

Cas clinique

D.Parrat
CDC superviseur M.Varcher
HUG – SMPR
Mai 2014

Remerciements: Dre P Roux-Lombard et Dr Janssens

M. H, né le 27.11.1971



BSH



BSH



50 UPA
(1 ½ paquet/j depuis 33 ans)





BSH

50 UPA

(1 ½ paquet/j depuis 33 ans)



BSH

50 UPA

(1 ½ paquet/j depuis 33 ans)



Perte pondérale
non quantifiable
depuis 7 mois



Perte pondérale
non quantifiable
depuis 7 mois

Toux sèche



Perte pondérale
non quantifiable
depuis 7 mois

Toux sèche

Expecto
claires



Perte pondérale
non quantifiable
depuis 7 mois

Toux sèche

Expecto
claires

Dyspnée



Perte pondérale
non quantifiable
depuis 7 mois

Toux sèche

Expecto
claires

Dyspnée



TA 121/82 mmHg
Pouls 86/min

Perte pondérale
non quantifiable
depuis 7 mois

Toux sèche

Expecto
claires

Dyspnée



B1B2 bien frappés, pas de souffle cardiaques
audibles
pas de signes de DC
MV normal et symétrique sans râles ni sibilances

TA 121/82 mmHg
Pouls 86/min

Perte pondérale
non quantifiable
depuis 7 mois

Toux sèche

Expecto
claires

Dyspnée



♥ B1B2 bien frappés, pas de souffle cardiaques
audibles
pas de signes de DC
MV normal et symétrique sans râles ni sibilances



TA 121/82 mmHg

Pouls 86/min

A travaillé dans des mines de
charbon en Roumanie

Pas de notion de contagé TBC



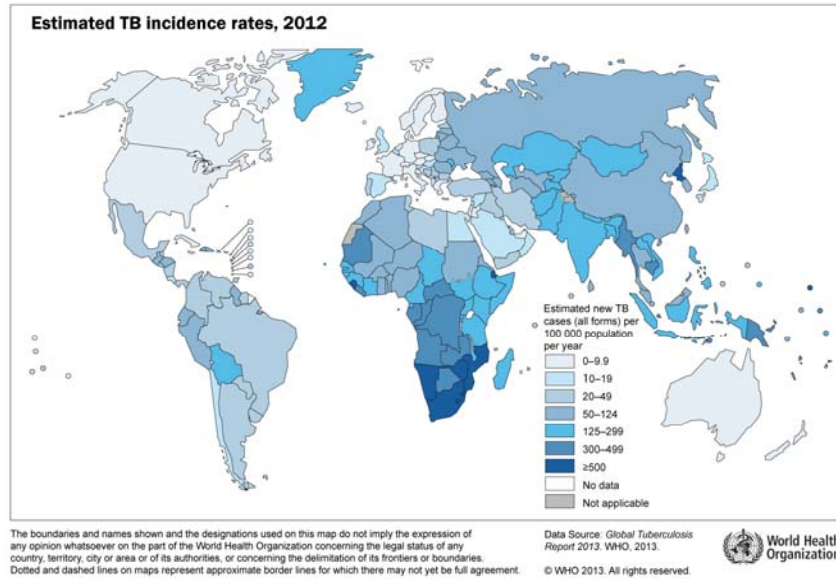
LE QUANTIFERON...

Un test qui n'est pas toujours demandé
à bon escient

Plan de la présentation

- Epidémiologie TBC
- Différents tests de dépistage à disposition
- Problèmes/Limitations avec les IGRAs
- Comparaison entre les différents tests
- Catégories de population
- Résumé
 - Indications
 - Contre-indications

