
AVIS

relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma

1^{er} juillet 2011

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi le 18 mars 2009 par la Direction générale de la santé afin d'élaborer des recommandations pratiques d'utilisation des tests de détection de la production d'Interféron gamma (tests IGRA).

L'analyse épidémiologique ainsi que les éléments nécessaires à la réponse à cette saisine sont détaillés dans le rapport accompagnant cet avis.

Au total, le Haut Conseil de la santé publique rappelle que :

1) sur le plan épidémiologique

En France, la tuberculose reste un problème de santé publique. Le programme national de lutte contre la tuberculose (2007) a été élaboré afin de consolider la diminution progressive de l'incidence de la maladie et de réduire les disparités épidémiologiques. Il a été mis en place en même temps que la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG.

La mise en œuvre opérationnelle de la lutte antituberculeuse a été confiée aux Centres de lutte antituberculeuse (Clat) depuis 2006 en lien désormais avec les Agences régionales de santé (ARS).

La surveillance de la tuberculose et de l'observance du traitement est assurée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) par la déclaration obligatoire :

- de la maladie depuis 1964 ;
- de l'infection tuberculeuse latente de l'enfant âgé de moins de 15 ans depuis 2003 ;
- des issues de traitement depuis 2007.

Si, avec 5 000 nouveaux cas déclarés par an, la France est un pays de faible incidence pour la tuberculose (<20/100 000), cette situation favorable cache de nombreuses disparités et il existe un risque élevé de tuberculose notamment dans les populations :

- ayant été en contact étroit et récent avec un cas contagieux ;
- ayant vécu ou vivant dans un pays de haute incidence (migrants, personnes vivant dans une grande agglomération) ou celles vivant dans des conditions d'hébergement favorisant la transmission (prisons, foyers d'hébergement collectif, SDF) ;
- ayant un risque accru de passage de l'infection à la maladie comme les personnes immunodéprimées ou les enfants.

Par ailleurs, les professionnels de santé constituent également un groupe exposé pour lequel il existe actuellement peu de données.

2) sur le plan immunologique

Les réponses immunes contre le bacille de la tuberculose mettent en jeu des réponses innées et spécifiques au sein d'un granulome contenant les macrophages infectés. Il existe deux types de tests immunologiques explorant ces réponses immunes spécifiques :

- l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ;
- les tests *in vitro* de sécrétion d'interféron : Quantiféron gold IT® (QFT TB gold IT ®) et Tspot TB® : tests IGRA (*Interferon Gamma Release Assays*).

Chacun de ces tests a des caractéristiques propres et des propriétés communes :

Caractéristiques communes

- un test immunologique négatif, que ce soit une IDR ou un test IGRA, ne peut exclure ni une tuberculose infection ni une tuberculose maladie ;
- aucun de ces tests ne permet de différencier une infection ancienne d'une infection récente ;
- aucun de ces tests, lorsqu'il est positif, ne peut donner d'indication quant au risque d'évolution vers une tuberculose maladie ;
- ces tests sont dépendants du statut immunitaire du sujet.

Caractéristiques propres

- *IDR à la tuberculine* : sa réalisation et son interprétation sont très dépendantes de l'opérateur et nécessitent deux visites à 72 heures d'intervalle. L'IDR manque de spécificité ; elle est également peu sensible avec des faux négatifs fréquents chez les sujets immunodéprimés, aux âges extrêmes de la vie et au cours des tuberculoses sévères évoluées ;
- *Tests IGRA : QFT TB gold IT® et Tspot TB®* : ces tests ont des avantages liés à leur technique. Ils nécessitent un simple prélèvement veineux, donc une seule visite, la méthode d'analyse est standardisée avec un contrôle positif du fonctionnement du système immunitaire. Ces tests sont spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* ce qui les rend indépendants d'une vaccination par le BCG.

