

**ENQUETE AUTOUR D'UN CAS TUBERCULOSE
MALADIE APPORT DES TESTS INTERFERON.
EXPERIENCE ET PRATIQUE DU CLAT 63.**

Docteur Jean Perriot
Dispensaire Emile Roux - CLAT 63 Clermont-
Ferrand
jean.perriot@cg63.fr

Pas de conflit d'intérêt

Utilisation des tests interféron en pratique quotidienne
Centre hospitalier Lyon Sud - 09 décembre 2010



PUY-DE-DÔME
CONSEIL GENERAL
DU RELIEF ET DES HOMMES

INTRODUCTION

La tuberculose demeure un enjeu de Santé Publique en France et dans le monde

Incidence stable en population générale (RR très élevé dans « groupes à risques »)

Plan national de lutte contre la tuberculose 2007/2009

- diagnostic précoce et prise en charge adaptée de toutes les formes de TM
- dépistage renforcé de la tuberculose (adaptation de la politique vaccinale)

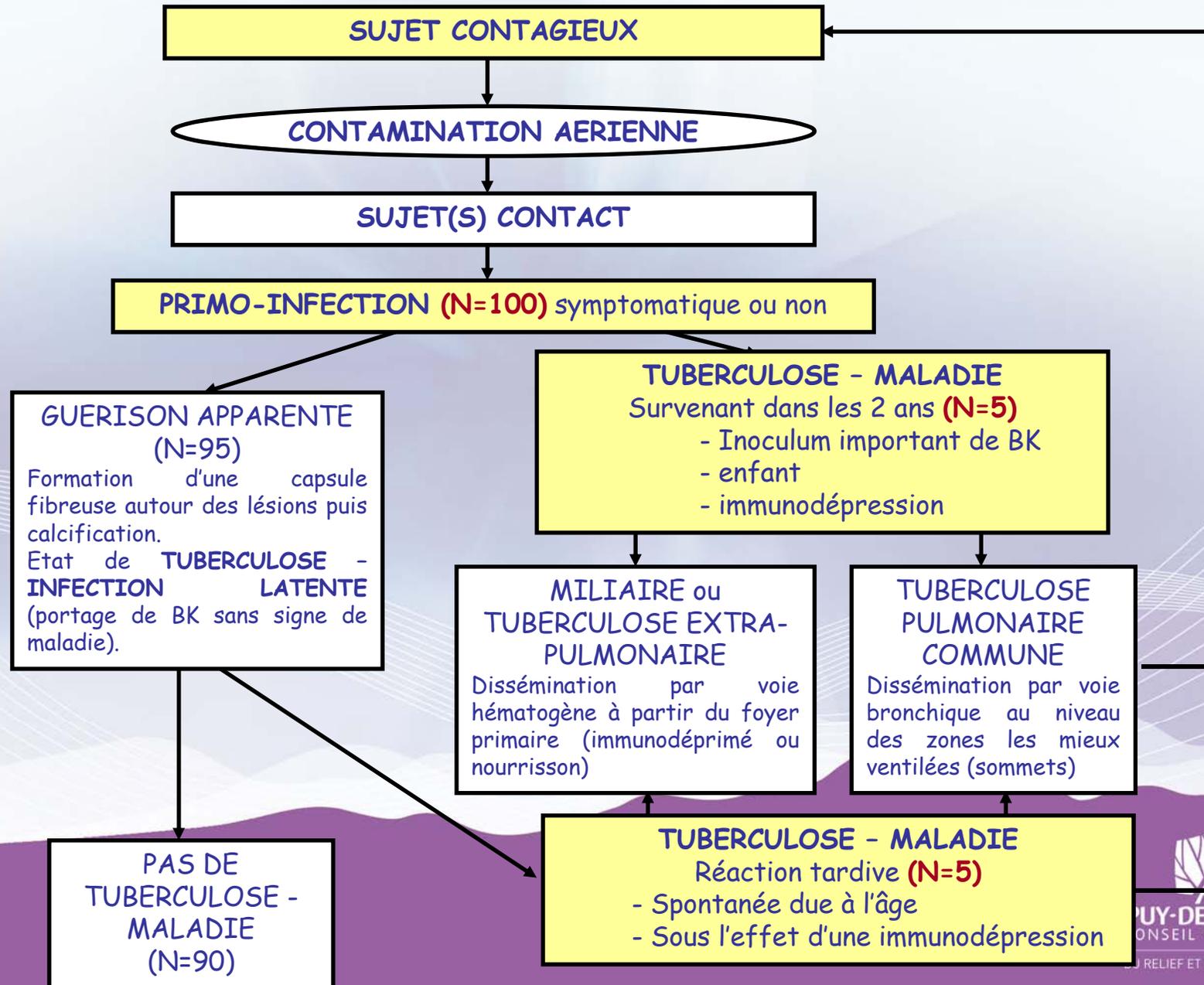
Importance de l'enquête autour des cas de tuberculose maladie