Epidémiologie



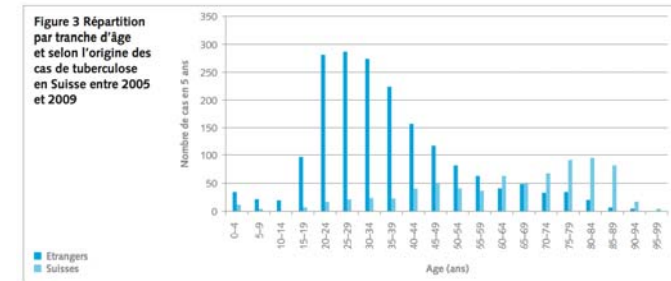
Epidémiologie

en Suisse

- 7.1 cas de TBC/100'000 habitants.
- 20 décès/an

à Genève

- 15 cas de TBC/100'000 habitants.
- 85% nés hors de Suisse
- 11% HIV+



Manuel de la tuberculose, Ligue pulmonaire suisse, 2012

M. tuberculosis

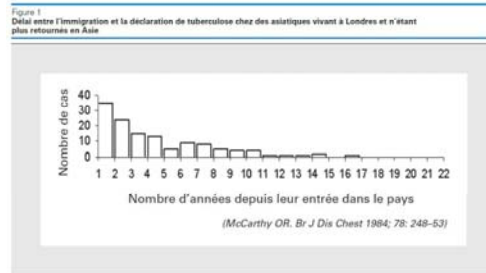
- Pathogène intra-cellulaire
- Difficile à identifier et à cultiver
- Réponse immunitaire contre M. tuberculosis:
 - Faible production d'Ac
 - Surtout réponse cell (lympho T helper) avec production de cytokines (IFN- γ , TNF α , ...)

TB

- 70% pulm, 30% extra-pulm
- Infection → voie respiratoire (inhalation gouttelettes infectieuses)
- Réponse inflamm locale (macro, mono PUIS lympho) → granulome → signe pathologique caractéristique de la TB
 - Dissémination ds le corps des mycobactéries par voie hématogène et lymphatique

Après infection

- 90% → asymptomatiques durant toute la vie
- 10% → TB active
 - 5% → TB active au cours des 2 ans suivant l'infection
 - 5% → réactivation après pls décennies, lors d'une baisse de l'immunité



- Pas d'immunité.

- Pas d'immunité.
- 10% des patients contaminés par M. Tuberculosis → TB active.
 - 5% → TB ds les qq semaines/mois (enfants, immunodéficients)
 - 5% → réactivation TB après pls années.
- Risque de dév TB active est de 10% dans les 2-3 ans suivant la primo-infection.

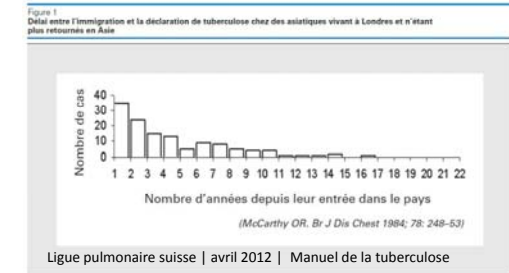


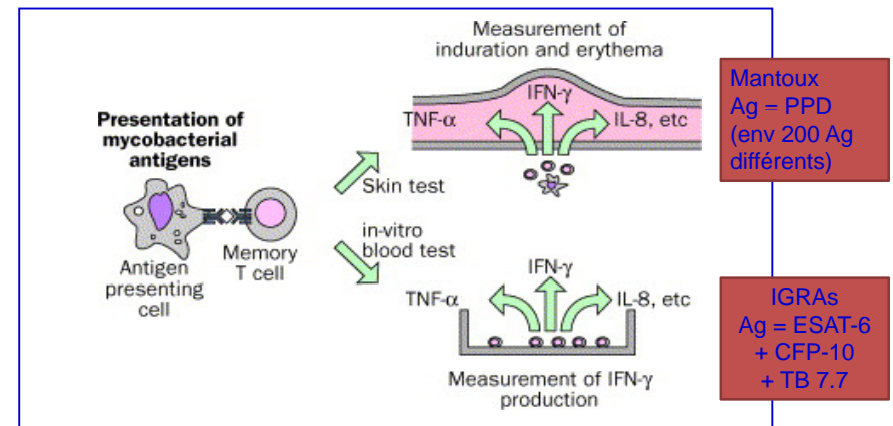
Tableau 1. Incidence et risque relatif de tuberculose active selon différents facteurs de risque (Adapté de réf.¹⁰).

