CHUCaen

La lutte antituberculeuse en 2013
Institut Pasteur – Paris 19 Mars 2013

UNICAEN
université de Caen
Basse-Normandie

Interprétation et signification d'un test IGRA en pratique quotidienne

Dr Emmanuel Bergot

Service de Pneumologie, CHU Côte de Nacre

Centre de compétence régionale de l' HTAP

UMR INSERM 1086 « Cancers et Préventions», Université Caen, Basse Normandie

Cancers & Préventions

IFCT

GREPI Groupe pour la Recherche et l'Enseignement en Pneumo-Infectiologie

HTAP Réseau Français www.reseau-HTAP.fr

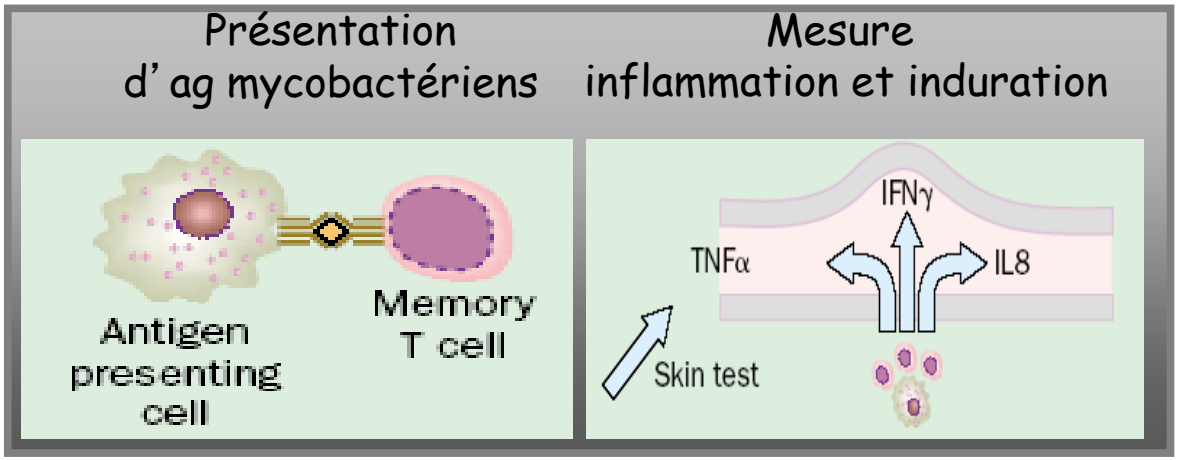
Intradermoréaction à la tuberculine

Antigène : Tuberculine

- Concentré de culture de *Mycobacterium tuberculosis* inactivé
- 200 antigènes partagés entre *M. tuberculosis*, *M. bovis* et les M. atypiques

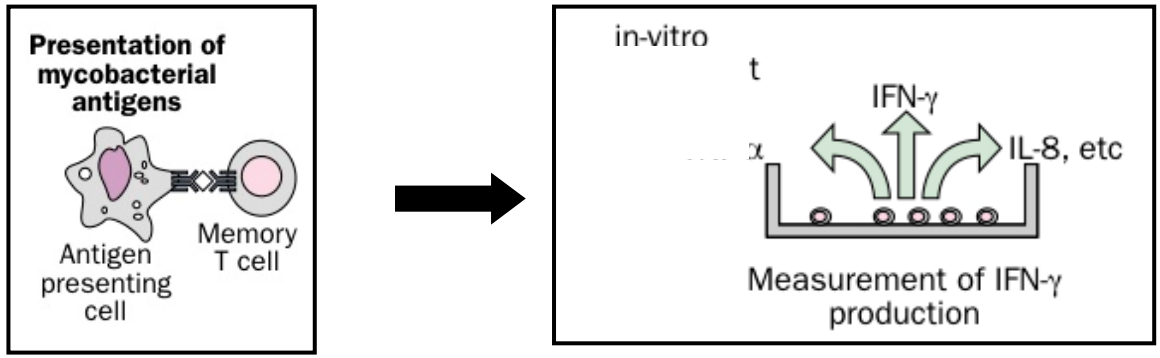
Hypersensibilité retardée à la tuberculine

- Cellules T mémoire des mycobactéries



Test de détection de production d'interferon-γ

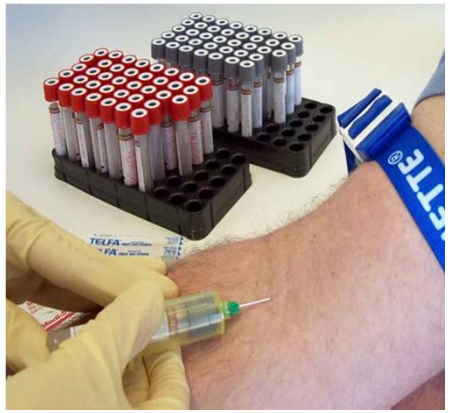
- Mise en évidence de la production d'interferon-γ par les lymphocytes T effecteurs en réponse à une stimulation par des protéines mycobactériennes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10, TB 7.7)
- Sécrété, mesurable et stable
- Dans la plupart des cas, absent de la circulation

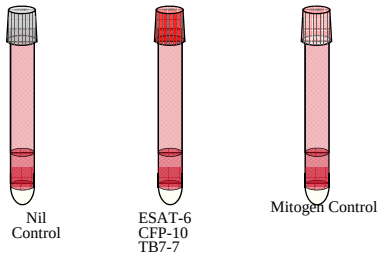


Quantiferon®-TB Gold in Tube

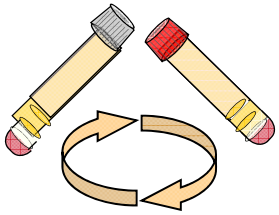
- **Elisa**
- **Ag spécifiques : ESAT-6, CFP-10, TB 7-7**

Etape 1: incubation sur sang total hépariné





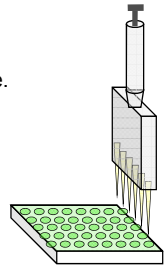
1. 1mL de sang (X3) et incubation à 37ºC pdt 16-24 h.

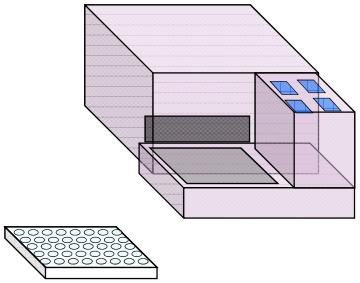


2. Centrifugation pdt 15 minutes.

Etape 2: Dosage ELISA de l'IFN-γ

3. Plasma +conjugué. Incubation 2H à température ambiante.





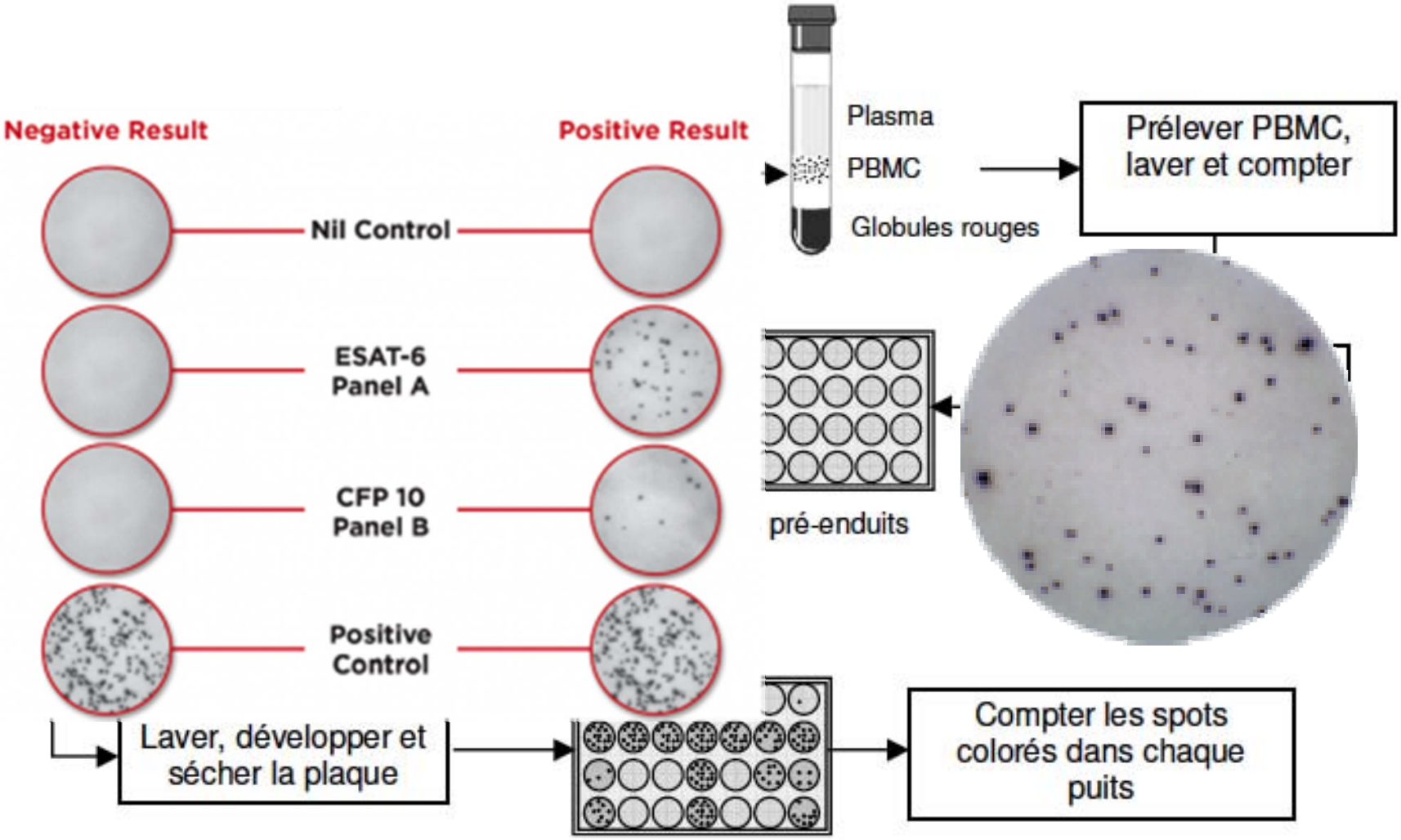
4. Lavage puis addition du substrat.Lecture des DO après 30mn.

5. Calcul et impréssion des résultats

Interprétation du Quantiferon®-TB Gold in Tube

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		

T-SPOT®.TB


Negative Result
Positive Result
Nil Control
ESAT-6
Panel A
CFP 10
Panel B
Positive
Control
Plasma
PBMC
Globules rouges
Prélever PBMC,
laver et compter
pré-enduits
Laver, développer et
sécher la plaque
Compter les spots
colorés dans chaque
puits

T-SPOT®.TB

- Validation du test
  - Contrôle négatif ≤ 10 spots
  - Contrôle positif ≥ 20 spots
  - Si Δ Panel A ou B le plus élevé entre 5 et 7 spots : Zone grise ➔ Refaire le test
- Réponse spécifique négative
  - Δ (Antigène - négatif) ≤ 5 spots
  - **Panel A et B**
- Réponse spécifique positive
  - Δ (Antigène - négatif) ≥ 6 spots
  - **Panel A et/ou B**
- Réponse indéterminée
  - Contrôle négatif > 10 spots
  - Contrôle positif < 20 spots

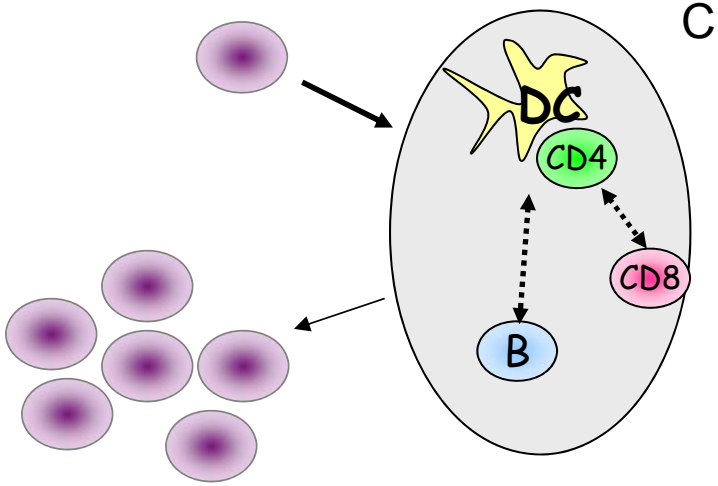
Diversité des cellules T générées contre *M. Tuberculosis*

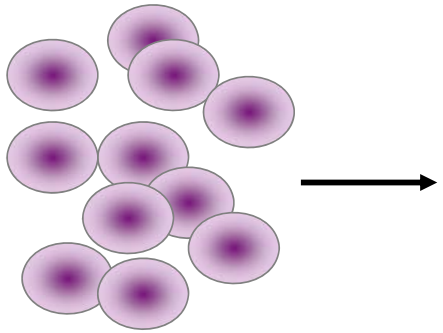
T naïves (N)

Ganglions, OLSdaires
Sans fonction effectrice
CD62L^{h} CD45RA^{+} CCR7^{+}

T mémoires effectrices (T_{CM}) / effectrices

Périphérie, spécificité tissulaire
Contact récent ag
Fonction effectrice rapide
CD62Lh/l CD45RA+ CCR7^{-}





Organes Périphériques atteints

T mémoires centrales (T_{CM})

Ganglions, OLSdaires
Spécificité tissulaire
Durée de vie longue>disparition ag
Proliferation rapide à ag
CD62L^{h} CD45RA^{-} CCR7^{+}

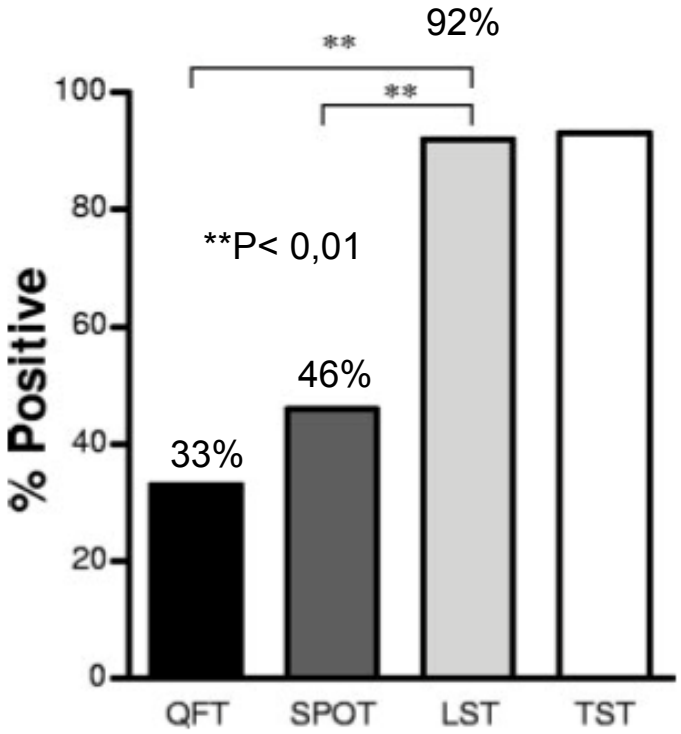
Présence / proportion de ces cellules dans les différents tests ?