3) sur le plan des recommandations

En France, il n'existe pas de stratégie de dépistage généralisé de la tuberculose. Il existe des recommandations de dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL) et de la tuberculose maladie (TM) dans certaines populations considérées à risque d'être infectées ou à risque d'être malades et/ou contagieuses :

- **les populations migrantes originaires de pays d'endémie** : une radiographie pulmonaire (RP) est recommandée pour tous à partir de l'âge de 10 ans à la recherche d'une TM, et une IDR est recommandée pour les enfants âgés de moins de 15 ans à la recherche d'une ITL. Pour les enfants âgés de moins de 10 ans, si le résultat de l'IDR est supérieur à 10 mm, il est recommandé de pratiquer une RP (arrêté du 11 janvier 2006¹).
- **les patients avant mise sous traitement par anti-TNF alpha** : les traitements par anti-TNF alpha sont associés à une augmentation du risque de TM multiplié par 20 par rapport à la population générale. Depuis 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) préconise le dépistage de l'ITL et de la TM.

En cas d'ITL, elle recommande la mise en place d'un traitement prophylactique au minimum trois semaines avant la première prise d'anti-TNF alpha. En 2006, la Haute

¹ Arrêté du 11 janvier 2006 relatif à la visite médicale des étrangers autorisés à séjourner en France

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000454126&fastPos=2&fastReqId=904959302&categorieLien=cid&oldAction=rechTexte>

Autorité de santé (HAS) a autorisé l'utilisation au choix des tests IGRA ou de l'IDR dans cette indication.

- **les sujets contacts d'un cas index contagieux** : ces sujets font l'objet d'un dépistage dans le but de diagnostiquer des TM secondaires ou des ITL. Il repose sur une RP et un examen clinique à la recherche d'une TM et un test immunologique (IDR ou test IGRA chez les personnes âgées de plus de 15 ans depuis 2006) à la recherche d'une ITL.
- **les professionnels de santé et autres professionnels exposés dont les étudiants et stagiaires** : il existe des recommandations de dépistage particulières compte tenu de leur risque d'exposition et du risque de transmission aux malades dont ils ont la charge (avis du CSHPF du 15 novembre 2002²) :
 - à l'embauche : un examen clinique de référence doit être effectué, complété systématiquement d'une radiographie pulmonaire et d'une IDR datant de moins de trois mois ;
 - en cours d'activité professionnelle, la surveillance est différente selon le niveau de risque. Depuis 2006 (avis de la HAS), les tests IGRA peuvent être utilisés en remplacement de l'IDR.
- **les personnes infectées par le VIH** : les patients contaminés par le VIH ont un risque accru de développer une TM dès lors qu'ils sont infectés par *M. tuberculosis*. La fiabilité des tests de dépistage IDR et IGRA est affectée par l'infection par le VIH surtout en cas de lymphocytes CD4 inférieurs à 200. Il semble cependant que les tests IGRA le soient moins que les tests tuberculiniques.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique :

- précise que, sauf cas particulier, les tests immunologiques, IDR ou tests IGRA, ne doivent être utilisés que pour le seul diagnostic de l'ITL et uniquement dans l'objectif de la traiter ;
- recommande l'utilisation des tests IGRA dans les indications suivantes :

1) Pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL)

Le diagnostic et le traitement de l'ITL s'inscrivent dans la stratégie de baisse de l'incidence de la tuberculose et de contrôle de la maladie car cette prise en charge permet de réduire le réservoir de patients infectés.

Dans ce cadre, il faut distinguer :

- les enquêtes autour des cas dont l'objectif est le dépistage d'infections récentes ;
- les dépistages avant mise sous traitement par anti-TNF alpha ou chez des patients infectés par le VIH afin de rechercher des infections anciennes qui pourraient être réactivées du fait de l'immunodépression ;
- les actions de dépistage et de surveillance qui rentrent dans un cadre réglementaire : migrants récents et personnels de santé.

○ Enquêtes autour des cas : prise en charge des sujets contacts

Dans ce cadre, une radiographie pulmonaire doit être réalisée le plus tôt possible pour les sujets contacts, afin d'éliminer une TM.