- CLAT 69 ☎ 04.72.19.84.01 Dr AS. RONNAUX-BARON

Plan de l'intervention (rappels, enquête autour d'un cas, place des tests interféron, expérience clermontoise, synthèse)



RAPPEL (1) : HISTOIRE NATURELLE DE LA TUBERCULOSE



RAPPEL (2) : DEFINITIONS

CAS INDEX

Cas de tuberculose signalé qui débouche sur l'enquête

SUJET(S) CONTACT(S)

Personne dans l'entourage du cas index à devoir être dépistée

CAS SECONDAIRE(S)

Cas de Tuberculose Maladie (TM) ou d'Infection Tuberculeuse Latente (ITL) considéré comme ayant été infecté par le cas index.

CAS SOURCE

Cas de Tuberculose Maladie à l'origine des cas secondaires
Peut différer du cas initialement repéré « cas index ».



RAPPEL (3) : EVIDENCES

Tout patient atteint de tuberculose a été sujet contact

La prévalence de la tuberculose est élevée parmi les sujets contact
(ITL : 20 à 30 % ; TM : 0,5 à 2 %)

10 % des ITL évoluent vers la TM (40 % avant l'âge de 5 ans) ; le risque diminue avec l'âge

L'apparition d'une TM après ITL se produit dans 80 % des cas dans les 2 ans qui suivent (dans 90 % dans les 5 premières années)

Le risque est augmenté chez les personnes immunodéprimées et avec séquelles radiologiques

Le traitement d'une ITL réduit le risque individuel d'évolution vers la TM (↘ supérieure à 60%) et fait baisser l'incidence de la maladie dans la population.



ENQUETE AUTOUR D'UN CAS : OBJECTIFS

QUAND DEPISTER ET TRAITER UNE ITL ?

Les migrants avant 15 ans

Les personnes exposées

Avant BCG (passé l'âge de 3 mois)

Avant traitement par anti TNF alpha

ENQUETE AUTOUR D'UN CAS DE TM

INTERET DU DEPISTAGE

Autour d'un cas index : 4 à 8 cas contacts (20 à 30 % ITL ; 0,5 à 2 % TM)

Cas index 3000/6000 (30 000 sujets contacts - 80 % adultes)

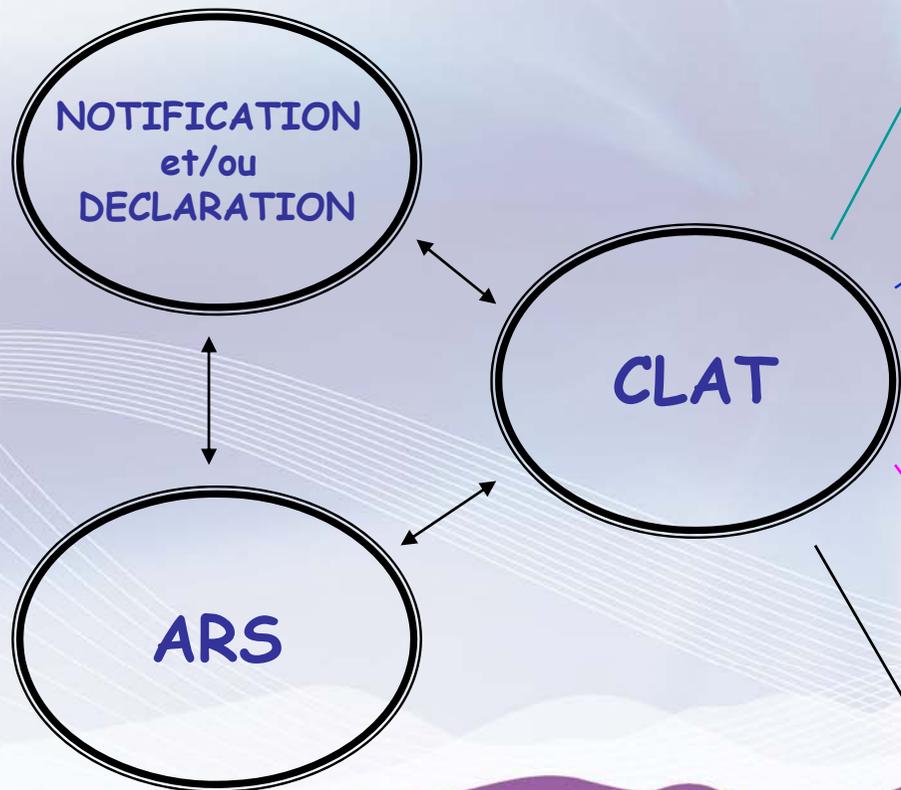
- 4 000 ITL dépistées (200 à 250 TM diagnostiquées)

Optimisation des enquêtes autour d'un cas :

- 400 à 500 TM traitées ou évitées (8 % des TM annuelles).

