

Tests de production d'interféron Gamma



ils ont tout pour séduire

Présentation

Test QTF Gold IT (Cellestis)

- ◆ Performance du test
- ◆ Recommandations de HAS, 2006
- ◆ Meta analyse DIEL de décembre 2009
- ◆ Indications
- ◆ Avis du HCSP juillet 2011 ()
- ◆ Etude Mariette, anti TNF alpha et QTF

Présentation des résultats du laboratoire

- ◆ Les Prescriptions en métropole / nouvelle Calédonie
- ◆ Résultats QTF et D.O. DDASS Indications

Conclusion

Diagnostic d'infection tuberculeuse

◆ Physiologie, propriété des cellules mémoire

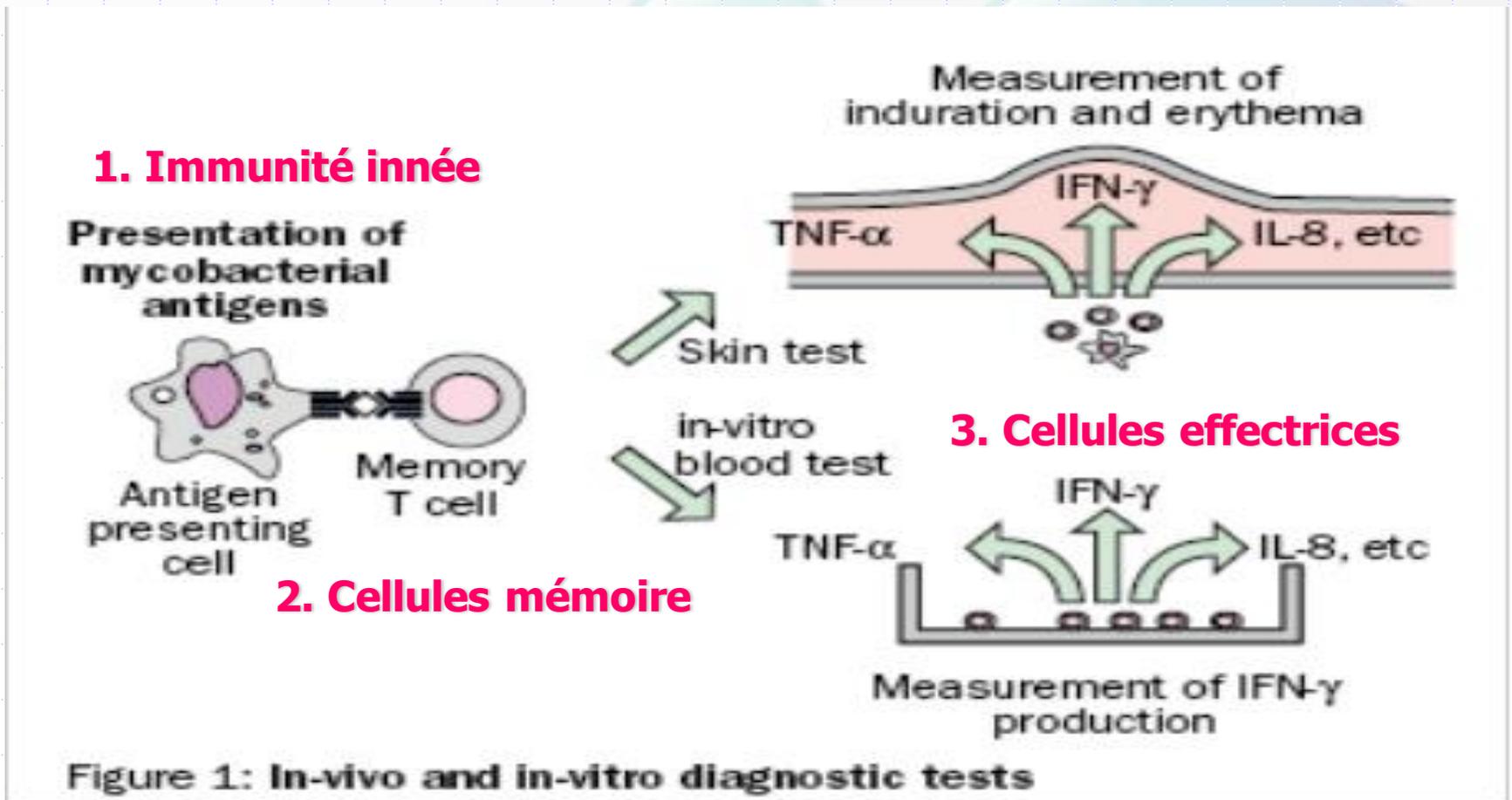
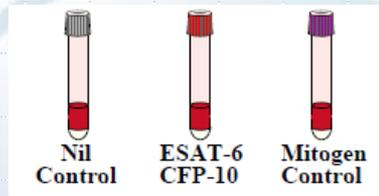