Pour le dépistage de l'ITL :

- chez l'enfant âgé de moins de 5 ans : il n'est pas recommandé de modifier les recommandations actuelles (IDR chez les sujets contact le plus tôt possible, puis à 3 mois) ;
- chez l'enfant à partir de l'âge de 5 ans et chez l'adulte : l'un ou l'autre des tests IDR ou IGRA peut être utilisé. Les performances des tests IGRA sont intéressantes surtout

² http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_151102_tuberculose.pdf

en population vaccinée par le BCG (spécificité et sensibilité > 85 %). Ils permettent de proposer un traitement à une population plus restreinte. Il semble par ailleurs que l'intérêt d'une prise de sang unique (*versus* IDR et lecture en deux séances) puisse permettre de réduire dans certains centres le nombre de sujets perdus de vue ;

- chez les sujets âgés de plus de 80 ans : il est recommandé de ne dépister que les sujets contacts très proches comme le conjoint ou le voisin de chambre. Un test IGRA est alors proposé de préférence à l'IDR compte tenu de ses meilleures performances dans cette classe d'âge.

○ **Patients infectés par le VIH**

Il faut dépister systématiquement l'ITL et la traiter chez les patients infectés par le VIH. Ce dépistage doit donc faire partie du bilan initial.

Il sera préférentiellement effectué par un test IGRA dont le résultat est objectif, chiffré, dont la traçabilité est meilleure que celle de l'IDR et dont les performances sont moins affectées que celle de l'IDR. Si le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³ et le résultat d'un test IGRA négatif, il est possible d'utiliser le 2^e test IGRA disponible sur le marché. Si les deux tests sont négatifs, il faut les répéter quand le taux de lymphocytes CD4 remonte au-dessus de 200/mm³.

Un test positif signifie qu'il existe une ITL et doit impérativement faire rechercher une TM par l'examen clinique, la radiographie pulmonaire et éventuellement d'autres explorations en fonction de la symptomatologie et du chiffre de CD4.

Si la recherche de TM est négative, un traitement de l'ITL est justifié afin de diminuer l'incidence de la TM chez ces patients. Il convient de tenir compte du traitement pour l'infection par le VIH, afin d'éviter d'éventuelles interactions médicamenteuses avec les traitements antirétroviraux (ARV) et leur toxicité hépatique cumulative.

○ **Patients avant la mise sous traitement par anti-TNF alpha**

Les recommandations sont de dépister systématiquement tous les patients avant la mise sous traitement par anti-TNF alpha. Ce dépistage sera réalisé préférentiellement avec un test IGRA compte tenu de ses meilleures performances dans cette population, en particulier si les sujets ont été vaccinés par le BCG. En cas de diagnostic d'ITL, il est recommandé d'initier un traitement d'ITL.

○ **Personnels de santé (y compris stagiaires et étudiants)**

Pour les personnels de santé, il est recommandé :

- de réaliser un test IGRA de référence lors de l'embauche si l'IDR est > 5 mm ;
- de limiter la réalisation de tests IGRA en surveillance, quel que soit le niveau de risque tuberculeux d'un service, aux seuls cas d'exposition documentée à un cas index contagieux.

○ **Migrants**

Pour les migrants, il est recommandé de :

- dépister la TM avec une radiographie pulmonaire à l'entrée en France pour les migrants récents ;
- dépister l'ITL chez les enfants âgés de moins de 15 ans. Pour les enfants âgés de 5 à 15 ans, ce dépistage pourrait être pratiqué avec un test IGRA ce qui limiterait les perdus de vue à la lecture.

2) Pour le diagnostic de la tuberculose maladie (TM)

Les tests IGRA ne sont pas indiqués dans le diagnostic de la TM et ils ne doivent pas être utilisés en pratique courante. Ils pourraient toutefois apporter une aide dans certains cas de diagnostic difficile :

- **chez l'enfant**

Les tests IGRA peuvent alors être utilisés comme aide au diagnostic des tuberculoses maladie du jeune enfant en complément des autres investigations.