- Selon durée de stimulation

Des aspects différents de la réponse immunitaire

27 sujets avec une IDR + (25 avec une IDR ≥ 10 mm avec une exposition connue à *M. tuberculosis*)

- Quantiferon-TB Gold in Tube:
  - 27 échantillons
- ELISPOT:
  - 24 échantillons
- Test de stimulation lymphocytaire:
  - 24 échantillons
  - Incubation 6 jours
  - Ag utilisés identiques pour QF-GIT



Leyten EMS. Clin Vaccine Immunol. 2007;14:880-885

Interprétation des tests IGRA

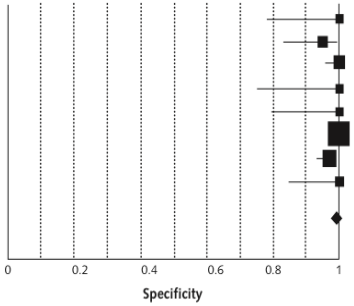
IGRA *Positif*

- **Signification : Sensibilisation** préalable des lymphocytes T effecteurs aux antigènes spécifiques (ESAT-6, CFP-10, TB 7.7) traduisant une **Infection Tuberculeuse**
- **Faux positifs :**
  - Infection à certaines mycobactéries atypiques
  - Rôle du BCG et de la réalisation d'une IDR antérieure ?

Complex Tuberculosis	Antigènes	
	ESAT	CFP
M tuberculosis	**+**	**+**
M africanum	**+**	**+**
M bovis	**+**	**+**
Souches BCG		
gothenburg	-	-
moreau	-	-
tice	-	-
tokyo	-	-
danish	-	-
glaxo	-	-
montreal	-	-
pasteur	-	-

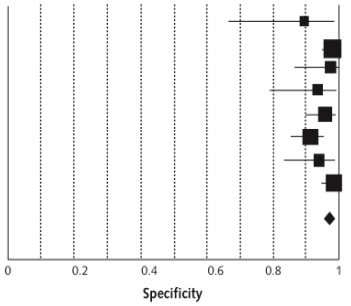
Mycobactéries non -TB	Antigènes	
	ESAT	CFP
M abcessus	-	-
M avium	-	-
M branderi	-	-
M celatum	-	-
M chelonae	-	-
M fortuitum	-	-
M gordonii	-	-
M intracellulare	-	-
M kansasii	**+**	**+**
M malmoense	-	-
M marinum	**+**	**+**
M oenavense	-	-
M scrofulaceum	-	-
M smegmatis	-	-
M szulgai	**+**	**+**
M terrae	-	-
M vaccae	-	-
M xenopi	-	-

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



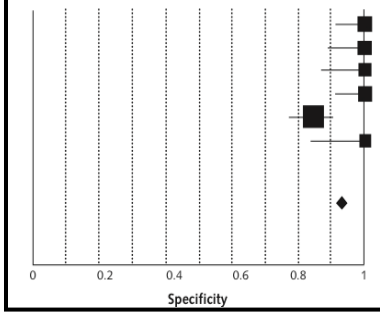
Study, Year (Reference)	Specificity (95% CI)	Patients, *n/n*
Brock et al., 2001 (35)	1.00 (0.78–1.00)	15/15
Brock et al., 2004 (36)	0.95 (0.83–0.99)	38/40
Taggart et al., 2006 (37)	1.00 (0.96–1.00)	81/81
Palazzo et al., 2008 (24)	1.00 (0.75–1.00)	13/13
Bua et al., 2007 (18)	1.00 (0.79–1.00)	16/16
Mazurek et al., 2007 (38)	1.00 (0.99–1.00)	543/544
Franken et al., 2007 (39)	0.97 (0.93–0.99)	166/171
Detjen et al., 2007 (25)	1.00 (0.85–1.00)	22/22

Pooled specificity = 0.99 (0.98–1.00)
Chi-square = 15.88; $P = 0.026$
Inconsistency $I^2 = 55.9\%$



Study, Year (Reference)	Specificity (95% CI)	Patients, *n/n*
Brock et al., 2001 (35)	0.89 (0.67–0.99)	17/19
Mori et al., 2004 (7)	0.98 (0.95–0.99)	209/213
Ravn et al., 2005 (9)	0.97 (0.87–1.00)	38/39
Brock et al., 2004 (36)	0.94 (0.79–0.99)	30/32
Kang et al., 2005 (10)	0.96 (0.90–0.99)	95/99
Lee et al., 2006 (11)	0.92 (0.85–0.96)	120/131
Kobashi et al., 2006 (15)	0.94 (0.83–0.99)	47/50
Soborg et al., 2007 (40)	0.99 (0.95–1.00)	137/139

Pooled specificity = 0.96 (0.94–0.98)
Chi-square = 13.81; $P = 0.055$
Inconsistency $I^2 = 49.3\%$



Study, Year (Reference)	Specificity (95% CI)	Patients, *n/n*
Lalvani et al., 2001 (41)	1.00 (0.91–1.00)	40/40
Pathan et al., 2001 (42)	1.00 (0.89–1.00)	32/32
Lalvani et al., 2001 (43)	1.00 (0.87–1.00)	26/26
Chapman et al., 2002 (44)	1.00 (0.91–1.00)	40/40
Lee et al., 2006 (11)	0.85 (0.77–0.90)	111/131
Detjen et al., 2007 (25)	1.00 (0.84–1.00)	21/21

Pooled specificity = 0.93 (0.86–1.00)
Chi-square = 33.60; $P < 0.001$
Inconsistency $I^2 = 85.1\%$

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

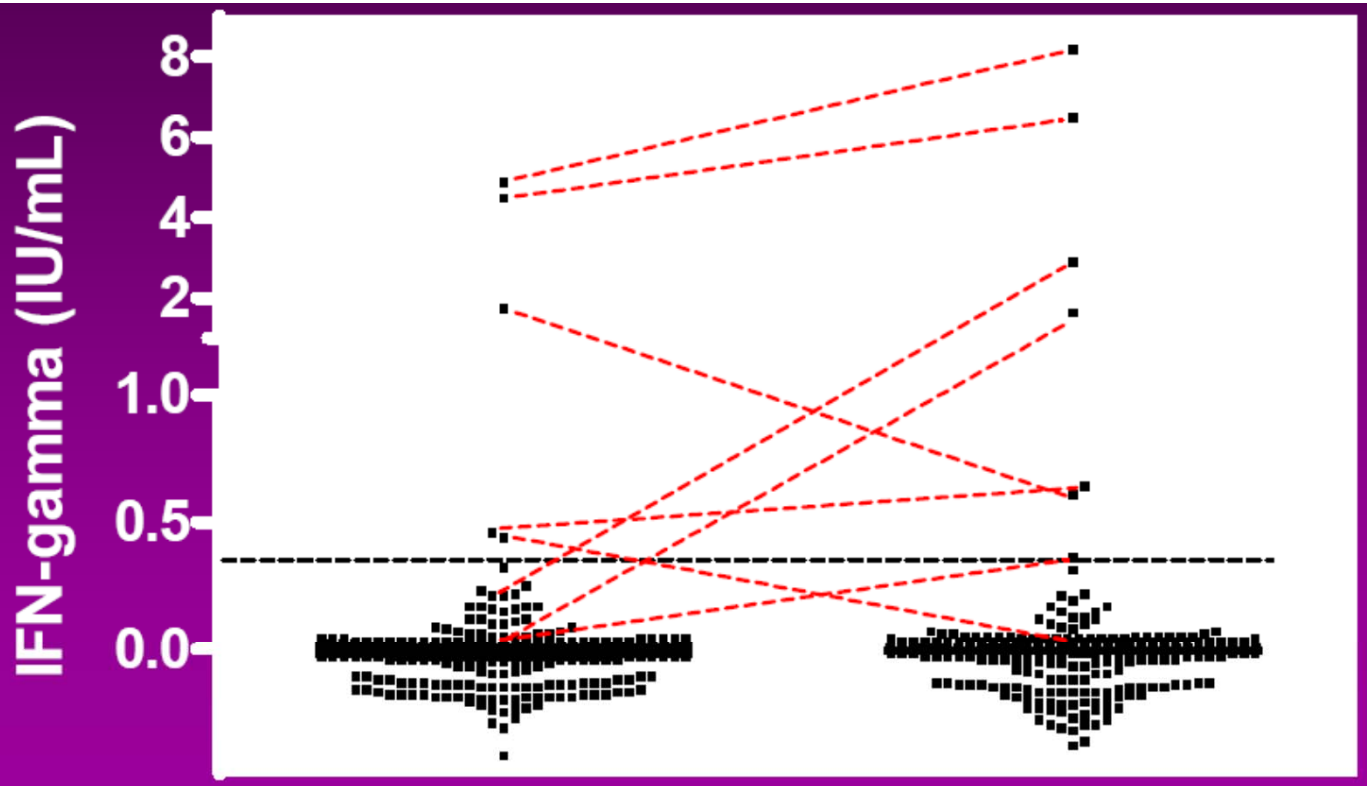
Vaccination par le BCG (8 études)
Quantiferon TB-Gold ©
Quantiferon-TB Gold in tube©
Spécificité 96% (89-99%)

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

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

Influence de l'IDR sur le QuantiFERON® Gold In Tube

557 militaires testés le jour de l'IDR et 3 semaines après



cellestis

Influence de l'IDR sur le QuantiFERON® Gold In Tube

- Méta-analyse Van Zyl Smith Plos One 2009
  - 13 études
  - Absence d'effet Boost : 5 études
    - IGRA fait entre 28 jours et 9 mois pour 4 études
    - 1 étude avec IGRA fait à 72 heures
  - Effet BOOST pour 7 études
    - IGRA fait dans les 21 jours pour 5 études
  - Conversion (IGRA – vers IGRA +) dans 2à 12% des cas
    - Uniquement pour les IDR ≥ 15 mm à J7 (Van Zyl Smith; Am J Respir Crit Care Med 2009)
    - Uniquement pour les IDR ≥ 10 mm : 2 sujets sur 33 (séroconversion persistante entre S2 et S6) (Sauzullo. Tuberculosis 2006)
  - **Aucune influence si IGRA fait le jour de la lecture de l'IDR +++**

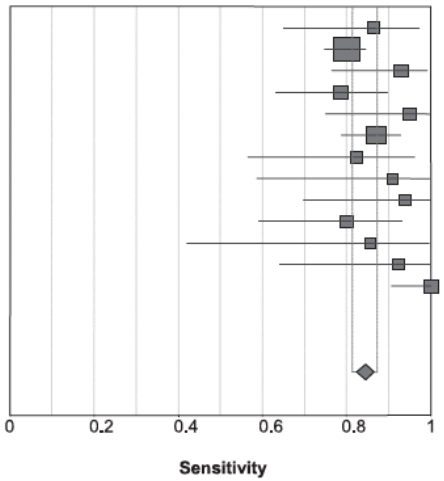
Interprétation des tests IGRA

IGRA *Négatif*

- **Signification : Absence** de sensibilisation préalable des lymphocytes T effecteurs aux antigènes spécifiques (ESAT-6, CFP-10, TB 7.7) traduisant une Infection Tuberculeuse
- **Faux négatifs :**
  - Ancienneté de l'infection (disparition ou diminution de la réponse mémoire effectrice)
  - Non-réponse du système immunitaire du sujet aux antigènes étudiés
    - Test réalisé trop précocement suite à un contage
    - Modification du répertoire antigénique des réponses mémoires spécifiques

Sensibilité des Tests Interferon-γ

Etude avec uniquement les cas de tuberculose prouvée en culture



Study, Year [Reference]	Sensitivity (95% CI)		Patients (n/n)
Bartu et al. 2008[15]	0.86	(0.65 - 0.97)	19/20
Chee et al. 2008[35]	0.80	(0.75 - 0.85)	224/280
Detjen et al. 2007[10]	0.93	(0.76 - 0.99)	26/28
Dominguez et al. 2008[28]	0.79	(0.63 - 0.90)	33/42
Gerogianni et al. 2008[18]	0.95	(0.75 - 1.00)	19/20
Harada et al. 2008[36]	0.87	(0.79 - 0.93)	87/100
Palazzo et al. 2008[22]	0.82	(0.57 - 0.96)	14/17
Aichelburg et al. 2009[38]	0.91	(0.59 - 1.00)	10/11
Bianchi et al. 2009[16]	0.94	(0.70 - 1.00)	15/16
Kampmann et al. 2009[25]	0.80	(0.59 - 0.93)	20/25
Lighter et al. 2009[40]	0.86	(0.42 - 1.00)	6/7
Markova et al. 2009[41]	0.92	(0.64 - 1.00)	12/13
Sauzullo et al. 2009[42]	1.00	(0.91 - 1.00)	38/38

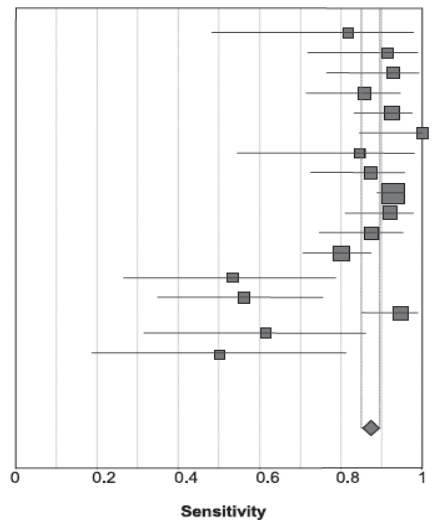
Pooled Sensitivity = 0.84 (0.81 to 0.87)
Chi-square = 25.25; d.f. = 12 (p = 0.0137)
Inconsistency (I-square) = 52.5 %

13 études dans pays développés

Quantiferon-TB® Gold in tube

Sensibilité de 80 à 100% en fonction des études

Sensibilité 84% (81-87%)



Study, Year (Reference)	Sensitivity (95% CI)		Patients (n/n)
Ferrara et al. 2006[5]	0.82	(0.48 - 0.98)	9/11
Goletti et al. 2006[43]	0.91	(0.72 - 0.99)	21/23
Detjen et al. 2007[10]	0.93	(0.76 - 0.99)	26/28
Dominguez et al. 2008[28]	0.86	(0.71 - 0.95)	36/42
Kang et al. 2007[11]	0.93	(0.83 - 0.98)	62/67
Kim et al. 2007[12]	1.00	(0.85 - 1.00)	22/22
Vincenti et al. 2007[14]	0.84	(0.55 - 0.98)	11/13
Wang et al. 2007[44]	0.87	(0.73 - 0.96)	34/39
Chee et al. 2008[35]	0.93	(0.89 - 0.96)	254/274
Higuchi et al. 2009[45]	0.92	(0.81 - 0.98)	47/51
Kobashi et al. 2008[22]	0.88	(0.75 - 0.95)	42/48
Soysal et al. 2008[23]	0.80	(0.71 - 0.87)	80/100
Warier et al. 2009[46]	0.53	(0.27 - 0.79)	8/15
Kampmann et al. 2009[25]	0.56	(0.35 - 0.76)	14/25
Kim et al. 2009[47]	0.95	(0.85 - 0.99)	53/56
Markova et al. 2009[41]	0.62	(0.32 - 0.86)	8/13
Nicol et al. 2009[27]	0.50	(0.19 - 0.81)	5/10

Pooled Sensitivity = 0.875 (0.85 to 0.90)
Chi-square = 65.59; d.f. = 16 (p = 0.0000)
Inconsistency (I-square) = 75.6 %