Figure 1: In-vivo and in-vitro diagnostic tests

Test IGRAs

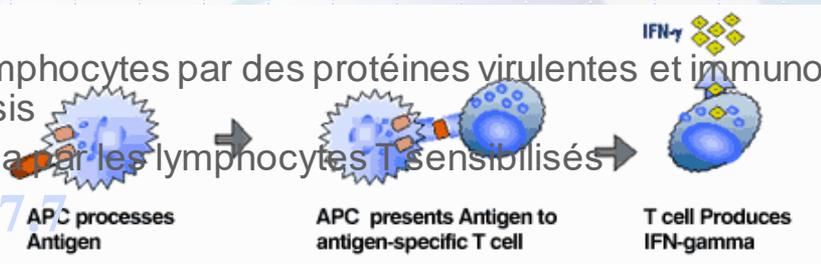
Test sanguins réalisé sur un prélèvement veineux

◆ Méthode d'analyse standardisée sur tubes spécifiques



◆ Principe de la réaction QFT

- Stimulation durant **24 h** de lymphocytes par des protéines virulentes et immunodominantes de *Mycobacterium tuberculosis*
- Production d'interferon gamma par les lymphocytes T sensibilisés
- Dosage de l'interferon



◆ Timing du dosage

- A 3 mois d'une exposition (Sujet contact)
- Au plus tard 15 jours après la mise en route d'un traitement anti TNF alpha

◆ Test TRES spécifique,

- **Non affecté par le BCG**
- **Lecture objective** (automatisation)
- **Réponse Positif, Négatif ou indéterminé**

Interprétation des résultats QTF gold IT

Nul [UI/ml]	Antigène TB moins Nul [UI/ml]	Résultat QuantiFERON®-TB Gold IT	Rapport/Interprétation
≤ 8,0	< 0,35	Négatif	Infection à <i>M. tuberculosis</i> improbable
	≥ 0,35 et < 25% de la valeur nulle		
	≥ 0,35 et ≥ 25% de la valeur nulle	Positif ¹	Infection à <i>M. tuberculosis</i> probable
> 8,0 ²	n'importe lequel	Indéterminé ³	Résultats sont indéterminés pour la réponse à l'antigène TB

◆ Tests ININTERPRETABLES

- Contrôle nul → Positif
- Mitogène → Négatif

Caractéristiques Communes des tests de dépistage de la tuberculose IDR et IGRAs (Avis du Haut Conseil en Santé Publique).

- ◆ **Test immunologiques mettant en évidence une réponse immunitaire cellulaire à un stimuli Antigénique**
 - Tuberculine (IDR)
 - ESAT6, CFP10, TB7.7 (Quantiferon)
- ◆ **Un test négatif ne peut exclure ni une TM ni une ITL.**
- ◆ **Aucun des tests ne permet de différencier une infection ancienne d'une infection récente**
- ◆ **Aucun de ces tests lorsqu'il est Positif ne permet de différencier TM de ITL ou de prédire l'évolution d'une ITL vers une TM.**
- ◆ **Ces tests sont dépendants du statut immunitaire du sujet**

Caractéristiques propres des tests de dépistage de la tuberculose IDR et IGRAs

Tests tuberculiniques : IDR

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

Tests IGRA

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

Recommandation de HAS (Rapport de 2006)

◆ Service d'évaluation des actes professionnels:

- Dosage sanguin de l'interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses »

Évaluation demandée par la DGS pour permettre un meilleur diagnostic des ITL

◆ Conclusion des experts

- La HAS émet un avis favorable à son inscription à la liste des actes à la nomenclature à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale
- Le service rendu est estimé suffisant
- Le test peut être utilisé à la place de l'IDR

