Test au Quantiferon, diagnostic de la tuberculose

CORATA

24 septembre 2015

L.Lutteri

Pharmacien Biologiste

Laboratoire d'auto-immunité

Service de Chimie Clinique

Professeur Cavalier

Tuberculose

Contact → Elimination (50%)

50%

Pénétration dans les poumons

10% → Primoinfection à Mycobacterium tuberculosis

Tuberculose active

présence de *M. tuberculosis*
présence de signes cliniques
présence de symptômes
présence de signes radiologiques
présence de signes microbiologiques
contagieux

90% → Tuberculose latente

10%

présence de *M. tuberculosis*
absence de signes cliniques
absence de symptômes
absence d'évidence radiologique
absence bactériologique
Pas contagieux

Tuberculose active secondaire

⇒ RECHERCHER les Tuberculoses LATENTES !!

Dia Dr Anne Sophie Sauvage

Epidemiologie belge

TABLEAU 2. DISTRIBUTION SELON L'AGE, LE SEXE ET LA NATIONALITE DANS LA POPULATION GENERALE* ET PARMI LES PATIENTS TUBERCULEUX DU REGISTRE, PAR REGION – 2012

	R. flamande		R. bruxelloise		R. wallonne		Belgique	
	Pop. Gén. **	Patients TBC**	Pop. Gén. **	Patients TBC**	Pop. Gén. **	Patients TBC**	Pop. Gén. **	Patients TBC**
Age								
0-24 ans	27,8%	18,8%	31,4%	26,0%	30,3%	24,2%	29,0%	22,5%
25-44 ans	25,8%	38,8%	33,0%	42,9%	25,8%	33,5%	26,6%	38,7%
45-64 ans	27,7%	20,7%	22,1%	22,4%	27,2%	27,3%	27,0%	23,0%
≥ 65 ans	18,6%	21,7%	13,5%	8,7%	16,7%	15,0%	17,4%	15,8%
Age médian								
Total	-	39	-	35	-	38,5	-	37
Belges	-	58	-	36	-	46	-	48
non-Belges	-	31	-	35	-	32	-	33
Sexe								
Hommes	49,4%	64,3%	48,5%	66,7%	48,7%	61,2%	49,1%	64,2%
Nationalité								
non-Belges	7,1%	50,6%	32,6%	65,7%	9,7%	42,7%	10,6%	53,3%
Pop. Totale	6.350.765	415	1.138.854	312	3.546.329	260	11.035.948	987

* SPF Economie – DG Statistique, chiffres au 01.01.2012
**Pop. Gén. : population générale ; Patients TBC : patients tuberculeux enregistrés en 2012

Registre belge de la tuberculose 2012, Fond des Affections Respiratoires - asbl, www.fares.be

Dia Dr Anne Sophie Sauvage

Chez qui rechercher une tuberculose ?

GROUPES A RISQUE DôINFECTION A M. TUBERCULOSIS

- contacts étroits avec une personne infectée par le BK
- patients originaire de pays à haute prévalence de tuberculose active
- patients visitant un pays à haute prévalence (séjours prolongés et/ou fréquents)
- résidents et personnel sôoccupant de structures de collectivité dont les résidents sont à risque de BK (sans-abris, prison)
- personnel de soins
- Population précarisée: accès aux soins, aux médicaments difficile, faible revenu, abus dôalcool et de tabac
- Enfants et adolescents en contact avec des adultes à risque dôinfection BK

GROUPES A RISQUE DE PROGRESSION VERS UNE TUBERCULOSE ACTIVE ET DE MAUVAISE EVOLUTION EN CAS DE TUBERCULOSE

. HIV

. enfants de moins de 5 ans

. patients sous immunosuppresseurs (anti-TNF-alpha), corticothérapie prolongée >15mg de Prednisolone, immunodépresseurs postgreffe

. infection récente à Mycobacterium tuberculosis (dans les 2 ans)

. histoire de tuberculose active non traitée ou inadéquatement

. anthracosilicose, diabète, IRC, leucémie, lymphome, cancer ORL et pulmonaire

. gastrectomie ou bypass jejunoileal

. poids <90% du poids idéal

. tabagisme, alcool, drogues

. milieu précaire (accès aux soins et faibles revenus)

Dia Dr Anne Sophie Sauvage

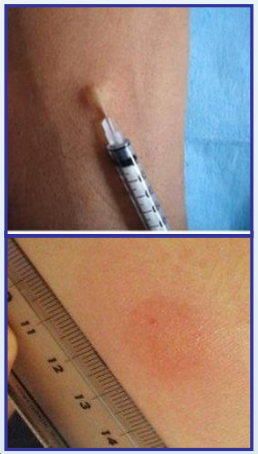
Intradermoréaction à la tuberculine

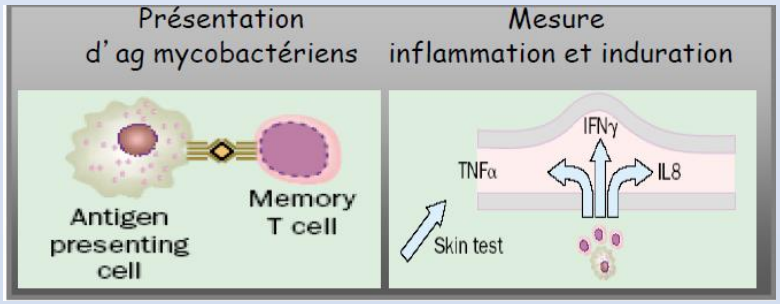
Å IDR = TST = tuberculine skin test = test de Mantoux

. Technique utilisée depuis plus dôun siècle,

. Injection intradermique de 0,1 ml de tuberculine purifiée (Concentré de culture de *Mycobacterium tuberculosis inactivé* = +/- 200 Ag),
sur la face antéro-externe de lôavant-bras,
lecture après 48 à 72 heures de lôinduration en mm

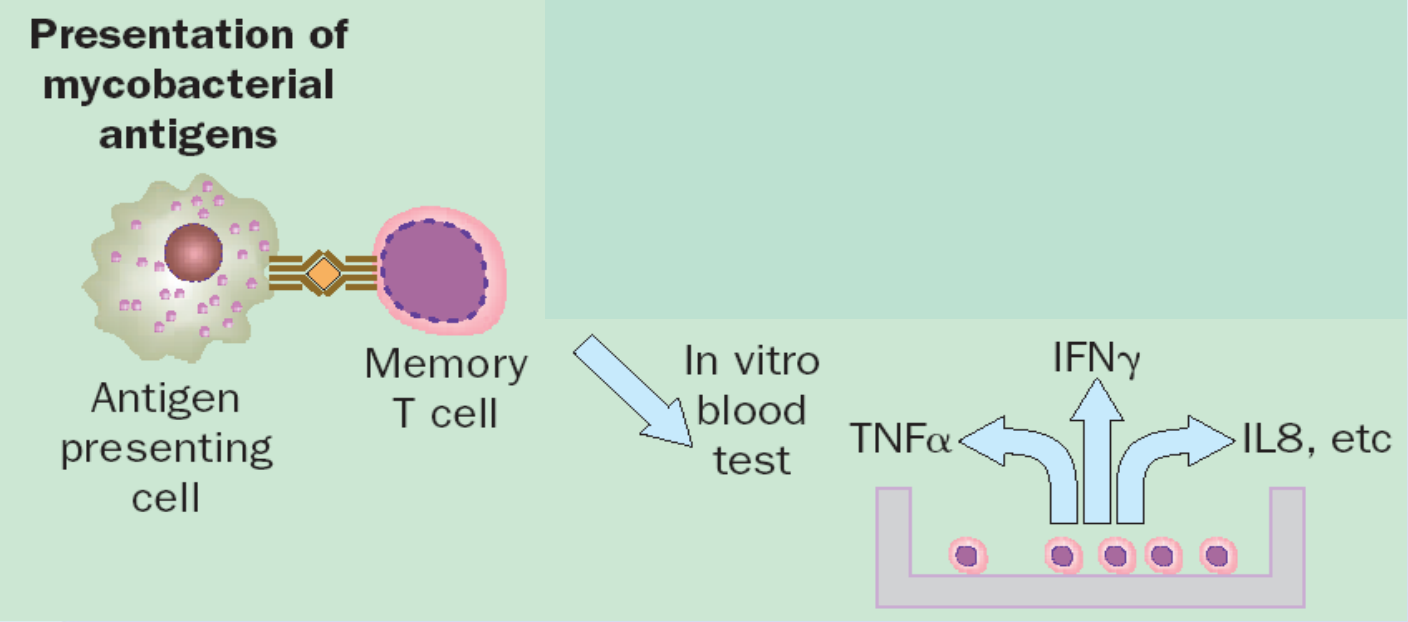
. Basé sur lôafflux de lymphocytes T *mémoires* sensibilisés au site dôinjection.





IGRA : Interferon Gamma Release Assays

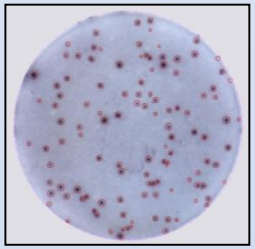
Mise en évidence de la libération dûne cytokine, lôinterféron gamma, par les lymphocytes T *effecteurs* en réponse à une stimulation par des peptides spécifiques du complexe *mycobacterium tuberculosis.*



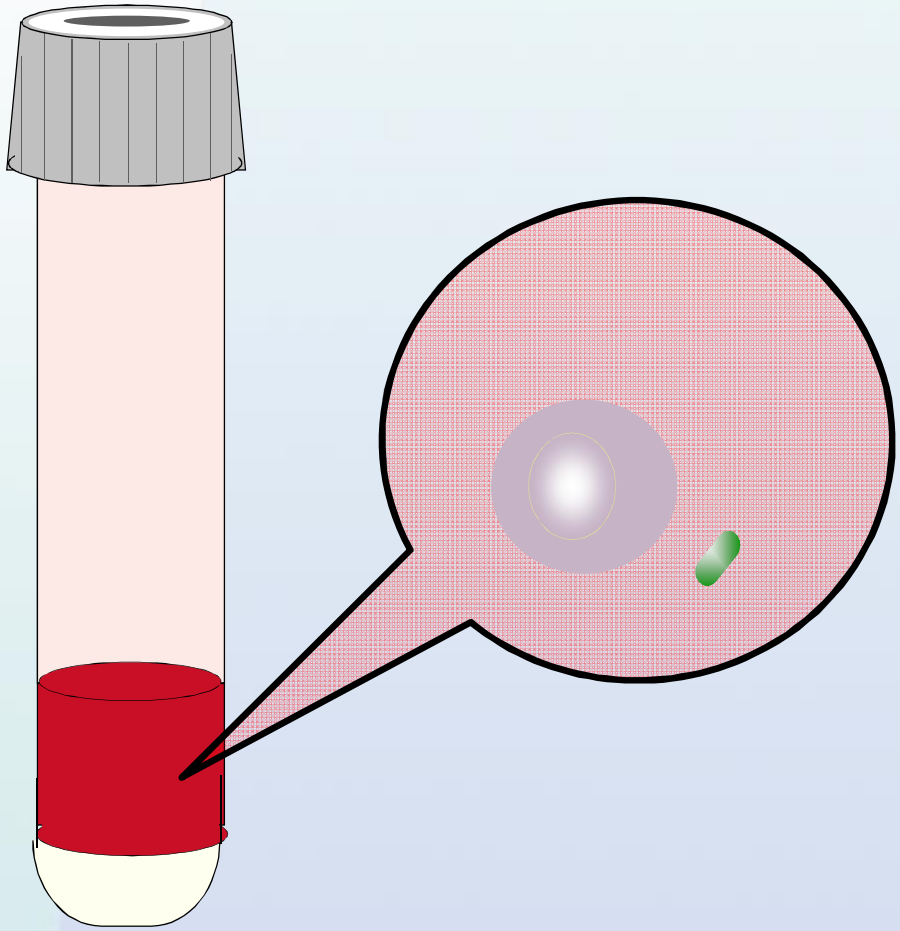
IGRA : 2 tests

- Quantiferon-tb Gold in tube (GIT) (Cellestis) Ÿ test ELISA

- T-SPOT. TB (Oxford Immunotec) Ÿ comptage de cellules productrices dôIFNγ par technique ELISPOT