| | Incidence* | Risque relatif |
|---|------------|----------------|
| Infection tuberculeuse récente | | |
| • < 1 an | 12,9 | |
| • Dans les 7 dernières années | 1,6 | |
| Ancienne cicatrice de TB | 2-13,6 | |
| Infection par le VIH | 35-162 | |
| Injection de drogues IV + infection par le VIH | 10 76 | |
| Tabagisme | | |
| • Actif | | 2,63 |
| • Ancien | | 1,41 |
| • Passif | | 1,49 |
| IMC (Indice de masse corporelle, kg/m²) | | |
| • ≥ 30 | | 0,38 |
| • 25 à 30 | | 0,58 |
| • 23 à 25 | | 0,74 |
| • 18,5 à 23 | | 1 |
| • < 18,5 | | 2,11 |
| Silicose | 68 | 30 |
| Diabète | | |
| • Diabétique vs non-diabétique | | 1,8-4,1 |
| • HbA1c ≥ 7% vs < 7% | | 3,1 |
| Insuffisance rénale chronique | | 10-25,3 |
| Gastrectomie | | 2-5 |
| Bypass jéjunoléal | | 27-63 |
| Transplantation rénale | | 37 |
| Greffe cardiaque | | 20-74 |
| Carcinome tête et cou | | 16 |

* Incidence parmi des individus à Mantoux positif par 1000 personnes-année.

P Hungerbühler, J-P Janssens. La tuberculose plus facile à diagnostiquer ? Rev Med Suisse 2014;10:404-5.

Tests de production d'IFN-γ: principes



Adapted from Andersen et al, The Lancet, 2000

Test à la tuberculine (= TST = Mantoux)



- Injection intradermique 0.1ml (=2 UI) de solution tuberculine PPD RT23.
- Lecture: 48-72h après l'injection.
- Mesurer induration en mm.
- Répétition du test peut provoquer réaction plus prononcée (effet booster).



Interprétation Mantoux

- Sensibilité et spécificité non satisfaisante.
- Faux positifs: infection par mycobactéries de l'environnement ou vaccination BCG.
- Faux négatifs: déficience passagère de l'immunité (infection virale, ...) ou délai trop court entre exposition et réalisation test (< 8 sem).
- Positif si induration ≥ 5 mm.

Tests de production d'IFN- γ (= IGRAs = Interferon Gamma Release Essays)

2 tests *in vitro* différents:

- T-SPOT TB™ (Oxfordimmunotec)
- Quantiferon™ (Cellestis)



T-SPOT TB™ (Oxfordimmunotec)

Phase critique: Préparation des cellules



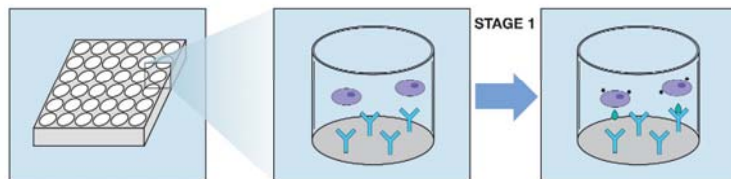
- Récolte de sang ds tube Vacutainer CPT™
- Centrifugation
- Isolement des Lymphocytes
- Décompte des lymphocytes
- Mise en culture à une concentration établie
2.5 x 10⁵ cells/puit
- Adjonction des Antigènes
 - Contrôle négatif
 - Contrôle positif = PHA
 - ESAT-6 = panel A
 - CFP-10= panel B
- Incubation 18h

~ 2 hours

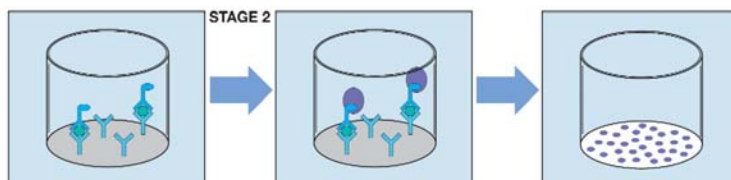


❖ Doit être effectué dans les 6 heures qui suivent la ponction

How the T-SPOT™ assay works



Separated white blood cells are counted and added to microtiter plate wells that have been coated with monoclonal antibodies [Y] to interferon gamma (IFN-γ) [▲]. TB-specific antigens [●] are added, causing the release of IFN-γ from sensitised T cells [●] which is captured by the antibodies.