◆ Indications

- Diagnostic de ITL pour réaliser l'enquête autour d'un cas, uniquement chez les adultes.
- Lors de l'embauche, pour les professionnels de santé et ceux qui travaillent dans un service risque, c'est-à-dire dans les mêmes conditions que celles préconisées par les recommandations sur l'IDR
- Pour aider au diagnostic des formes extra pulmonaires de la tuberculose maladie
- Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF α

Performance des IGRAs et de l'IDR:

Méta-Analyse

- ◆ RDiel, R Loddenkemper
- ◆ *Evidence based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active tuberculosis — a meta-analysis*
- ◆ Chest, 2009, Publication

CHEST[®]

Official publication of the American College of Chest Physicians



Evidence based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active tuberculosis — a meta-analysis

R Diel, R Loddenkemper and A Nienhaus

Chest, Prepublished online December 18, 2009;
DOI 10.1378/chest.09-2350

The online version of this article, along with updated information and services can be found online on the World Wide Web at:
<http://chestjournal.chestpubs.org/content/early/2009/12/17/chest.09-2350>

CHEST is the official journal of the American College of Chest Physicians. It has been published monthly since 1935. Copyright 2009 by the American College of Chest Physicians, 3300 Dundee Road, Northbrook, IL 60062. All rights reserved. No part of this article or PDF may be reproduced or distributed without the prior written permission of the copyright holder.
(<http://chestjournal.chestpubs.org/site/misc/reprints.xhtml>) ISSN:0012-3692

Advance online articles have been peer reviewed and accepted for publication but have not yet appeared in the paper journal (edited, typeset versions may be posted when available prior to final publication). Advance online articles are citable and establish publication priority; they are indexed by PubMed from initial publication. Citations to Advance online articles must include the digital object identifier (DOIs) and date of initial publication.

A M E R I C A N C O L L E G E O F
 **C H E S T**
P H Y S I C I A N S[®]

Downloaded from chestjournal.chestpubs.org by guest on December 21, 2009
Copyright © American College of Chest Physicians

IGRA et IDR: Sensibilité

◆ **Sensibilité:** Capacité d'un test à identifier les personnes infectées, (% de résultats positifs parmi une population malade)

◆ **QFT:**

- Toutes études (n=19; 988 patients) 81.0%
- Études dans pays développés (n=13; 619 patients) 84.5%*
- Études dans pays en voie de développement (n=6; 369 patients) 74.3%*

* Significantly different, P<0.001

◆ **T-Spot.TB:**

- Toutes études (n=17; 837 patients) 87.5%
- Études dans pays développés (n=15; 812 patients) 88.5%*
- Études dans pays en voie de développement (n=2; 25 patients) 52.0%*

* Significantly different, P<0.001

◆ **IDR::**

- Toutes études(n=25; 1238 patients) 69.9%
- Études dans pays développés (n=23; 1184 patients) 71.5%
- Études dans pays en voie de développement (n=2; 54 patients) 35.2%

IGRA et IDR Spécificité

- ◆ Un test spécifique doit identifier justement les personnes non infectées.
(% de résultats négatifs parmi une population supposée saine)

- ◆ QFT:

- 5 études publiées incluant 513 sujets
- 4 QFT positifs
- Spécificité (509 / 513)

Spécificité

99.2 %

- ◆ T-Spot.TB:

- 3 études publiées incluant 255 sujets
- 35 T-Spot.TB positifs
- Spécificité (220/255)

Spécificité

86.3%

- ◆ IDR:

- Pas évalué par Diel et al, mais estimé précédemment:
- Pai *et al*, 2008 (vacciné BCG)

Spécificité

59%

Conclusions Méta-analyse Diel

- ◆ **La sensibilité de l'IDR est significativement plus basse ($p < 0.0001$) que les tests IGRA pour la tuberculose maladie**
- ◆ **L'IDR a une très faible spécificité chez les sujets vaccinés par le BCG**
- ◆ **Le QFT a une excellente VPP, dû à sa haute spécificité (beaucoup moins de faux positifs), permettant une baisse des coûts des programmes de lutte.**

Avis du Haut Conseil en Santé Publique (juillet 2011)

INDICATIONS Préférentielles IGRAs

◆ Performances du QTF supérieures à l'IDR

◆ Enquêtes

- Sujets ayant un contact étroit avec le patient source.
- **Dépistage de ITL de l'enfant de plus de 5 ans** pour limiter les « perdus de vue » (Performance sup. du QTF % IDR)
- Sujets âgés de plus 80 ans

