

RISQUES ET PREVENTION DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES IMMUNODEPRIMES

Chakib Marrakchi

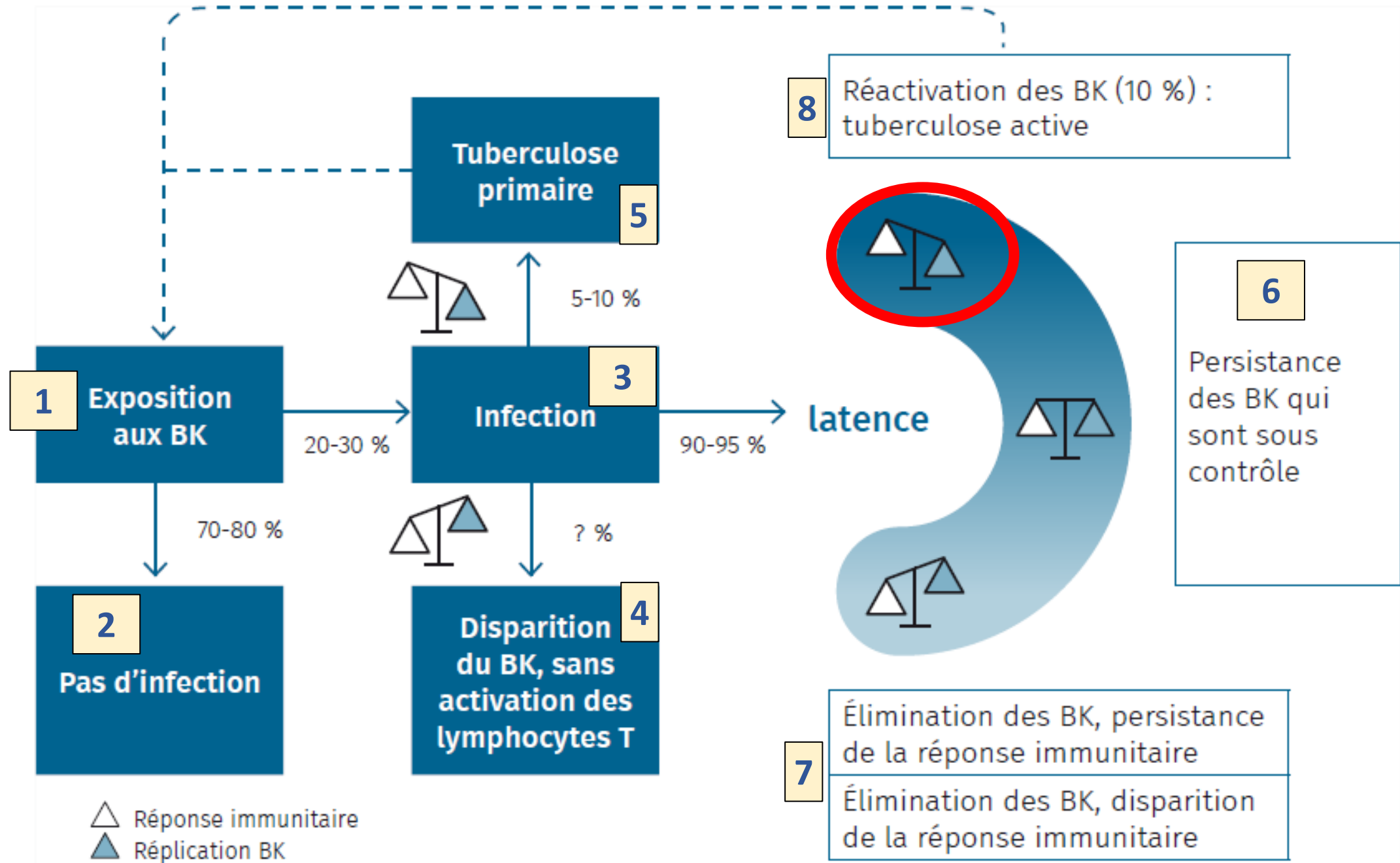
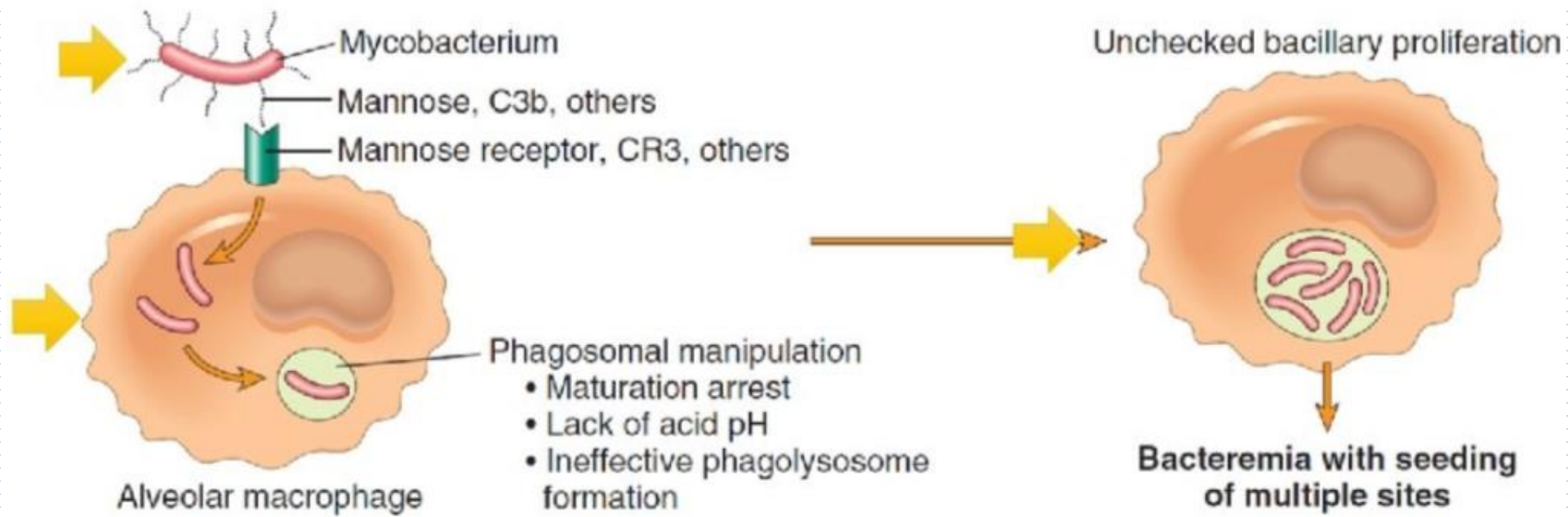


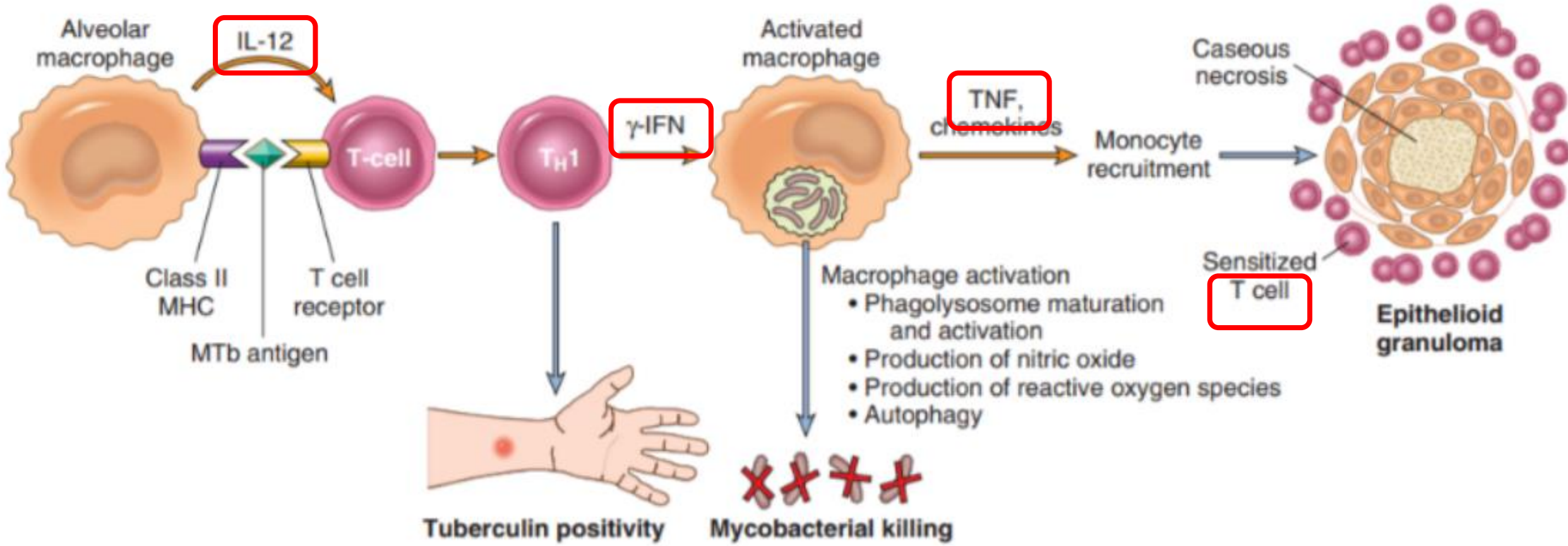
Figure 1. Pathogenèse de l'infection par *M. tuberculosis*

Infection Tuberculeuse Latente (ITL)

- Réponse immunitaire persistante à une stimulation par les antigènes de MBT
- Pas de signes cliniques de tuberculose active
- 23% de la population mondiale: 1,7Milliard (2014)
- Variabilité inter régionale
- Après 60 ans, près de 50% sont infectés par le BK
- La durée de la période de latence:
 - Variable
 - À vie pour les personnes en bonne santé.
 - 5 – 15 %: Réactivation souvent dans les 2 à 5 premières années suivant l'infection