F. Antoun, CLAT Paris, 2010

CHRONOLOGIE DE L'ENQUETE DE PROPHYLAXIE AUTOUR D'UN CAS DE TUBERCULOSE (CONTAGIEUSE : bronchique, pulmonaire, laryngée, pleurale)



- ① **Déclaration de TM**
 - situation du cas index (clinique, RP, bactériologie, traitement)
 - aspect social, suivi/sortie
- ② **Enquête de prophylaxie (collaborative)**
 - recenser les intervenants sanitaires et sociaux
 - enquête d'entourage (infirmier) : sévérité de l'exposition des sujets contacts et recensement
- ③ **Déroulement**

* J0	RP + IDR	} +/- QFT
* J90	RP + IDR	
* J360-720	RP	
- rendu final		
- ④ **Synthèse**
 - enquête de prophylaxie, statistiques
 - compte rendu aux médecins impliqués

Risque d'infection tuberculeuse

TROIS TYPES DE FACTEURS A CONSIDERER

- CARACTERISTIQUES DU CAS INDEX

- Délai entre le diagnostic et les premiers symptômes (en moyenne 3 mois !)
- caractère infectieux du cas index
 - * ED positif de l'expectoration (risque de transmission x 5)
 - * TOUX et éternuements (risque de transmission ++)
 - * Images d'excavation (radiographie et/ou scanner)
 - * Manœuvres respiratoires (expectoration induite, intubation, fibroscopie)
 - * Influence du traitement (présence de BK réduite de 90 % en 2 semaines, ED négatif : 1 mois, culture : 2 mois)

- CARACTERISTIQUES DES SUJETS CONTACTS (RISQUE ++)

. Caractéristiques des sujets contacts (risques ++)

- * classe d'âge (< 2-5 ans, > 65 ans)
- * immunodépression (congénitale, acquise : VIH, autres, thérapeutique)
- * dénutrition et précarité sociale
- * toxicomanie (alcool, tabac, cannabis, autres)

- NATURE DU CONTACT

. Durée, confinement, protection

- * durée (cas général : 8 h. Hôpital : 1h, manœuvre respiratoire : pas de seuil)
- * confinement :
 - . Dispersion du BK (volume des locaux, renouvellement d'air/heure)
 - . Proximité (« bulle de 2m » autour du cas index)
 - . Nombre d'occupants/pièce (confinement ++ = manœuvre médicale à risque)
 - . Patient (masque antiprojection), entourage (masque FFP₂)

Populations - Contact autour d'un cas index de tuberculose maladie

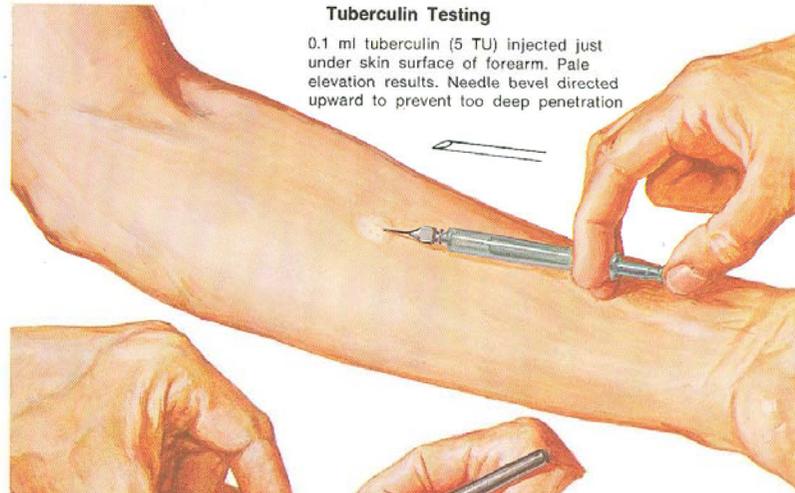
Contact	Famille	Ecole	Entreprise	Prison
Etroit	Vivant sous le même toit	Elèves (professeurs) de la même classe	Partageant le même bureau	Partageant la même cellule
Régulier		Fréquentant régulièrement le même gymnase ou la même cantine	Partageant régulièrement ses repas avec le cas	Fréquentant régulièrement le même atelier
Occasionnel		Autres (ex : élèves de la même section)	Autres (ex : bureau au même étage)	Autres (ex : s'étant trouvé à l'infirmerie avec le cas)