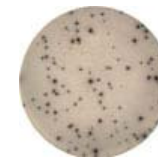


Wells are washed and conjugated secondary antibodies [▲] are added to bind to any captured IFN-γ. Substrate [●] is added to visualise the IFN-γ, producing highly visible spots.

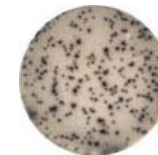
The spots can then be counted. One spot is one T cell.



Negative control



Panel A antigen (ESAT-6)



Panel B antigen (CFP 10)



Positive control (PHA)



Quantiferon-TB™ (Cellestis)

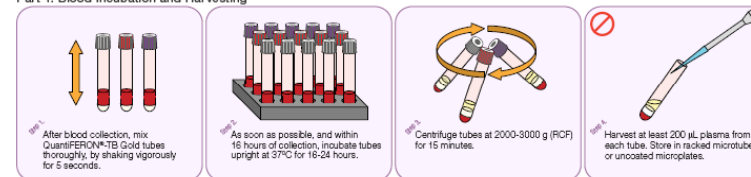
Quantiferon : ESAT-6 + CFP-5

Quantiferon Gold : ESAT-6 + CFP-10 + TB7.7

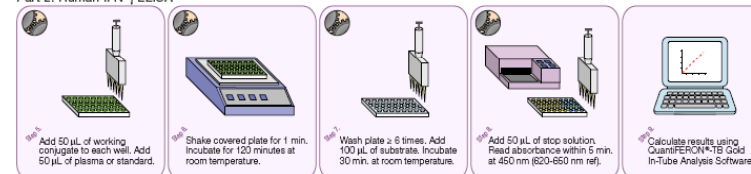
QuantIFERON®-TB Gold In-Tube

Assay Quick Reference Guide

Part 1. Blood Incubation and Harvesting



Part 2. Human IFN-γ ELISA



For comprehensive instructions, please refer to the QuantIFERON®-TB Gold In-Tube Package Insert

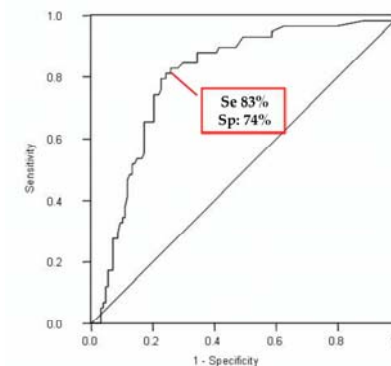
Pour chaque patient : 3 tubes :

- Contrôle négatif = Nil
- Contrôle positif = mitogène = PHA
- Ag TBC mixte : (ESAT-6 + CFP-10) + TB7.7

Problèmes/Limitations avec les IGRAs

- Pas de «gold standard»
→ Valeurs de sensibilité et spécificité sont des extrapolations
- Faibles taux de concordance entre les différents tests utilisés (kappa 0.4-0.6)

- Changement de statut des IGRAs
- Pas différencier entre maladie active et latente



- Pas indiqué dans monitoring du ttt
→ Résultats font penser à corrélation entre taux IFNg et activité de la maladie
- Possible effet rappel d'un TST sur IGRAs.

Sensibilité/Spécificité

c/o des populations à très bas risque pour une TB latente

| | Sensibilité | Spécificité |
|-------------|-------------|-----------------------|
| Quantiferon | 76 | 97 |
| T-Spot TB | 88 | 92 |
| TST | 70 | 66 - 98 si pas de BCG |

- Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Int Med* 2008; 149: 177-84.
 - Menzies D, Pai M, Comstock G, et al. new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Int Med* 2007; 146: 340-54.
 - R. Diel, D. Goletti, G. Ferrara, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 88-99.