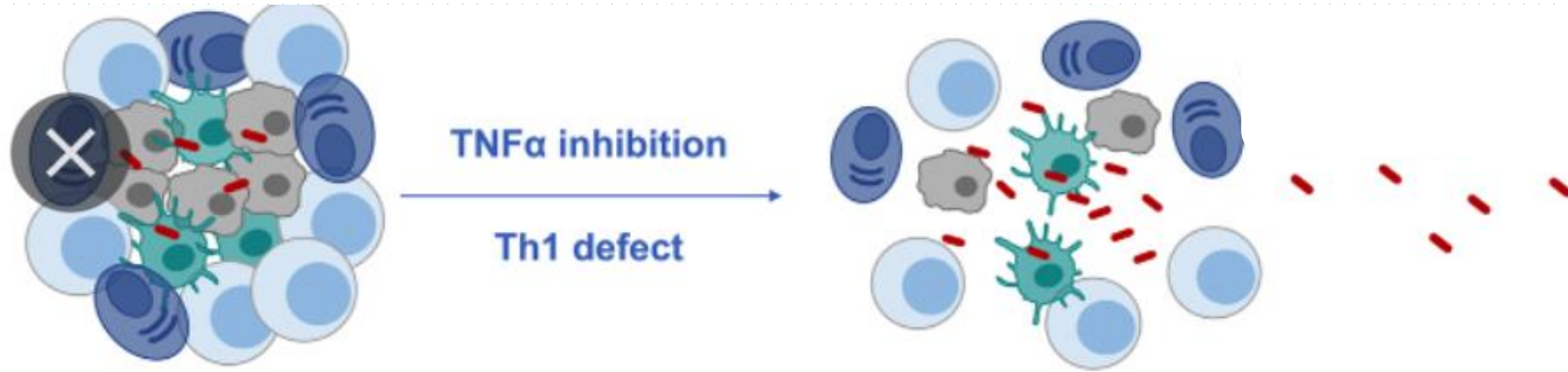


B INITIATION AND CONSEQUENCES OF CELL MEDIATED IMMUNITY



TNF α :

- Recrutement, Activation et Différentiation des monocytes en cellules épithélioïdes.
- Formation et maintien des granulomes tuberculeux

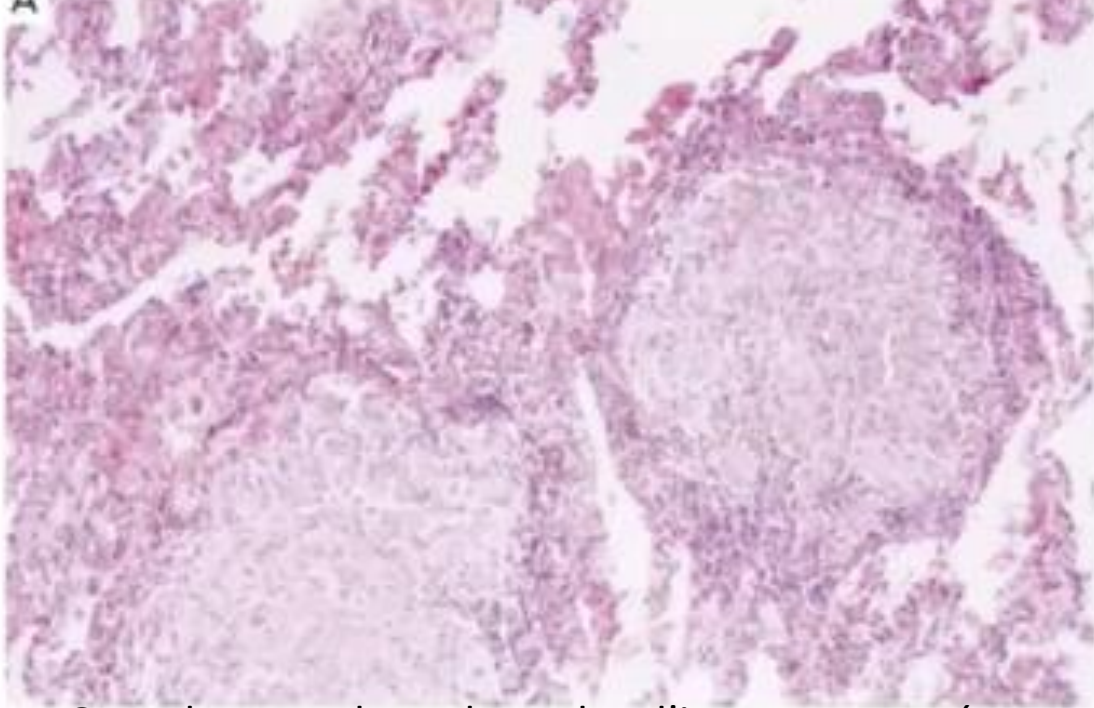


***Mycobacterium tuberculosis* control**
Efficient granuloma

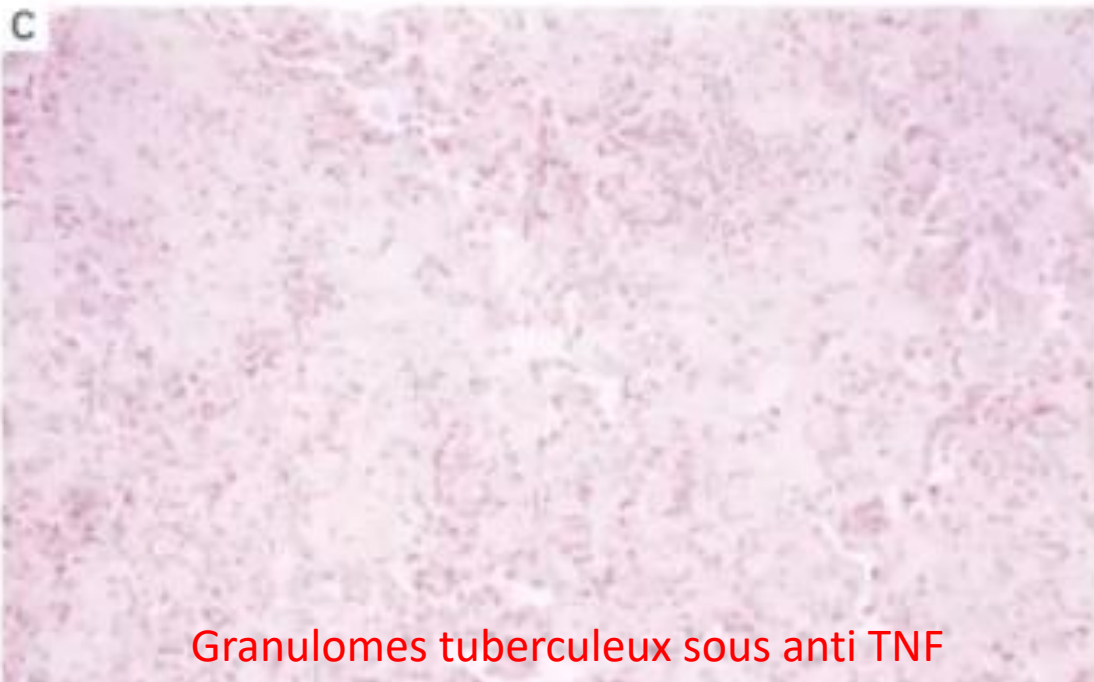
***Mycobacterium tuberculosis* dissemination**
Altered granuloma

Fewer epithelioid cells
 Altered lymphocyte homing and compartmentalization
 Defect in cytokines, chemokines and adhesion molecules
 Altered B cell response





Granulomes tuberculeux chez l'immunocompétent



Granulomes tuberculeux sous anti TNF

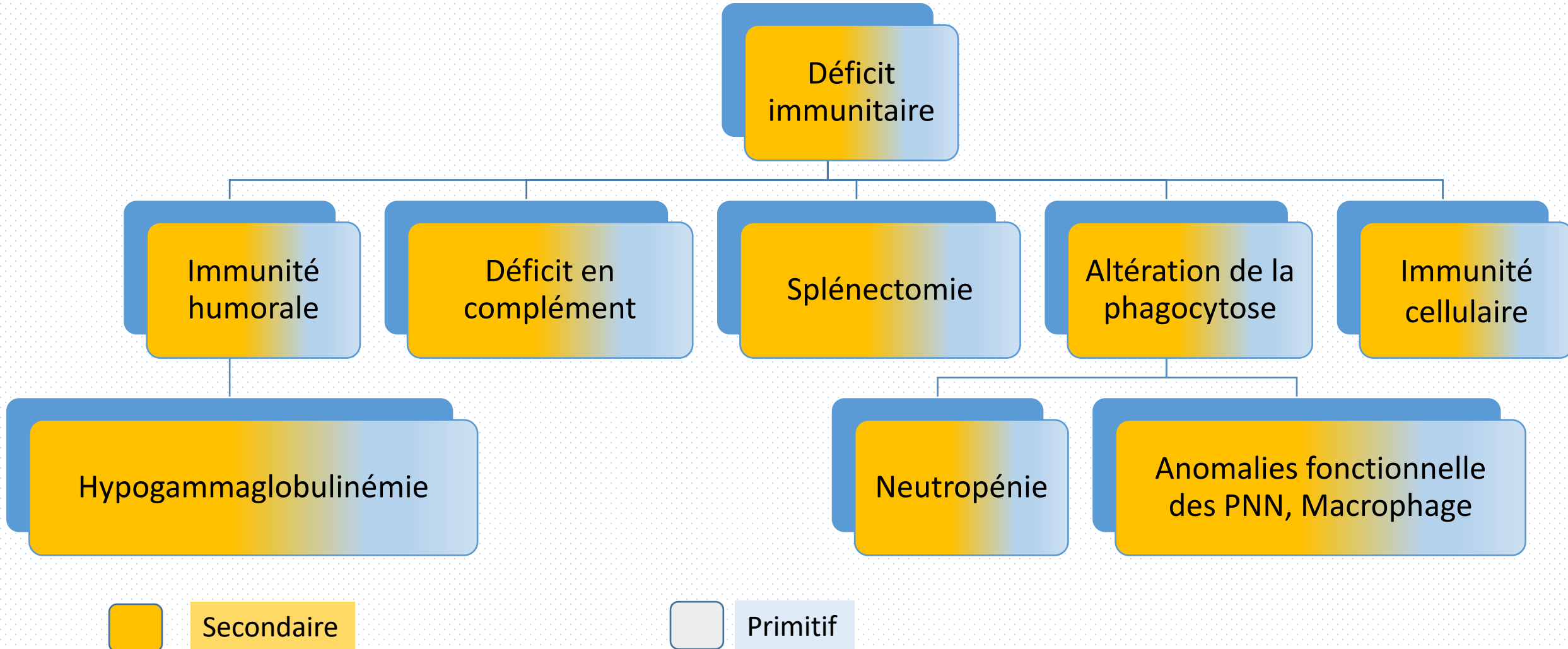


Activer Windows

Principaux mécanismes d'Immunodépression

- Immunodépression:
 - Pathologie sous jacente
 - Médicamenteuse
- Risque infectieux variable:
 - En nature
 - En intensité

Principaux mécanismes d'Immunodépression



Au cours des Maladies de système

- Déficit immunitaire multifactoriel
- LES:
 - Hypocomplémentémie constitutionnelle ou acquise
 - Déficit de l'immunité cellulaire
 - Asplénie fonctionnelle
 - Baisse de la production d'Ig
 - Traitement corticoïde
- Vascularite à ANCA:
 - Agressivité des Immunosuppresseurs
 - Survenue de lésions pulmonaires excavées

Risque Tbc sous traitements d'un Rhumatisme articulaire

24200 patient entre 1992 – 2003

50 cas de Tbc

Incidence :

RA : 45/100.000 personne /an

Contrôle : 4,2/100.000 personne/an

	Case patients with TB (n = 50)	Control subjects (n = 1,500)	Crude RR	Adjusted RR†	95% CI
Any DMARDs	36	696	3.2	3.0	1.6–5.8
Methotrexate	29	454	3.4	3.4	1.8–6.4
Leflunomide	3	7	17.1	11.7	2.1–65.1
Cyclosporine	3	12	7.7	3.8	0.9–16.6
Other	10	277	1.1	1.6	0.7–3.6
Corticosteroids	9	122	2.5	2.4	1.1–5.4
COX-2 inhibitors	4	85	1.5	1.4	0.5–4.4
NSAIDs	28	748	1.3	1.2	0.6–2.3

* 95% CI = 95% confidence interval; see Table 1 for additional definitions.
 † Adjusted for age, sex, diabetes, other comorbid conditions, use of DMARDs, current use of corticosteroids, current use of COX-2 inhibitors, and use of NSAIDs.