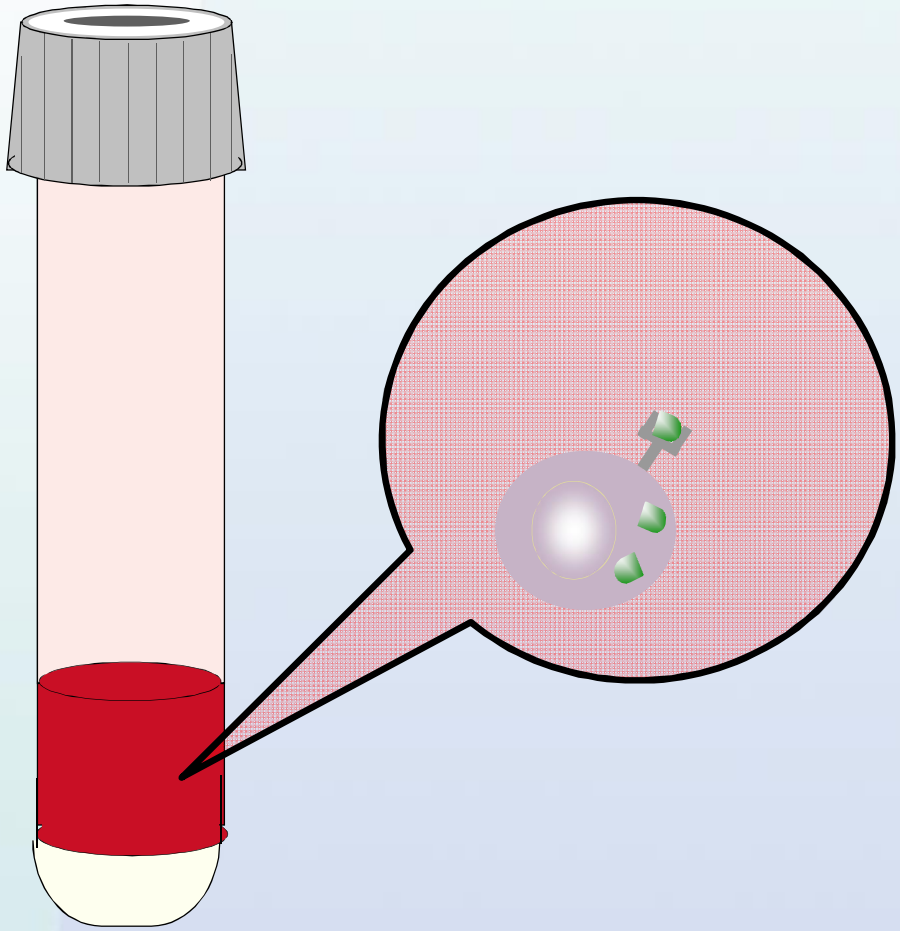


Principe du Test au Quantiferon



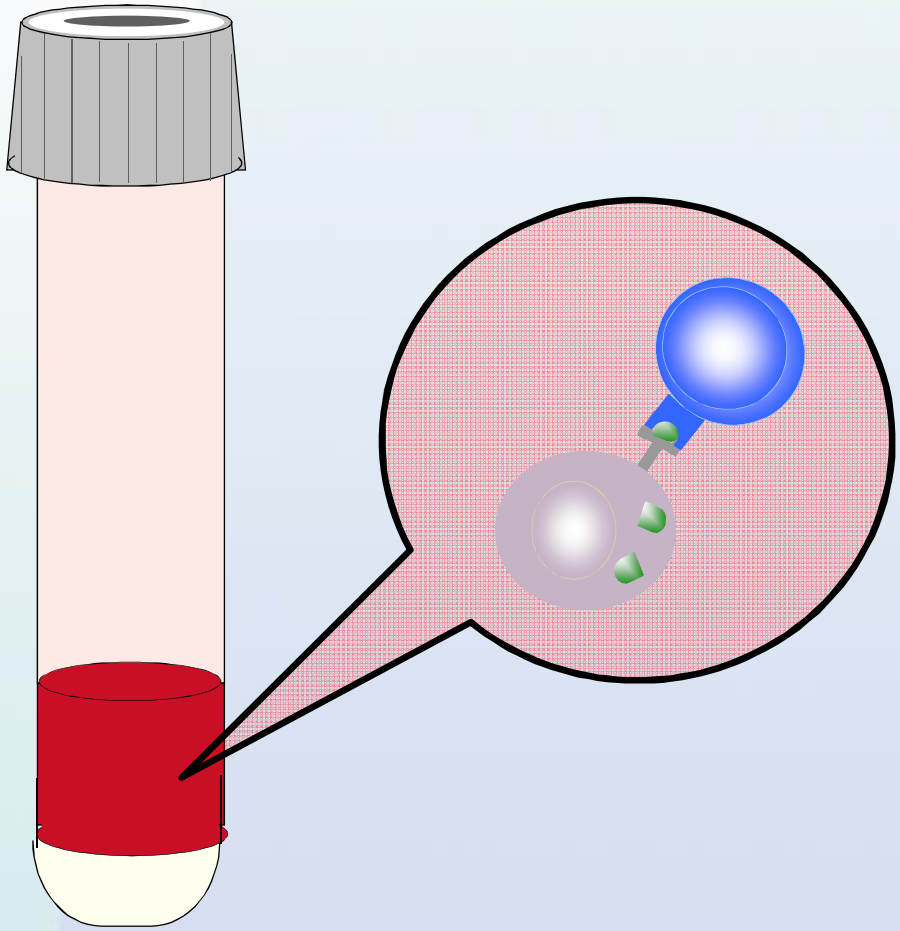
Cellules présentatrices d'Antigène (CPA) rencontrent les Ag contenus dans le tube TB Antigen

Principe du Test au Quantiferon



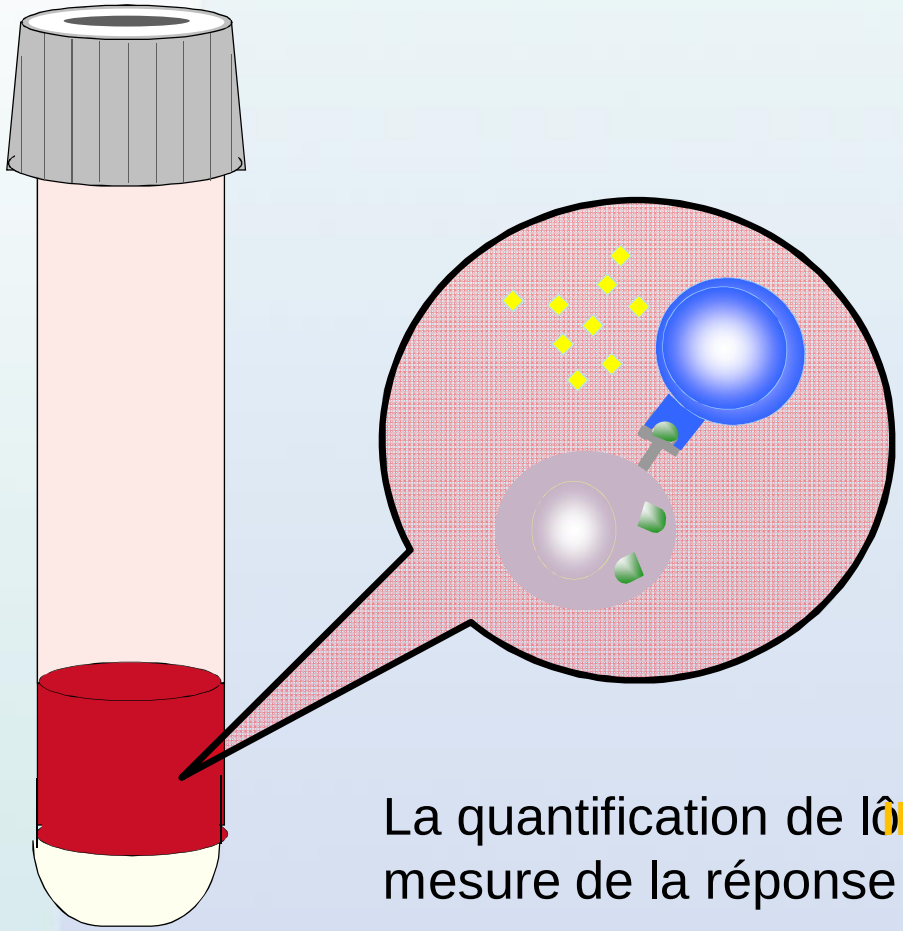
Les CPA phagocytent lâAg et présentent les fragments (épitopes) via leur MCH II.

Principe du Test au Quantiferon



Les lymphocytes T effecteurs reconnaissent les épitopes présentés par la CPA.

Principe du Test au Quantiferon

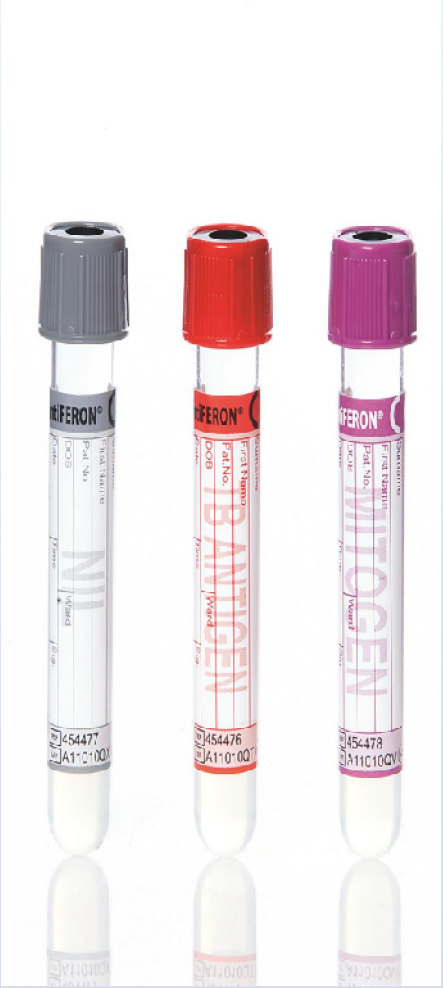


Les **lymphocytes T** activés secrètent de lô**IFN-ɔ**.