17 études

T-SPOT.TB®

Sensibilité de 50 à 100% en fonction des études

Sensibilité 93% (85-100%)

Diel R. Chest 2010

Interprétation des tests IGRA

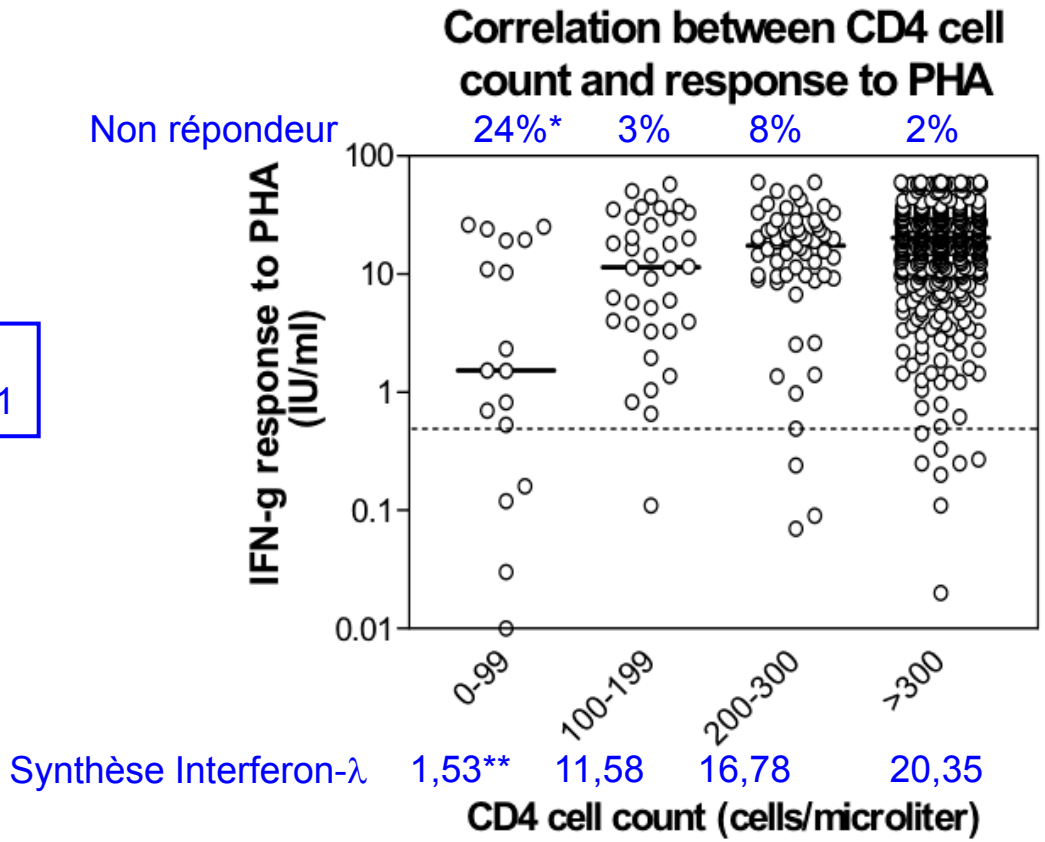
IGRA *Indéterminé*

- 2%, 3%, 3,4%, 8,6%, 11%, 11,5, 13% et 20,3% selon la population étudiée et le test utilisé[1-8]
- Le plus souvent lié à la production insuffisante d'interféron-ϒ dans le tube « mitogène » (50,5 à 100%)
- Facteurs associés
  - Sexe
  - Âge < 5ans[8], < 10 ans[3,5], > 75 ans[1]
  - Carence en fer[5]
  - Paludisme, infection helmintique[5]
  - Taux de lymphocyte (CD4 < 200 mm^{-3}, CD8)[2,6,7]
  - Immunodépression VIH[2,4,7], GCSH[2], traitement immunosupresseur[7]

[1]Beffa. Eur Respir J 2008; [2]Lange. Eur Respir J 2010; [3]Banach Int J tuberc Lung Dis 2011; [4]Le Hang. Plos One 2011; [5]Banfield. Plos One 2012; [6] Oni,. Clin Vaccine Immunology 2012; [7]Sauzullo Int J Tuberc Lung Dis. [8]Roy. Am J Respir Crit Care Med 2012.

Impact du taux de CD4 sur la réponse au mitogène

590 patients VIH +

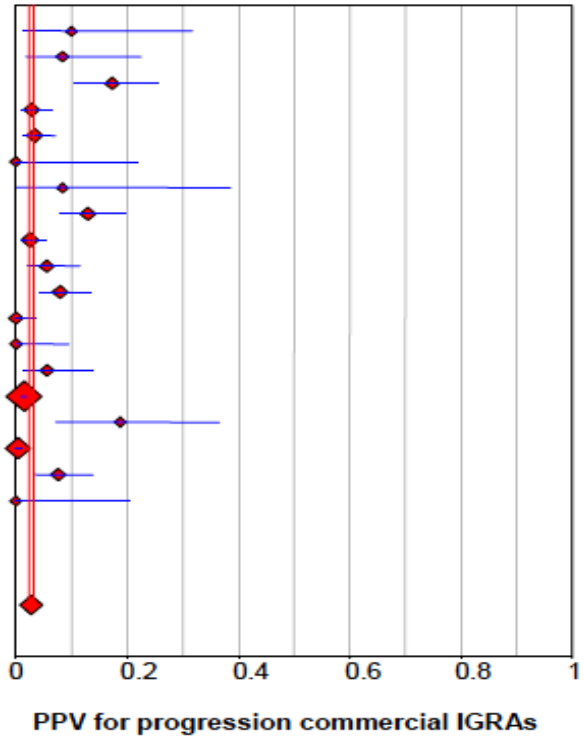


* p< 0,0005
** p = 0,0001

Brock I. Respiratory Research 2006;7:56

VP Positive des IGRA (test commercialisé)

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



	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 2010[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 = 171.38; df = 18 (p = 0.0000)
Inconsistency (I-square) = 89.5 %

Diel R. Chest 2012

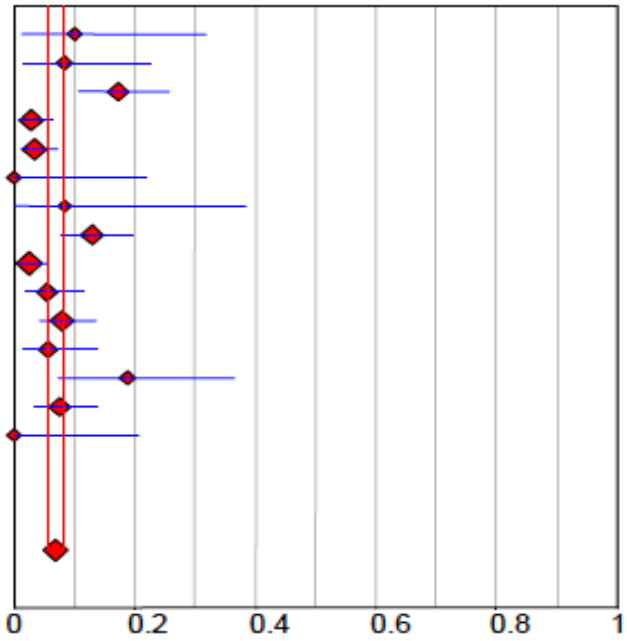
VP Positive des IGRA (test commercialisé)

Population étudiée	Etudes, n	Test utilisé	Population, n	Suivi (mois)	Cas de tuberculose, n	Zone d'endémie (Incidence)
Contact	6	QFT-IT : 4 QFT-G : 1 T-SPOT : 1	772	21-46	58 (7,5%)	Faible : 5 Intermédiaire : 1
HIV	4	QFT-IT : 1 T-SPOT : 3	182	19-36	11 (6%)	Faible : 2 Haute : 2
Insuffisance rénale chronique	2	QFT-G : 1 T-SPOT : 1	27	24	1 (3,7%)	Haute : 2
Demandeur d'asile	1	QFT-IT : 1	238	23-32	6 (2,5%)	Faible : 1
Adolescent	3	QFT-IT : 3	2808	12-27	45 (1,6%)	Intermédiaire : 1 Haute : 2
Transplantation rénale	1	T-SPOT : 1	71	22	4 (5,6%)	Intermédiaire : 1
Silicose	1	T-SPOT : 1	151	15	12 (7,9%)	Intermédiaire : 1
Professionnels de santé	1	QFT-IT : 1	945	41	4 (0,4%)	Intermédiaire : 1

Diel R. Chest 2012

VP Positive des IGRA chez les patients à haut risque (Test commercialisé)

15 études
1436 sujets inclus
98 tuberculoses
VPP : 6,8% (IC 95% 5,6-8,3)



	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 2010[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
Kim 2011[39]	0.06	(0.02 – 0.14)	4/71
Song 2011[34]	0.19	(0.07 – 0.36)	6/32
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 = 0.068 (0.056 to 0.083)
Chi-square = 50.30; df = 14 (p = 0.0000)
Inconsistency (I-square) = 72.2 %

PPV for progression commercial IGRAs

Diel R. Chest 2012

VP Positive des IGRA chez les patients à haut risque (test commercialisé)

Population étudiée	Etudes, n	Test utilisé	Population, n	Suivi (mois)	Cas de tuberculose, n	Zone d'endémie (Incidence)
Contact	5	QFT-IT : 3 QFT-G : 1 T-SPOT : 1	735	21-46	58 (7,9%)	Faible : 4 Intermédiaire : 1
HIV	4	QFT-IT : 1 T-SPOT : 3	182	19-36	11 (6%)	Faible : 2 Haute : 2
Insuffisance rénale chronique	2	QFT-G : 1 T-SPOT : 1	27	24	1 (3,7%)	Haute : 2
Demandeur d'asile	1	QFT-IT : 1	238	23-32	6 (2,5%)	Faible : 1
Adolescent	1	QFT-IT : 1	32	24	6 (18,8%)	Intermédiaire : 1
Transplantation rénale	1	T-SPOT : 1	71	22	4 (5,6%)	Intermédiaire : 1
Silicose	1	T-SPOT : 1	151	15	12 (7,9%)	Intermédiaire : 1

Diel R. Chest 2012

Comparaison VP Positive IGRA & IDR

Valeur Prédictive Positive chez les patients à haut risque

IGRA
98 cas de tuberculose / 1436 IGRA +, 6,8%

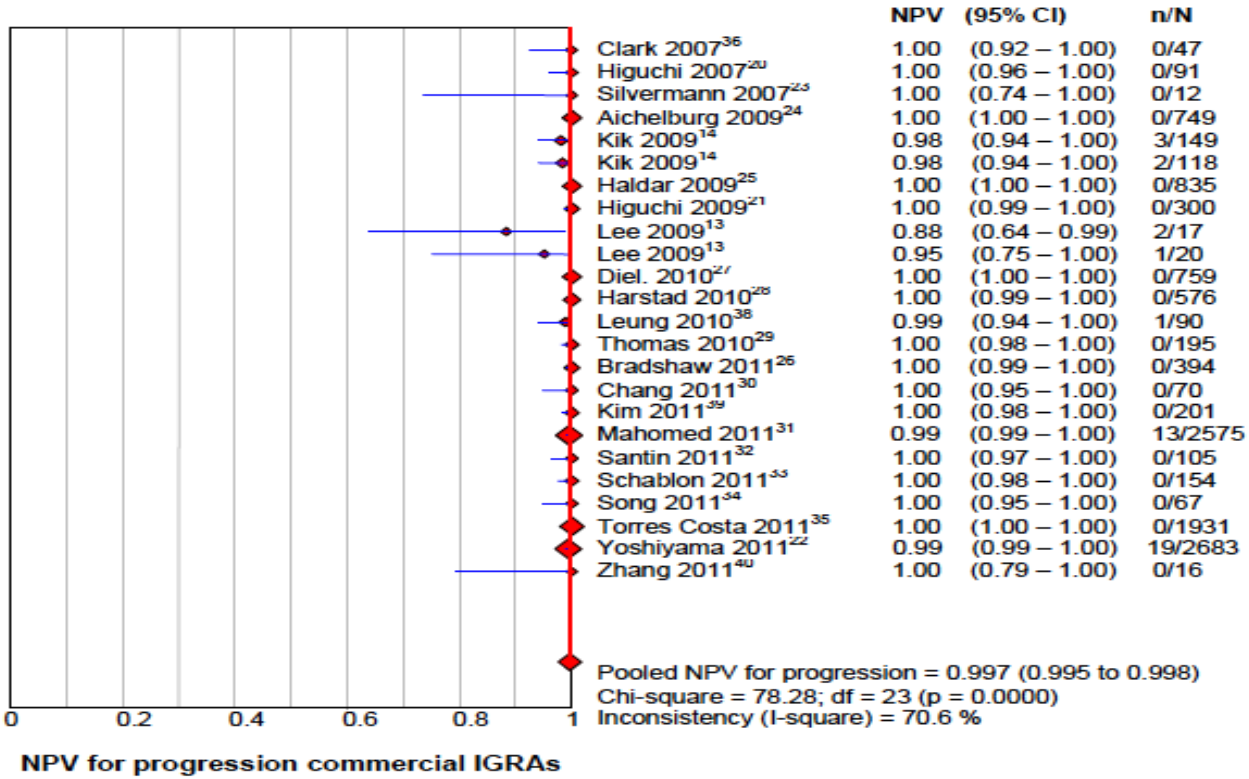
IDR
80 cas de tuberculose / 3391 IDR +,2,4%

P<0,0001

Diel R. Chest 2012

VP Négative des IGRA (Test commercialisé)

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



Diel R. Chest 2012

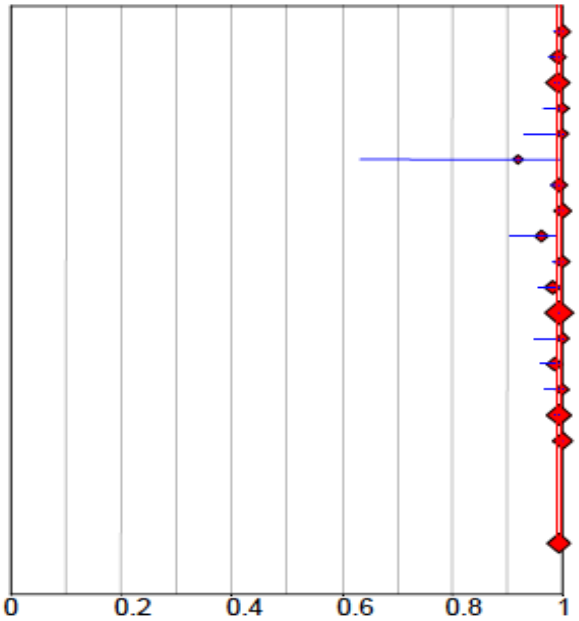
VP Négative des IGRA (test commercialisé)