VPP/VPN

c/o des populations à très bas risque pour une TB latente

| | VPP | VPN |
|-------------|-----------|---------------|
| Quantiferon | 2.8-14.3% | 88% (70-98%) |
| T-Spot TB | 3.3-10% | 94% (92-100%) |
| TST | 2.3-3.3% | |

R. Diel, D. Goletti, G. Ferrara, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 88-99.

- IGRAs > TST dans screening post expo à la TB.
- Hypothèse: IGRA positif = infection ancienne (TB latente) → explique que risque de progression est faible.
- Bonne VPN permet raisonnablement d'exclure TB latente c/o immunocompétent ds région à bas risque → CAVE immunosupprimés!
- IGRAs: Au vu valeurs et études longitudinales
 - pas de faux positifs
 - 10% de faux-négatifs

IGRAs vs TST

- Meilleure sensibilité
- Meilleure spécificité
- Pas influencé par BCG ni infection par mycobactéries de l'environnement (sauf exceptions)
- Absence d'effet booster
- Interprétation est objective et indépendante du lecteur du test
- Injection de tuberculine (Mantoux) peut, après 1 semaine, provoquer une légère augmentation de l'intensité de la réaction IGRA
- En Suisse le TST n'est plus recommandé SAUF c/o enfants < 5 ans.

Test utilisé aux HUG: Quantiferon

- Choix
- Sensibilité/Spécificité quasi équivalente
- Plus de données concernant QFT ds littérature pour VPN
- Logistique
- Indic à faire le T-spot TB
→ QFT 2x indéterminé

Prudence avec certaines catégories de population

- Immunosupprimés
 - HIV
 - Personnes âgées
- Enfants
- Personnel de la santé

HIV/Immunosupprimés

- Sensibilité IGRAs>TST
- Sensibilité du QFT est < population générale pour détection infection latente
- Discordances entre t.SPOT-TB et QFT (+ grande dépendance du QFT au taux de CD4+)
- Test négatif ne peut exclure la maladie.

Personnes âgées

- > 70 ans, taux d'infection par TB latente est de 60-80% en Suisse
- Sensibilité est au mieux 80%
- QFT nous dit ce qu'on sait déjà
 - Positif: on peut s'y attendre au vu incidence
 - Négatif: possible faux négatif au vu faible sensibilité dans cette population
- N'apporte pas grand chose en terme d'info
- Test devrait être banni

Enfants

- Sujets d'âge pédiatrique
 - Sensibilité diminue de 10-15% par rapport à une population adulte
 - IGRAs non recommandés car
 - données insuffisantes
 - immaturité immunologique liée à l'âge avec tests indéterminés plus fréquents
- Seule indication à effectuer un TST en Suisse → c/o enfants < 5 ans
- Enfants < 5 ans → risque accru de forme grave de TB → traitement préventif immédiat

Personnel de la santé

- On est en train de reculer pour indication à IGRA
- Préciser état tuberculinique c/o personnes qui risquent d'être exposées
- Valeur asséurologique

Résumé

- IGRAs = sensibilité et spécificité > TST
- T-spot TB = meilleure sensibilité que QFT
 - QFT = meilleure spécificité que t-spot TB
- Ad QFT au T-spot TB pour raisons logistiques
- Si le QFT est indéterminé à 2 reprises → indic à faire un T-spot TB se pose
- QFT contre-indiqué c/o enfants, surtout si < 5 ans → TST!
- Limitations des IGRAs

Quand faire le QFT

- Intention to test = intention to treat

Tableau 4. Indication au traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITBL) selon la situation à risque
IGRA : Interferon-gamma release assay.

| |
|---|
| Nouveau-nés Traitement indiqué d'emblée en cas de contact rapproché avec un sujet atteint de tuberculose active (exposition avérée), suivi par un spécialiste |
| Enfants de 1 mois à < 5 ans Traitement indiqué d'emblée en cas d'exposition avérée, suivi par un spécialiste |
| Enfants de 5 à 12 ans Si le test de Mantoux est > 5 mm, ou en cas d'IGRA positif, le traitement de l'ITBL est indiqué |
| De 12 à 35 ans Dans le cas d'un test IGRA positif, le traitement est indiqué |
| Après 35 ans, en présence de facteurs de risque de réactivation Traitement de l'ITBL indiqué lors d'un test IGRA positif |
| Après 35 ans, en cas d'exposition avérée Traitement indiqué |