Risque Tbc sous traitements d'un Rhumatisme articulaire

24200 patient entre 1992 – 2003
 50 cas de Tbc
 Incidence :
 RA : 45/100.000 personne /an
 Contrôle : 4,2/100.000 personne/an

Table 2. Crude and adjusted rate ratios (RRs) of developing TB, according to nonbiologic anti-RA medication use in the previous year*

	Case patients with TB (n = 50)	Control subjects (n = 1,500)	Crude RR	Adjusted RR†	95% CI
Any DMARDs	36	696	3.2	3.0	1.6–5.8
Methotrexate	29	454	3.4	3.4	1.8–6.4
Leflunomide	3	7	17.1	11.7	2.1–65.1
Cyclosporine	3	12	7.7	3.8	0.9–16.6
Other	10	277	1.1	1.6	0.7–3.6
Corticosteroids	9	122	2.5	2.4	1.1–5.4
COX-2 inhibitors	4	85	1.5	1.4	0.5–4.4
NSAIDs	28	748	1.3	1.2	0.6–2.3

* 95% CI = 95% confidence interval; see Table 1 for additional definitions.
 † Adjusted for age, sex, diabetes, other comorbid conditions, use of DMARDs, current use of corticosteroids, current use of COX-2 inhibitors, and use of NSAIDs.

Risque de Tbc sous anti TNF

Table 2. Anti-TNF and TB risk: data from post-marketing surveillance and National Registries.

Source/Year/Ref.	TB cases N°/Patient N°						Anti-TNF TB incidence N°/100,000/year	Country TB incidence N°/100,000/year
	Overall TB CaseN°/Patient N°	IFX	ETN	ADA	GOL	CZP		
BIOBADASER, Spain 2003 [109]	17/1324/	17/1138	0/186	0*	0*	0*	95	21
ARTIS, Sweden 2005 [84]	17/1565	11/NA	6/NA	0*	0*	0*	118	6.3
RABBIT, Germany 2005 [108]	1/858	1/346	0/512	0*	0*	0*	116	8
Pharmetrics, Canada 2006 [85]	51/4558	19/1074	32/3484	0*	0*	0*	257	5
BIOBADASER, Spain 2007 [86]	8/3088	5/1137	2/1336	1/625	0*	0*	172	21
Japan 2008 [111]	14/5000	14/5000	NA	NA	0*	0*	280	28
LOHREN, Italy 2009 [87]	5/1064	3/519	1/242	1/303	0*	0*	246	8
RATIO, France 2009 [88]	NA	41/NA	5/NA	23/NA	0*	0*	116	8.7
Japan 2009 [113]	10/7091	NA	10/7091	NA	0*	0*	141	28
BSRBR, UK 2010 [110]	40/14,096	12/3718	8/5521	20/4857	0*	0*	95	14
South Korea, 2011 [89]	3/354	2/78	0/210	1/66	0*	0*	561	69.8
BIOBADAMEX, Mexico 2011 [90]	8/1590	§/525	§/679	§/386	0*	0*	125	23
GISEA, Italy 2012 [91]	9/2769	6/837	1/1130	2/802	0*	0*	32	8
Northern California, USA 2013 [119]	23/10,429	8/2778	8/5320	7/2331	NA	0*	17	5
Jordan 2014 [92]	3/140	1/53	0/26	2/61	NA	0*	714	5.5
Japan 2016 [66]	22/7755	NA	NA	22/7755	NA	NA	94	16
BIOBADABRASIL, Brasil 2017 [112]	5/942	1/293	1/283	3/366	0*	NA	286	42
Taiwan 2017 [118]	35/835	NA	24/443	11/332	0/60	NA	279	44
CORRONA, USA 2018 [93]	2/6023	§/1205	§/1442	§/1769	§/632	0/975	33	5

TB: tuberculosis; TNF: Tumor Necrosis Factor; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; GOL: golimumab, CZP: certolizumab pegol, ETN: etanercept; 0*: not yet licensed; §: not reported 2 active TB cases without specify the anti-TNF therapy; NA: not analyzed.

Anti-TNF	
Infliximab	REMICADE®
	REMSIMA®
	INFLECTRA®
	FLIXABI®
Adalimumab	HUMIRA®
	AMJEVITA®
	EXEMPTIA®
	ADFRAR®
	SOLYMBIC®
	HULIO®
	IMRALDI®
	HYRIMOZ®
Etanercept	ENBREL®
	BENEPALI®
	ERELZI®
Golimumab	SIMPONI®
Certolizumab Pegol	CIMZIA®

Anti-INTERLEUKIN	
Tocilizumab	ACTEMRA®
	ROACTEMRA®
Ustékinumab	STELARA®
Secukinumab	COSENTYX®
Kineret	ANAKINRA®
Ixekizumab	TALTZ®
Guselkumab	TREMFYA®
Canakimumab	ILARIS®
Sarilumab	KEVZARA®
Risankizumab	SKYRIZI®

Anti-INTEGRIN	
Abatacept	ORENCIA®
Vedolizumab	ENTYVIO®

JAK INHIBITORS	
Ruxolitinib	JAKAFI®
	JAKAVI®
Tofacitinib	XELJANZ®
	JAKVINUS®
Baricitinib	OLUMIANT®

OTHERS	
Alemtuzumab	LEMTRADA®
Cladribine	MAVENCLAD®
emapalumab-lzsg	GAMIFANT®

Les Im Supp à risque

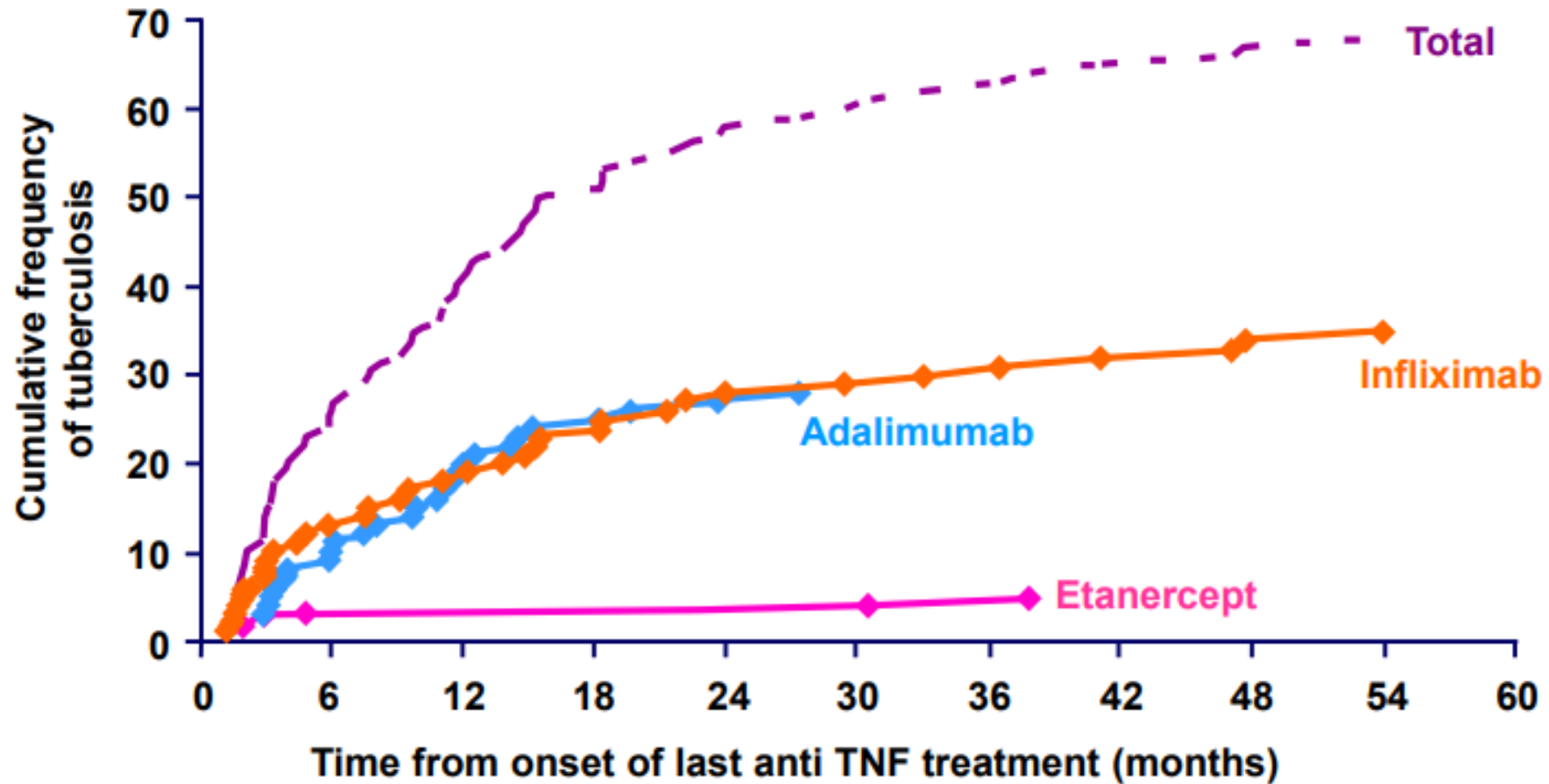
- Les anti-TNF α
- Les corticoïdes
- Les immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, chlorambucil, MMF)
- Les autres agents de la biothérapie.
- Mais
 - Biothérapie à très faible risque: Rituximab, Natalizumab et Anakinra
 - Parmi les anti-TNF α , Etanercept et Abatarcept sur-risque plus faible
 - Methotrexate pris seul n'est pas associé à un sur-risque.