« bulle de 2 m autour du CI » ; contact de durée ≥ 8 h

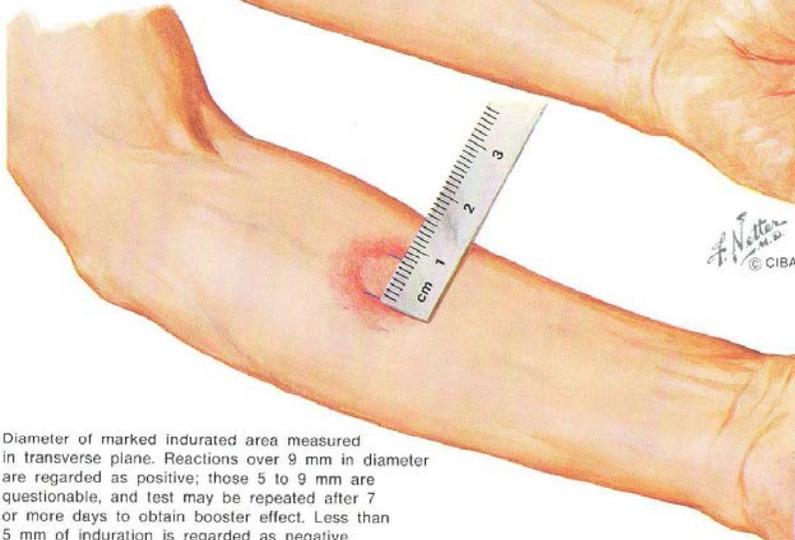


Tuberculin Testing

0.1 ml tuberculin (5 TU) injected just under skin surface of forearm. Pale elevation results. Needle bevel directed upward to prevent too deep penetration



Test read in 48 to 72 hr. Extent of induration determined by direct observation and palpation; limits marked. Area of erythema has no significance



F. Netter
© CIBA

Diameter of marked indurated area measured in transverse plane. Reactions over 9 mm in diameter are regarded as positive; those 5 to 9 mm are questionable, and test may be repeated after 7 or more days to obtain booster effect. Less than 5 mm of induration is regarded as negative



PUY-DE-DÔME
CONSEIL GÉNÉRAL

DU RELIEF ET DES HOMMES

Place dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique

	CDC 2005	RCP 2006	HAS 2006*
Diagnostic d'infection	oui, toutes indications de	oui mais seulement après IDR si	Enquête autour d'un cas (adultes >

RECOMMANDATIONS DE L'HAS 2007

Remplacement de l'IDR

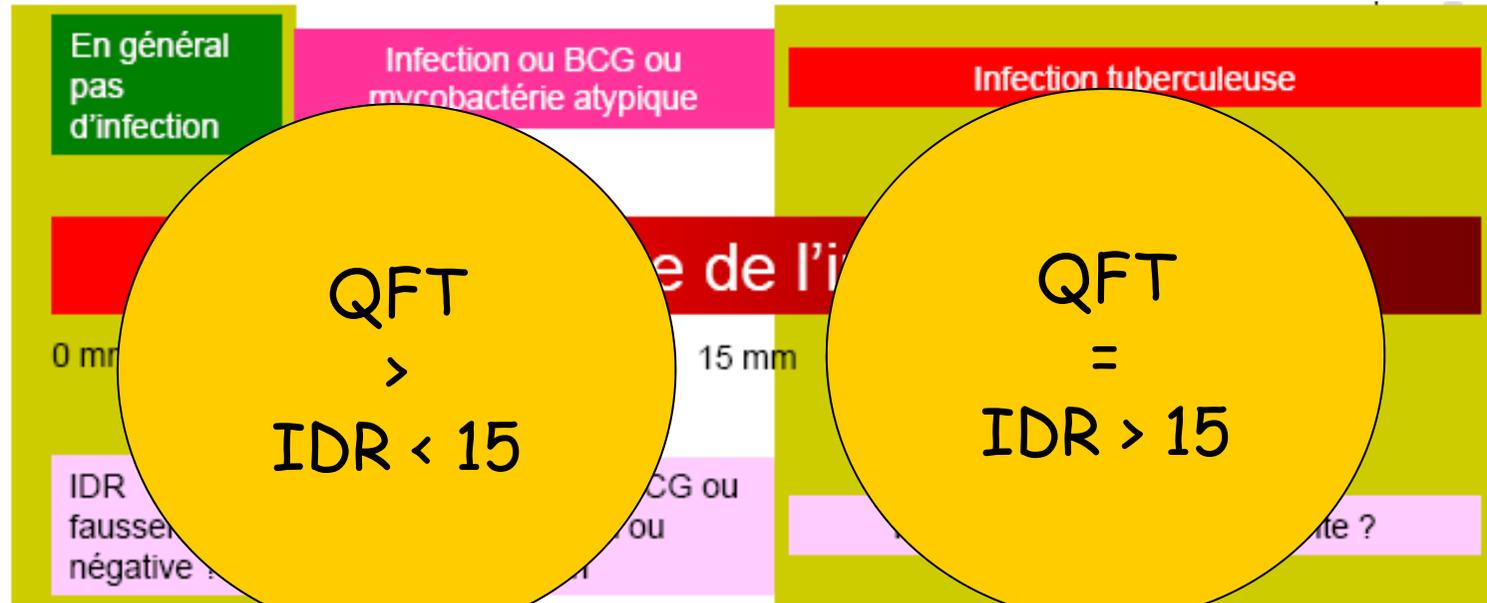
- * enquête autour d'un cas (âge > 15 ans)
- * embauche de professionnels de santé
- * aide au diagnostic de TEP
- * avant traitement par anti-TNF alpha