◆ Médecine du travail

- Test de référence à l'embauche si IDR > 5mm (pas de QTF en surveillance)
- Test IGRAs en cas d'exposition documentée
- Suivi des IDR > 15 mm

◆ Avant la mise sous Anti-TNFalpha, Corticoïdes, Immunosuppresseurs

Recommandation d'utilisation du test Avant traitement par Anti TNF alpha

Contexte : 30 à 40 000 patients / an

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

Influence of replacing TST with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy

Etude STIC, Xavier Mariette, ARD on line janvier 2012

METHODE

1 / 3

- **Étude multicentrique**
 - 14 services de rhumatologie et 5 de gastro-entérologie
 - 15 hôpitaux
- **392 patients candidats à un traitement anti-TNF**
 - • Polyarthrite rhumatoïde 31%
 - • Spondylarthropathies 45%
 - • Maladie de Crohn 23%
- **IDR, QFT-Gold IT & T-Spot.TB**
- **Suivi 1 an**

Influence of replacing TST with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy

Etude STIC, Xavier Mariette, ARD on line janvier 2012

RESULTATS

IGRA +

16,8 %

IDR +

35,2 %

2 / 3

- **122 résultats discordants** → **31 %**
 - 97 IDR + / IGRA - 80 %
 - 25 IDR - / IGRA + 20 %
- **Pas d'influence des traitements** (corticothérapies, immunosuppresseurs) **sur la positivité des IGRA (contrairement à l'IDR, faux négatifs)**
- **Pas de tuberculose sur les 365 patients suivis 1 an** (27 perdus de vue)

Influence of replacing TST with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy

Etude STIC, Xavier Mariette, ARD on line janvier 2012

DISCUSSION

3 / 3

- La proportion de patients nécessitant une prophylaxie est réduite de moitié
- % de traitements en fonction de la méthode de dépistage

IDR

45,2 %

IGRA

21,4 %

- Sensibilité de IGRA meilleure que celle de l'IDR
- Utilisation IGRA justifiée pour le diagnostic d'ITL sur les patients à risque?
(Baisse de l'immunité → Ages extrêmes, maladies chroniques, ttt...)

Répartition des prescriptions

Metropole

- **Médecine du Travail** (Embauche, suivi, Enquêtes) **28 %**
- **CLAT** (Enquêtes) **22 %**
- **Gastro, Rhumato, Neuro** (avant traitement anti-TNF et autres biothérapies) **18 %**
- **Médecine interne** **10 %**
- **Maladies infectieuses** **10 %**
- **Pneumologues** **4 %**

Alphabiologie

- **SMIT** **0 %**
- ----- **0 %**
- ----- **17 %**
- ----- **24 %**
- ----- **32 %**
Dont 43 % privés et 57 % CHT
- **Néphrologues** **10 %**

Rapprochement entre les résultats Alphabiologie et le registre DDASS NC

	RESULTATS Alphabiologie 98 patients	Registre DASS Tuberculose NC	Pourcentage
NEGATIFS	54	1	2 %
INDETERMINES	10	0	0 %
POSITIFS	34	8	23,5%

- La tuberculose QTF – est étiquetée au registre DASS tuberculose pulmonaire

- Histologie en faveur

- Dans les maladies se QTF il n'est pas recherché au DASS BK positifs :
- Examen direct négatif urale, la mesure directe de l'interferon dans le liquide pleural ne peut être complètement une TM sur un QTF négatif
- On ne peut conclure avec le diagnostic de tuberculose. (Chegou 2008)
- Une tuberculose miliaire - Examen direct **negatif** - **Culture positive**.
- Une tuberculose miliaire - Examen direct **positif** - Histologie positive.
- Une tuberculose miliaire - Examen direct **negatif** - Culture **negative**.
- Deux tuberculoses pulmonaires - Examen direct **negatif**
- Culture **negative**
- Une tuberculose pleurale - Histologie positive
- Une tuberculose pulmonaire - **Culture positive**

CONCLUSIONS

DISCUSSION

3 / 3

- QTF nouveau Gold Standard dans une population vaccinée ?
- Décalage entre les prescriptions et les recommandations en NC
- L'évolution majeure entre 2006 et 2011 concerne l'utilisation du QTF pour les enfants en vue du dépistage et du traitement des ITL (DO)

Tests de production d'interféron Gamma



ils ont tout pour séduire