Incidence de la Tbc sous Biothérapie

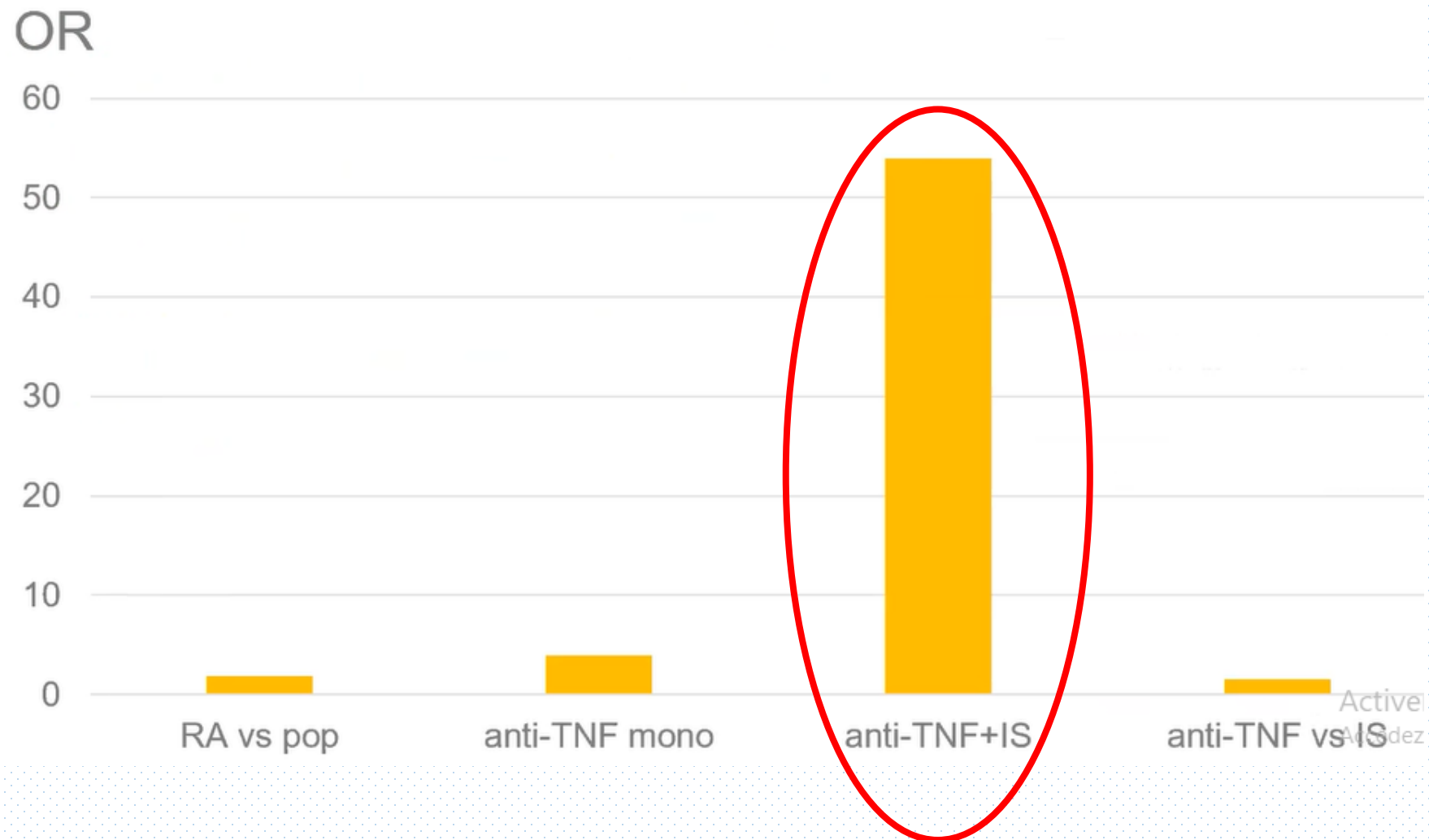
Incidence de la tuberculose pour 100 000 patients /année

Certolizumab	474,2	(IC95% : 350 - 640)
Infliximab	347,7	(IC95% : 193,5 - 539,2)
Golimumab	172,13	(IC95% : 57,6 - 341,8)
Etanercept	65,01	(IC95% : 18,2 - 136,8)
Adalimumab	184	(IC95% : 87 - 318,8)
Tofacinid	169	(IC95% : 90 - 300)
Tocilizumab	75,6	(IC95% : 36,1 - 129,5)
Abatacept	60	(IC95% : 18,5 - 125,9)
Rituximab	20	(IC95% : 0,1 - 60)

Risque en fonction de l'anti-TNF



Risque Tbc sous traitements d'un Rhumatisme articulaire



Déficit immunitaire sous corticoïdes

- Lymphopénie
- Monocytopénie
- Inhibition de la production des cytokines: IL1, IL2, IL6, IL11, TNF
 - Inhibition de l'activation, prolifération et différenciation des LT
 - Altération de la phagocytose
 - Diminution du chimiotactisme et de la migration tissulaire des mononucléées
- Le risque de TM est directement lié à la durée et à la dose du traitement.

Risque tuberculeux sous corticoïdes

Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 55, No. 1, February 15, 2006, pp 19–26
DOI 10.1002/art.21705
© 2006, American College of Rheumatology

ORIGINAL ARTICLE

Glucocorticoid Use, Other Associated Factors, and the Risk of Tuberculosis

SUSAN S. JICK,¹ ERIC S. LIEBERMAN,² MAHBOOB U. RAHMAN,³ AND HYON K. CHOI⁴

< 15mg/j : OR = 2,8 (IC₉₅:1,0-7,9)

> 15mg/j : OR = 7,7 (IC₉₅: 2,8-21,4)

Tableau 1. Risque de développer une TBC active chez les personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)

Facteurs de risque	Risque relatif de développer une TBC par rapport à une personne sans ce facteur de risque
Risque élevé	
SIDA	110 – 170
VIH-positif, sans traitement antirétroviral	50 – 110
Transplantation d'organes (solides) nécessitant un traitement immunosuppresseur	20 – 74
Bypass jéjuno-iléal	27 – 63
Silicose	30
Insuffisance rénale chronique/hémodialyse	10 – 25
Cancer hématologique (leucémie, lymphome)	16
Contact étroit et récent (\leq 2 ans) avec un cas de TBC contagieuse	15
Lésions fibro-nodulaires ou autres lésions fibrotiques apicales à la RX thorax	6 - 19
Enfant(s) < 3 ans	> 10
Carcinome de la tête, du cou ou du poumon	2,5 – 6,3
(Sous) traitement anti-TNF α	1,5 – 17

Tableau 1. Risque de développer une TBC active chez les personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)

Facteurs de risque	Risque relatif de développer une TBC par rapport à une personne sans ce facteur de risque
Risque modéré	
Corticostéroïdes si la dose équivaut à > 15 mg de prednisone /jour durant au moins 2 - 4 semaines	4,9
Diabète mellitus	2 - 3,6
Enfant(s) de 3 - 4 ans	> 3
Risque très modéré	
Fumeur	2 - 3
Abus d'alcool	3
Insuffisance pondérale	2.0 - 2,6
Lésion solitaire à la RX thorax	2 - 2,6

Risque de Tbc chez les PVVIH

- Incidence élevée dans les pays endémique
- incidence augmente
 - Dans les mois suivant le début des ARV
 - Surtout si les CD4 < 50/mm³
- Le Risque reste élevé même après reconstitution immunitaire sous ARV

Risque de Tbc chez les Transplantés

- La TM s'accompagne d'une surmortalité :
 - 30 % si TOS
 - 50 % GCSHP
- Mécanisme:
 - Réactivation d'une ITL du receveur
 - Infection transmise par le greffon
 - Infection de novo

Risque de Tbc chez les TOS

- Il est majeur dans l'année qui suit la transplantation
- L'incidence varie selon l'organe greffé :
 - 2 à 6,5 % Greffe pulmonaire
 - 1 à 1,4 % Greffe rénale
 - 1 à 1,5 % Greffe cardiaque
 - 0,9 à 2,3 % Greffe hépatiques.
- Le facteur favorisant est l'importance de l'immunodépression.

Risque de Tbc chez les GCSHP

- Les facteurs favorisants:
 - L'allogreffe
 - La greffe non apparentée
 - Le type de conditionnement
 - Une réaction du greffon contre l'hôte notamment si chronique ou sévère.