MAIS SPECIFICITE SUPERIEURE A L'IDR ET CORRELATION AVEC LE RISQUE D'ITL SUPERIEURE A L'IDR (âge > 15 ans)

Tenir compte du contexte***	oui		
Délai à respecter depuis le contact	oui		
Indications de traitements des infections latentes	Comme IDR		Comme IDR
En cas de résultat indéterminé	2è test ou IDR	Consulter un spécialiste	

* HAS. Test de détection de l'interféron-γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Décembre 2006. 49p

Comment interpréter le résultat des IDR ?



Réaction négative

Indéterminée

Diel R, et al. Chest 2009

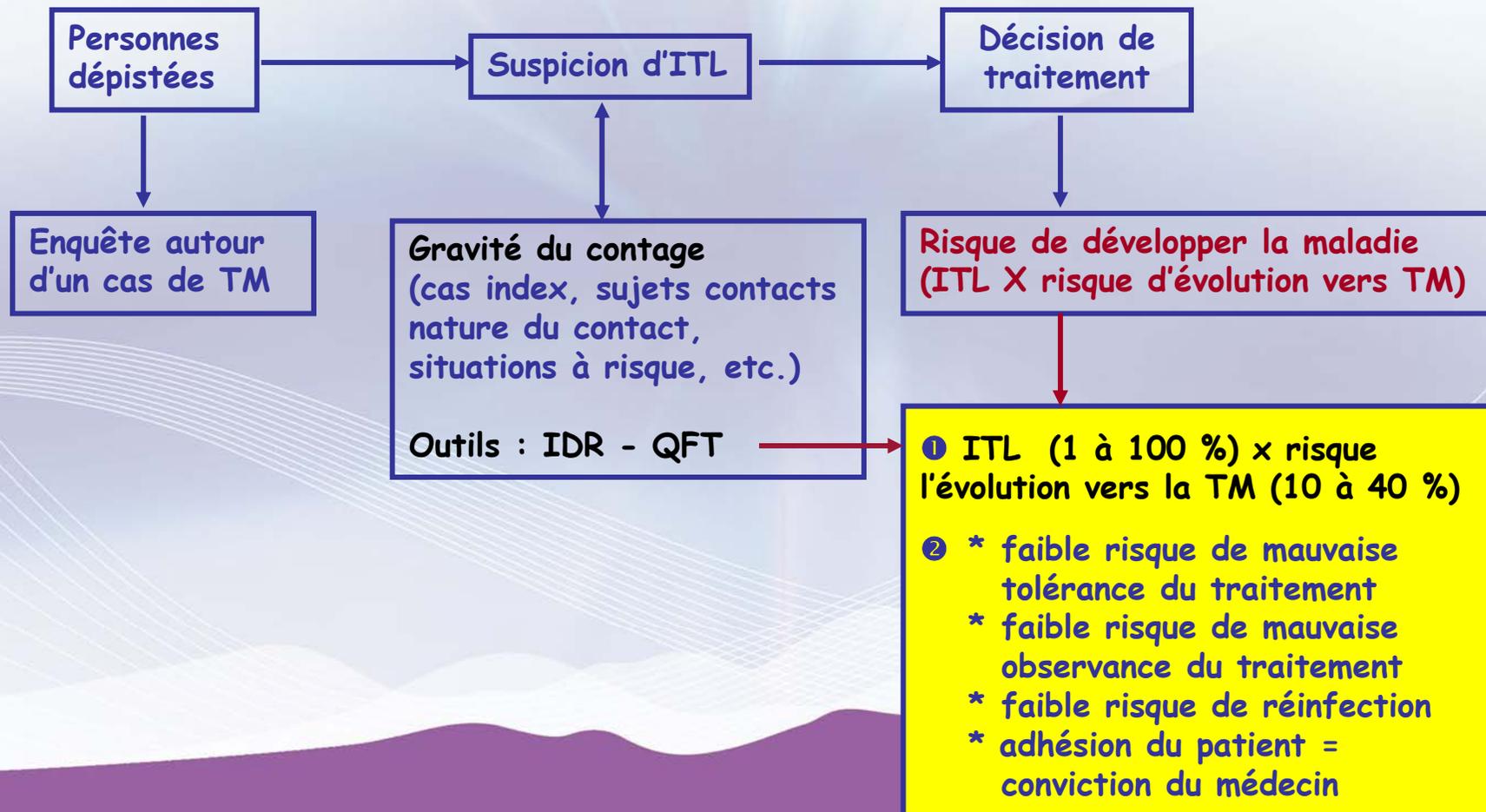
	Sensibilité	Spécificité (BCG)
IDR	70 % (67-72)	
QFT	84 % (81-87)	99 % (98-100)
Tspot	87,5 % (85-90)	86 % (81-90)