La quantification de lô**IFN-ɔ** secrété fourni la mesure de la réponse immunitaire cellulaire

Le prélèvement du test au Quantiferon

- 3 tubes spéciaux :
  - Un gris = Nil : ne contient aucun produit
  - Un rouge = TB Antigen : contient 3 peptides synthétiques présentant de grandes homologies avec des protéines de *Mycobacterium tuberculosis* :
    - ESAT 6 (early secretory antigenic peptide-6)
    - CFP-10 (culture filtrate protein 10)
    - Peptide Tb7.7
  - Un mauve = Mitogen : contient PHA (Phytohaemagglutinin)



Tuberculosis Complex	QFT TB-Specific Antigens			TST Antigens
	ESAT-6	CFP-10	TB-7.7 (p4)	PPD
M. tuberculosis	+	+	+	+
M. africanum	+	+	+	+
M. bovis	+	+	+	+

VACCIN

BCG Sub-strain	QFT TB-Specific Antigens			TST Antigens
	ESAT-6	CFP-10	TB-7.7 (p4)	PPD
Gothenberg	-	-	-	+
Moreau	-	-	-	+
Tice	-	-	-	+
Tokyo	-	-	-	+
Danish	-	-	-	+
Glaxo	-	-	-	+
Montréal	-	-	-	+
Pasteur	-	-	-	+

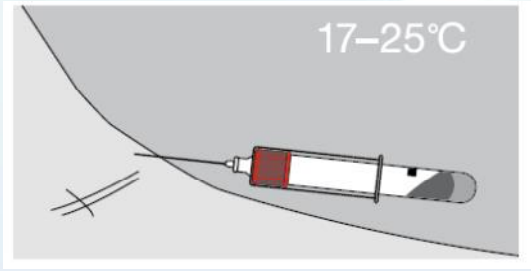
Environmental Strains	QFT TB-Specific Antigens			TST Antigens
	ESAT-6	CFP-10	TB-7.7 (p4)	PPD
M. abcessus	-	-	-	+
M. avium	-	-	-	+
M. branderi	-	-	-	+
M. celatum	-	-	-	+
M. chelonae	-	-	-	+
M. fortuitum	-	-	-	+
M. gordonii	-	-	-	+
M. intracellulare	-	-	-	+
M. kansasii	+	+	-	+
M. malmoense	-	-	-	+
M. marinum	+	+	-	+
M. oenavense	-	-	-	+
M. scrofulaceum	-	-	-	+
M. smegmatis	-	-	-	+
M. szulgai	+	+	-	+
M. terra	-	-	-	+
M. vaccae	-	-	-	+
M. xenopi	-	-	-	+

Mycobactéries non tuberculeuses

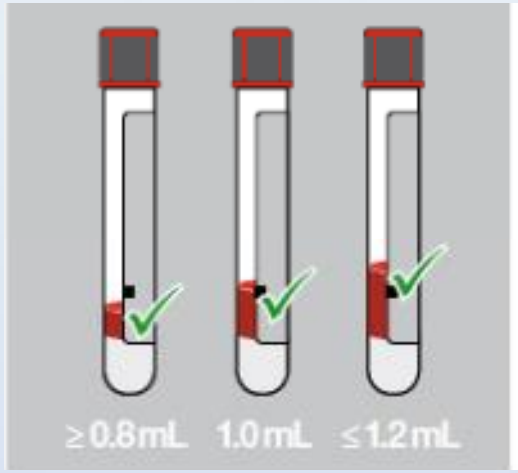
Dia de Cellestis

Le prélèvement

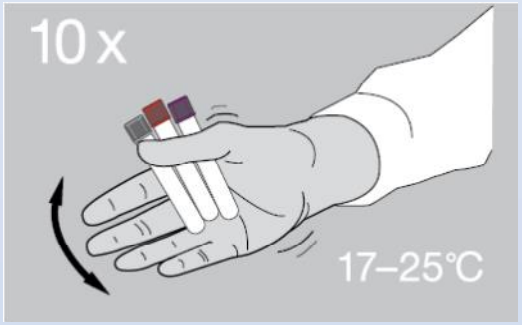
- Conserver les tubes à température ambiante



- Prélever 1 ml ni plus ni moins dans les 3 tubes !

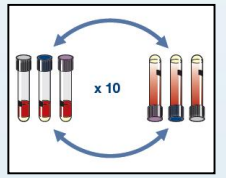


- Agiter par retournement une dizaine de fois (NB : si trop vigoureux, dissociation du gel, faux positifs!)



OPTION 1 : L'incubation au labo

. Tubes prélevés conservés *à température ambiante* maximum 16 heures. Incubation *à 37°c pendant 16 à 24 heures* en *position verticale* après *retournement des tubes une dizaine de fois*.

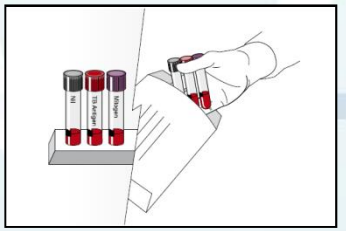


. Centrifuger les tubes 15 minutes à 2000-3000 tours.

. Conserver les tubes bien droits, non secoués au frigo (température entre 2-8 °c) pendant maximum 28 jours (si plus longue période avant analyse, décanter le dessus du plasma et conserver à -20°c). Ne pas réhomogénéiser les tubes avant analyse (risque de faux positifs) !

NB : si labo sous-traitants, nous envoyer les tubes sur lesquels « INCUBES » sera noté dans les 2-3 jours à température de 4 à 27°c (NB : ils peuvent déjà avoir été centrifugés mais les envoyer alors bien droits et non secoués ! $\Rightarrow$ de préférence ne pas centrifuger avant envoi ou alors décanter le dessus de plasma)

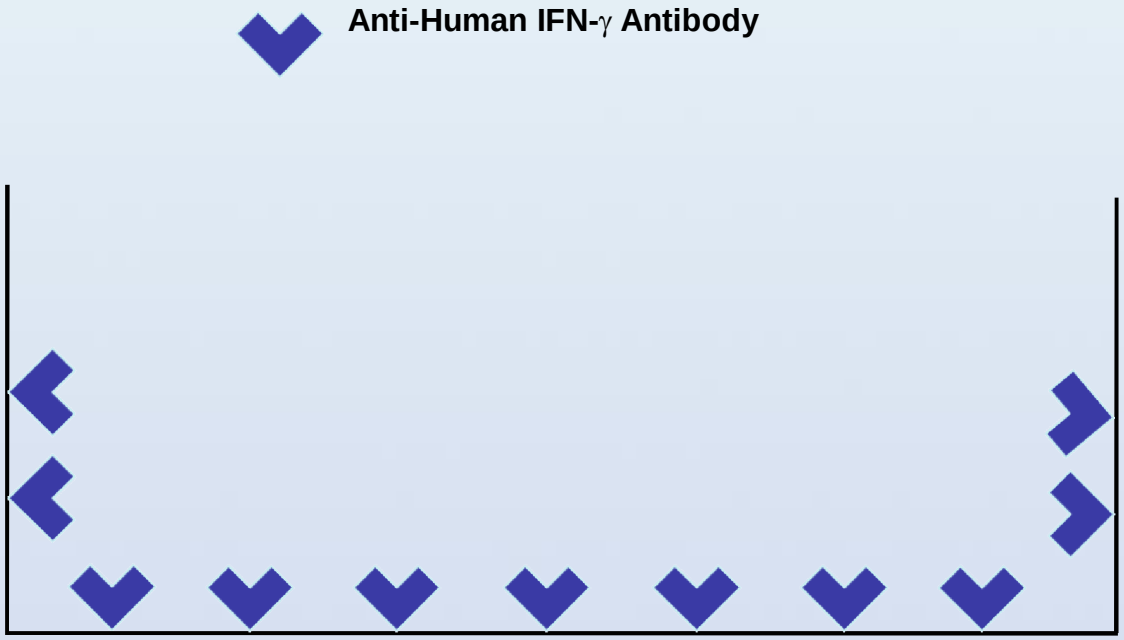
OPTION 2 : Envoi au laboratoire sans incubation:



. Envoyer les tubes sur lesquels « NON INCUBES » sera noté, à température ambiante, le plus rapidement possible dans un délai maximum de 16 heures