Population étudiée	Etudes, n	Test utilisé	Population, n	Suivi (mois)	Cas de tuberculose, n	Zone d'endémie (Incidence)
Contact	8	QFT-IT : 4 QFT-G : 3 T-SPOT : 1	5329	21-46	24 (0,45%)	Faible : 5 Intermédiaire : 3
HIV	4	QFT-IT : 2 T-SPOT : 2	917	19-36	0 (0%)	Faible :3 Haute : 1
Insuffisance rénale chronique	2	QFT-G : 1 T-SPOT : 1	37	24	3 (8%)	Haute : 2
Demandeur d'asile	1	QFT-IT : 1	576	23-32	0 (0%)	Faible : 1
Adolescent	3	QFT-IT : 3	3032	12-27	13 (0,4%)	Intermédiaire : 1 Haute : 2
Transplantation rénale	1	T-SPOT : 1	201	22	0 (0%)	Intermédiaire : 1
Silicose	1	T-SPOT : 1	90	15	1 (1,1%)	Intermédiaire : 1
Professionnels de santé	2	QFT-IT : 2	2085	24-41	0 (0%)	Faible : 1 Intermédiaire : 1
Cancer de vessie	1	QFT-IT : 1	12	24	0 (0%)	Faible : 1
Polyarthrite rhumatoïde	1	QFT-IT : 1	70	24,5	0 (0%)	Intermédiaire : 1

Diel R. Chest 2012

VP Négative des IDR

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



	NPV	(95% CI)	n/N
Higuchi 2007[20]	1.00	(0.99 – 1.00)	0/254
Bakir 2008[16]	0.99	(0.98 – 1.00)	3/358
Hill 2008[17]	0.99	(0.99 – 1.00)	11/1387
Higuchi 2009[21]	1.00	(0.97 – 1.00)	0/106
Kik 2009[14]	1.00	(0.93 – 1.00)	0/51
Lee 2009[13]	0.92	(0.62 – 1.00)	1/12
Diel 2010[27]	0.99	(0.98 – 1.00)	2/348
Harstad 2010[28]	1.00	(0.99 – 1.00)	0/394
Leung 2010[38]	0.96	(0.91 – 0.99)	4/105
Thomas 2010[29]	1.00	(0.98 – 1.00)	0/201
Lienhardt 2010[19]	0.98	(0.96 – 0.99)	5/264
Mahomed 2011[31]	0.99	(0.99 – 1.00)	12/2350
Chang 2011[30]	1.00	(0.95 – 1.00)	0/71
Kim 2011[39]	0.99	(0.96 – 1.00)	4/270
Santin 2011[32]	1.00	(0.97 – 1.00)	0/109
Song 2011[34]	0.99	(0.99 – 1.00)	10/1556
Torres Costa 2011[35]	1.00	(1.00 – 1.00)	0/782

Pooled NPV for progression = 0.994 (0.992 to 0.995)
Chi-square = 43.99; df = 16 (p = 0.0000)
Inconsistency (I-square) = 63.6 %

NPV for progression TST

Diel R. Chest 2012

Table 2. Incidence of active tuberculosis (TB) in persons with a positive tuberculin test, by selected risk factors

Risk factor	TB cases/1,000 person-years
Recent TB infection	
Infection <1 yr past	12.9 (*6*)*
Infection 1–7 yr past	1.6
Human immunodeficiency virus (HIV) infection	35.0–162 (*28*)
Injection drug use	
HIV seropositive	76.0 (*31*)
HIV seronegative or unknown	10.0 (*31*)
Silicosis	68 (*36*)
Radiographic findings consistent with prior TB	2.0–13.6 (*32–34*)
Weight deviation from standard	
Underweight by ≥15%	2.6 (*35*)
Underweight by 10–14%	2.0
Underweight by 5–9%	2.2
Weight within 5% of standard	1.1
Overweight by ≥5%	0.7

* Numbers in parentheses are reference numbers.

MMWR Recomm Rep 2000

Table 3. Relative risk* for developing active tuberculosis (TB), by selected clinical conditions

Clinical condition	Relative risk
Silicosis	30 (*37,38*)†
Diabetes mellitus	2.0–4.1 (*42–44*)
Chronic renal failure/hemodialysis	10.0–25.3 (*39–41*)
Gastrectomy	2–5 (*45–47*)
Jejunoileal bypass	27–63 (*48–49*)
Solid organ transplantation	
Renal	37 (*50*)
Cardiac	20–74 (*51,52*)
Carcinoma of head or neck	16 (*53*)

*Relative to control population; independent of tuberculin-test status.
† Numbers in parentheses are reference numbers.

MMWR Recomm Rep 2000

Interprétation & Signification d'un test IGRA en pratique quotidienne

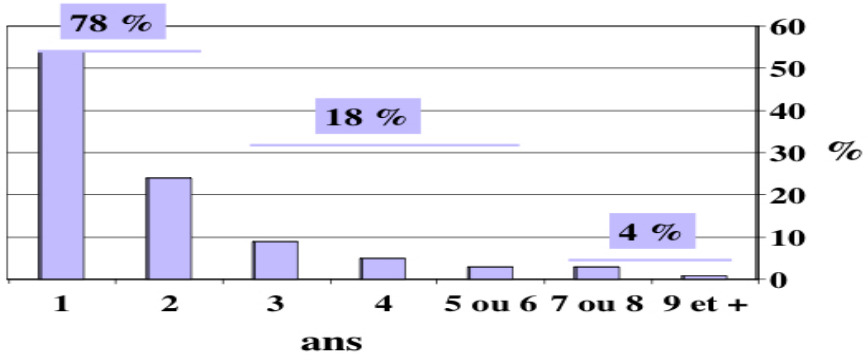
- En fonction de l'indication de la prescription
  - Diagnostic de tuberculose infection ou maladie
- En fonction de la population étudiée
  - Sujet contact
  - VIH, Immunodépression
  - Migrants
  - Enfants
- En fonction de la question posée et de l'attitude adoptée en fonction du résultat

IGRA & Sujets contacts

- **Signification différente du test dans cette population en fonction du lieu de réalisation de l'étude**
  - Risque de tuberculose lié au caractère récent de l'infection

Risk factor	TB cases/1,000 person-years
Recent TB infection	
Infection <1 yr past	12.9 (*6*)*
Infection 1–7 yr past	1.6

Distribution du délai (ans) de survenue de la tuberculose maladie après l'infection



IGRA & Sujets contacts

- **Signification différente du test dans cette population :**
  - **En fonction du lieu de réalisation de l'étude**
    - Problème de l'interprétation du test dans les pays à forte endémie (prévalence de l'infection tuberculeuse)
  - **En fonction de la population étudiée**
    - Risque plus important chez les enfants ?

Prévalence de l'infection tuberculeuse en fonction du pays et de la population cible étudiée

Etude	Pays	Population étudiée	Taux de QFT +
Porsa et al, 2006	USA	Prisonniers	5%
Harada et al, 2006	Japon	HCW	9%
Ferrara et al, 2006	Italie	Adultes hospitalisés	30%
Lee et al, 2006	Corée du Sud	Etudiants	8%
Hinks et al, 2012	UK	Patients non exposés	8,7%
Hinks et al, 2012	UK	HCW non exposés	9,5%
Pai et al, 2005	Inde	HCW	40%
Dogra et al, 2006	Inde	Enfants hospitalisés	6%
Mahomed et al, 2006	Afrique du Sud	Adulte	56%

IGRA & Sujets contacts

- Intérêt des IGRA du fait des faux positifs de l'IDR liés au BCG +++
  - Eviter un nombre important de chimioprophylaxie
- Stratégie sûre ? (Risque d'évolution en cas de test négatif après un contage)
- Impact de la vaccination par le BCG sur le risque d'évolution vers la tuberculose maladie

TABLE 3. DEMOGRAPHICS AND TEST RESULTS FOR THE 19 CONTACTS WHO PROGRESSED TO ACTIVE TUBERCULOSIS

Patient No.	Age (*yr*)	Sex	BCG	Place of Origin	Place of Contact	Contact Time (*h*)	Time from Testing to TB (*mo*)	TST (*mm*)			QFT		MTB Mapped to Index Case	Site of MTB	Culture/NAA/ Histology
								>5	>10	Size	Result	IU/ml			
1	1	Female	No	Germany	Household	196	4	Pos	Neg	8	Pos	10	—	Pulmonary	No
2	2	Female	No	Germany	Household	120	3	Pos	Pos	12	Pos	10	—	Pulmonary	No
3	3	Female	No	Germany	Household	52	4	Pos	Neg	9	Pos	3.59	Yes	Pulmonary	Yes
4	6	Female	No	Macedonia	Household	48	6	Pos	Pos	13	Pos	7.44	—	Pulmonary	No
5	10	Male	No	Germany	Household	520	7	Pos	Pos	14	Pos	10	—	Pulmonary	No
6	15	Male	No	Germany	Household	120	3	Pos	Pos	20	Pos	10	—	Pulmonary	No
7	22	Male	No	Germany	Household	120	3	Pos	Pos	12	Pos	10	—	Pulmonary	No
8	24	Female	No	Germany	Household	96	16	Neg	Neg	0	Pos	10	Yes	Pulmonary	Yes
9	24	Male	No	Poland	Household	440	9	Pos	Pos	12	Pos	8.66	Yes	Pulmonary	Yes
10	25	Male	Yes	Myanmar	Household	248	10	Pos	Pos	12	Pos	6.09	Yes	Pulmonary	Yes
11	27	Male	Yes	Turkey	Workplace	40	5	Pos	Neg	7	Pos	0.52	—	Pleuritis	Histology
12	29	Female	No	Germany	Household	480	18	Pos	Neg	9	Pos	0.41	Yes	Pulmonary	Yes
13	30	Female	Yes	Turkey	Household	238	22	Neg	Neg	0	Pos	0.78	Yes	Pulmonary	Yes
14	30	Male	No	Germany	Household	52	17	Pos	Pos	11	Pos	4.72	Yes	Pulmonary	Yes
15	30	Female	Yes	Germany	Household	496	9	Pos	Pos	17	Pos	10	Yes	Pulmonary	Yes
16	39	Male	No	India	Workplace	48	18	Pos	Neg	8	Pos	4.54	Yes	Pulmonary	Yes
17	44	Male	No	Germany	Household	328	23	Pos	Neg	9	Pos	10	Yes	Pulmonary	Yes
18	48	Female	No	Germany	Household	244	6	Pos	Neg	8	Pos	10	Yes	Pulmonary	Yes
19	62	Male	Yes	Turkey	Household	204	5	Pos	Pos	11	Pos	10	—	Pulmonary	No

Definition of abbreviations: BCG = bacillus Calmette-Guérin; MTB = *Mycobacterium tuberculosis*; NAA = nucleic acid amplification; Neg = negative; Pos = positive; QFT = QuantiFERON-TB Gold in-tube assay; TB = tuberculosis; TST = tuberculin skin test.

19 cas de tuberculose :

- **Entre le 3ème et le 23ème mois de suivi**
- **6 enfants – Aucun vacciné par le BCG**
- **5 sujets contacts vaccinés par le BCG / 19 cas de tuberculose**
- **Rôle protecteur du vaccin ?**

Diel et al,AJRCCM 2011

VPP & VPN des IGRA chez les sujets contacts

Auteur	Etudes, n	Test utilisé	Suivi (mois)	VPP	VPN
Higuchi et al, 2009	Japon	QFT-G	36	NA	0/300 100% (98-100)
Bradshaw et al, 2010	Irelande du Nord	QFT_GIT	36	0/37 0% (0-9,5)	0/394 100% (99,1-100)
Kik et al, 2010	Pays Bas	QFT-GIT	22	5/178 2,8% (0;9-6,4)	3/149 98% (94-100)
Kik et al, 2010	Pays Bas	T-SPOT	22	6/181 3,3% (1,2-7)	2/118 98,9% (94,2-99,6)
Yoshiyama et al, 2010	Japon	T-SPOT	21	9/119 7,6% (3,5-13,9)	19/2683 99,3% (98,9-99,6)
Diel et al, 2011	Allemagne	QFT-GIT	46	19/147 12,9% (8-19,4)	0/759 100% (99,6-100)
Bergot et al, 2012	France	QFT-GIT	20	1/51 1,96% (0-4,2)	1/526 99,8% (99,4-100)
Haldar et al, 2013	UK	QFT-GIT	717 j	14/112 12,5% (0-17,1)	6/601 99% (97,8-99,6)
				825	**5530**

IGRA avant la mise sous anti-TNF

- IDR : Test de référence
- Impact de la prophylaxie sur l'incidence de la tuberculose étudiée essentiellement avec l'IDR
- IDR < 5 mm dans 67% (30/45) des tuberculoses après la mise sous anti-TNF-α de l'observatoire ratio[1]
- Impact des immunosuppresseurs sur l'IDR et les IGRA

[1]Tubach F. Arthritis Rheum 2009;60:1884-94

Avant la mise en route des anti-TNF-α

Etude	Pays	Test interferon-ϒ	Seuil IDR	BCG %	**Résultats disconcordants IDR-/IGRA+**
Martulis et al, 2008	Suisse	QFT-GIT	5 mm	83%	**3,5%**
Vassiloupolos et al 2008	Grèce	T-SPOT.TB	5 mm	40%	**5,7,%**
Bartalesi et al 2008	Italie	QFT-GIT	5 - 10 -15 mm	4,1%	**3,3%**
Martin et al 2010	Irelande	T-SPOT.TB	5 mm	82%	**5,6%**
Behar et al, 2009	USA	T-SPOT.TB	5 mm	4,7%	**5,6%**
Laffitte et al, 2009	Suisse	T-SPOT.TB	5 mm	90%	**4%**
Inanc et al, 2009	Turquie	QFT-G	5 mm	84%	**4%**

Avant la mise en route des anti-TNF-α

Etude	Pays	Test interferon-ϒ	Seuil IDR	BCG %	**Résultats disconcordants IDR+/IGRA-**
Martulis et al, 2008	Suisse	QFT-GIT	5 mm	83%	**25,4%**
Vassiloupolos et al 2008	Grèce	T-SPOT.TB	5 mm	40%	**21,5%**
Bartalesi et al 2008	Italie	QFT-GIT	5 - 10 -15 mm	4,1%	**8,9%**
Martin et al 2010	Irelande	T-SPOT.TB	5 mm	82%	**13,2%**
Behar et al, 2009	USA	T-SPOT.TB	5 mm	4,7%	**1,1%**
Laffitte et al, 2009	Suisse	T-SPOT.TB	5 mm	90%	**24%**
Inanc et al, 2009	Turquie	QFT-G	5 mm	84%	**35%**

Avant la mise en route des anti-TNF-α

Etude	Pays	Test interferon-ϒ	Seuil IDR	Nbe de participants	BCG %	**Indéterminé %**
Martulis et al, 2008	Suisse	QFT-GIT	5 mm	142	83%	**6%**
Vassiloupolos et al 2008	Grèce	T-SPOT.TB	5 mm	70	40%	**0%**
Bartalesi et al 2008	Italie	QFT-GIT	5 - 10 -15 mm	398	4,1%	**1,5%**
Martin et al 2010	Irelande	T-SPOT.TB	5 mm	150	82%	**4,7%**
Behar et al, 2009	USA	T-SPOT.TB	5 mm	179	4,7%	**0%**
Laffitte et al, 2009	Suisse	T-SPOT.TB	5 mm	50	90%	**0%**
Inanc et al, 2009	Turquie	QFT-G	5 mm	140	84%	**5,7%**

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

Xavier Mariette,[1] Gabriel Baron,[2] Florence Tubach,[3] Frédéric Lioté,[4] Bernard Combe,[5] Corinne Miceli-Richard,[1] René-Marc Flipo,[6] Philippe Goupille,[7] Matthieu Allez,[8] Dominique Salmon,[9] Dominique Emilie†,[10] Guislaine Carcelain*,[11] Philippe Ravaud*[2]