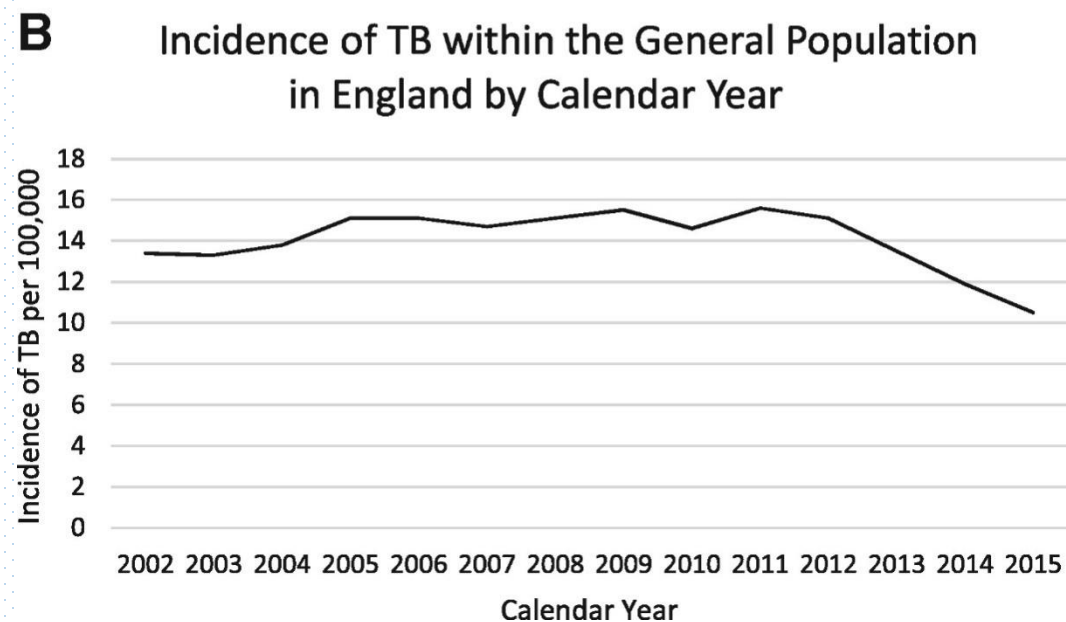
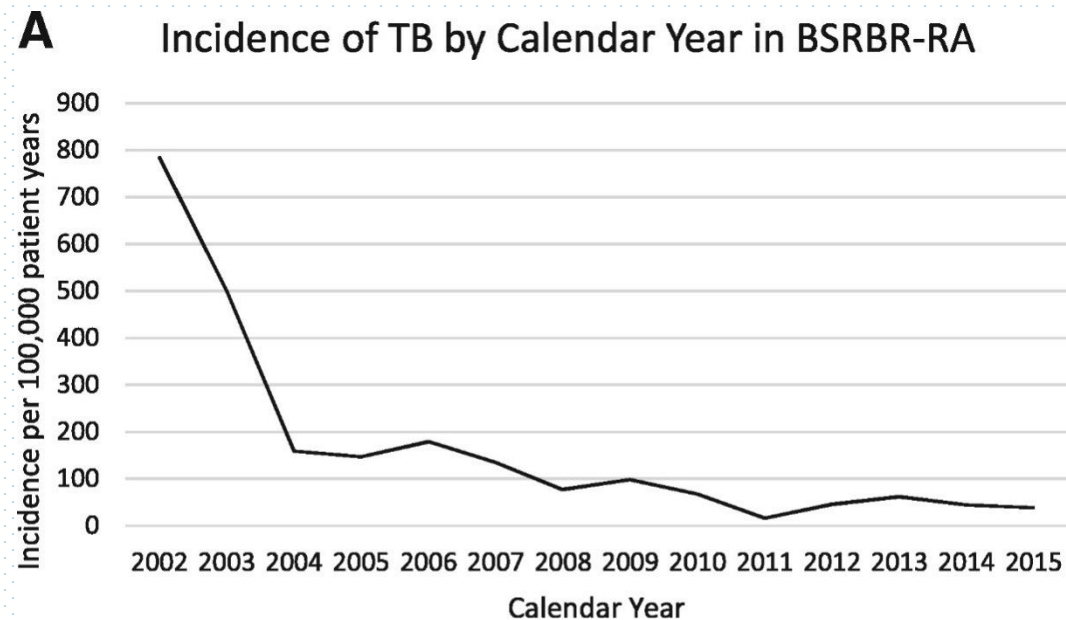
Risque en cas d'IRnC ou de Dialyse

- Sur risque en cas d'IRnC au stade terminal
- Le RR de TM est de 6 à 20 chez les HD

Concise report

Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid ArthritisAndrew I. Rutherford^{1,2}, Eunice Patarata^{2,3}, Sujith Subesinghe¹,
Kimme L. Hyrich^{4,5} and James B. Galloway^{1,2}

Baisse de l'incidence de la TM après
dépistage et ttt de l'ITL dans la population
des PR sous Biothérapie



Qui dépister ?

Open access

Research

BMJ Open Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines

Tasnim Hasan,¹ Eric Au,² Sharon Chen,^{1,3} Allison Tong,^{4,5} Germaine Wong^{2,5}

BMJ Open 2018;**8**:e022445. [doi:10.1136/bmjopen-2018-022445](#)

Qui dépister ?

Table 3 Summary of recommendations

Guidelines	Population
ARA 2010 ¹	Biological therapy
Aguado <i>et al</i> 2009 ³	Transplant recipients
CDC 2016 ⁹	Patients with HIV
WHO 2015 ¹⁰	Low-middle income countries
Beglinger <i>et al</i> 2007 ¹⁵	Biological therapy
Cantini <i>et al</i> 2015 ¹⁶	Biological therapy
Doherty 2008 ¹⁷	Patients with psoriasis
Duarte <i>et al</i> 2012 ¹⁸	Biological therapy
Fonseca <i>et al</i> 2008 ¹⁹	Biological therapy
Hodkinson <i>et al</i> 2013 ²⁰	Patients with rheumatoid arthritis
Kavanagh <i>et al</i> 2008 ²¹	Biological therapy

Qui dépister ?

Guidelines	Population
Keith <i>et al</i> 2014 ²²	Bullous dermatosis
Koike <i>et al</i> 2007 ²³	Biological therapy
Lichauco <i>et al</i> 2006 ²⁴	Biological therapy
Salmon2002 ²⁵	Biological therapy
Mir Viladrich <i>et al</i> 2016 ²⁶	Biological therapy
Mok <i>et al</i> 2011 ²⁷	Biological therapy
Nordgaard-Lassen <i>et al</i> 2012 ²⁸	Biological therapy
BTS 2005 ²⁹	Biological therapy
Smith <i>et al</i> 2009 ³⁰	Biological therapy
Solovic <i>et al</i> 2010 ³¹	Biological therapy

Qui dépister ?

Guidelines	Population
Carrasoca <i>et al</i> 2016 ³²	Methotrexate therapy
Bumbacea <i>et al</i> 2012 ³³	Transplant recipients
KDIGO 2009 ³⁴	Renal transplant
Meije <i>et al</i> 2014 ³⁵	Transplant recipients
EBPG 2002 ³⁶	Renal transplant recipients
Subramanian 2013 ³⁷	Transplant recipients
Tomblyn <i>et al</i> 2009 ³⁸	SCT recipients
Pozniak <i>et al</i> 2011 ³⁹	Patients with HIV
SA 2010 ⁴⁰	Patients with HIV
Santin <i>et al</i> 2017 ⁴¹	Patients with HIV Biological therapy Transplant recipients

Qui dépister ?

Guidelines	Population
Al Jahdali <i>et al</i> 2010 ⁴²	Susceptible populations
ECDC 2011 ⁴³	Immunocompromised
Mazurek <i>et al</i> 2010 ⁴⁴	Susceptible populations
Taylor <i>et al</i> (CDC 2005) ⁴⁵	Susceptible populations
CTC 2008 ⁴⁶	Immunocompromised
Japanese Society for Tuberculosis 2014 ⁴⁷	Susceptible populations
NICE 2016 ⁴⁸	Susceptible populations

Qui dépister ?

Guide pratique de l'OMS sur la tuberculose

Module 1 : prévention

Traitement préventif de
la tuberculose

1. **Personnes exposées à un risque élevé d'évolution d'une infection tuberculeuse vers une tuberculose-maladie.**
 - Personnes vivant avec le VIH
 - Patients souffrant de silicose, patients commençant un traitement contre le facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) ou s'y préparant, patients dialysés et patients se préparant à une greffe d'organe ou de cellules souches sanguines.

Comment dépister ?

Quel(s) moyen(s) ?

- IDR
- IGRA
- Rx thorax
- ATCD détaillés: tuberculose ou exposition à un tuberculeux
- Pays à faible prévalence: Exposition à un risque tuberculeux (incarcération, voyage en zone d'endémie, migrant...)
- Choix:
 - Sensibilité
 - Spécificité
 - ATCD de vaccination par le BCG
 - Coût
 - Disponibilité

Comment dépister ?

Open access

Research

BMJ Open Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines

Tasnim Hasan,¹ Eric Au,² Sharon Chen,^{1,3} Allison Tong,^{4,5} Germaine Wong^{2,5}

BMJ Open 2018;**8**:e022445. [doi:10.1136/bmjopen-2018-022445](#)

Résumé des RPC

Table 3 Summary of recommendations

Guidelines	Screening process			
	History	TST	IGRA	CXR
ARA 2010 ¹				
Aguado <i>et al</i> 2009 ³				
CDC 2016 ⁹				
WHO 2015 ¹⁰				
Beglinger <i>et al</i> 2007 ¹⁵				
Cantini <i>et al</i> 2015 ¹⁶				
Doherty 2008 ¹⁷				
Duarte <i>et al</i> 2012 ¹⁸				
Fonseca <i>et al</i> 2008 ¹⁹				
Hodkinson <i>et al</i> 2013 ²⁰				
Kavanagh <i>et al</i> 2008 ²¹				

Résumé des RPC

Table 3 Summary of recommendations

Guidelines	Screening process			
	History	TST	IGRA	CXR
ARA 2010 ¹		X	X	X
Aguado <i>et al</i> 2009 ³	X	X		X
CDC 2016 ⁹		X	X	
WHO 2015 ¹⁰		X	X	
Beglinger <i>et al</i> 2007 ¹⁵	X		X	X
Cantini <i>et al</i> 2015 ¹⁶	X	X	X	
Doherty 2008 ¹⁷	X	X		X
Duarte <i>et al</i> 2012 ¹⁸	X	X	X	
Fonseca <i>et al</i> 2008 ¹⁹	X	X		X
Hodkinson <i>et al</i> 2013 ²⁰	X	X	X	X
Kavanagh <i>et al</i> 2008 ²¹	X	X		X

Résumé des RPC

Guidelines

Keith *et al* 2014²²

Koike *et al* 2007²³

Lichauco *et al*
2006²⁴

Salmon2002²⁵

Mir Viladrich
et al 2016²⁶

Mok *et al* 2011²⁷

Nordgaard-Lassen
et al 2012²⁸

BTS 2005²⁹

Smith *et al* 2009³⁰

Solovic *et al* 2010³¹

Screening process

History	TST	IGRA	CXR
	X	X	
X	X		X
	X		X
	X		X
X	X	X	
	X		
		X	
X	X		X
		X	X
X	X	X	X

Résumé des RPC

Guidelines	Screening process			
	History	TST	IGRA	CXR
Carrasoca <i>et al</i> 2016 ³²		X	X	X
Bumbacea <i>et al</i> 2012 ³³		X	X	
KDIGO 2009 ³⁴	X	X		
Meije <i>et al</i> 2014 ³⁵		X	X	
EBPG 2002 ³⁶	X	X		X
Subramanian 2013 ³⁷	X	X	X	X
Tomblyn <i>et al</i> 2009 ³⁸	X	X	X	
Pozniak <i>et al</i> 2011 ³⁹		X	X	
SA 2010 ⁴⁰		X		
Santin <i>et al</i> 2017 ⁴¹	X	X	X	
	X	X	X	
	X	X	X	