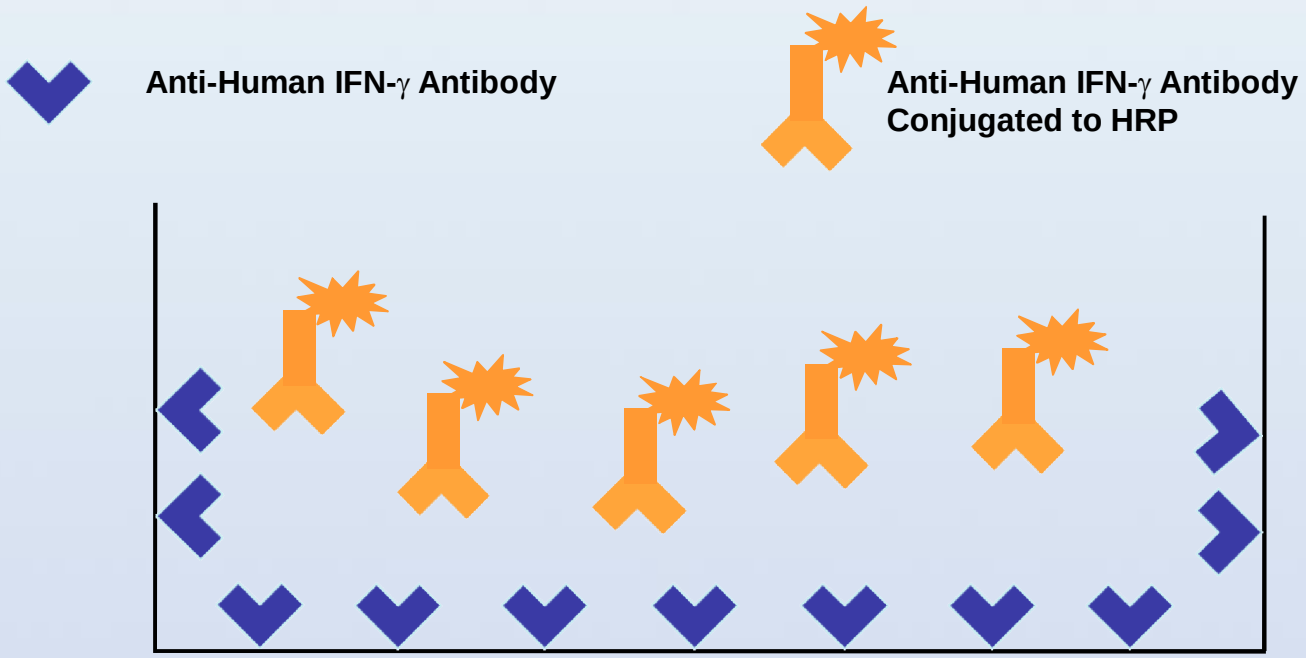
Le test ELISA

La plaque est coatée avec un anti-Interféron gamma



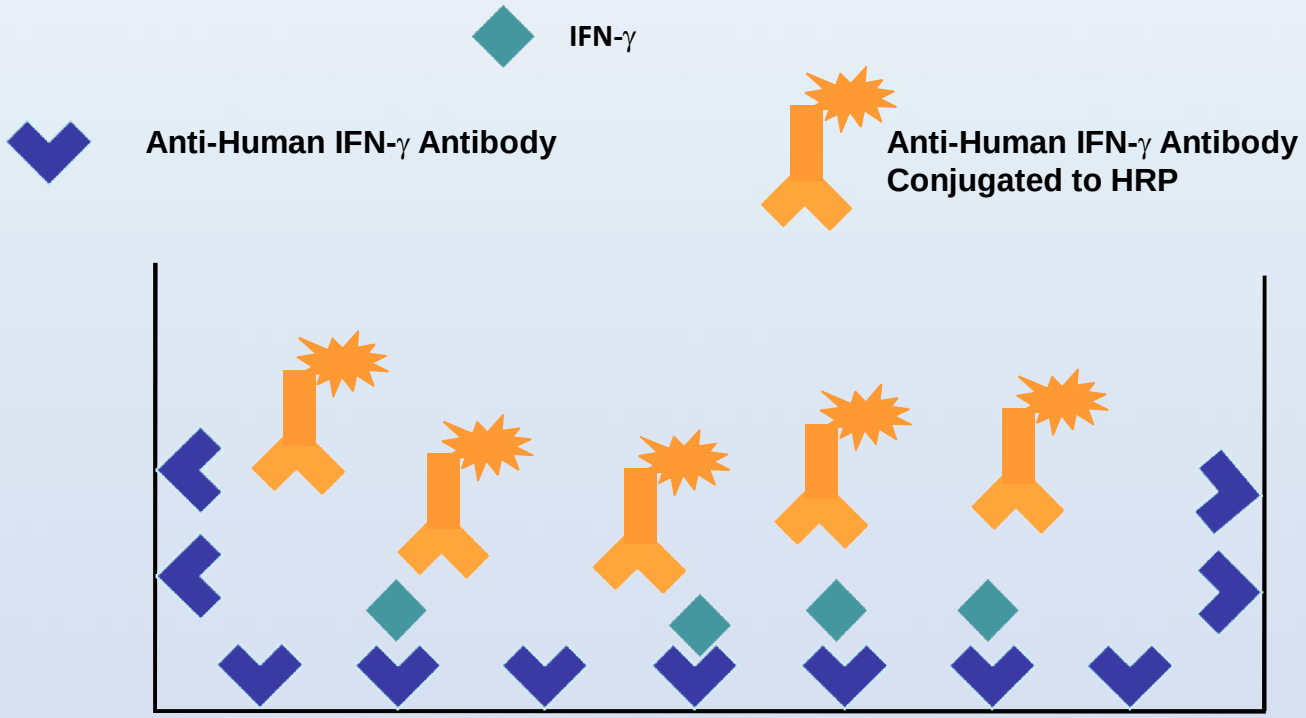
Le test ELISA : étape 1

Un conjugué anti-human IFN-γ couplé HRP (horseradish peroxidase) est ajouté



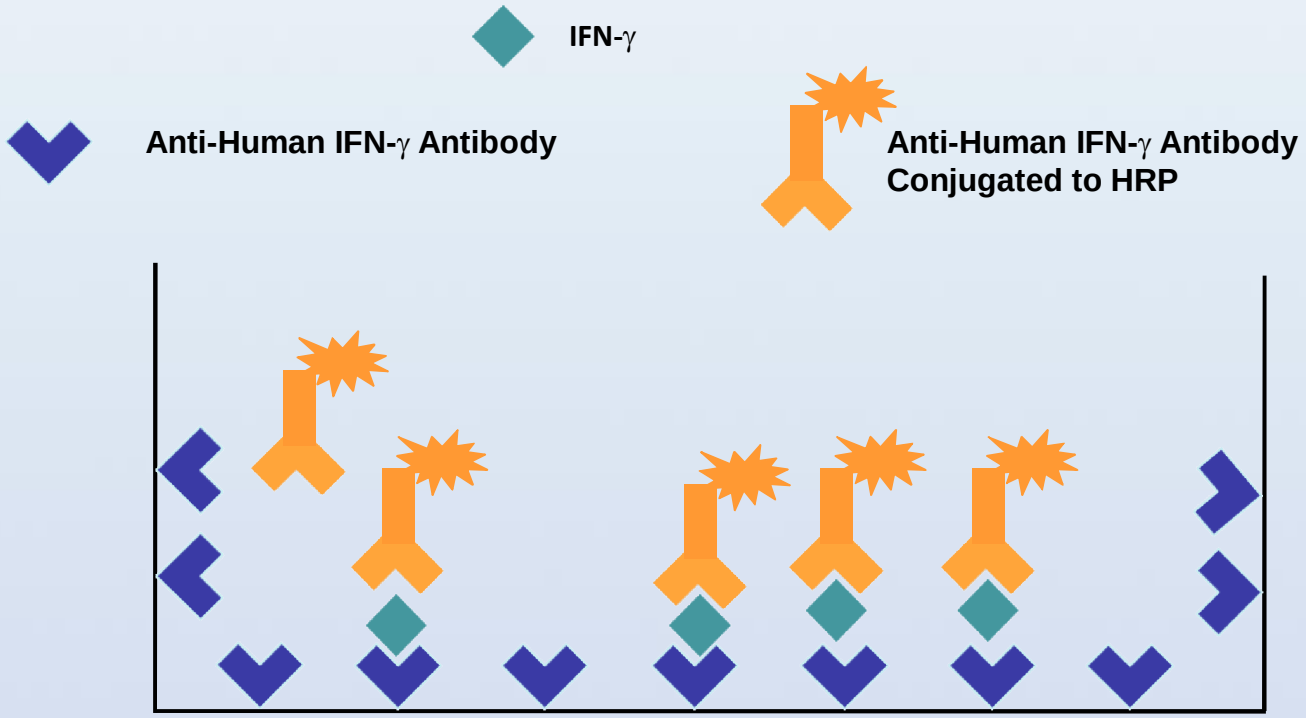
Le test ELISA : étape 2

le plasma du patient (pouvant contenir de lôIFN-γ) est ajouté



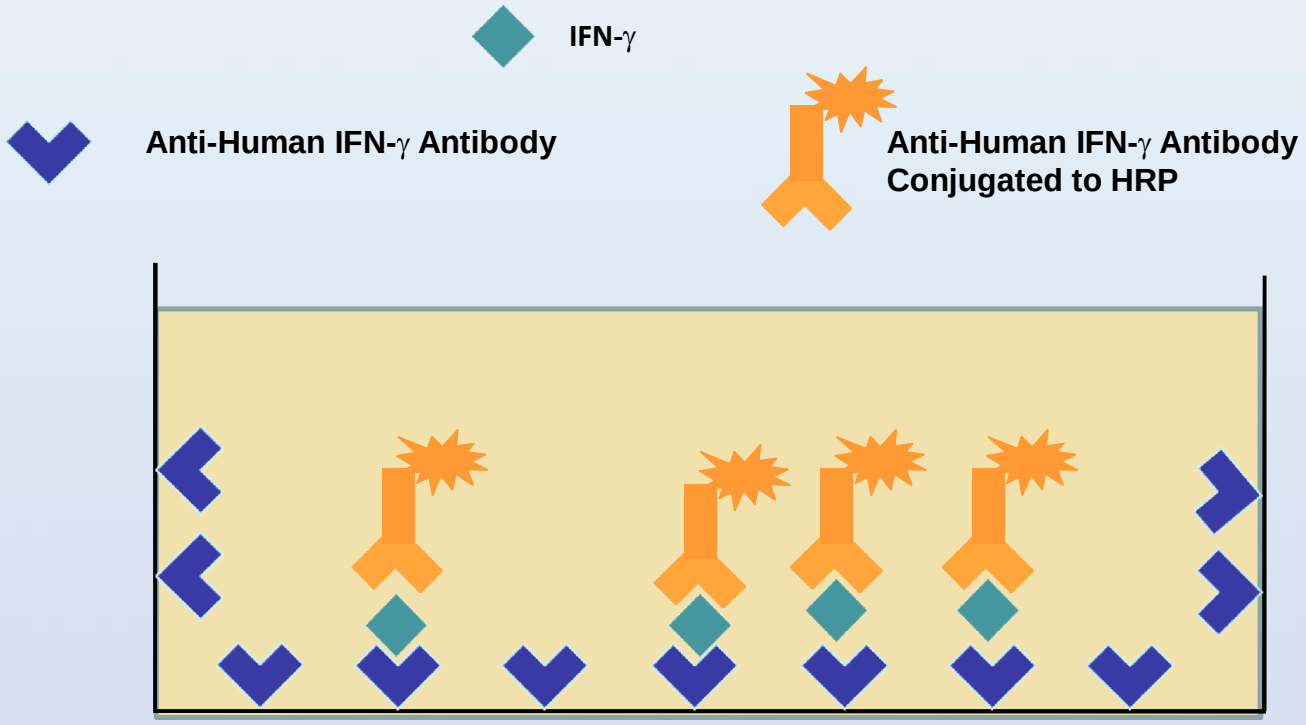
Le test ELISA : étape 2ô

Un « sandwich » se forme



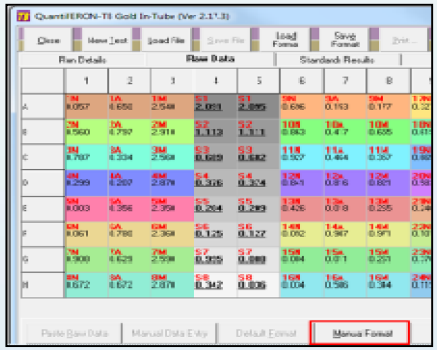
Le test ELISA : étape 3

Le substrat TMB est ajouté : changement de coloration

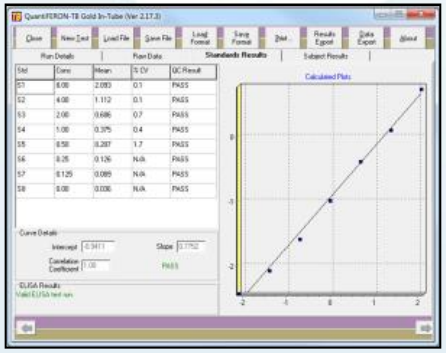


Calculs des résultats

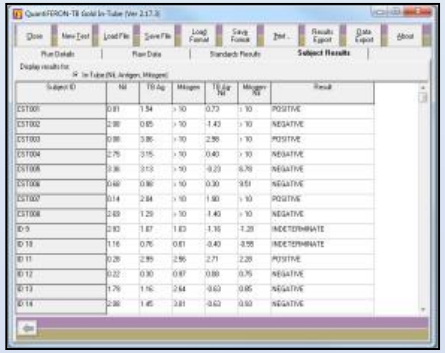
Home screen



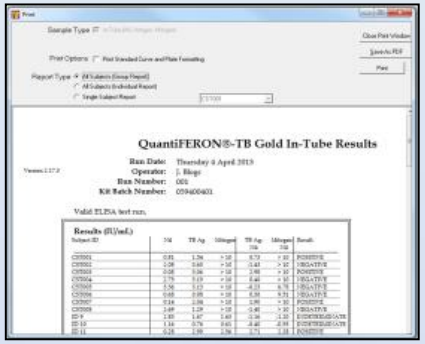
Data entry



Standards results



Subject results



Report

Interprétation des résultats

. Tube Nil : la majorité des individus ont une valeur très basse , proche de 0.

. Tube Mitogen (= Mitogen ï Nil) : la majorité des individus ont une valeur très élevée, en dehors de la courbe, > 10.

.Tube TB Antigen (= TB Antigen ï Nil)

Nul [UI/mL]	Antigène TB moins Nul [UI/mL]	Mitogène moins Nul [UI/mL][1]	Résultat QFT	Rapport/Interprétation
≤ 8,0	< 0,35	≥ 0,5	**Négatif**	Infection au *M. tuberculosis* Improbable
	≥ 0,35 et < 25% de la valeur nulle	≥ 0,5		
	≥ 0,35 et ≥ 25% de la valeur nulle	n´importe lequel	**Positif**[2]	Infection au *M. tuberculosis* probable
	< 0,35	< 0,5	**Indéterminé**[3]	Résultats sont indéterminés pour la réponse à l´antigène TB
	≥ 0,35 et < 25% de la valeur nulle	< 0,5		
> 8,0[4]	n´importe lequel	n´importe lequel		

Interprétation du test

ñQuantiFERON®-TB Gold (QFT®) is an in vitro diagnostic test using a peptide cocktail simulating ESAT-6, CFP-10, and TB7.7(p4) proteins to stimulate cells in heparinized whole blood. Detection of interferon-γ (IFN-γ) by Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) is used to identify in vitro responses to these peptide antigens that are associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection.

QFT is an indirect test for *M. tuberculosis* infection (including disease) and is intended for use in conjunction with risk assessment, radiography, and other medical and diagnostic evaluationsò

Cellestis

Le diagnostic ou l'exclusion de la tuberculose, ainsi que la probabilité d'une infection latente, nécessite la prise en considération de données épidémiologiques, historiques et médicales pour l'interprétation des résultats.

Interprétation du test

- Test QUALITATIF (et non quantitatif)!
- Le test ne permet aucune corrélation entre le résultat / le taux obtenu et
  - le stade ou degré dôinfection,
  - le niveau de réponse immunitaire
  - la probabilité dôune progression vers une tuberculose maladie
- Test ne permettant pas de distinguer une tuberculose récemment acquise dôune infection ancienne
- Test ne permettant pas de différencier une tuberculose latente dôune tuberculose active

Interprétation du test

QFT Négatif

- TB Antigen - Nil Ò0.35 IU/mL
- *Infection à M.tuberculosis* peu probable mais nôexclu ni tuberculose maladie ni tuberculose latente

  NB : faux négatif :

  . Ancienneté de lôinfection

  . Test réalisé trop précocement.

Test QuantiFERON			
Mitogènes ESAT-6, CFP-10, TB7.7	0.01	UI/ml	<0.35
Contrôle positif (mitogène PHA)	2.50	UI/ml	
Conclusion	Pas de secrétion d'interféron gamma decélée lors de la stimulation par les mitogènes spécifiques (ESAT-6, CFP-10, TB7.7) : TUBERCULOSE latente / active PEU PROBABLE (sensibilité de l'ordre de 75 % chez l'adulte et de 65 % chez l'enfant). Le diagnostic ou l'exclusion de la tuberculose, ainsi que la probabilité d'une infection latente, nécessite la prise en considération de données épidémiologiques, historiques et médicales pour l'interprétation des résultats.		