429 patients dont 392 avec les 3 tests
IDR positive dans 35,2% des cas
TSPOT-TB + dans 15,2% des cas
QFT-GIT dans 9,9% des cas

Mariette X. Ann Rheum Dis 2012

Table 2 Comparison of interferon γ (IFNγ) release assay and TST, with a threshold for TST of 5 mm or 10 mm

		Positive QTF-Gold IT or T-SPOT.TB result		
		No	Yes	Total
TST ≥5 mm	No	229	25 9,8%	254
	Yes	97 70,3%	41 29,7%	138 (35.2%)
	Total	326	66 (16.8%)	392
Observed agreement 69% (95% CI 64% to 73%)		κ=0.23 (95% CI 0.13 to 0.32)		

		Positive QTF-Gold IT result		
		No	Yes	Total
TST ≥5 mm	No	239	15 5,9%	254
	Yes	114 82,6%	24 17,4%	138 (35.2%)
	Total	353	39 (9.9%)	392
Observed agreement 67% (95% CI 62% to 72%)		κ=0.14 (95% CI 0.06 to 0.22)		

		Positive T-SPOT.TB result		
		No	Yes	Total
TST ≥5 mm	No	234	20 8,5%	254
	Yes	99 75,4%	34 24,6%	138 (35.2%)
	Total	333	59 (15.1%)	392
Observed agreement 70% (95% CI 65% to 74%)		κ=0.23 (95% CI 0.14 to 0.33)		

Mariette X. Ann Rheum Dis 2012

Modification de traitement pour 113 patients en cas d'utilisation du QFT-GIT en lieu et place de l'IDR (10 traitements IDR -/ QFT +, 103 Absence de traitement IDR + / QFT -) soit une modification de traitement pour 28,8% des patients

Table 4 Comparison of patients with and without LTBI including either IGRA or TST (threshold 5 mm) in the algorithm

		LTBI defined by questioning or x-ray or a positive result with one of the IGRAs		
		No LTBI	LTBI	Total
LTBI defined by questioning or x-ray or TST result ≥5 mm	No LTBI	197	18	215
	LTBI	88	89	177 (45.2%)
	Total	285	107 (27.3%)	392
		LTBI defined by questioning or x-ray or positive QTF-Gold IT result		
		No LTBI	LTBI	Total
LTBI defined by questioning or x-ray or TST result ≥5 mm	No LTBI	205	10	215
	LTBI	103	74	177 (45.2%)
	Total	308	84 (21.4%)	392
		LTBI defined by questioning or x-ray or positive T-SPOT.TB result		
		No LTBI	LTBI	Total
LTBI defined by questioning or x-ray or TST result ≥5 mm	No LTBI	200	15	215
	LTBI	90	87	177 (45.2%)
	Total	290	102 (26.0%)	392

IGRA, IFNγ release assay; LTBI, latent tuberculosis infection; QTF-Gold IT, QuantiFERON TB Gold in tube; TST, tuberculin skin test.

Mariette X. Ann Rheum Dis 2012

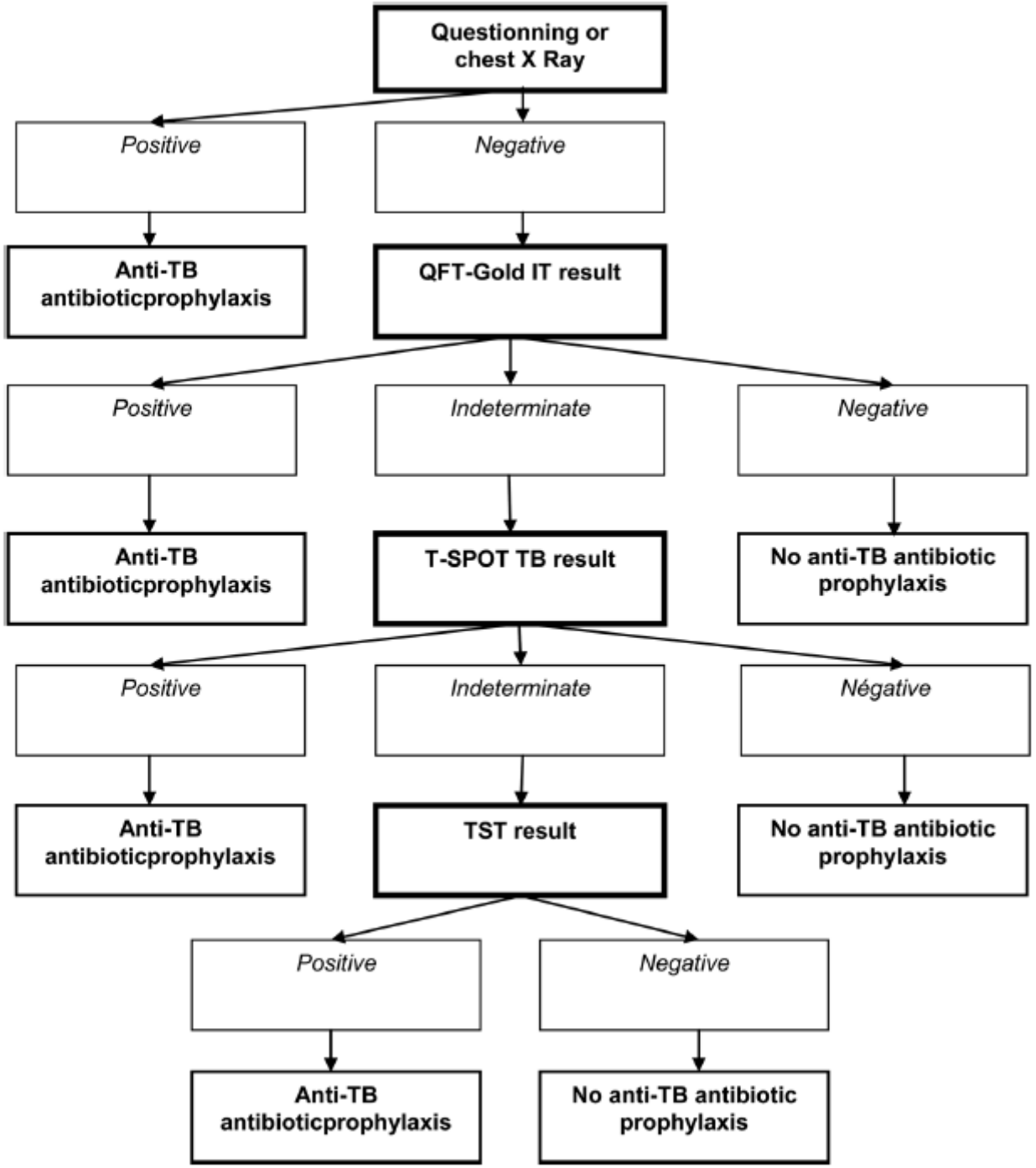
VPP & VPN des IGRA avant anti TNF

- Evolution vers la tuberculose maladie en cas d'IGRA + (99 patients non traités)
  - Absence de tuberculose après 1 an de suivi chez les 52 patients traités et les 13 non traités (Mariette X. Ann Rheum Dis 2012)
  - Absence de tuberculose chez les 86 patients traités (Suivi > 24 mois) (Campeinha. Eur Respir J 2012)
- Evolution vers la tuberculose maladie en cas d'IGRA – (523 Patients)
  - Absence de tuberculose chez les 10 patients IGRA -/ IDR + après 64 semaines de suivi (44-188) (Laffite. British Journal of dermatology 2009)
  - Absence de tuberculose après 1 an de suivi chez les 276 patients (Mariette X. Ann Rheum Dis 2012)
  - 1 cas de tuberculose après un suivi > 24 mois chez les 59 patients (Campeinha. Eur Respir J 2012)
- Evolution vers la tuberculose maladie en cas d'IGRA indéterminé (37 patients)
  - Absence de tuberculose après 1 an de suivi chez les 31 patients avec un IGRA indéterminé (Mariette X. Ann Rheum Dis 2012)

Recommandations IGRA & anti-TNF

- IGRA ou IDR pour le diagnostic de tuberculose infection chez les patients avant la mise sous anti-TNF (Préférence aux IGRA)
  - Test IGRA positif :
    - Eliminer Tuberculose maladie
    - Traitement Tuberculose infection avant ma mise sous anti-TNF (3 semaines au minimum)
  - Test négatif ou indéterminé : Absence de recommandation quant à la réalisation d'un test supplémentaire

HCSP 2011


Questionning or chest X Ray
Positive
Negative
Anti-TB antibioticprophylaxis
QFT-Gold IT result
Positive
Indeterminate
Negative
Anti-TB antibioticprophylaxis
T-SPOT TB result
No anti-TB antibiotic prophylaxis
Positive
Indeterminate
Négative
Anti-TB antibioticprophylaxis
TST result
No anti-TB antibiotic prophylaxis
Positive
Negative
Anti-TB antibioticprophylaxis
No anti-TB antibiotic prophylaxis

Tuberculose infection & VIH

- Intérêt des tests interferon-λ dans l'infection VIH / IDR ?
  - Informations supplémentaires apportés chez les patients avec une IDR - notamment chez les patients avec un taux de CD4 < 200/mm^3
  - Peu d'études comparatives
  - Stratégie sûre en cas de test inferferon-λ négatif ?

Impact de l'immunité sur le QFT et l'IDR

205 patients VIH +

TABLE 2. QUANTIFERON AND TUBERCULIN SKIN TEST RESULTS BY CD4+ CELL COUNT STRATA

	CD4+ Strata (*cells/mm³*)			
	< 100	100–350	> 350	Total
	QFT Results by CD4+ Cell Count Strata (*n* = *294*)*			
QFT positive	0	6 (5.4%)	19 (12.5%)	25 (8.5%)
QFT negative	26 (83.9%)	101 (91%)	127 (83.6%)	254 (86.4%)
Indeterminate	5 (16.1%)	4 (3.6%)	6 (3.9%)	15 (5.1%)
Total	31	111	152	294
	TST Results by CD4 Strata (*n* = *205*)†			
TST positive	0	7 (8.4%)	12 (11.9%)	19 (9.3%)
TST negative	21	76 (91.6%)	89 (88.1%)	186 (90.7%)
Total	21	83	101	205

Definition of abbreviations: QFT = QuantiFERON Gold In-Tube; TST = tuberculin skin test.

* p = 0.007, Fisher's exact test.

† p = 0.098, test for trend.

Luetkemeyer AF. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:737-742

Tests indéterminés & VIH +

- **Méta-analyse de Santin 2012 (i)**
  - 26 études avec le QFT-GIT
    - Taux d'indéterminés : 8,2% (IC 95% = 6 – 11,2)
    - 7 études précisant l'origine du caractère « indéterminé » du résultat
      - 90,8% liés à un défaut de production d'IFN-γ dans le tube contrôle positif
      - 9,2% liés à une production anormale d'IFN-γ dans le tube NIL
    - Etude concernant uniquement les LTBI
      - Taux d'indéterminés : 3,9% (IC 95% = 2,4 – 6,4)

Santin Plos One 2012

Tests indéterminés & VIH +

- **Méta-analyse de Santin 2012 (ii)**
  - 18 études avec le T-SPOT-TB
    - Taux d'indéterminés : 5,9% (IC 95% = 3,5 – 9,8)
    - 7 études précisant l'origine du caractère « indéterminé » du résultat
      - 33,3 % liés à des échecs techniques
      - 32,7 % liés à un défaut de production d'IFN-γ dans le tube contrôle
      - 34 % liés à une production anormale d'IFN-γ dans le tube NIL
    - Etude concernant uniquement les LTBI
      - Taux d'indéterminés : 4,3% (IC 95% = 2,2 – 8,1)

Santin Plos One 2012

Tests indéterminés & VIH +

- **Méta-analyse de Santin 2012 (iii)**
  - Influence du taux de CD4
    - QFT-GIT
      - 7 études
      - Taux d'indéterminés :
        - » CD4 < 200 mm^{-3} : 11,6% (IC 95% = 7 – 18,6)
        - » CD4 ≥ 200 mm^{-3} : 3,1% (IC 95% = 1,1 – 8,5)
        - » Différence 8,1% (2,6 – 13,7)
    - T-SPOT.TB
      - 6 études
      - Taux d'indéterminés :
        - » CD4 < 200 mm^{-3} : 11,4% (IC 95% = 5,1 – 23,8)
        - » CD4 ≥ 200 mm^{-3} : 7,9% (IC 95% = 4,6 – 13,3)
        - » Différence 4% (-0,5 – 8,5)

Santin Plos One 2012

VPP & VPN des IGRA chez les sujets VIH +

Auteur	Etudes, n	Test utilisé	Suivi (mois)	VPP	VPN
Aichelburg	Autriche	QFT-GIT	19	3/36 8,3% (1,8-22,5)	0/749 100% (99,6-100)
Clark	Angleterre	T-SPOT	24	2/20 10% (0,12-31,7)	0/47 100% (93,8-100)
Jonnalagadda	Kenya	T-SPOT	24	6/110 5,5% (2-11,5)	3/148 98% (94,2-99,6)
Kim	Corée du Sud	QFT-GIT	24	6/36 16,6%	5/83 94%
Santin	Espagne	QFT-GIT	20	NA	0/105 100% (98-100)
Zhang	Chine	TSPOT	36	0/16 0% (0-17,1)	0/16 100% (82,9-100)
				218	**1148**

Recommandations IGRA Sujet VIH +

- IGRA : Test recommandé pour le dépistage de l'infection tuberculeuse chez les patients VIH +
  - Systématique lors du bilan initial, notamment chez les sujets à risque (originaire d'une zone d'endémie, précarité, CD4 < 500 mm^{-3})
  - Si Test IGRA négatif ou indéterminé et CD4 < 200 mm^{-3} : Refaire l'autre test
    - En cas de négativité du deuxième test : Le refaire quand les CD4 sont > 200 mm^{-3}
  - Si TEST positif :
    - Eliminer une tuberculose maladie +++
    - Traiter la tuberculose infection
    - Interaction médicamenteuse avec les anti-rétroviraux

HCSP 2011

Tests IGRA

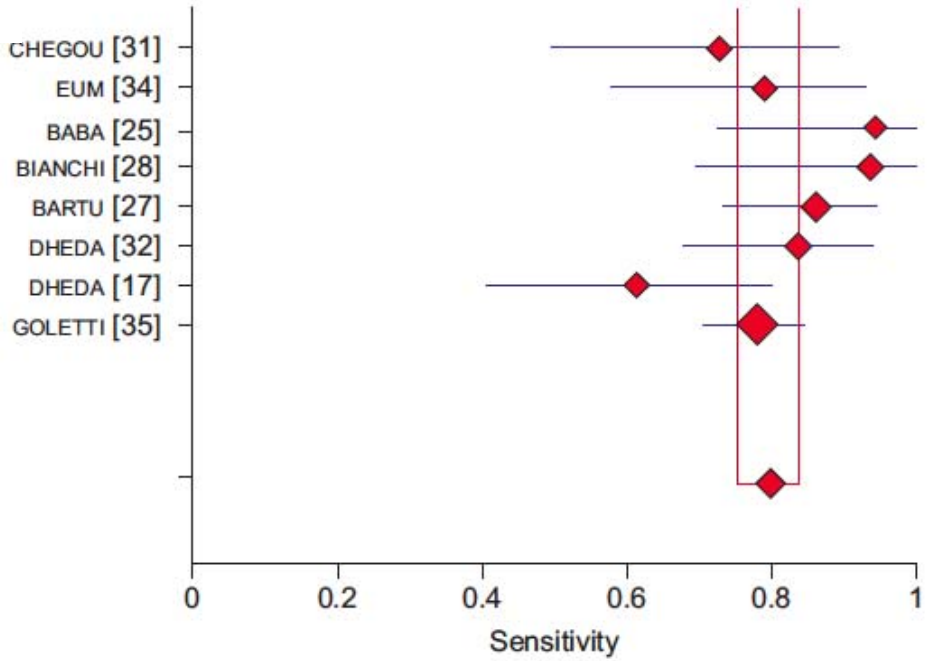
Non recommandée pour le diagnostic de Tuberculose-Maladie