VPN selon immunodépression

tuberculeuse

D'après M. Fraisse EMC Akos, 2008

QUI TRAITER ?



D'après un schéma proposé par F. Antoun *et al*, 2010.

Populations à risque en France

	Migrants	SDF Grande précarité	Patients VIH	Sujets contact d'un cas
Taille de la population	≈ 4,9 Millions 200 000 nouveaux migrants/an	≈ 100 000	≈ 150 000	35 000
Facteur de risque relatif de TM / population générale	X 8	X 50	X 35-162	X 100
% par rapport à l'ensemble des TM nationales	45-50 %	5-10 %	6-8 %	3-5 %



R Steux, 2010. Stratégie de dépistage de l'infection tuberculeuse (latente ou maladie) selon l'établissement prescripteur

Etablissement de santé	Pratique IDR et QFT-IT selon les services
Dispensaire Emile Roux CLAT 63	IDR systématique QFT-IT réalisé lors de la lecture de l'IDR (J3)
CHU	QFT-IT réalisé le jour de lecture de l'IDR quand celle-ci est réalisée
Médecine du travail du CHU	QFT-IT réalisé uniquement chez les patients avec une IDR positive entre 6 jours et 125 jours après l'IDR
Médecine du travail centre Jean Perrin	Pas d'IDR QFT-IT uniquement

Interprétation du résultat du test QFT-IT en fonction des valeurs du témoin négatif, du témoin mitogène et de l'échantillon stimulé par les antigènes spécifiques (158)

Témoin Négatif	Antigène BK- témoin négatif	Mitogène- témoin négatif	Interprétation
< 8 UI/ml	< 0,35	$\geq 0,5$	Négatif
	$\geq 0,35$ et <25% valeur du contrôle négatif	$\geq 0,5$	
	$\geq 0,35$ et $\geq 25\%$ valeur du contrôle négatif	Quelque soit le résultat	Positif
	< 0,35	< 0,5	Indéterminé
	$\geq 0,35$ et <25% valeur du contrôle négatif	< 0,5	
> 8 UI/ml	Quelque soit le résultat		



Caractéristiques des patients selon l'établissement de santé prescripteur

	CHU		Emile Roux CLAT 63	Jean Perrin
Nombre total 263	119 GM	149	91	23
	30 HD			
Femmes (ratio 0,77)	83		49	17
Hommes	66		42	6
Age Moyen	56,4 (+/-21,4)		36 (+/-13)	38 (+/-9)
< 15 ans	6 (4%)		0	0
15-65 ans	86 (57,7%)		88 (96,7%)	23 (100%)
> 65 ans	57 (38,3%)		3 (3,3%)	0
QFT-IT positif	39 (26,2%)		50 (54,9%)	3 (13%)
QFT-IT négatif	98 (65,8%)		41 (45,1%)	20 (87%)
QFT-IT indéterminé	12 (8%)		0 (0%)	0 (0%)
Renseignement BCG	23		70	23
Résultats IDR	55		88	0



Indications HAS		CHU	Emile Roux CLAT 63	CJP	Total
Enquête autour d'un cas	Personnel non médical	1	44	0	98
	Personnel médical	9	21	23	
Avant traitement anti-TNFα		13	0	0	13
Aide au diagnostic de tuberculose maladie extra- pulmonaire		24	1	0	25
Professionnels de santé (embauche, exploration IDR positive)		6	3	0	9
Hors indication HAS					
Tuberculose Pulmonaire		88	5	0	93
Recherche ITL avant mise en place traitement corticoïdes ou rituximab		2	0	0	2
Migrants		6	17	0	23



Principaux résultats de l'enquête

DIAGNOSTIC DE TUBERCULOSE MALADIE (TM = 17)

Sensibilité	Globalement	76,4 %	(TP = 81,8 %	TEP = 66,7%)
Spécificité		85,4 %	VPN 96,1 %	VPP 39,1 %

QFT indéterminés : 2,3 % (population générale) – 12,3% (immunodéprimés)

R. Steux. Le QuantiFéron TB Gold in Tube.
Evaluation du CHU de Clermont-Ferrand, 2010.

DIAGNOSTIC D'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (ITL = 98)

Concordance entre QFT et IDR = 68,8 % (24,8 % QFT-/IDR+ 6,4 % QFT+/IDR-)

Influence décisive sur la décision de traiter les ITL (CLAT 63 = 67,4 % total)

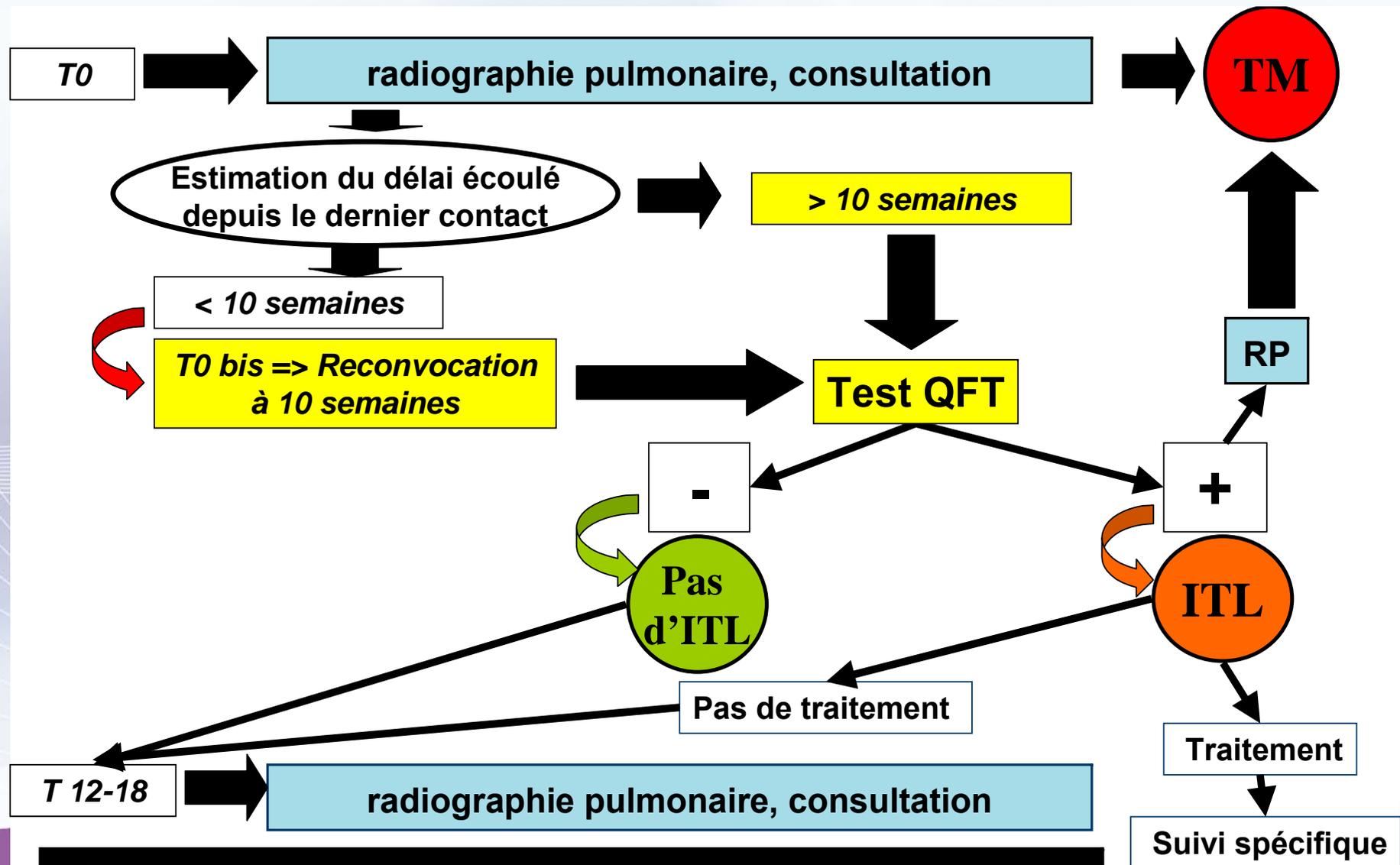
- * QFT + IDR + 98 % traitement ITL
- * QFT - IDR + 20 % traitement ITL
- * QFT + IDR - 1 patient traité (4 AB = TM BK+)

ENQUETE AUTOUR D'UN CAS : GARDER IDR OU PREFERER QFT ?



Proposition d'un nouvel algorithme de dépistage des sujets contact âgés de plus de 15 ans

S. Larnaudie, et al. CLAT Paris, 2010



- Résultat du test indéterminé : protocole actuel
- Critères d'exclusion : âge < 15 ans et grossesse

Acceptation et compliance du traitement chimioprophylactique

Does the Implementation of an Interferon-g Release Assay in Lieu of a Tuberculin Skin Test Increase Acceptance of Preventive Therapy for Latent Tuberculosis Among Healthcare Workers?

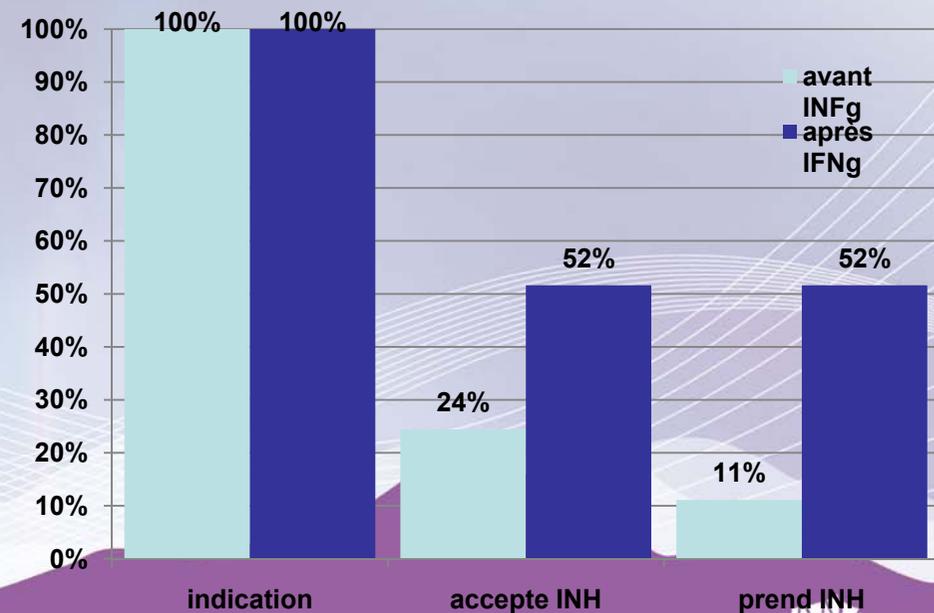
infection control and hospital epidemiology february 2009, vol. 30, no. 2

Rajiv Sahni; Cyndee Miranda; Belinda Yen-Lieberman; J. Walton Tomford; Paul Terpeluk; Pearl Quartey; Lucileia T. Johnson; Steven M. Gordon,

TABLE. Data on Isoniazid Therapy Among Healthcare Workers (HCWs) With Latent Tuberculosis Infection (LTBI), Before and After Implementation of Interferon- γ Release Assay Screening

	Before implementation (n = 45)	After implementation (n = 62)	OR (95% CI)	P
No. (%) of HCWs with LTBI				
Who accepted a prescription for isoniazid	11 (24)	32 (52)	3.3 (1.3–8.0)	.008
Who took isoniazid	5 (11)	32 (52)	8.8 (3.1– 23)	.001

NOTE. CI, confidence interval; OR, odds ratio.



Remerciements à B. Dautzenberg.

CONCLUSION

Les tests interférons (QFT) : outils nouveau dans le dépistage des ITL

Avantages (vs IDR)

- spécificité, sensibilité supérieures (vs IDR < 15)
- reproductibilité, réalisation, interprétation
- réduction du nombre de traitements induits
- limite le nombre de visites, facilite l'adhésion au traitement (?)
- facilite le travail des CLAT (évaluation des résultats, suivi des patients)

Inconvénients et incertitudes

- problème du coût
- distinction entre ITL récente et ancienne
- signification des variations des résultats (QFT) après contact ou traitement
- place (QFT) chez mineur, l'immunodéprimé