Interprétation du test

QFT
Positif

- TB Antigen - Nil Ó0.35 IU/mL
- *Infection à M. tuberculosis* infection probable
- Infections à autres mycobactéries (*M. kansasii, M. szulgai, M. marinum*)

NB : Un résultat positif au test QuantiFERON®-TB Gold IT ne peut pas être considéré comme une base unique et définitive pour déterminer une infection au M.tuberculosis. Un résultat positif au test QuantiFERON®-TB Gold IT doit être corroboré par des examens médicaux plus poussés et d´une évaluation diagnostique de l´éventualité d´une affection tuberculeuse active (frottis et culture, radiographie du thorax).

Test QuantiFERON				
Mitogènes ESAT-6, CFP-10, TB7.7	*	4.83	UI/ml	<0.35
Contrôle positif (mitogène PHA)		8.41	UI/ml	
Conclusion	*	Infection à Mycobacterium tuberculosis évolutive ou latente probable. NB : certaines mycobactéries atypiques peuvent réagir : mycobacterium marinum , mycobacterium kansasii et mycobacterium szulgai. Le diagnostic ou l'exclusion de la tuberculose, ainsi que la probabilité d'une infection latente, nécessite la prise en considération de données épidémiologiques, historiques et médicales pour l'interprétation des résultats.		

Interprétation du test

QFT
Indéterminé

- Résultats sont indéterminés pour la réponse à l´antigène TB
- On ne peut ni exclure ni confirmer un infection !

Test QuantiFERON		
Mitogènes ESAT-6, CFP-10, TB7.7	(*)	
	(*)	Voir commentaire
Contrôle positif (mitogène PHA)	(*)	
	(*)	Voir commentaire
Conclusion	ATTENTION : Résultats ininterprétables car indéterminés pour la réponse à l'antigène. Le contrôle positif n'ayant pas réagi, pas de sécrétion d'interféron gamma chez le patient. Ceci peut être du à une immunodépression forte (CD4 fortement diminués, immunosuppresseurs, ...) ou le plus fréquemment à un non respect des conditions de prélèvement.	

Les tests indéterminés

Contrôle négatif (Nil)> 8 IU/ml = Positif

Peut indiquer :

- Un taux excessif dôIFN-γ circulant (autre infection par ex)
- Prélèvement incorrect :
  - Agitation trop violente des tubes
  - Tubes secoués ï réhomogénéisés après centrifugation

Contrôle positif (Mitogen ï Nil) < 0.5 IU/ml = négatif

Peut indiquer :

- Prélèvement incorrect :
  - Pas ou peu dôagitation des tubes avant incubation
  - Conservation tubes / transport / incubation à température incorrecte
- Problème immunitaire propre au patient
  - Production insuffisante dôIFN-γ
    - Immunodépression : VIH, traitement
    - Taux lymphocytes CD4 bas
    - Âge, ethnie,é

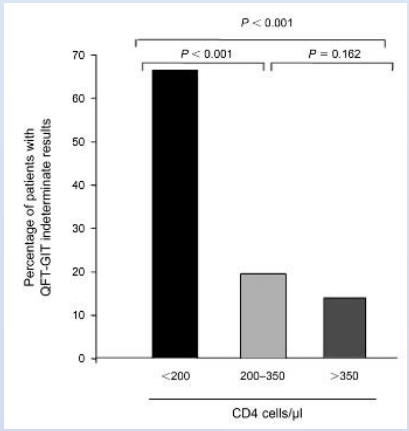
HIV et indéterminés

- Plusieurs études prouvent que le nombre d'indéterminés chez les patients infectés par HIV est supérieur par rapport à la population non infectée.

1. Hoffmann et al (2010) *European Infectious Disease* 56(3):230-238
2. Ramos et al (2012) *BMC Infectious Diseases* 12:169

- Cependant les IGRA ont l'avantage par rapport à l'IDR de pouvoir :
  - Avoir une meilleure sensibilité
  - D'avoir un contrôle interne positif permettant de distinguer un vrai d'un faux négatif pour cause d'immunosuppression
  - De permettre une seule visite (taux de retour très faible chez les patients HIV positifs)

- La réponse indéterminée est associée au taux de CD4



La spécificité

Å Test avec faible spécificité entraine :

- Tests supplémentaires
- Traitement non nécessaire
- Effets secondaires

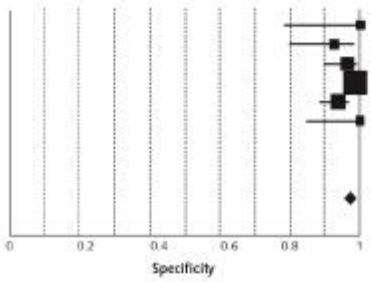
⇒ Un test présentant une bonne spécificité est très important dans des populations à faible risque de maladie.

La spécificité

Study	QFT	Elispot-based IGRA	TST
Diel (2011) (1)	99.4%	98%	88.7%
CDC Guidelines (2010) (2)	99%	88%	86%
Pai (2008) (3)			
Non-BCG vaccinated	99%	93%	97%
BCG vaccinated	96%	Not evaluated	Very low and inconsistent
Package Insert	99.2%	94.8% or 97.1%	

1. Diel, R. (2011), Am J Respir Crit Care Med, 183, 88.
2. Centers for Disease Control and Prevention. (2010) MMWR 59:RR05.
3. Pai, M. (2008) , Ann Intern Med 149, 177.

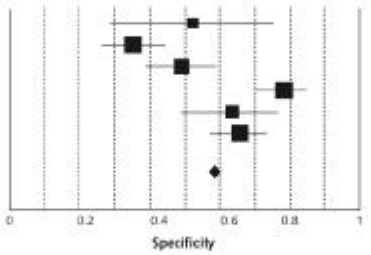
Impact de la vaccination par le BCG sur l'IDR



Study, Year (Reference)	Specificity (95% CI)	Patients, *n/n*
Brock et al., 2001 (35)	1.00 (0.78–1.00)	15/15
Brock et al., 2004 (36)	0.93 (0.80–0.98)	37/40
Taggart et al., 2006 (37)	0.96 (0.90–0.99)	78/81
Mazurek et al., 2007 (38)	0.98 (0.97–0.99)	535/544
Franken et al., 2007 (39)	0.94 (0.89–0.97)	136/145
Detjen et al., 2007 (25)	1.00 (0.85–1.00)	22/22

Pooled specificity = 0.97 (0.95–0.99)
Chi-square = 12.25; $P = 0.032$
Inconsistency $I^2 = 59.2\%$

Absence de vaccination par le BCG
Spécificité 97% (95-99%)



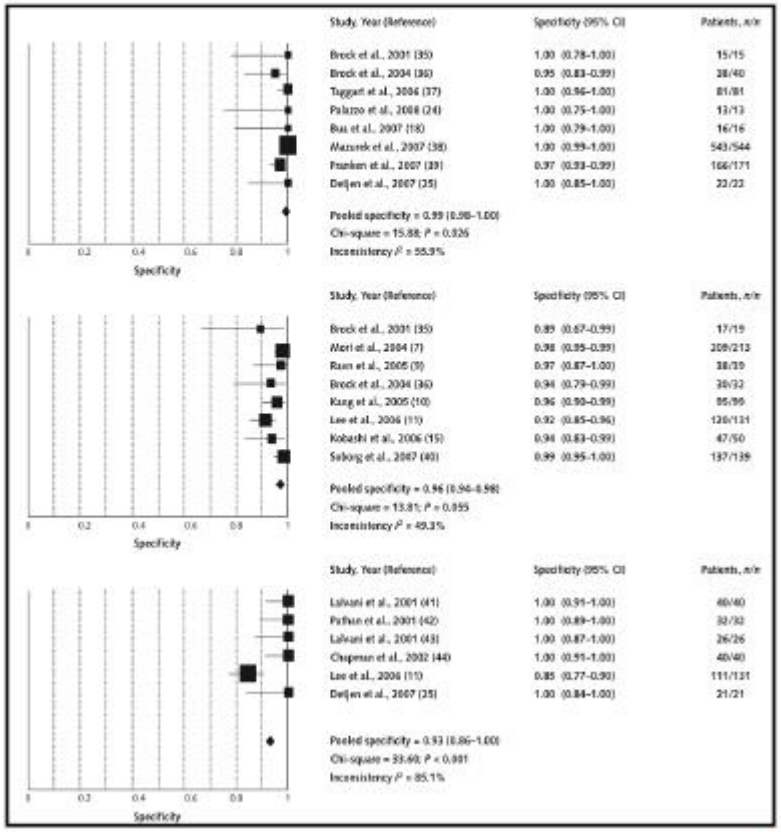
Study, Year (Reference)	Specificity (95% CI)	Patients, *n/n*
Brock et al., 2001 (35)	0.53 (0.29–0.76)	10/19
Mori et al., 2004 (7)	0.35 (0.27–0.45)	40/113
Kang et al., 2005 (10)	0.49 (0.39–0.60)	49/99
Lee et al., 2006 (11)	0.79 (0.71–0.85)	103/131
Kobashi et al., 2006 (15)	0.64 (0.49–0.77)	32/50
Soborg et al., 2007 (40)	0.66 (0.58–0.74)	92/139

Pooled specificity = 0.59 (0.46–0.73)
Chi-square = 55.69; $P < 0.001$
Inconsistency $I^2 = 91.0\%$

Vaccination par le BCG
Spécificité 59% (46-73%)

Pai M. Ann Intern Med 2008; 149:177-184

Spécificité & Impact de la vaccination par le BCG sur les tests sur les Tests Interferon-γ



Absence de vaccination par le BCG (8 études)
Quantiferon TB-Gold ©
Quantiferon-TB Gold in tube©
Spécificité 99% (95-100%)

Vaccination par le BCG (8 études)
Quantiferon TB-Gold ©
Quantiferon-TB Gold in tube©
Spécificité 96% (89-99%)

Vaccination ou non par le BCG (6 études)
T-SPOT.TB ©
Spécificité 93% (85-100%)

Pai M. Ann Intern Med 2008; 149:177-184

La sensibilité

Å Test avec faible sensibilité entraine :

- Cas ratés de tuberculose latente
- Cas pouvant évoluer vers un tuberculose active (plus souvent dans des groupes à risque : immunodéprimés, personnes récemment exposées,é)

⇒Un test présentant une bonne sensibilité est très important dans des populations à risque de passage à tuberculose maladie.

. Tuberculose maladie : gold standard = culture

Tuberculose latente : pas de gold standard.

