les deux tests QTF / QTF - Plus** : Tests discordants (positif/négatif et résultat/test indéterminé) portent majoritairement sur des valeurs proches du seuil de positivité
- En cas de positivité du QFN-Gold Plus majoritairement : $\Delta TB2 > \Delta TB1$
- Les tests QTF-Plus discordants pour les réponses TB1/TB2 portent majoritairement sur valeurs proches du seuil de positivité dans notre étude

Majorité de tests $\Delta TB1-$ / $\Delta TB2+$: correspondrait aux formes actives?

Existence de tests $\Delta TB1+$ / $\Delta TB2-$ → **Compétition peptides? Zone grise? ...**

Persistence de réversions/conversions surtout dans zone proche du seuil de positivité

Intérêt d'avoir les 2 test positifs surtout si proche du seuil pour considérer le test comme positif ?

Intérêt de $\Delta TB2-TB1$ dans le suivi de traitement ?

Nécessité d'études complémentaires

Remerciements

- Pr G Carcelain (R Debré)
- **Les Equipes d'Immunologie de :**
 - Angers**, Dr G Renier, Dr C Poli
 - Bichat**, Paris, Pr Chollet-Martin, Dr V Granger
 - Lille**, Pr M Labalette, Dr A S Deleplancque, Dr Miczek
 - Pitié-Salpêtrière**, Pr Autran, Dr A Guihot
 - R Debre** Pr G Carcelain
- **La Société Qiagen :**

Pour avoir fourni les réactifs QTF-Plus de cette évaluation