- < 35 ans → statistiquement plus de chance de dév TB active (espérance de vie) → on le traitera facilement.
- Si > 35 ans et exposition avérée → est plus à risque de dév TB ds les 2 1ères années → ad ttt.
- Si > 35 ans avec notion de contage ds le passé ET facteurs de risque de réactivation → ad IGRA et ad ttt si positifs.

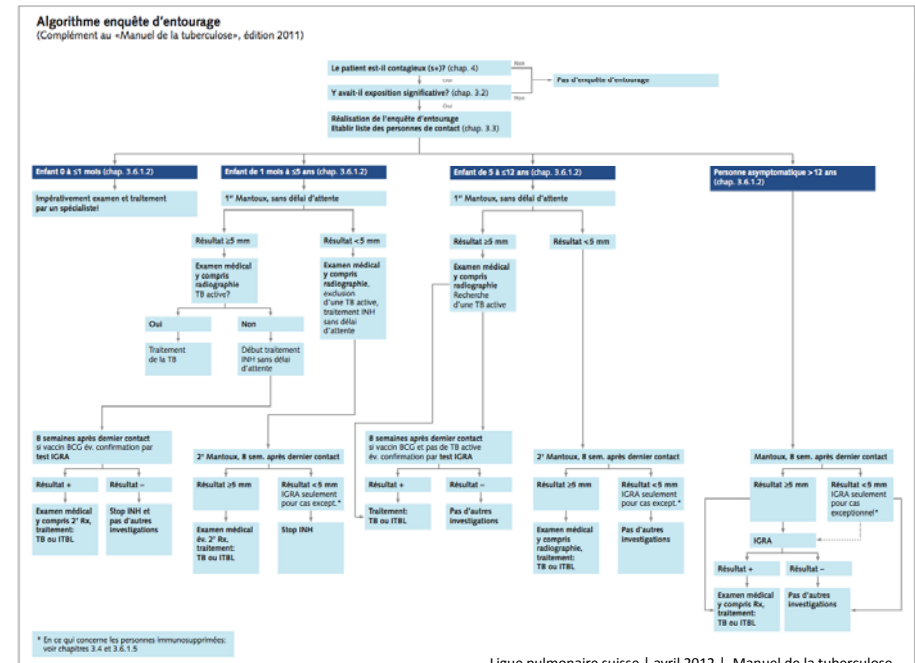
P Hungerbühler, J-P Janssens. La tuberculose plus facile à diagnostiquer ? Rev Med Suisse 2014;10:404-5.

Quand faire le QFT

- Notion de contage dans les 2 dernières années
- contrôle d'entourage (personnes exposées à un cas de TB contagieuse)
- dépistage de TB latente dans des populations ciblées
 - Avant introduction de ttt immunosuppresseurs (ex: anti-TNF alpha)
 - bilan initial c/o VIH ou immunosupprimé
 - Avant transplantation d'organe
 - Avant dialyse
 - Cure de prednisone → avis contradictoires
- Professionnels de la santé exposés à la TB

Quand ne pas faire le QFT

- Comme test d'exclusion
- Distinction TB active ou latente
- Immunosupprimés profonds, personnes âgées, migrants
- Lors de suspicion de TB active
- Suivi de TB et de son traitement.
- Chez patient qui a été traité pour une TB active ou latente.