Tuberculose & IGRA

27 studies finally included:	
Blood	18
Extrasanguinous	9
Diagnostic assays:	
T-SPOT.*TB* and TST	11
QFT-G-IT and TST	4
T-SPOT.*TB*, QFT-G-IT and TST	4
Other IGRA combinations	8
Origin of study:	
Low prevalence country	15
High prevalence country	12

Sester. Eur Respir J 2011

QFT

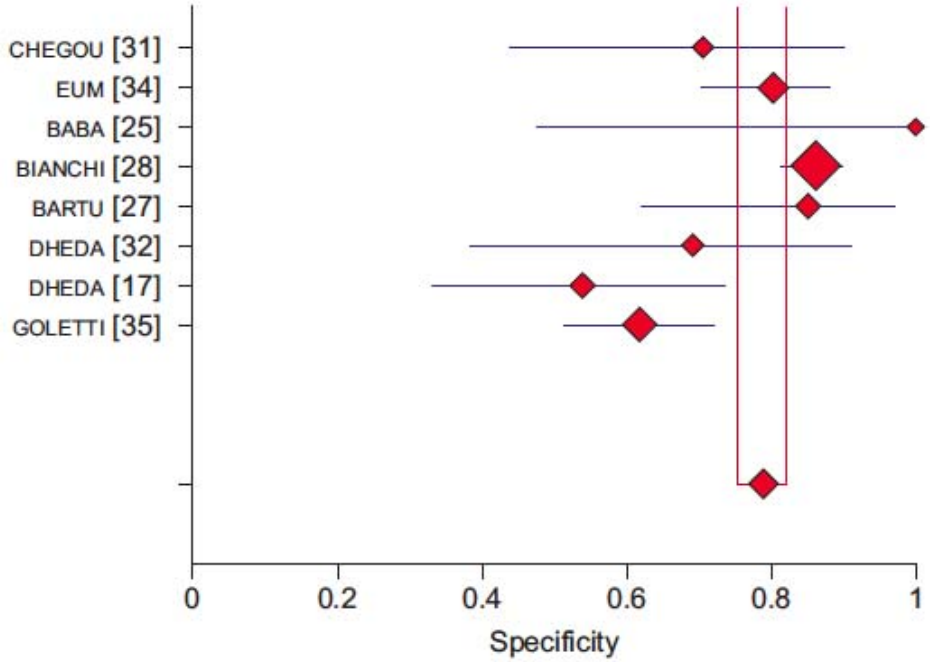


Sensitivity	95% CI	Patients n/n
0.73	0.50–0.89	16/22
0.79	0.58–0.93	19/24
0.94	0.73–1.00	17/18
0.94	0.70–1.00	15/16
0.86	0.73–0.94	43/50
0.84	0.68–0.94	31/37
0.62	0.41–0.80	16/26
0.78	0.71–0.84	121/155

Pooled sensitivity=0.80 (0.75–0.84)
Chi-squared=12.80; df=7 (p=0.0770)
Inconsistency I^2=45.3%

Se 80%

b)



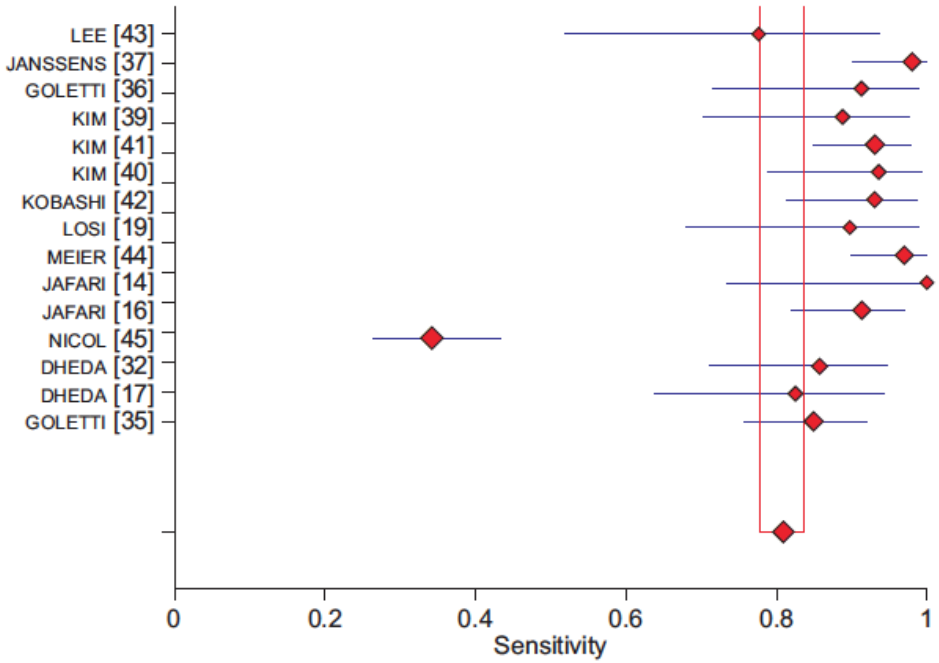
Specificity	95% CI	Patients n/n
0.71	0.44–0.90	12/17
0.80	0.71–0.88	55/73
1.00	0.48–1.00	5/5
0.86	0.82–0.89	273/318
0.85	0.62–0.97	17/20
0.69	0.39–0.91	9/13
0.54	0.33–0.73	14/26
0.62	0.51–0.72	60/97

Pooled specificity=0.79 (0.75–0.82)
Chi-squared=37.10; df=7 (p=0.0000)
Inconsistency I^2=81.1%

Sp 79%

Sester. Eur Respir J 2011

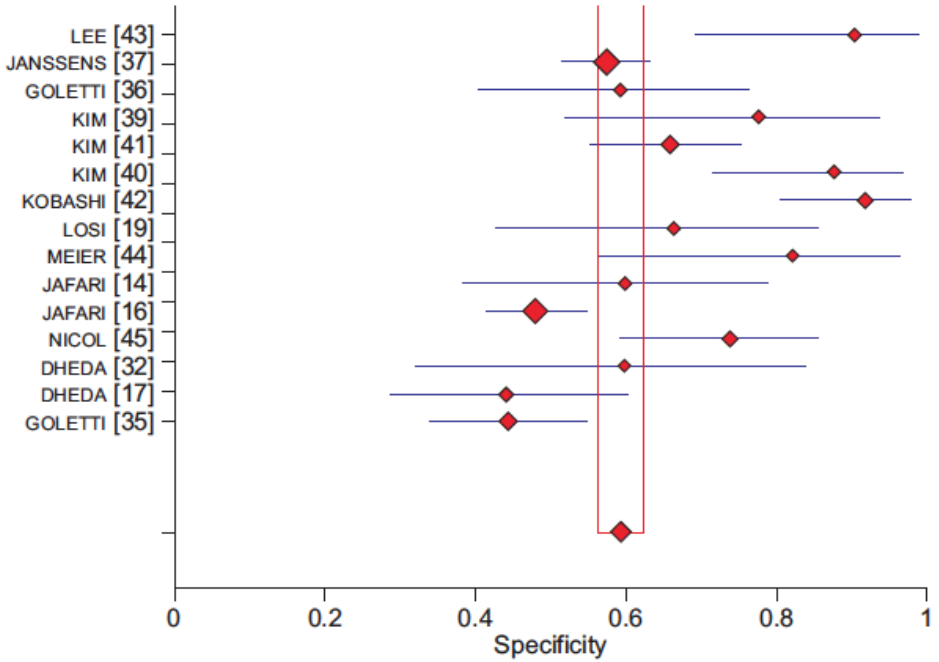
T-SPOT.TB



Sensitivity	95% CI	Patients n/n
0.78	0.52–0.94	14/18
0.98	0.91–1.00	57/58
0.91	0.72–0.99	24/27
0.89	0.71–0.98	24/27
0.93	0.85–0.98	70/75
0.94	0.79–0.99	30/32
0.93	0.82–0.99	42/45
0.90	0.68–0.99	18/20
0.97	0.90–1.00	70/72
1.00	0.74–1.00	12/12
0.92	0.83–0.97	65/71
0.35	0.27–0.43	46/133
0.86	0.71–0.95	36/42
0.83	0.64–0.94	24/29
0.85	0.76–0.92	75/88

Pooled sensitivity=0.81 (0.78–0.84)
Chi-squared=208.78; df=14 (p=0.0000)
Inconsistency I^2=93.3%

Se 81%



Specificity	95% CI	Patients n/n
0.90	0.70–0.99	19/21
0.58	0.52–0.63	176/306
0.59	0.41–0.76	19/32
0.78	0.52–0.94	14/18
0.66	0.56–0.75	64/97
0.88	0.72–0.97	29/33
0.92	0.81–0.98	46/50
0.67	0.43–0.85	14/21
0.82	0.57–0.96	14/17
0.60	0.39–0.79	15/25
0.48	0.42–0.55	118/245
0.74	0.60–0.85	37/50
0.60	0.32–0.84	9/15
0.44	0.29–0.60	19/43
0.44	0.34–0.55	43/97

Pooled specificity=0.59 (0.56–0.62)
Chi-squared=90.27; df=14 (p=0.0000)
Inconsistency I^2=84.5%

Sp 59%

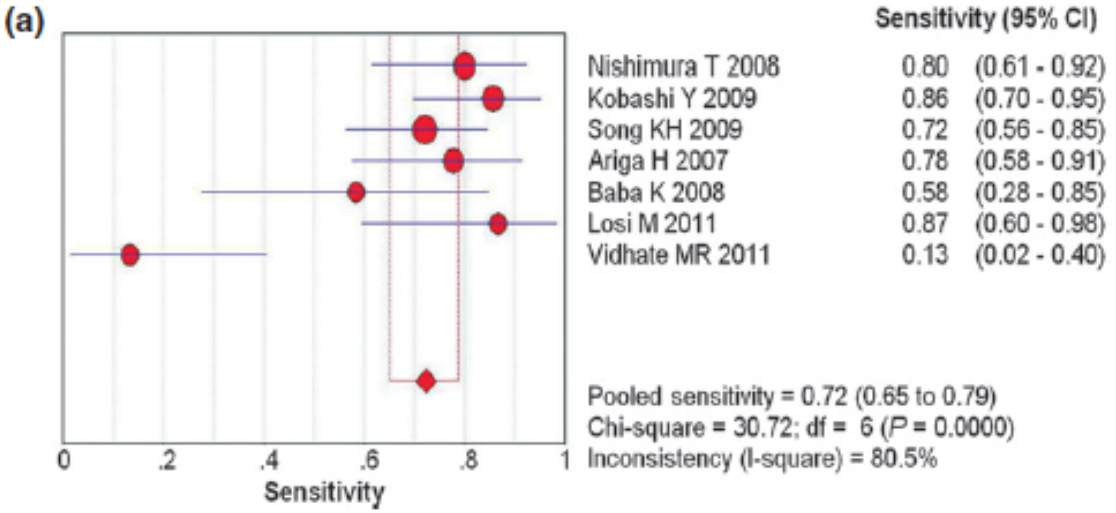
Sester. Eur Respir J 2011

Tuberculose Extrapulmonaire & IGRA

- **Méta-analyse de Fan**
  - **IGRA : Echantillon sanguin +++**
  - 20 études sélectionnés dont 17 en provenance de pays avec un haut niveau socio-éconpomique (Allemagne, Japon, Corée du Sud, Italie)
  - 13 études avec le T-SPOT.TB
  - 7 études avec le QFT-GIT
  - Etudes : Atteinte Extra-pulmonaire (6), pleurale (5), ostéo-articulaire (2), SNC (1), Méningite (2), génito-urinaire (1), cutanée (1), péritonéale (1), abdominale (1)