CHU de Liège

CHEST Special Feature

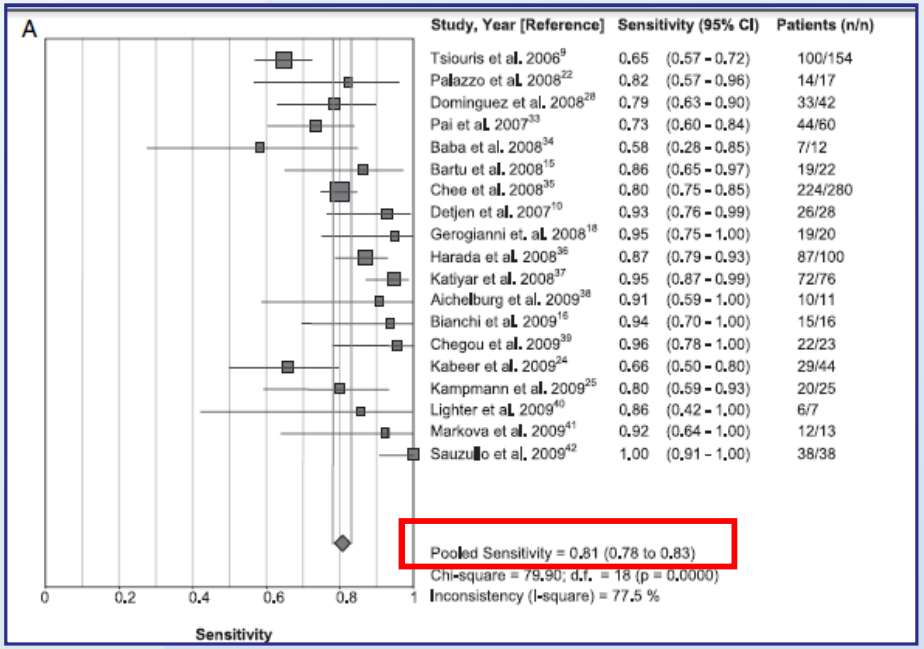
Evidence-Based Comparison of Commercial Interferon-γ Release Assays for Detecting Active TB

A Metaanalysis

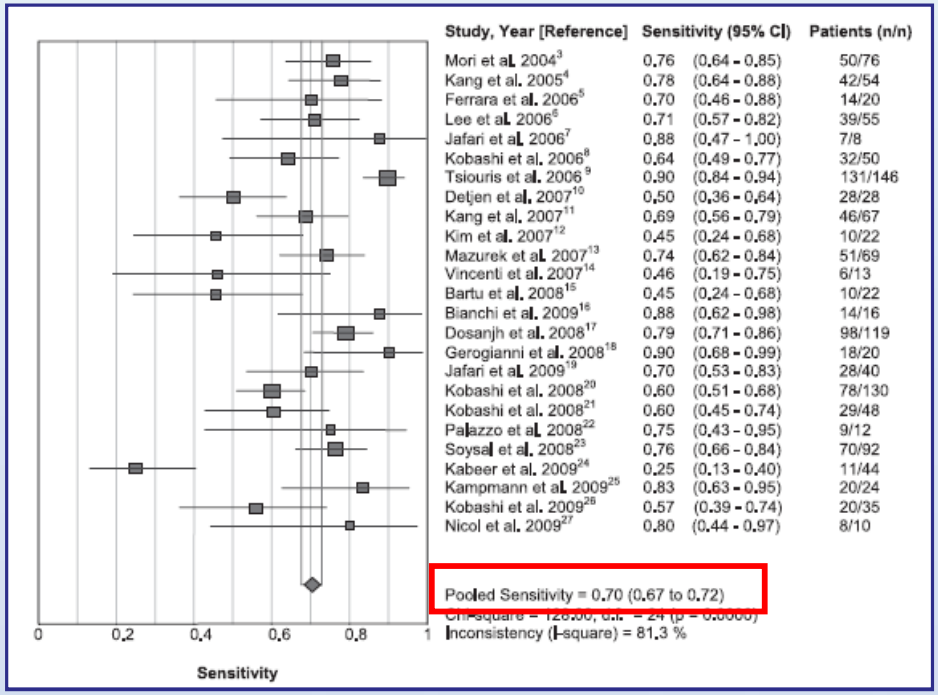
CHEST 2010; 137(4):952ï 968

Roland Diel, MD, MPH; Robert Loddenkemper, MD, FCCP; and Albert Nienhaus, MD, MPH

QTF : 81 %

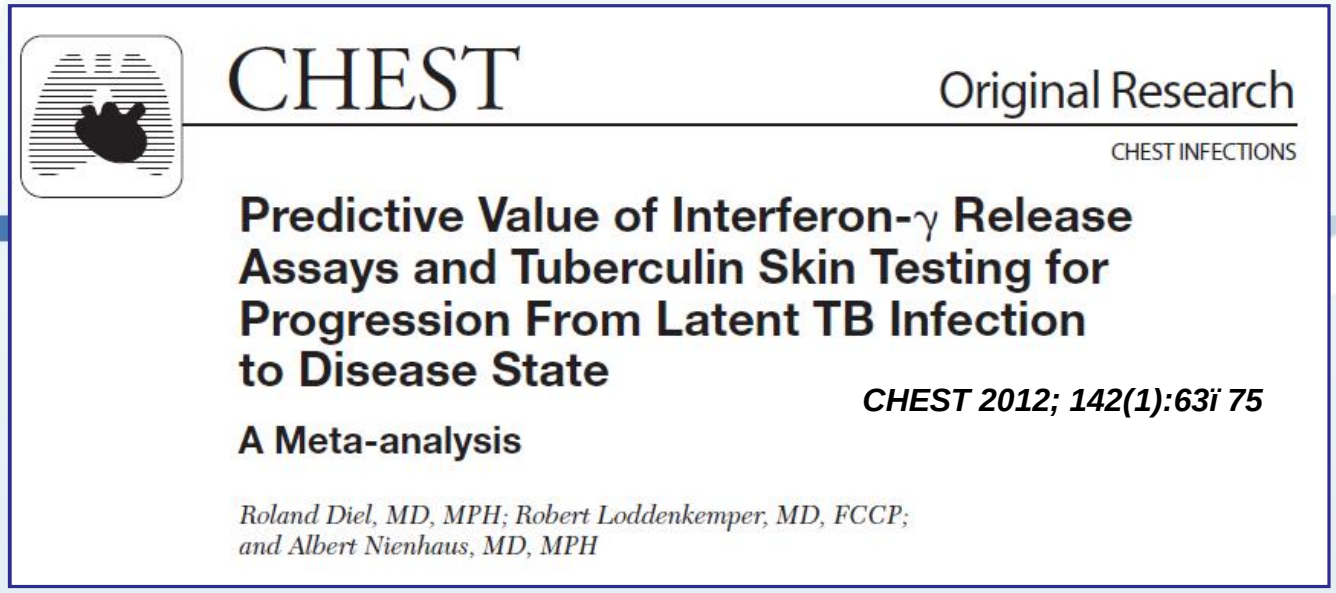


TST : 70 %



84 % dans les pays développés

74 % dans les pays en voie de développement



CHEST

Original Research

CHEST INFECTIONS

Predictive Value of Interferon-γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State

A Meta-analysis

CHEST 2012; 142(1):63ï 75

Roland Diel, MD, MPH; Robert Loddenkemper, MD, FCCP; and Albert Nienhaus, MD, MPH

28 études

Populations :

Sujets contacts : 13

HIV : 5

Enfants/adolescents : 2

Demandeurs dôasile : 1

Silicose : 1

Insuf rénale/dialysés/transplantés rénaux : 3

Bilan pré anti-TNF : 1

Professions de santé : 2

Tests :

Tests IGRAs commercialisés : 23

Tests IGRAs « maisons » : 5

TST : 18

Zones dôendémie :

Elevée : 6

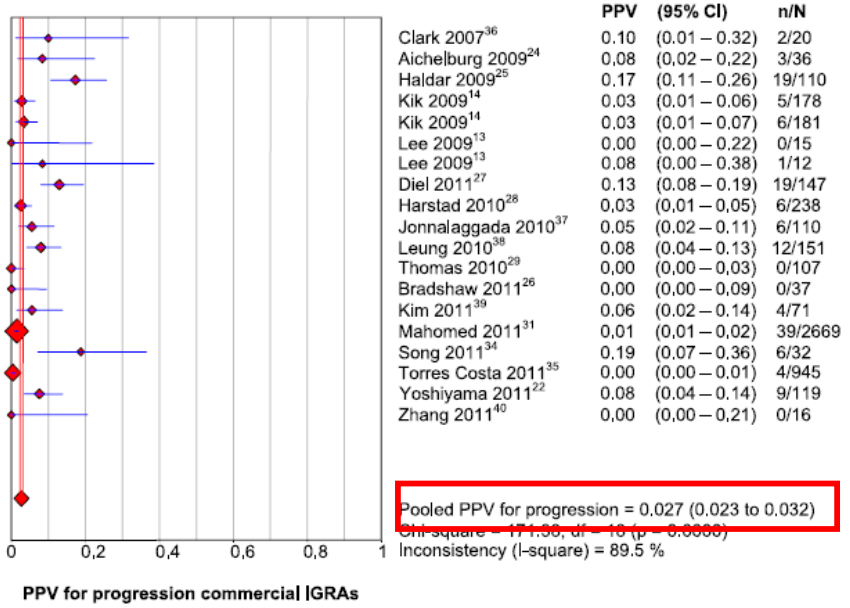
Intermédiaire : 12

Faible : 10

Durée de suivi : 12 à 46 mois

La valeur prédictive positive de progression vers une tuberculose active

IGRA

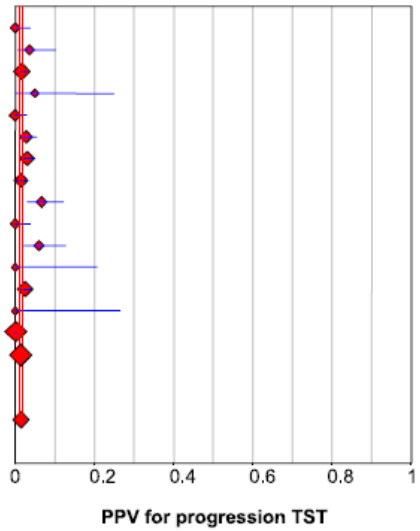


	PPV	(95% CI)	n/N
Clark 2007[36]	0.10	(0.01 – 0.32)	2/20
Aichelburg 2009[24]	0,08	(0,02 – 0,22)	3/36
Haldar 2009[25]	0.17	(0.11 – 0.26)	19/110
Kik 2009[14]	0.03	(0.01 – 0.06)	5/178
Kik 2009[14]	0.03	(0.01 – 0.07)	6/181
Lee 2009[13]	0.00	(0.00 – 0.22)	0/15
Lee 2009[13]	0.08	(0.00 – 0.38)	1/12
Diel 2011[27]	0.13	(0.08 – 0.19)	19/147
Harstad 2010[28]	0,03	(0,01 – 0,05)	6/238
Jonnalaggada 2010[37]	0.05	(0.02 – 0.11)	6/110
Leung 2010[38]	0.08	(0.04 – 0.13)	12/151
Thomas 2010[29]	0,00	(0,00 – 0,03)	0/107
Bradshaw 2011[26]	0,00	(0,00 – 0,09)	0/37
Kim 2011[39]	0.06	(0.02 – 0.14)	4/71
Mahomed 2011[31]	0,01	(0,01 – 0,02)	39/2669
Song 2011[34]	0.19	(0.07 – 0.36)	6/32
Torres Costa 2011[35]	0.00	(0.00 – 0.01)	4/945
Yoshiyama 2011[22]	0.08	(0.04 – 0.14)	9/119
Zhang 2011[40]	0,00	(0,00 – 0,21)	0/16

Pooled PPV for progression = 0,027 (0,023 to 0,032)
Chi-square = 171.36, df = 18 (p = 0.0000)
Inconsistency (I-square) = 89.5 %

FIGURE 2. PPV in % for progression to active TB of commercial IGRAs (all studies). df = degrees of freedom. See Figure 1 legend for expansion of other abbreviations.

TST



	PPV	(95% CI)	n/N
Higuchi 2007[20]	0,00	(0,00 – 0,04)	0/95
Bakir 2008[16]	0.04	(0.01 – 0.10)	3/83
Hill 2008[17]	0.02	(0.01 – 0.03)	14/843
Lee 2009[13]	0.05	(0.00 – 0.25)	1/20
Higuchi 2009[21]	0,00	(0,00 – 0,03)	0/200
Kik 2009[14]	0,03	(0,01 – 0,05)	8/288
Diel 2011[27]	0.03	(0.02 – 0.05)	17/555
Harstad 2010[28]	0.01	(0.01 – 0.03)	6/415
Leung 2010[38]	0,07	(0,03 – 0,12)	9/136
Thomas 2010[29]	0,00	(0,00 – 0,04)	0/100
Song 2011[34]	0,06	(0,02 – 0,13)	6/99
Chang 2011[30]	0.00	(0.00 – 0.21)	0/16
Lienhardt 2010[19]	0.03	(0.01 – 0.04)	16/629
Silvermann 2007[23]	0.00	(0.00 – 0.26)	0/12
Torres Costa 2011[35]	0,00	(0,00 – 0,00)	4/2094
Mahomed 2011[31]	0.01	(0.01 – 0.02)	40/2894

Pooled PPV for progression = 0.015 (0.012 to 0.017)
Chi-square = 69.22, df = 15 (p = 0.0000)
Inconsistency (I-square) = 83.2 %

FIGURE 4. PPV in % for progression to active TB of TST (all studies). See Figure 1 and 2 legends for expansion of abbreviations.