Résumé des RPC

Guidelines

Al Jahdali *et al*
2010⁴²

ECDC 2011⁴³

Mazurek *et al* 2010⁴⁴

Taylor *et al* (CDC
2005)⁴⁵

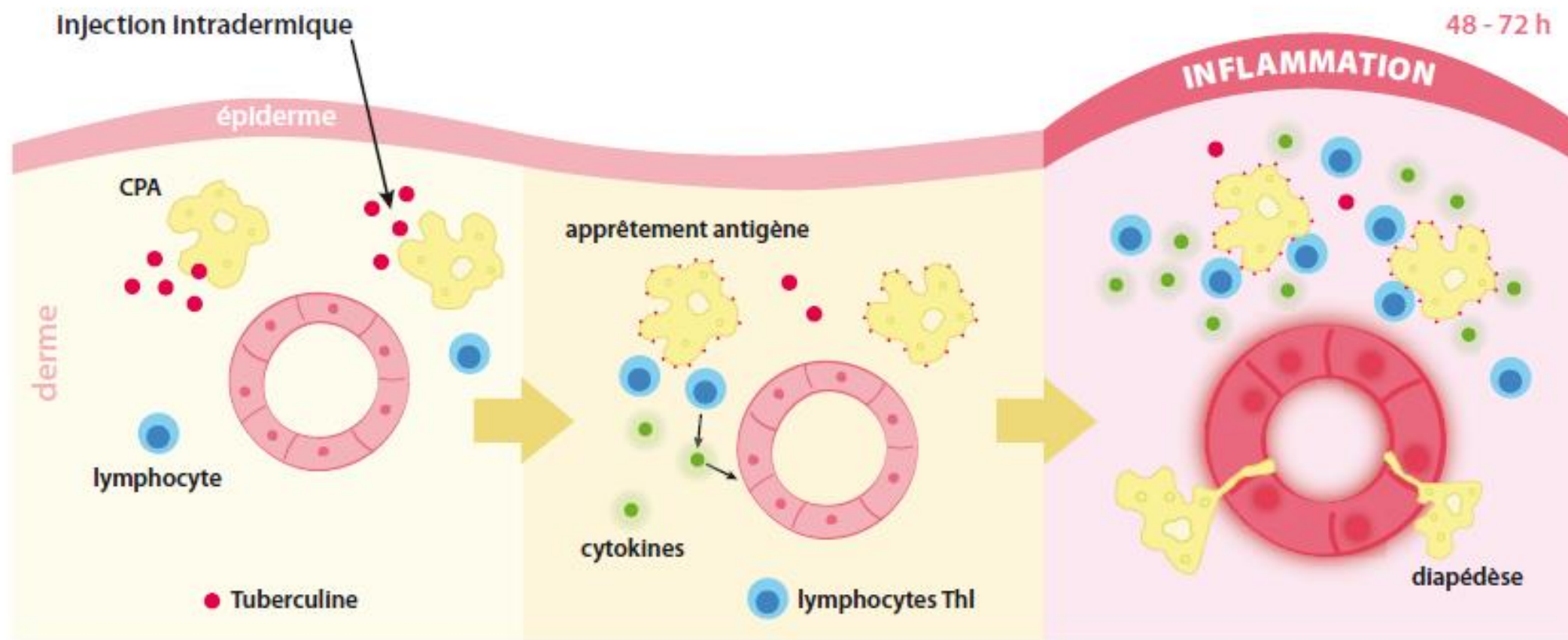
CTC 2008⁴⁶

Japanese Society for
Tuberculosis 2014⁴⁷

NICE 2016⁴⁸

Screening process			
History	TST	IGRA	CXR
	X	X	
	X	X	
X	X	X	X
X	X	X	
	X	X	
X		X	X
X	X	X	

IDR



Diagnostic de l'ITL par L'IDR

- <5 mm : --> Négative

Diagnostic de l'ITL par L'IDR

- Entre 5 et 9 mm -->
 - Douteuse: Contact récent possible avec un Tbc contagieux
Positive mais affaiblie par l'âge > 65 ans

Diagnostic de l'ITL par L'IDR

- Entre 5 et 9 mm -->
 - Douteuse: Contact récent possible avec un Tbc contagieux
Positive mais affaiblie par l'âge > 65 ans
 - Positive: PVVIH, Greffe, Isupp, IRnC terminale ou HD

Diagnostic de l'ITL par L'IDR

- ≥ 10 mm:-->
 - Positive: Exposition directe à un tuberculeux ou au BK
Personne à risque élevée de développer une Tbc

Diagnostic de l'ITL par l'IDR

- ≥ 10 mm:-->
 - Positive: Exposition directe à un tuberculeux ou au BK
Personne à risque élevée de développer une Tbc
 - Douteuse: Aucun FR d'exposition
Vaccination par le BCG: récente (≤ 12 mois, répétée, après l'âge de 1 an)

Diagnostic de l'ITL par l'IDR

- ≥ 10 mm:-->
 - Positive: Exposition directe à un tuberculeux ou au BK
Personne à risque élevée de développer une Tbc
 - Douteuse: Aucun FR d'exposition
Vaccination par le BCG: récente (≤ 12 mois, répétée, après l'âge de 1 an)
- ≥ 15 mm: --> Positive

Faux positifs de l'IDR

- Vaccination antérieure par le BCG
 - Si faite avant l'âge de 1 an --> faux Positif seulement dans 1% des cas après 10 ans
 - Si faite après l'âge de 1 an --> faux positif possible
 - Dans 21% des cas
 - Jusqu'à 10 -15 ans
- Infection à MBA
- Erreurs techniques

Faux négatifs de l'IDR

- Causes techniques:
 - Stockage
 - Dose très faible
 - Inj trop profonde
 - Phase ante-allergique (2-12 sm après contamination)
 - Lecture inexpérimentée
- Causes médicales

Faux négatifs de l'IDR

- Causes techniques
- Causes médicales:
 - Phase ante-allergique (2-12 sm)
 - Tbc active grave de l'enfant
 - Infection bactérienne aiguë évolutive: FT, Brucellose, typhus
 - Infection virale aiguë évolutive: ROR, varicelle, grippe
 - Vaccination récente: ROR, Polio

Faux négatifs de l'IDR

- Causes techniques
- Causes médicales:
 - Phase ante-allergique (2-12 sm)
 - Tbc active grave de l'enfant
 - Infection bactérienne aiguë évolutive: FT, Brucellose, typhus
 - Infection virale aiguë évolutive: ROR, varicelle, grippe
 - Vaccination récente: ROR, Polio
 - Imm Suppresseurs
 - I Dépression: VIH, Diabète, IRnC, cachexie, stress sévère(chirurgie, brulure)
 - Lymphome, LLC, BBS

Faux négatifs de l'IDR

- Causes techniques
- Causes médicales:
 - Phase ante-allergique (2-12 sm)
 - Tbc active grave de l'enfant
 - Infection bactérienne aiguë évolutive: FT, Brucellose, typhus
 - Infection virale aiguë évolutive: ROR, varicelle, grippe
 - Vaccination récente: ROR, Polio
 - Imm Suppresseurs
 - I Dépression: VIH, Diabète, IRnC, cachexie, stress sévère(chirurgie, brulure)
 - Lymphome, LLC, BBS
- Âge < 6 mois et > 65 ans

Les IGRA_s

- *Deux techniques différentes*
- *Tech N1*
 - *QTF: Quantité d'IFN gamma produite par les lymphocytes T mis en contact avec les substrats antigéniques est mesurée, après incubation*
- *Tech N2*
 - *ELISPOT quantification des cellules productrices fixées par des Ac anti INFg et révélé, puis comptage des spots qui correspond à la quantité des cellules*

1^{ère} génération

QuantiFERON-TB

- Approbation de la FDA en 2001
- Immunité à médiation cellulaire mesurée au même dérivé protéique purifié de la tuberculine (PPD) utilisé pour l'intradermoréaction (IDR ; *M. avium*)



2^{ème} génération

QuantiFERON-TB Gold

- Approbation de la FDA en 2004
- Version « antigène liquide »
- Antigènes spécifiques aux organismes complexes *M. tuberculosis* pour mesurer l'immunité à médiation cellulaire



3^{ème} génération

QuantiFERON-TB Gold

- Approbation de la FDA en 2007
- Version « antigène en tube »
- Tubes de prélèvement sanguin utilisés comme récipients d'incubation pour mesurer l'immunité à médiation cellulaire



4^{ème} génération

QuantiFERON-TB Plus

- Approbation CE 2015
- Version « antigène en tube »
- Tubes de prélèvement sanguin utilisés comme récipients d'incubation pour mesurer l'immunité à médiation cellulaire
- Amélioration des performances et de la facilité d'utilisation





QuantiFERON® -TB Plus

Mitogen – Positive Control.
Confirms baseline immune status

Nil – Negative Control.
Adjusts for background IFN- γ

TB1 – Primarily detects CD4⁺ T-cell
response

TB2 – Optimized for detection of
CD4⁺ and CD8⁺ T-cell responses

Contrôle individuel de chaque échantillon testé

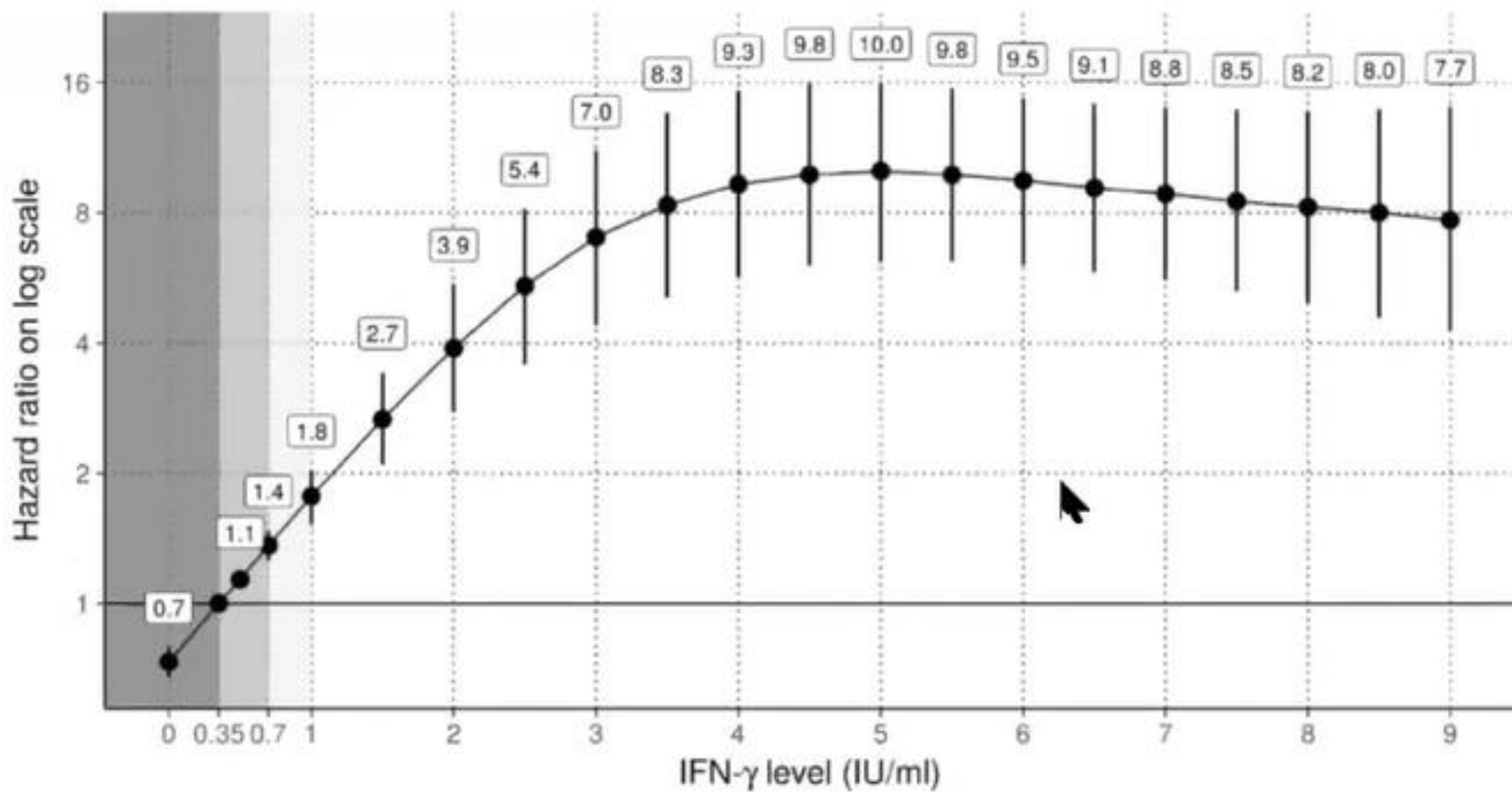
- Élimination du bruit de fond éventuel du prélèvement (**NIL**)
- Validation des conditions de traitement des échantillons (**MITOGEN**)
- Identification des individus ayant une système immunitaire défaillant (**MITOGEN**)