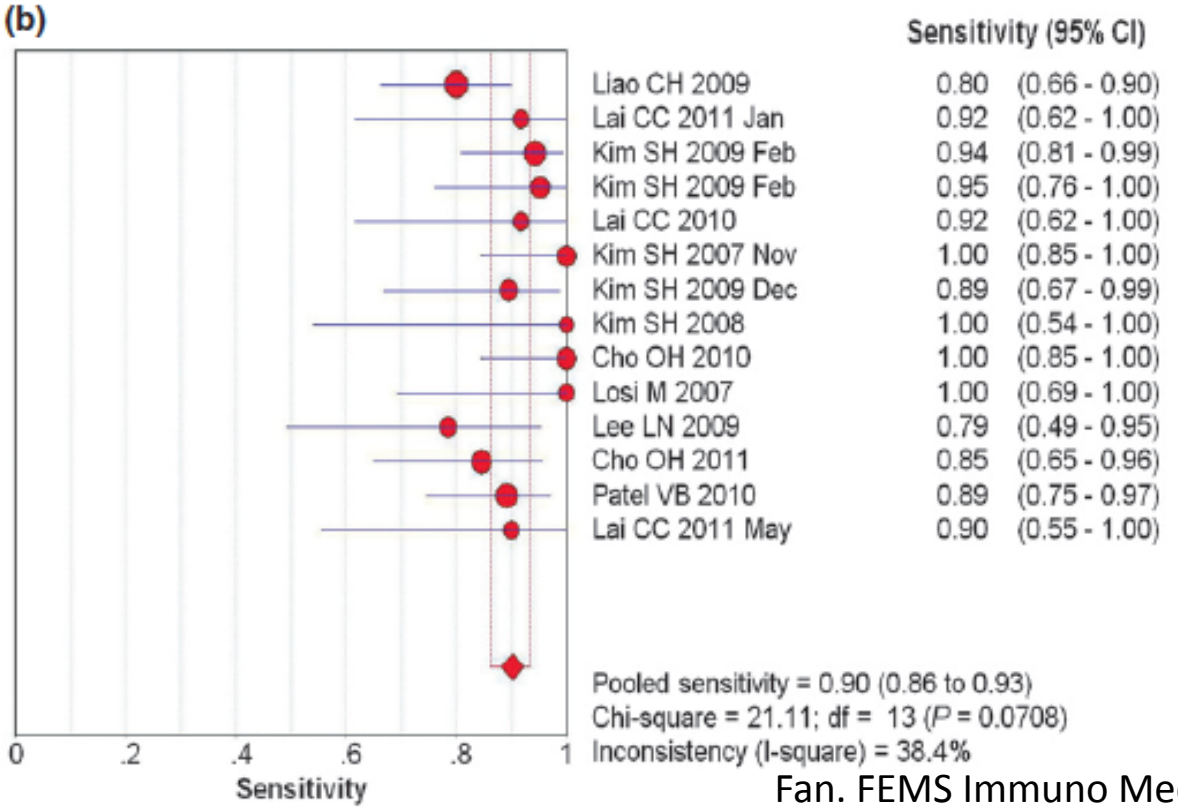
Fan. FEMS Immuno Med Microbio 2012

QFT-GIT



Se = 72%

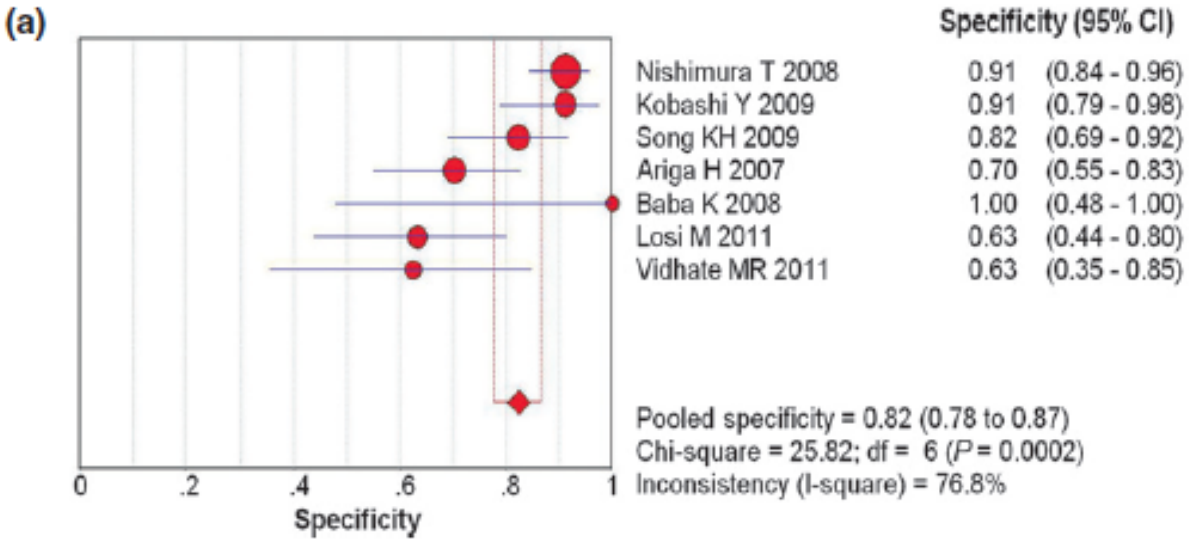
T-SPOT.TB



Se = 90%

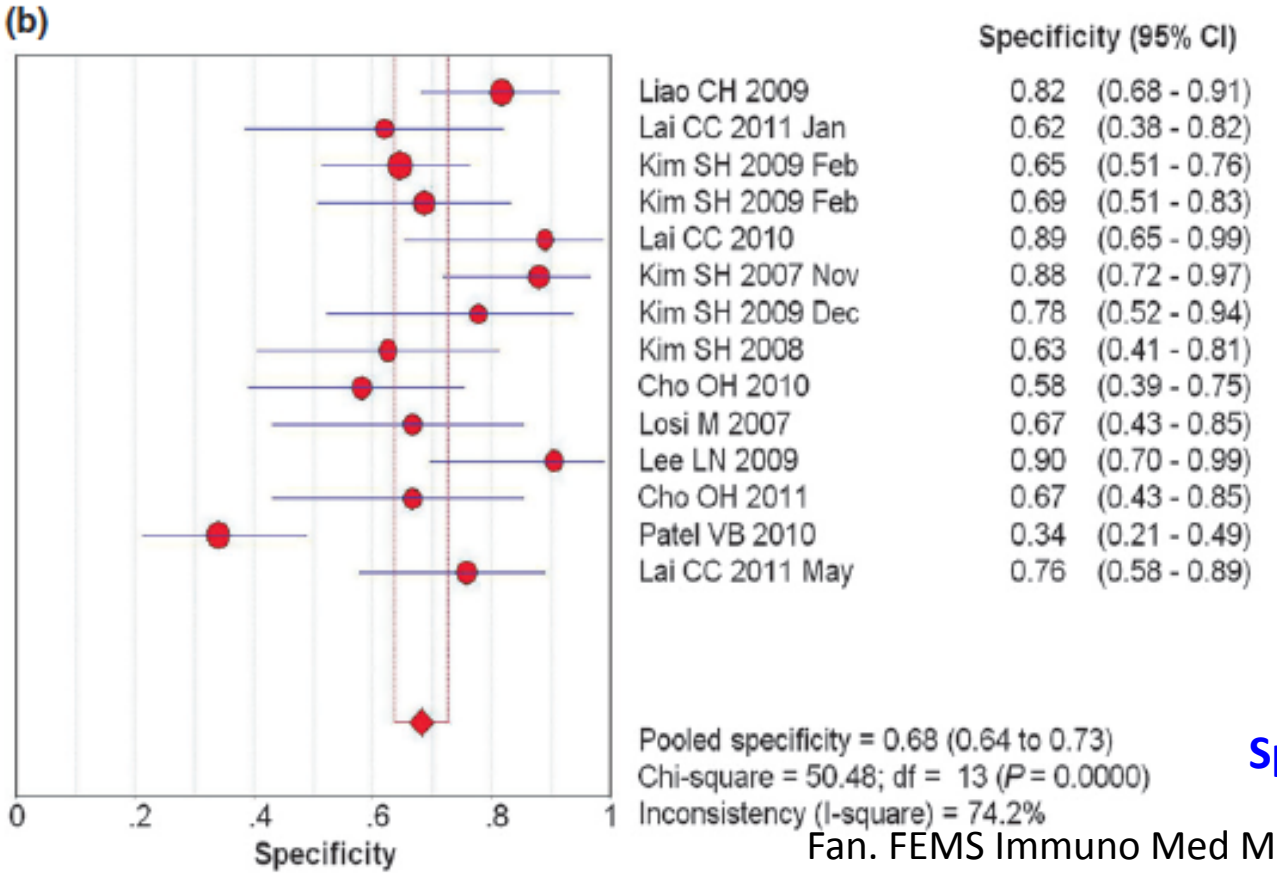
Fan. FEMS Immuno Med Microbio 2012

QFT-GIT



Sp = 82%

T-SPOT.TB



Sp = 68%

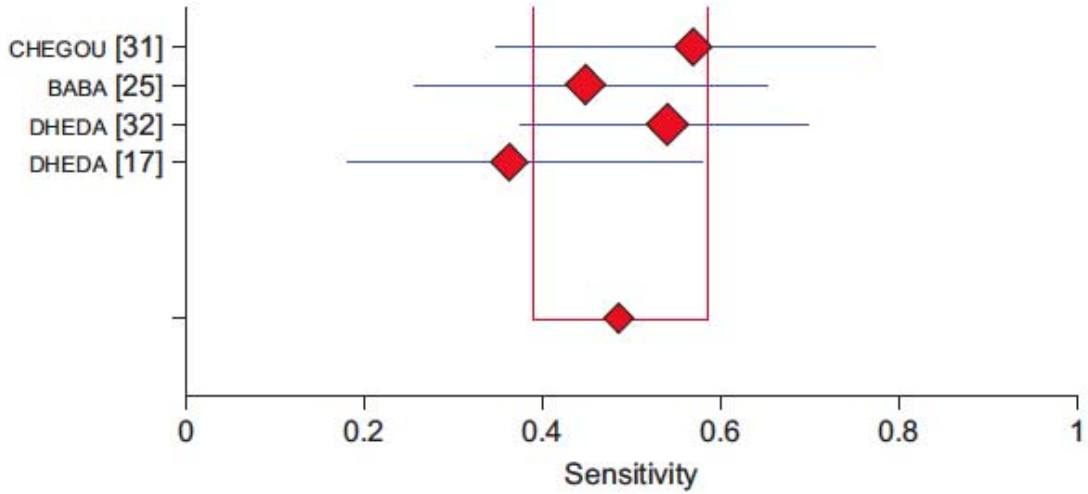
Fan. FEMS Immuno Med Microbio 2012

Tuberculose Extrapulmonaire & IGRA

- **Méta-analyse de Sester**
  - **IGRA : Echantillon extra-sanguin**
  - 9 études
  - 4 études avec le QFT-GIT
  - 7 études avec le T-SPOT.TB
  - Etudes : Liquide pleurale (5), LBA(3), Ascite (1)

Sester. Eur Respir J 2011

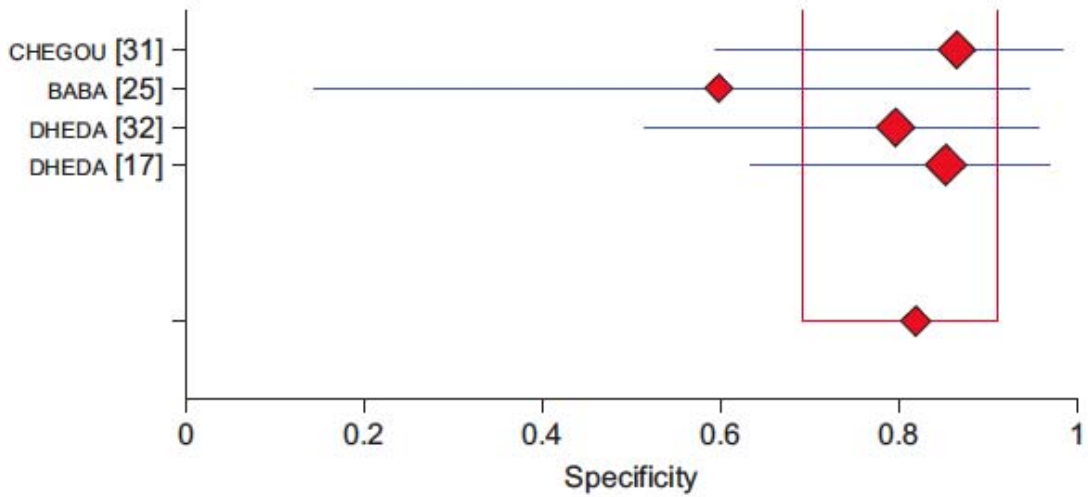
QFT



Sensitivity	95% CI	Patients n/n
0.57	0.34–0.77	13/23
0.44	0.25–0.65	12/27
0.54	0.37–0.69	22/41
0.36	0.18–0.57	9/25

Pooled sensitivity=0.48 (0.39–0.58)
Chi-squared=2.79; df=3 (p=0.4244)
Inconsistency I^2=0.0%

Se 48%



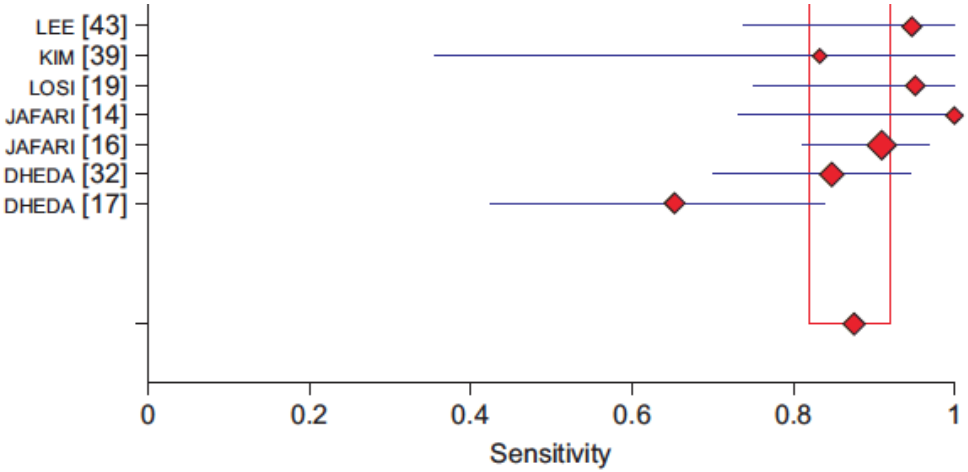
Specificity	95% CI	Patients n/n
0.87	0.60–0.98	13/15
0.60	0.15–0.95	2/5
0.80	0.52–0.96	12/15
0.86	0.64–0.97	18/21

Pooled specificity=0.82 (0.70–0.91)
Chi-squared=1.81; df=3 (p=0.6138)
Inconsistency I^2=0.0%

Sp 82%

Sester. Eur Respir J 2011

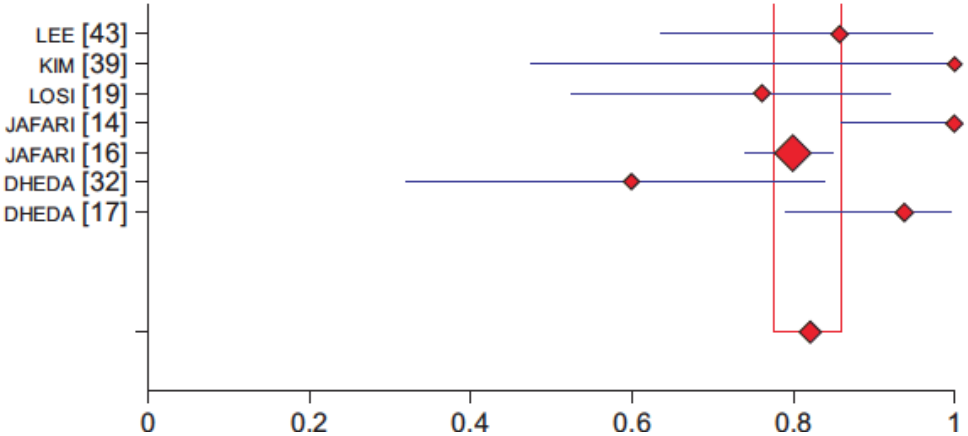
T-SPOT.TB



0.95	0.74–1.00	18/19
0.83	0.36–1.00	5/6
0.95	0.75–1.00	19/20
1.00	0.74–1.00	12/12
0.91	0.81–0.97	60/66
0.85	0.70–0.94	34/40
0.65	0.43–0.84	15/23

Pooled sensitivity=0.88 (0.82–0.92)
Chi-squared=14.25; df=6 (p=0.0270)
Inconsistency I^2=57.9%

Se 88%



Specificity	95% CI	Patients n/n
0.86	0.64–0.97	18/21
1.00	0.48–1.00	5/5
0.76	0.53–0.92	16/21
1.00	0.86–1.00	25/25
0.80	0.74–0.85	199/249
0.60	0.32–0.84	9/15
0.94	0.79–0.99	30/32