19 études
5194 sujets inclus
141 tuberculoses
VPP : 2,7% (IC 95% 2,3-3,2)

P < 0,0001

16 études TST
8479 sujets inclus
124 tuberculoses
VPP : 1,5% (IC 95% 1,2-1,7)

La valeur prédictive négative de progression vers une tuberculose active

IGRA

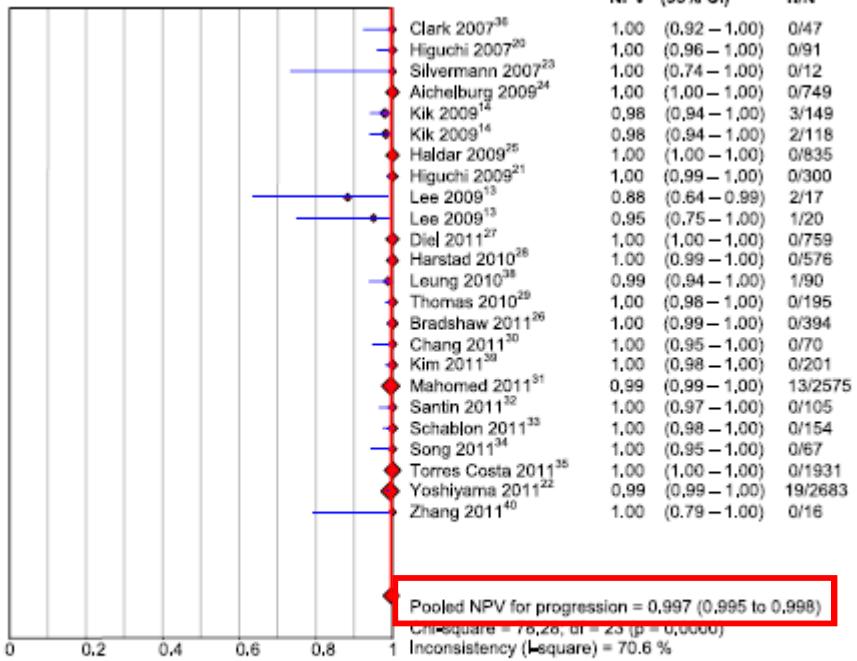


FIGURE 6. NPV in % for progression to active TB of commercial IGRAs. See Figure 1 and 2 legends for expansion of abbreviations.

24 études
12154 sujets inclus
41 tuberculoses
VPN : 99,7% (IC 95% 99,5-99,8)

P < 0,01

TST

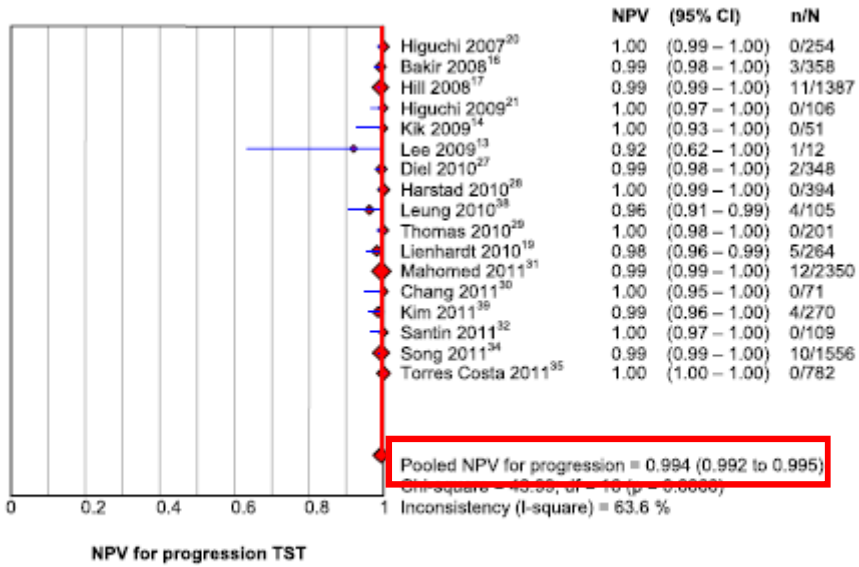


FIGURE 7. NPV in % for progression to active TB of TST. See Figure 1 and 2 legends for expansion of abbreviations.

17 études
8618 sujets inclus
52 tuberculoses
VPN : 99,4% (IC 95% 99,2-99,5)

Délai de conversion

ÅInterval for positive conversion following exposure to a patient with active TB is unclear

ï IDR: 2-12 semaines (8 semaines en moyenne)

ï IGRA:

ÅNICE guidelines (UK): 6 semaines

ÅCDC guidelines (USA): 8-10 semaines

ÅERS guidelines (EUR): 8 semaines

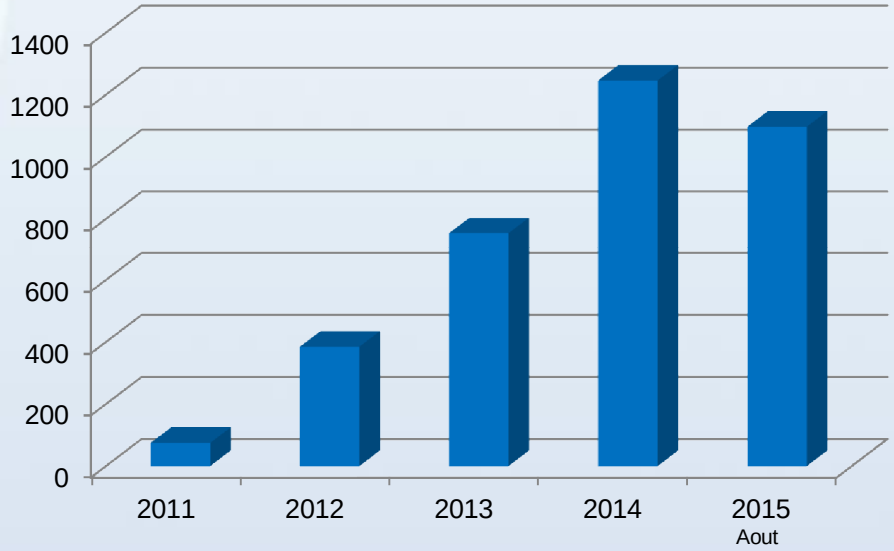
Erkens CGM et al. *ERJ 2010*; 36: 925-949

ñIGRA conversion generally occurred 4-7 weeks after exposure, although it could be as late as 14-22 weeks!ò

Lee S W et al. *Eur Respir J* 2011; 37: 1447-1452

Statistiques au CHU de Liège

Å Depuis mai 2011 : 3549 tests



- 57 % du CHU
- 3 % du SPMT
- 35 % de sous-traitances
- 5 % autres

Statistiques au CHU de Liège

- Depuis mai 2011 : 3549 tests
  - 76 % de négatifs (<0.35 U/ml)
  - 14 % positifs
  - 7 % indéterminés / problèmes
    - 32 % de sous-traitances
    - 36 patients indéterminés ont été reprélevés :
      - 11 sont restés indéterminés
      - 5 sont devenus positifs
      - 20 sont devenus négatifs

QFT indeterminate results: Cellestis
All studies (n=72; 21,922 subjects 469 indeterminate) 2.14%
In immunosuppressed (24 studies; 5,473 patients) 4.42%

Les défauts de lôIDR et avantages du QTF

- IDR : DEFAUT DE SPECIFICITE :
  - Ne peut être utilisé chez les personnes vaccinées BCG ⇒ peu de spécificité : 59 % vs 96% pour IGRA.
  - Peu de spécificité vis-à-vis dôautres mycobactéries non tuberculeuses de lôenvironnement

- IDR : PAS DE CONTROLE INTERNE

  Ne détecte pas les défauts dôimmunité

  IGRA : TEMOINS POSITIF ET NEGATIF ⇒

  test interprétable, permet la détection de faux négatifs en cas de déficits immunitaires,é

Les défauts de lôIDR et avantages du QTF

- IDR : Réalisation et lecture en 2 temps

  NB : taux de retour varie de 18 à 72% en fonction de la population

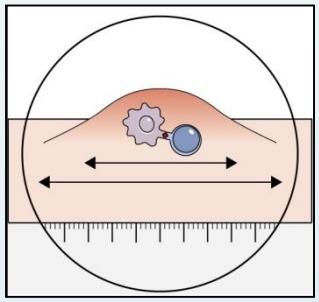
  IGRA : 1 seule visite

- IDR : Possibilité (rare) dôulcération au site dônjection
- IDR : Manque de confidentialité du résultat (visible!)

Les défauts de lâDR et avantages du QTF

Å IDR :

- ï Subjectivité de lecture
- ï Opérateur dépendant
- ï Non standardisé



induration uniquement à lire ?

Induration	No. of readers who measured the result		Mean (± SD)
	+ PPD	- PPD	
0 mm	1	74	
3 mm	26	49	4.42 ± 1.53
7 mm	65	10	7.12 ± 2.33
13 mm	73	2	9.76 ± 2.58

Ozuah, P.O., et al. (1999) Chest **116**, 104

Positive tests, No			
Time	Reader A	Reader B	Reader C
48 h	5	4	0
72 h	9	8	3

Median size of induration	
48 h	4.95 mm
72 h	9.4 mm

Singh, D., et al. (2002) Chest **122**, 1299

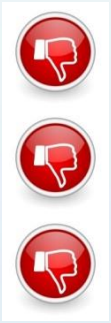
Country	cut off 1	cut off 2	cut off 3
UK	< 6 mm	6-14 mm	> 14 mm
USA	≥ 5 mm	≥ 10 mm	≥ 15 mm
France	10 mm	15 mm	TST performed 2 years previously + ≥ 10 mm
Canada	≥ 5 mm†	≥ 10 mm	

cut-off Δ ⇒ résultats des publications Δ

Dia de Cellestis

Les défauts de lôIDR et avantages/défauts du QTF

- IDR :
  - Subjectivité de lecture
  - Opérateur dépendant
  - Non standardisé



- IGRA :
  - Résultats standardisés
  - Résultats protocolables avec archivage dans les dossiers
  - Zone grise dôinterprétation difficile entre 0.35 et 0.7 U/ml
  - Tests indéterminés (faux positifs/faux négatifs, comme IDR!)
  - Cas de conversion (passage dôun résultat négatif à positif) et réversion (passage dôun résultat positif à négatif) pour des valeurs proches du cut-off dus à la variabilité du test.

Test Variability of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay in Clinical Practice

John Z. Metcalfe[1], Adithya Cattamanchi[1], Charles E. McCulloch[2], Justin D. Lew[3], Ngan P. Ha[3], and Edward A. Graviss[3]

[1]Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Francis J. Curry International Tuberculosis Center, San Francisco General Hospital, San Francisco, California; [2]Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, San Francisco, California; and [3]Department of Pathology and Genomic Medicine, The Methodist Hospital Research Institute, Houston, Texas

AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 187 2013

- Å 1 an, 1086 tests, 543 patients
  - ï 87.2 % négatifs
  - ï 6.7 % positifs
  - ï 5.5 % indéterminés

TABLE 3. REPEATABILITY OF QFT-GIT TEST INTERPRETATION

Test Result Sequence	Total Subjects (*n* = 543)
Concordant	502 (93%)
Positive/positive	201
Negative/negative	135
Indeterminate/indeterminate	166
Discordant	41 (7%)
Positive/negative	15
Negative/positive	13
Indeterminate/negative	11
Positive/indeterminate	2

TABLE 4. REPEATABILITY OF QFT-GIT TEST RESULTS STRATIFIED BY QUANTITATIVE TB RESPONSE

Baseline TB Response (*IU/ml*)	Total Subjects	Conversion, n (%)*	Reversion, n (%)*
All subjects	366	13/148 (9)	15/218 (7)
<0.25	106	1/106 (<1)	—
0.25–0.34	42	12/42 (27)	—
0.35–0.80	66	—	12/66 (18)
0.81–3	76	—	2/76 (3)
3.1–9.92	76	—	1/76 (1)

Definition of abbreviations: QFT-GIT = QuantiFERON Gold-In Tube; TB = tuberculosis.