Détection de la réponse immunitaire des lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺

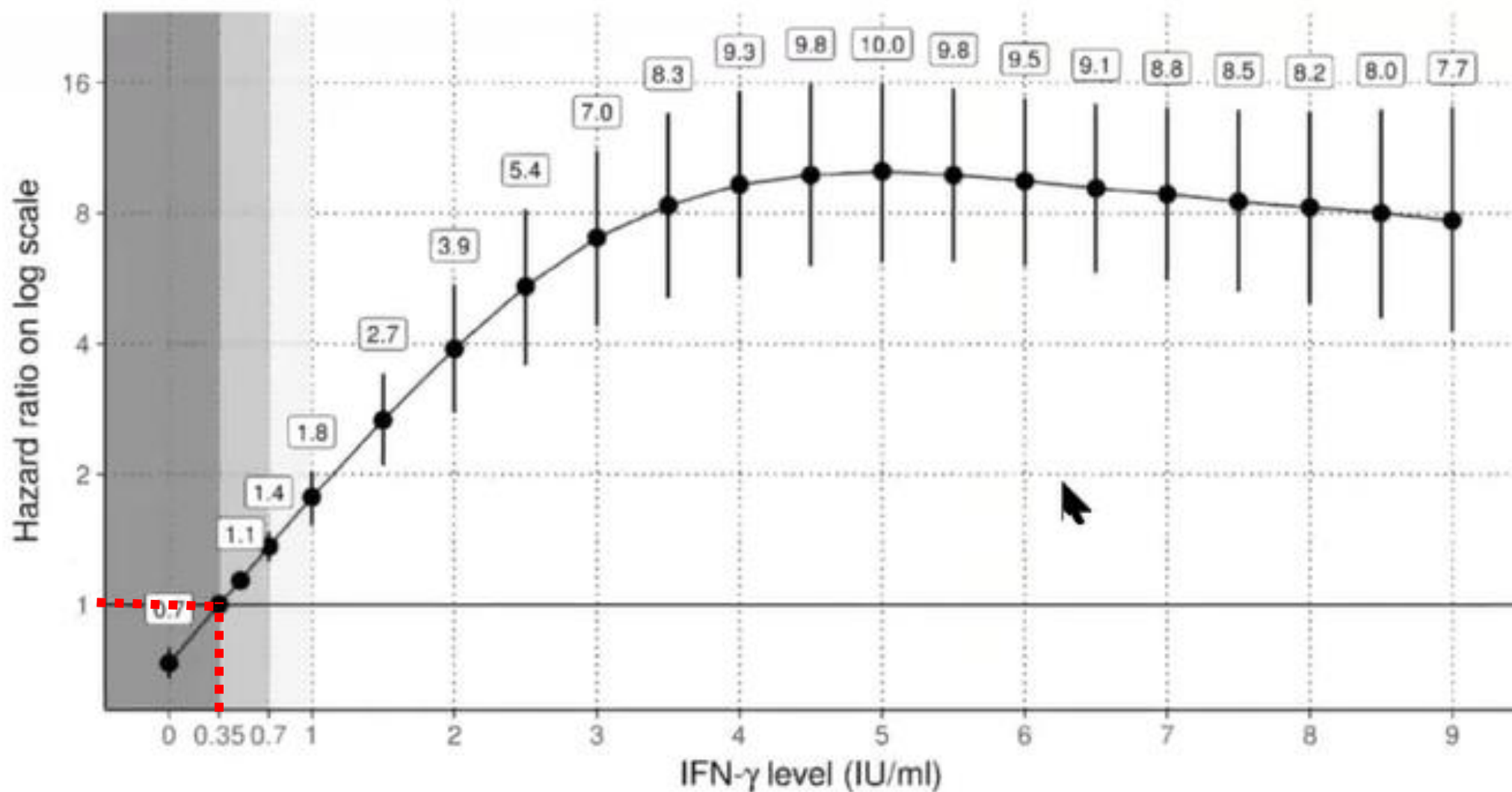
- Antigènes spécifiques de la réponse des lymphocytes CD4⁺ auxiliaires (**TB1**)
- Antigènes spécifiques de la réponse des lymphocytes CD4⁺ auxiliaires et CD8⁺ cytotoxiques (**TB2**)



a. Restricted cubic spline with knots at 0.35, 3, and 6 IU/ml.



a. Restricted cubic spline with knots at 0.35, 3, and 6 IU/ml.



**Valeur
zéro**
(UI/ml)

TB1 moins valeur zéro ou
TB2 moins valeur zéro
(UI/ml)

Mitogène
moins valeur
zéro (UI/ml)*

**Résultat de
QFT-Plus**

Rapport/interprétation

Valeur zéro (UI/ml)	TB1 moins valeur zéro ou TB2 moins valeur zéro (UI/ml)	Mitogène moins valeur zéro (UI/ml)*	Résultat de QFT-Plus	Rapport/interprétation
$\leq 8,0$	$\geq 0,35$ et $\geq 25\%$ de la valeur zéro	Tous	Positif [†]	Infection à <i>M. tuberculosis</i> probable

Valeur zéro (UI/ml)	TB1 moins valeur zéro ou TB2 moins valeur zéro (UI/ml)	Mitogène moins valeur zéro (UI/ml)*	Résultat de QFT-Plus	Rapport/interprétation
$\leq 8,0$	$< 0,35$	$\geq 0,5$	Négatif	Infection à <i>M. tuberculosis</i> improbable

Valeur zéro (UI/ml)	TB1 moins valeur zéro ou TB2 moins valeur zéro (UI/ml)	Mitogène moins valeur zéro (UI/ml)*	Résultat de QFT-Plus	Rapport/interprétation
$\leq 8,0$	$\geq 0,35$ et < 25 % de la valeur zéro	$\geq 0,5$	Négatif	Infection à <i>M. tuberculosis</i> improbable

Valeur zéro (UI/ml)	TB1 moins valeur zéro ou TB2 moins valeur zéro (UI/ml)	Mitogène moins valeur zéro (UI/ml)*	Résultat de QFT-Plus	Rapport/interprétation
$\leq 8,0$	$< 0,35$	$< 0,5$	Indéterminé [†]	Les résultats de la réponse des antigènes TB sont indéterminés
$\leq 8,0$	$\geq 0,35$ et $< 25\%$ de la valeur zéro	$< 0,5$	Indéterminé [†]	Les résultats de la réponse des antigènes TB sont indéterminés

Valeur zéro (UI/ml)	TB1 moins valeur zéro ou TB2 moins valeur zéro (UI/ml)	Mitogène moins valeur zéro (UI/ml)*	Résultat de QFT-Plus	Rapport/interprétation
> 8,0 [§]	Tous	Tous	Indéterminé [‡]	Les résultats de la réponse des antigènes TB sont indéterminés

T-SPOT[®] TB 8

An *in vitro* diagnostic test for the detection of effector T cells that respond to stimulation by *Mycobacterium tuberculosis* antigens and is intended for use as an aid in the diagnosis of tuberculosis infection

12 x 8 well strips (24 tests)

T-SPOT[®] TB 8

An *in vitro* diagnostic test for the detection of effector T cells that respond to stimulation by *Mycobacterium tuberculosis* antigens and is intended for use as an aid in the diagnosis of tuberculosis infection



Oxford Immunotec
www.oxfordimmunotec.com
CE
Oxford Immunotec Ltd, 94C Innovation Drive, Milton Park, Abingdon, Oxfordshire, OX14 4RZ, UK

1



Nil Control



2



ESAT-6
Panel A



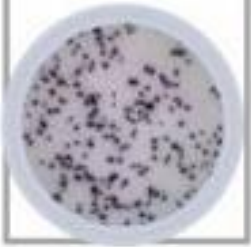
3



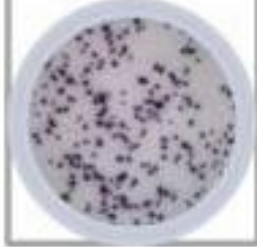
CFP10
Panel B



4



Positive Control



Negative Result

Positive Result

2-1 et/ou 3-1

- ≥ 8 --> Pos
- 5 – 7 --> Borderline
- ≤ 4 --> Nég

Critères d'interprétation des tests IGRA

Interprétation du test QFT®-Plus

	Valeur observée dans les tubes TB1 ou TB2				
	< 0.2	0.2 – 0.35	0.35	0.35-0.7	> 0.7
Interprétation	Négatif	Borderline négatif	Cut-off	Borderline positif	Positif