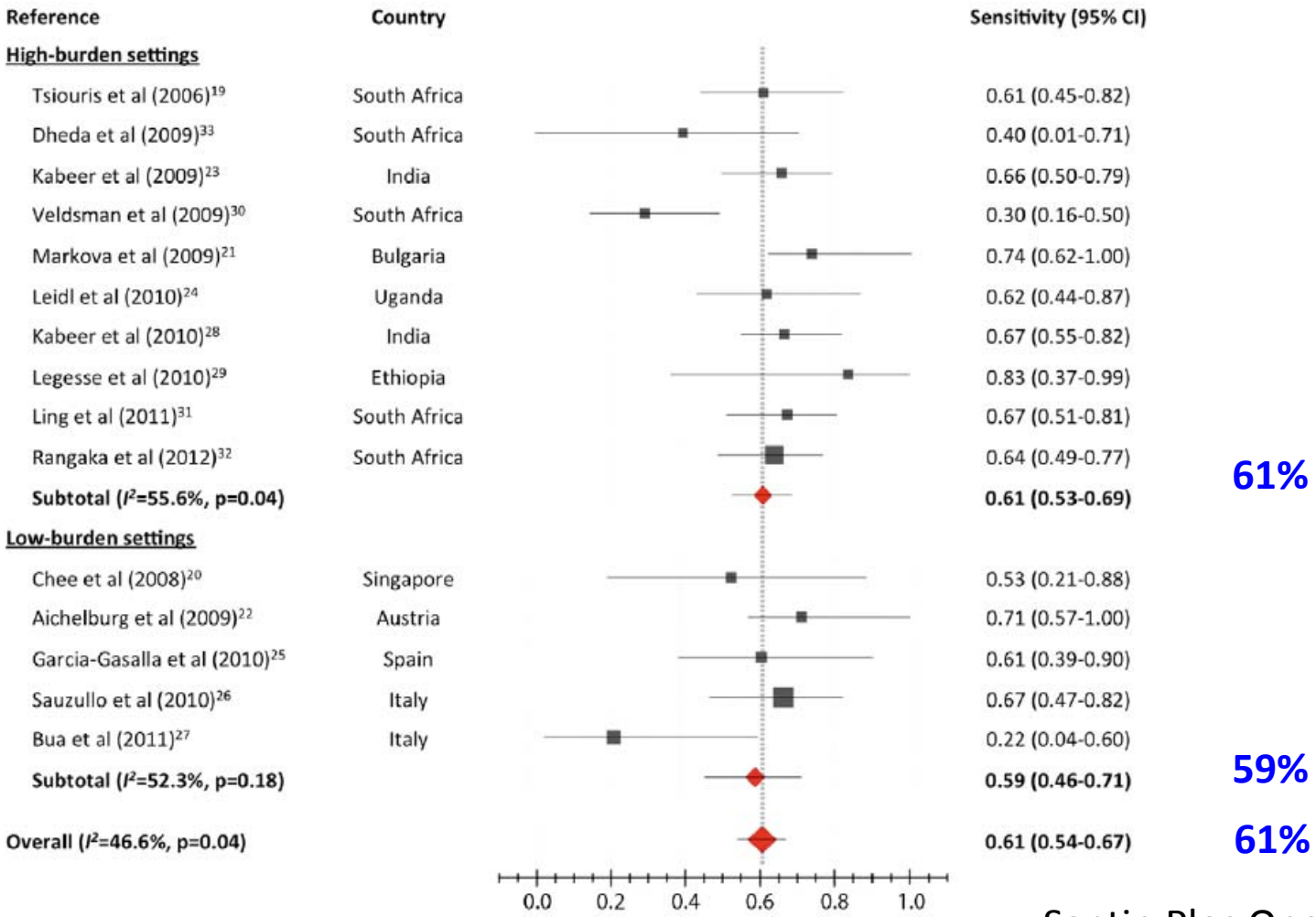
Pooled specificity=0.82 (0.78–0.86)
Chi-squared=21.03; df=6 (p=0.0018)
Inconsistency I^2=71.5%

Sp 82%

Sester. Eur Respir J 2011

Tuberculose Maladie & IGRA
VIH +

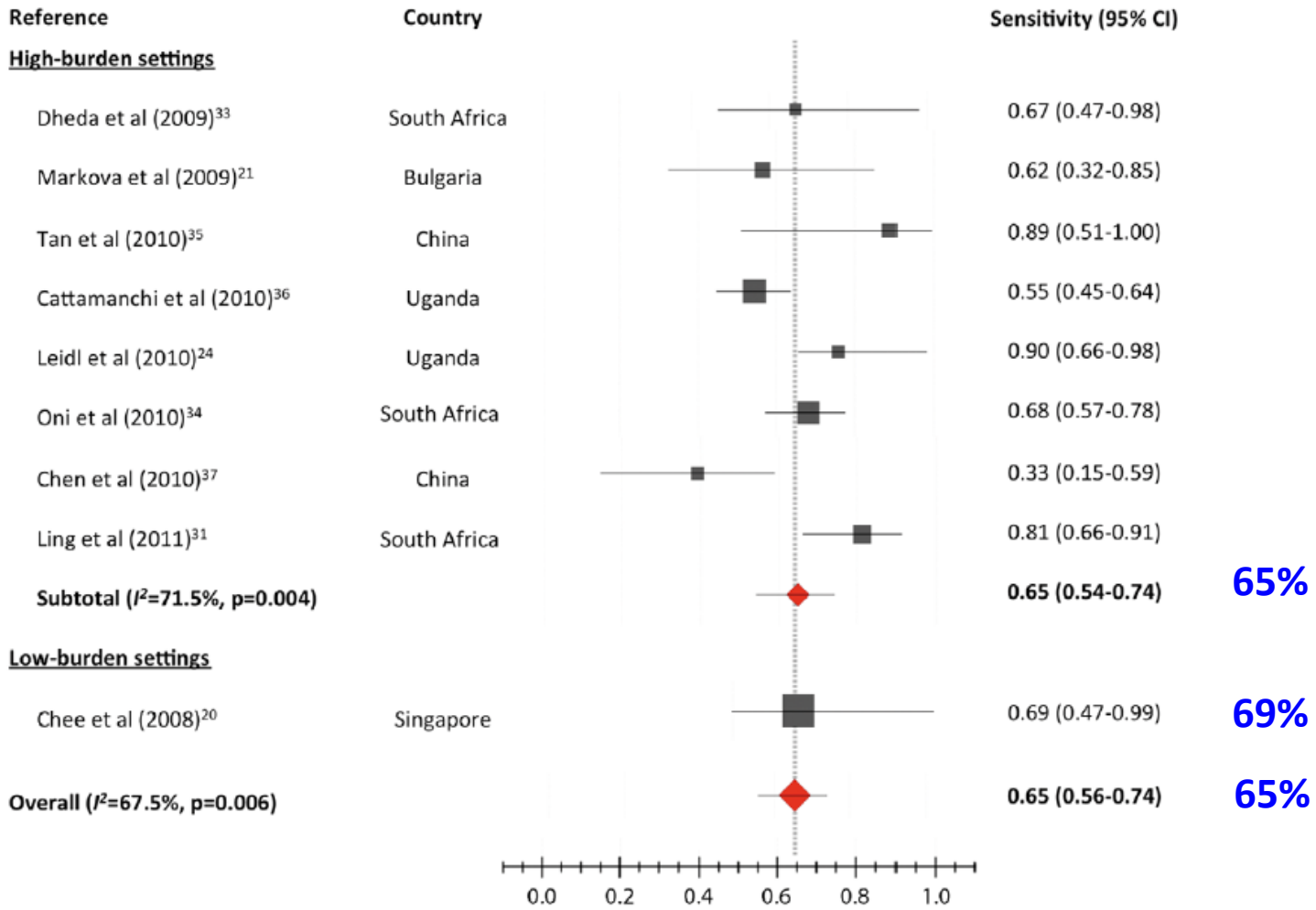
Sensibilité QFT-GIT dans les cas de tuberculose confirmée



Santin Plos One 2012

Tuberculose Maladie & IGRA VIH +

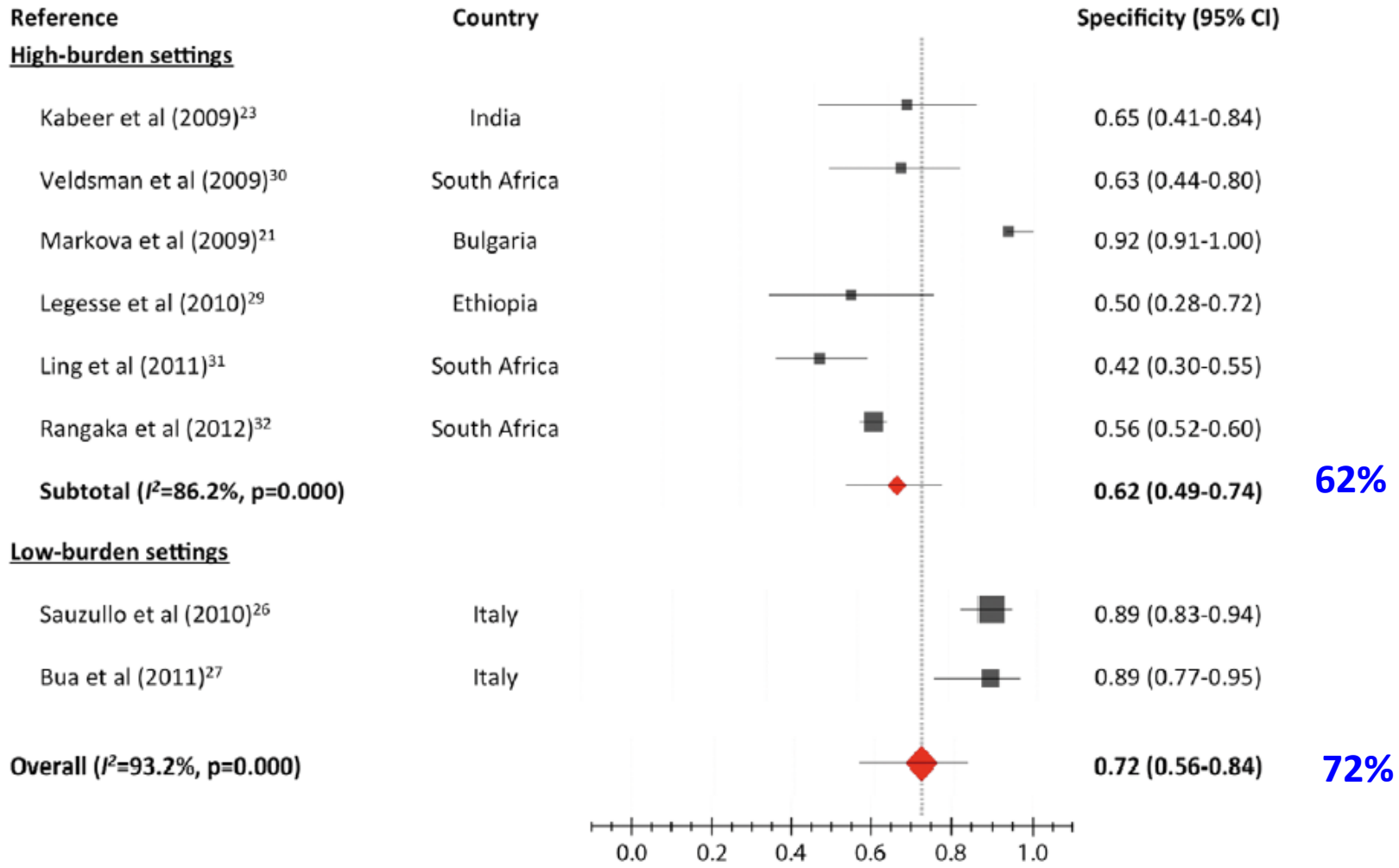
Sensibilité T-SPOT.TB dans les cas de tuberculose confirmée



Santin Plos One 2012

Tuberculose Maladie & IGRA VIH +

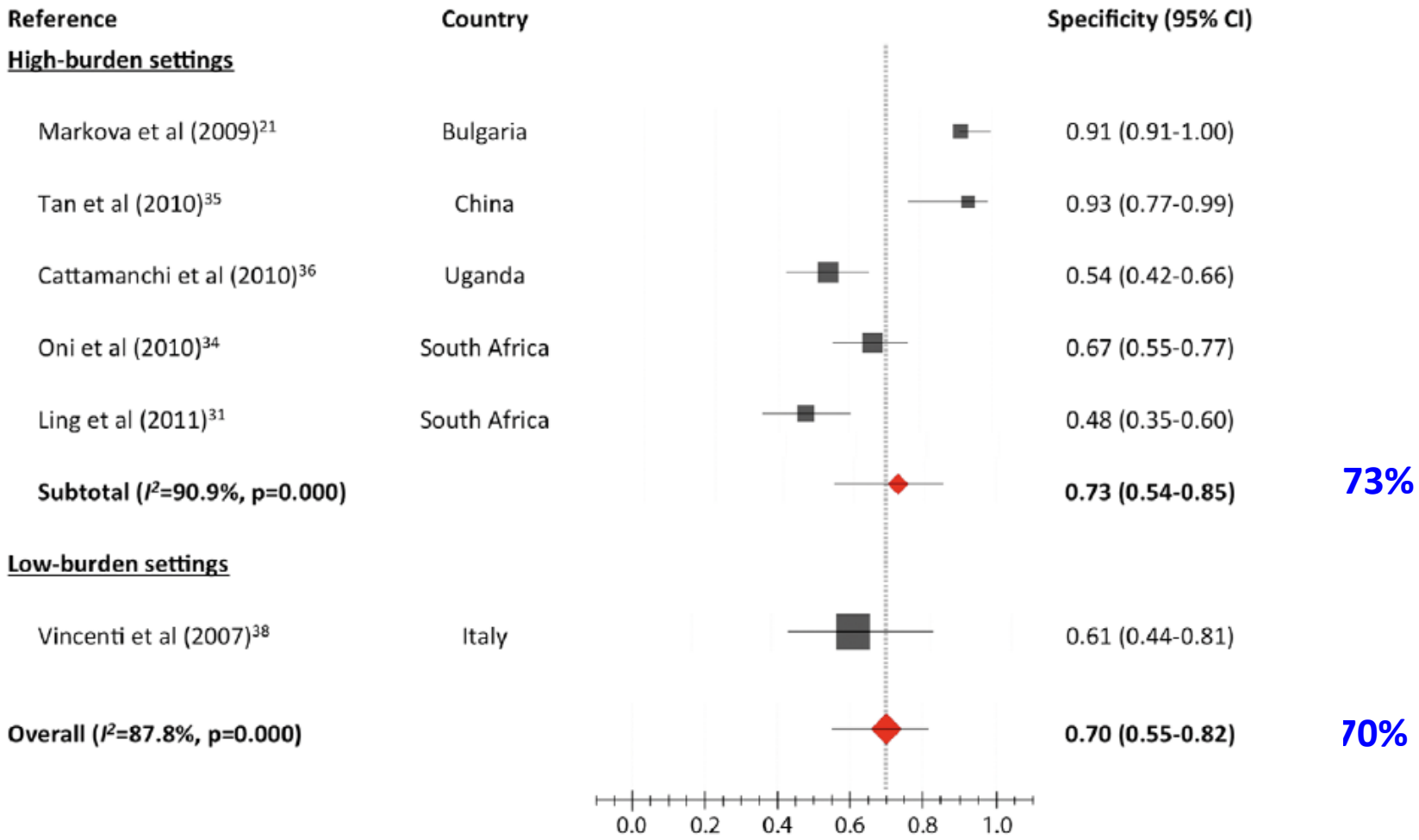
Spécificité QFT-GIT dans les cas de tuberculose confirmée



Santin Plos One 2012

Tuberculose Maladie & IGRA
VIH +

Spécificité T-SPOT.TB dans les cas de tuberculose confirmée



Santin Plos One 2012

Indications proposées en France des IGRA

- Diagnostic de la tuberculose infection
  - Enquête autour d'un cas
    - Sujet adulte
    - Enfant de plus de 5 ans
  - Sujet VIH (indication préférentielle)
  - Avant la mise sous anti-TNF (indication préférentielle)
  - Personnel de santé à l'embauche si IDR ≥5 mm
  - Enfants migrants de 5 à 15 ans
- Diagnostic de la tuberculose maladie
  - Non recommandée chez l'adulte
  - Aide possible chez l'enfant de moins de 5 ans

HCSP 2011