Traitement de la TB latente

Tableau 5. Comparaison des différents schémas thérapeutiques
(Adapté de réf.¹⁵).

| | Posologie | Effets secondaires |
|---|--|--|
| Isoniazide 9 mois | 5 mg/kg/jour: max. 300 mg; 10 mg/kg/jour pour les enfants d'âge préscolaire | Hépatite, rash, neuropathie périphérique (ad. Vit B6) |
| Rifampicine 4 mois | 10 mg/kg/jour (max. 600 mg) | Hépatite, leucopénie transitoire, éosinophilie, thrombopénie, coloration rougeâtre des liquides de l'organisme (larmes, urine, expectorations); interactions médicamenteuses, notamment avec les contraceptifs oraux |
| Rifampicine et isoniazide 3 mois | 600 mg de rifampicine + 300 mg d'isoniazide | Idem |

- Ajout vitamine B6 si grossesse
OH
sous-alimentation
HIV
pathologies chroniques du foie
chez nourrissons allaités

P Hungerbühler, J-P Janssens. La tuberculose plus facile à diagnostiquer ? Rev Med Suisse 2014;10:404-5.

- Suspicion mauvaise compliance:
 - DOT avec isoniazide 2x/sem pdt 9 mois: enfants 20–40 mg/kg; adultes 15 mg/kg (→ maximum 900 mg par dose).

ttt TB active

Phase initiale du traitement
4 médicaments (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) pendant 2 mois (2 HRZE), puis

Phase de consolidation
2 médicaments (isoniazide et rifampicine) pendant 4 mois (4 HR)

Sous réserve absence de résistances aux anti-TBC

Tableau 5.1 Posologie des médicaments antituberculeux standard (d'après l'OMS [1, 36])

| | Administration quotidienne en mg/kg (doses minimale et maximale) | | Administration intermittente 3 fois/semaine, en mg/kg (doses minimale et maximale) |
|------------------|--|--------------------|--|
| | Enfants | Adultes | Adultes |
| Isoniazide (H) | 10 (10–15) max. 300 | 5 (4–6) max. 300 | 10 (8–12) max. 900 |
| Rifampicine (R) | 15 (10–20) max. 600 | 10 (8–12) max. 600 | 10 (8–12) max. 600 |
| Pyrazinamide (Z) | 35 (30–40) | 25 (20–30) | 35 (30–40) |
| Ethambutol (E) | 20 (15–25) | 15 (15–20) | 30 (20–35) |

Ligue pulmonaire suisse | avril 2012 | Manuel de la tuberculose

Références

- Global Tuberculosis Report 2013. WHO 2013.
- Manuel de la tuberculose, Ligue pulmonaire suisse, 2012.
- P Hungerbühler, J-P Janssens. La tuberculose plus facile à diagnostiquer ? Rev Med Suisse 2014;10:404-5.
- Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Int Med 2008;149:177-84.
- Menzies D, Pai M, Comstock G, et al. new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Int Med 2007;146:340-54.
- R. Diel, D. Goletti, G. Ferrara, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011;37:88–99.
- R Diel, R Loddenkemper, A Nienhaus. Predictive Value of Interferon-gamma Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State. A Meta-analysis. Chest 2012;142:63-75.
- B Ninet, P Roux-Lombard, J Schrenzel, et al. Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose. Revue des Maladies Resp 2011;28:823-833.
- J-P Janssens, P Roux-Lombard, T Perneger, et al. Quantitative scoring of an interferon-gamma assay for differentiating active from latent tuberculosis. Eur Respir J 2007;30:722-727.
- J-P Janssens. Clinical utility of the interferon-gamma release assay for Elderly Patients With Active Tuberculosis. Chest 2008;134:471-472.
- J-P Janssens, P Roux-Lombard, T Perneger, et al. Quantitative scoring of an interferon-gamma assay for differentiating active from latent tuberculosis. Eur Respir J 2007;30:722-727.
- Valérie Bosshard, P Roux-Lombard, T Perneger, et al. Do Results of the T-SPOT.TB interferon-gamma release assay change after treatment of tuberculosis? Respiratory Medicine 2009;103: 30-34.
- Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a meta-analysis. Chest 2010;137:952-68.
- KC Chang, CC Leung, Systematic review of interferon-gamma release assays in tuberculosis: focus on likelihood ratios. Thorax 2010;65:271-6.
- Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al. Interferon-gamma release assays in the diagnosis of active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2010 epubl. Sep 16.
- Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012;12(1):45-55.



Merci pour votre attention