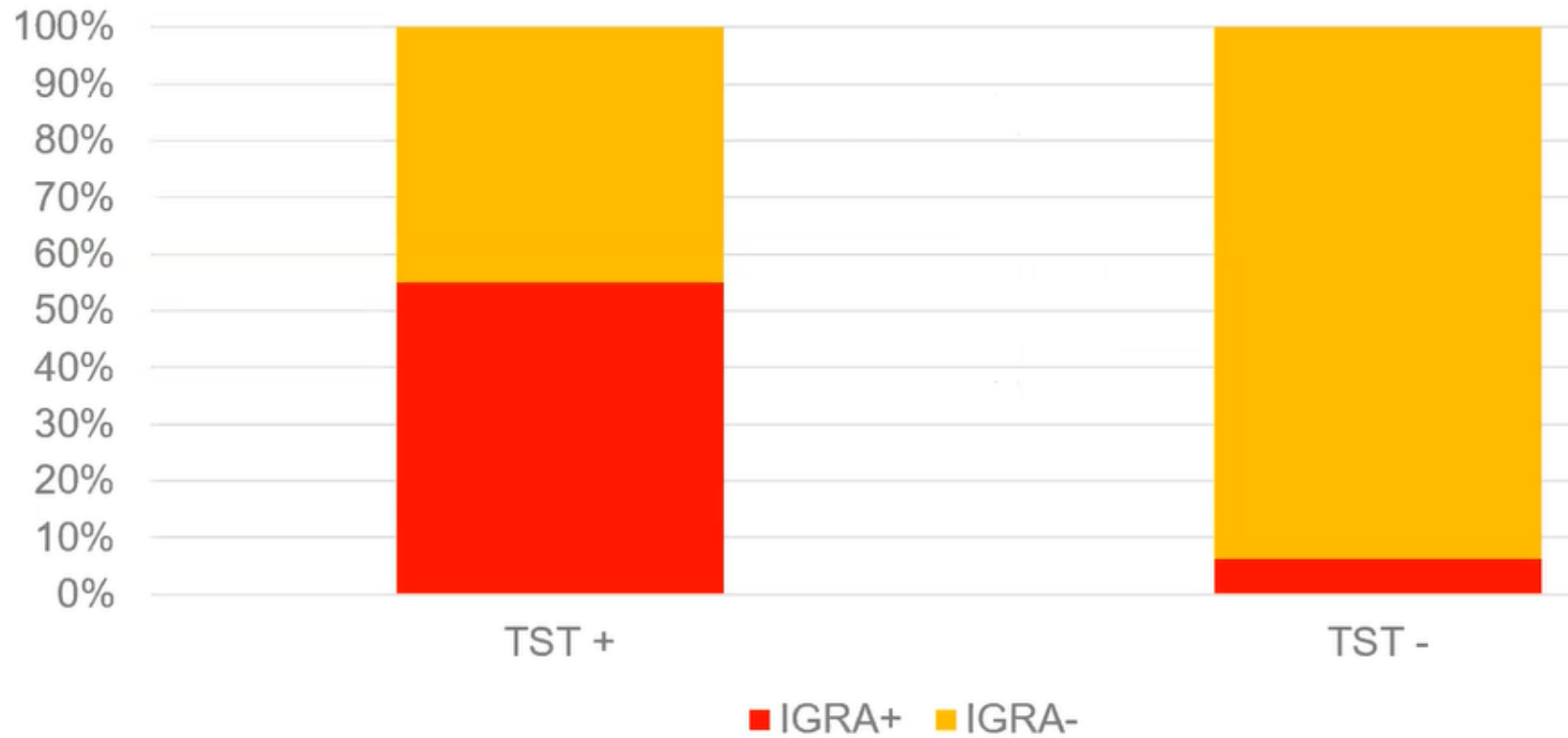
Interprétation du test T-SPOT®.TB

Panel A minus Nil	Panel B minus Nil		Interprétation
L'un ou les deux ont ≥ 8 spots		→	Positif
Le score le plus élevé dans l'un ou l'autre est 5, 6 ou 7 spots		→	Borderline
Les deux ont ≤ 4 spots		→	Négatif

Critères d'interprétation des tests IGRA

Interprétation du test T-SPOT®.TB		
Panel A minus Nil	Panel B minus Nil	Interprétation
L'un ou les deux ont ≥ 8 spots		Positif
Le score le plus élevé dans l'un ou l'autre est 5, 6 ou 7 spots		Borderline
Les deux ont ≤ 4 spots		Négatif

IDR et IGRA



IDR et IGRA

Table 3. Agreement between TST and IGRA

LTBI screening test	IGRA positive	IGRA negative	Total	Kappa
TST positive	46 (11.6)	33 (8.3)	79 (19.8)	0.432
TST negative	42 (10.6)	277 (69.6)	319 (80.2)	
Total	88 (22.1)	310 (77.9)	398 (100.0)	

Values are presented as numbers (%).

TST = tuberculin skin test, IGRA = interferon gamma release assay, LTBI = latent tuberculosis infection, Kappa = Cohen's kappa.

398 rhumatismes articulaires testés par IDR et IGRA

Délai entre QF et IDR

- IDR influence légèrement le QF
 - Réponse risque d'être modifiée:
 - à partir de 1-2 Sm
- Et
- jusqu'à 6-8 Sm après l'injection de la tuberculine
-
- Il est conseillé de faire le QF le jour de la lecture de l'IDR sinon 1 – 2(3) mois après

IDR et IGRA chez les I Dep

- Les sensibilités sont réduites
- Devant la meilleure spécificité des IGRAs:
 - On les préfère à l'IDR
- Ou
 - On associe les 2 tests: IGRA et IDR si pas de vaccination par le BCG
- Toujours:
 - Histoire clinique de Tbc ancienne ou de contact avec un Tbceux
 - Rx thx
- En cas de discordance entre les tests: traiter uniquement si IGRA (+)
en cas de BCG antérieure

Chez les PVVIH

- IGRA plus sensibles que l'IDR si CD4 < 200

Nombre de CD4/mm ³	Test IGRA	Interprétation et CAT
> 150/mm ³	- test positif - test négatif	- infection tuberculeuse affirmée. Eliminer une TM. Traiter une ITL - infection tuberculeuse écartée. Pas de traitement
50-150/mm ³	- test positif - test négatif ou indéterminé	- infection tuberculeuse affirmée. Eliminer une TM. Traiter une ITL - faire un autre IGRA en changeant de test. Si 2 tests IGRA négatifs ou indéterminés, pas de traitement d'ITL et surveillance clinique après mise en route du traitement ARV
< 50/mm ³	Ne pas faire de test IGRA	Analyse de la situation au cas par cas, en fonction de l'origine géographique, des facteurs d'exposition et des manifestations cliniques

IDR et IGRA chez les IRnC et en HD

- Taux d'anergie tuberculinique élevé
- IGRA:
 - Données contradictoires
 - Plus de cas « indéterminés », liés à l'ancienneté de l'IRnC et de la Dialyse
 - Plus sensible que l'IDR
 - Prélever au début de la séance d'HD
- Pour les 2 tests:

	IDR	QTF	T- SPOT. TB
Sensibilité	31%	53%	50%
Spécificité	63%	69%	67%

IDR et IGRA et Transplantation

- TOS et GCSHP: supériorité des IGRA sur l'IDR
- TOS: Taux de positivité :
 - 23-28% pour les IGRA
 - 10.7% pour l'IDR
 - Populations étudiées hétérogènes (pré et post greffe)

Quel protocole ?

- Le choix du traitement dépend de:
 - la sensibilité de la souche chez le contamineur
 - Antécédents du patient (immunodépression dont VIH, maladie hépatique)
 - Risque d'interactions médicamenteuses,
 - Observance prévisible au traitement.

Quel protocole ?

- INH 300 mg/j x 9 mois
- INH 300 mg/j x 6 mois
- INH 300 mg/j x 6 – 9 mois
- Rifampicine x 3 - 4 mois
- INH + Rifa x 3 – 4mois
- Rifabutine x 4 mois
- Rifa +PZD x 2 mois
- ETB+ Lévo ou moxiflo x 6mois
- INH Rifapentine x 3 mois
- INH + ETB x 6 mois
- Ajout de la pyridoxine

Protocoles OMS

- 6 ou 9 mois d'isoniazide seul
- 3 à 4 mois de rifampicine seule
- 3 à 4 mois d'isoniazide et rifampicine
- 3 mois d'isoniazide et rifapentine (1 x /Sm x 12 Sm pour les PVVIH)

Posologie

Régime	durée	dose
Isoniazide	6 à 9 mois	5 mg/kg maximum 300 mg/j
rifampicine	3 à 4 mois	10 mg /Kg maximum 600mg/j
Rifampicine plus Isoniazide	3 à 4 mois	Rifampicine 10 mg /Kg maximum 600mg/j et Isoniazide 5 mg/kg maximum 300 mg/j
Rifapentine plus Isoniazid/ semaine	3 mois	Rifapentine 15 à 30 mg/kg maximum 900 mg /sem ou Isoniazide 15 mg/kg maximum 900 mg/sem

Anti Tbc avant ImmunoSupp.

- Débuter le ttt Isupp après le début du ttt anti Tbc
 - Délai: 1 mois si possible ou 3 Sm
- Si pathologie de fond grave: délai plus court
- Souvent: INH x 6 mois ou INH+Rifa x 3 mois
- Les schémas avec Rifampicine: interactions +++

Anti Tbc avant transplantation

- Greffe:
 - Finir le ttt anti Tbc avant la greffe (patient sur la liste d'attente)
 - Ne pas retarder la greffe à cause du ttt anti Tbc
 - On peut commencer en pré greffe et le reprendre et le finir une fois le patient stabilisé
 - Greffe hépatique: antiTbc après la greffe

Anti Tbc chez le PVVIH

- L'IRIS n'a pas été documenté sous ttt de ITL
 - Initier ou poursuivre les ARV en même temps que le traitement de l'ITL
- Ou
- Autres reco
 - Non ttt par des ARV et $CD4 < 200$ --> ARV x 6 mois puis recherche ITL si (+) --> ttt
 - Traité par les ARV --> tester pour ITL et ttt si (+)

Précautions à prendre en considération

- Les études émanent de pays à faible prévalence de la Tbc
- Recommandations: Rigoureuses mais non robustes
 - Revues exhaustives
 - Études observationnelles
- Incohérences concernant les modalités et le fréquence des dépistages

Conclusion

- Toujours éliminer une Tuberculose évolutive
- Dépistage de ITL sur Terrain à risque
- Difficultés:
 - Absence de Gold standard pour le Dg de ITL
 - Interprétation des tests dépend de plusieurs paramètres
- Protocole de prise en charge
- Consultation spécialisé (pré chimio, pré greffe, pré dialyse)
 - Tbc
 - HVB
 - HVC
 - CMV
 - ...