Initial indeterminate test results were not included.

*Denominator for conversion or reversion is equal to the total and stratified population at risk (i.e., for conversion, denominator includes those initially testing negative; for reversion, denominator includes those initially testing positive).

Zone grise

The normal expected range of variability for an individual patient included differences of ± 0.60 IU/ml (CV 14%) for all individuals, and ± 0.24 IU/ml (CV 27%) for individuals with initial TB response in the borderline range (0.25–0.80 IU/ml) (Figure 2). Results were similar when analysis included all available tests for each subject. Higher variability occurred in the

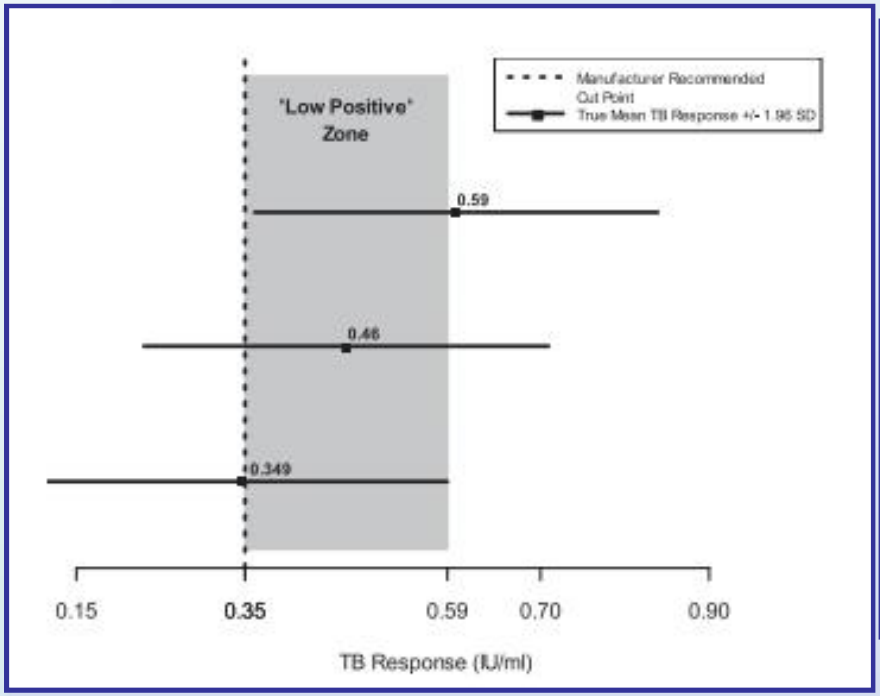


Figure 2. Normal expected variability of borderline tuberculosis (TB) response. True mean TB response (*square*, defined as the average value of an unlimited number of measurements taken under the same conditions) and associated 95% variability (± 1.96 SD; the *solid line* to each side of the square represents 1.96 SD). Given an estimated true negative mean TB response of 0.349 IU/ml (just below test cut point for positivity) and a normal expected range of within-subject variability of ± 0.24 IU/ml, 95% of subjects demonstrate variability between 0.11 and 0.59 IU/ml. Thus, the low positive zone (*gray shading*) is defined as the interval (0.35–0.59 IU/ml) within which a positive result could be expected to revert to negative on retest based solely on the inherent variability of the test. Measured TB response greater than 0.59 IU/ml is unlikely to be associated with an estimated true mean TB response less than 0.35 IU/ml, and thus should be considered to indicate a true positive value. The repeatability of QuantiFERON Gold-In Tube (QFT-GIT) assays was assessed using a linear mixed effects model fit to the numerical IFN-γ values. Borderline TB response was defined as IFN-γ concentration 0.25–0.80 IU/ml; the manufacturer-recommended cut point (0.35 IU/ml) is demonstrated as a *dashed line*.

Zone grise

OPEN ACCESS Freely available online

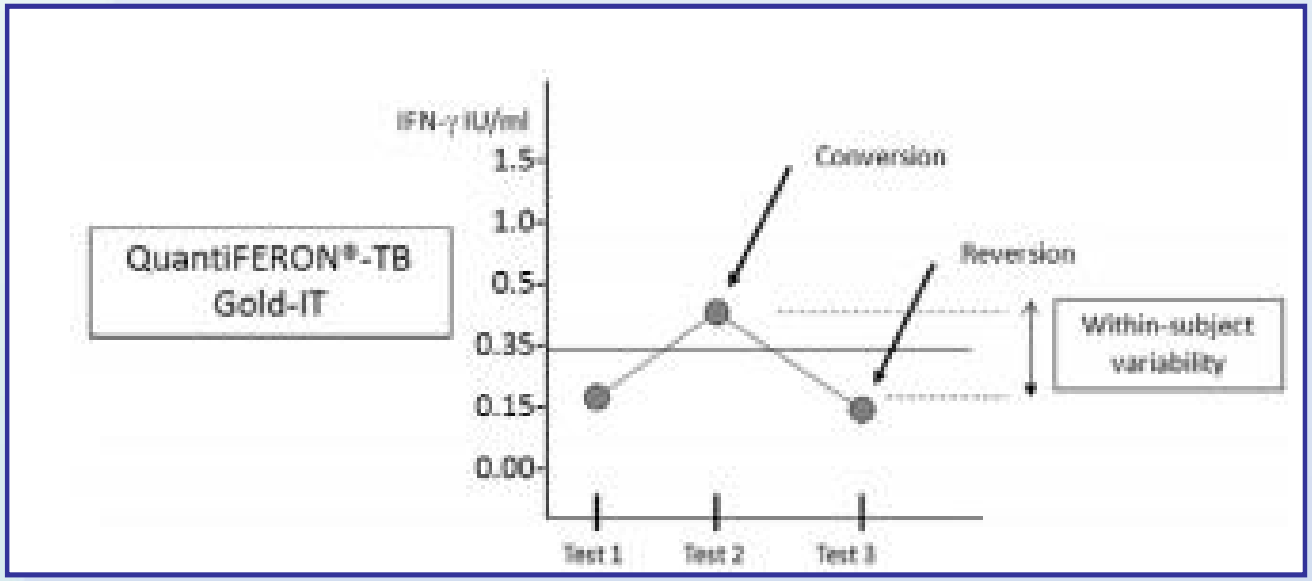
PLoS one

Within-Subject Variability of Interferon-g Assay Results for Tuberculosis and Boosting Effect of Tuberculin Skin Testing: A Systematic Review

Richard N. van Zyl-Smit[1], Alice Zwerling[2,3], Keertan Dheda[1,4,5], Madhukar Pai[2,3]*

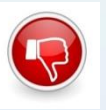
1 Lung Infection and Immunity Unit, Division of Pulmonology and UCT Lung Institute, Department of Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa, 2 Department of Epidemiology & Biostatistics, McGill University, Montreal, Canada, 3 Montreal Chest Institute, Montreal, Canada, 4 Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, University of Cape Town, South Africa, 5 Centre for Infectious Diseases and International Health, University College Medical School, London, United Kingdom

December 2009 | Volume 4 | Issue 12 | e8517



Les défauts de lôIDR et avantages du QTF

- IDR : Répétition du test modifie la réponse : effet booster



- IGRA : Van Zyl (Van Zyl-Smit, R.N.,et al. (2009) PLoS One 30,4.) : Méta-analyse: 13 études
  - Absence dôeffet boost : 5 études
    - 4 avec un IGRA réalisé 28 jours à 9 mois après lôIDR
    - 1 avec IGRA réalisé 72 heures après IDR.
  - Effet boost : 7 études
    - effet possible si le test IGRA est réalisé dans les 21 jours suivant lôIDR. Effet que dans le cas dôIDR positive et ne concerne que des valeurs de positivité de lôIGRA proches du seuil. Les IDR négatives ne « boostent » pas les tests IGRA

En pratique, aucun effet si le test IGRA est réalisé le jour de la lecture de lôIDR.

Les avantages de lôIDR et défauts du QTF

Å IDR : Technique utilisée depuis plus dôun siècle, facilement disponible

IGRA :

. nécessite un laboratoire pour la réalisation du test

. nécessité de respecter strictement les conditions de prélèvement, dôacheminement et dôincubation

Å IGRA :

ï Sensibilité moindre chez personnes âgées

ï Peu de données chez les enfants de moins de 5 ans

Les avantages de lâIDR et défauts du QTF

- Peu coûteux pour le patienté .
  - Prix dôun flacon : 11.25 euros : facturé au patient
  - Prix dôun test au Quantiferon : Inami (NB : pas spécifique)

INT J TUBERC LUNG DIS 14(4):471–481
©2010 The Union

Cost-effectiveness of QuantiFERON®-TB test vs. tuberculin skin test in the diagnosis of latent tuberculosis infection

S. Deuffic-Burban,*† K. Atsou,‡ N. Viget,§ H. Melliez,§ E. Bouvet,¶# Y. Yazdanpanah†§¶

*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U795, Faculté de Médecine, Lille, †INSERM EA2694, Faculté de Médecine, Lille, ‡INSERM Unité Mixte de Recherche en Santé 707, Paris, §Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, Centre Hospitalier de Tourcoing, Tourcoing, ¶Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition au Sang, Unité de Formation et de Recherche Médicale, Hôpital Bichat, Paris, #Service d'Infectiologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France

France 2007

Table 2 Direct medical costs per patient*

Details of costs	Costs, €
TST	
Test	2.16
Two hospital staff visits	8.70
QFT	
Test	40.50
One hospital staff visit	4.35
LTBI	
3 out-patient visits	69
3 liver function tests	34.02
INH 300 mg/day for 9 months	210.60
TB disease	
Hospitalisation for TB disease (GHS† 1108)	4346.45
8 out-patient visits	184
1 ophthalmologist visit	140.90
3 chest X-rays	63.84
3 sputum cultures	194.40
3 liver function tests	34.02
Treatment with INH (300 mg/day) + RMP (600 mg/day) + PZA (1500 mg/day) + EMB (1200 mg/day) for 2 months, followed by INH + RMP for 4 months	268.20
TB-induced hospitalisation leading to death (GHS† 1109)	6403.62
Severe treatment-associated toxicity	
Fulminant hepatitis leading to death (GHS† 2506)	4291.16

*Costs expressed in 2007 euros (€1 = US$1.45 on 5 November 2007).
†GHS, diagnosis-related groups; V10 version applicable from 1 March 2007, available at http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0001000021FF, see 'ghs_pub.csv' file (public prices).
TST = tuberculin skin test; QFT = QuantiFERON-TB test; LTBI = latent TB infection; TB = tuberculosis; GHS = groupes homogènes de séjours (diagnosis-related groups); INH = isoniazid; RMP = rifampicin; PZA = pyrazinamide; EMB = ethambutol.

IDR : 10,86 ú

QTF : 44,85 ú

Traitement ITL : 313,62 ú

Traitement Tuberculose maladie : 5 231,81 ú

IGRA et coût/efficacité
Simulation enquête 100 cas contacts en France

	Stratégie QFT	Stratégie IDR
Nbre de tests positifs	21	53
Nbre de traitements	10	26
Nbre de radios	141	206
Coût tests	4 485 €	1 086 €
Coût traitement	3 237 €	8 280 €
Coût radio	2 967 €	4 318 €
Coût effets secondaires	4 €	5 €
Coût total	**10 693 €**	**13 688 €**
Coût par patient	**107 €**	**137 €**

Deuffic-Burban et al. IJTLD 2010

Ce que lôIGRA ne sait pas direé (mais aussi lôIDR)!!

- Infection latente? Maladie ?
- De quand date-t-elle?
- Quel est le risque de survenue de la tuberculose maladie ?

Quand ne pas utiliser lôIGRA é (mais aussi lôIDR)

- *Réponse au traitement* : ne pas utiliser lôIGRA
- Pour *dépister une maladie* : ne pas utiliser IGRA mais imagerie et microbiologie ⇒ but de lôIGRA : dépister les tuberculoses latentes pour pouvoir les traiter et empêcher lœévolution vers une tuberculose active contagieuse

Conclusion

Å IDR :

Å IGRA :

MERCI POUR VOTRE ATTENTION