- **chez l'adulte**

Le HCSP ne recommande pas l'utilisation des tests IGRA dans cette indication.

Il existe des recommandations faites par la HAS (décembre 2006) qui laissaient une place aux tests IGRA pour l'aide au diagnostic.

La CSMT a tenu séance le 1^{er} juillet 2011 : 12 sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 12 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références importantes

- Antoine D, Che D. Epidémiologie de la tuberculose en France: bilan des cas déclarés en 2008. Bull Epidemiol Hebd 2010 ;(27-28): 289-93.
- Abgrall S, del Giudice P, Melica G, Costagliola D and FHDH-ANRS CO4. HIV associated tuberculosis and immigration in a high-income country :incidence,trends and risk factors in recent years AIDS 2010; 24 :763-71.
- Avis du CSHPF du 15 novembre 2002 relatif à la revaccination par le BCG et aux modalités de surveillance des professionnels exposés à la tuberculose.
Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_151102_tuberculose.pdf (consulté le 12/09/2011).
- Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, Marston BJ, Huang L, Hopewell PC, Pai M. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2011 Mar 1; 56(3): 230-8. Review.
- CDC. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR 2005; 54(RR-15): 49-55.
- Comité canadien de lutte antituberculeuse. Recommandations sur les tests de libération d'Interféron Gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Rel Mal Transm Can 2010 ; 36 (DCC 5) : 1-21.
- Davies MA, Connell T, Johannisen C, Wood K, Pienaar S, Wilkinson KA, Wilkinson RJ, Zar HJ, Eley B, Beatty D, Curtis N, Nicol MP. Detection of tuberculosis in HIV-infected children using an enzyme-linked immunospot assay. AIDS. 2009 May 15; 23(8): 961-9.
- Diel R, et al. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. Chest 2009 Apr; 135(4): 1010-8. Epub 2008 Nov 18.
- Diel, R., R. Loddenkemper, et al. (2010). "Negative and Positive Predictive Value of a Whole-Blood Interferon- γ Release Assay for Developing Active Tuberculosis: An Update." Am J Respir Crit Care Med ; 183(1): 88-95.
- Detjen AK, et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. ECDC Guidance : Use of interferon gamma release assays in support of TB diagnosis 2011.
- Elzi L, Schlegel M, Weber R et al. Reducing tuberculosis incidence, by tuberculin skin testing, preventing treatment and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. Clin Infect Dis 2007 ; 44: 94-102.
- Haute Autorité de santé. Test de détection de la production d'Interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Service évaluation des actes professionnels- Décembre 2006 www.has-sante.fr.
- Heather J Zar, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. BMJ 2007 January 20; 334(7585): 136.
- Hoffmann M, Ravn P. The Use of Interferon-gamma Release Assays in HIV-positive Individuals. European Infectious Disease 2010; 4(1): 23-9

- Jonathan E. Golub *et al.* The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil AIDS. Author manuscript; available in PMC 2011 March 25. Published in final edited form as: AIDS 2007 July 11; 21(11): 1441-48.
- Kampmann B, *et al.* Interferon-gamma release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. Eur Respir J. 2009 Jun; 33(6): 1374-82.
- Kik, S. V., W. P. Franken, *et al.* (2010). "Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts." Eur Respir J ; 35(6): 1346-53.
- Lioté H. Organizing pneumonia associated with rituximab: Challenges raised by establishing causality. Joint Bone Spine 2008 May; 75(3): 260-2.
- Menzies D Joshi R, Pai. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11(6): 593–605.
- Nicol MP, *et al.* Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. Pediatrics 2009 Jan; 123(1): 38-43.
- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, *et al.* Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum 2009 Jul; 60(7): 1884-94.
- Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection – United States, 2010. MMWR, 2010 ; 59, n° RR-5.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles
Le 1^{er} juillet 2011

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr