

# QuantiFERON®

Test sanguin de dépistage de  
l'infection tuberculeuse



**ITL - Infection Tuberculeuse Latente:** Test immuno positif infection à *Mycobacterium tuberculosis* (ou BK, Bacille de Koch) asymptomatique, avec CHX norm. Déclaration obligatoire chez les enfants de moins de 15 ans depuis 2003

**TM - Tuberculose Maladie.** Déclaration obligatoire depuis 1964.

**IDR – Intradermoréaction (Tubertest®):** test immunologique consistant en une injection intradermique de tuberculine, pour mesurer le diamètre de l'induration causée par l'infiltrat cellulaire. La tuberculine est obtenue à partir de souches de *Mycobacterium tuberculosis* inactivées (première description en 1890).

**IGRA – Interferon Gamma Release Assay:** test de libération de l'interféron gamma. Test immunologique in vitro mesurant la sécrétion d'interféron gamma par les lymphocytes T mis en présence d'antigènes spécifiques.



# Tuberculose: un sujet toujours d'actualité

---

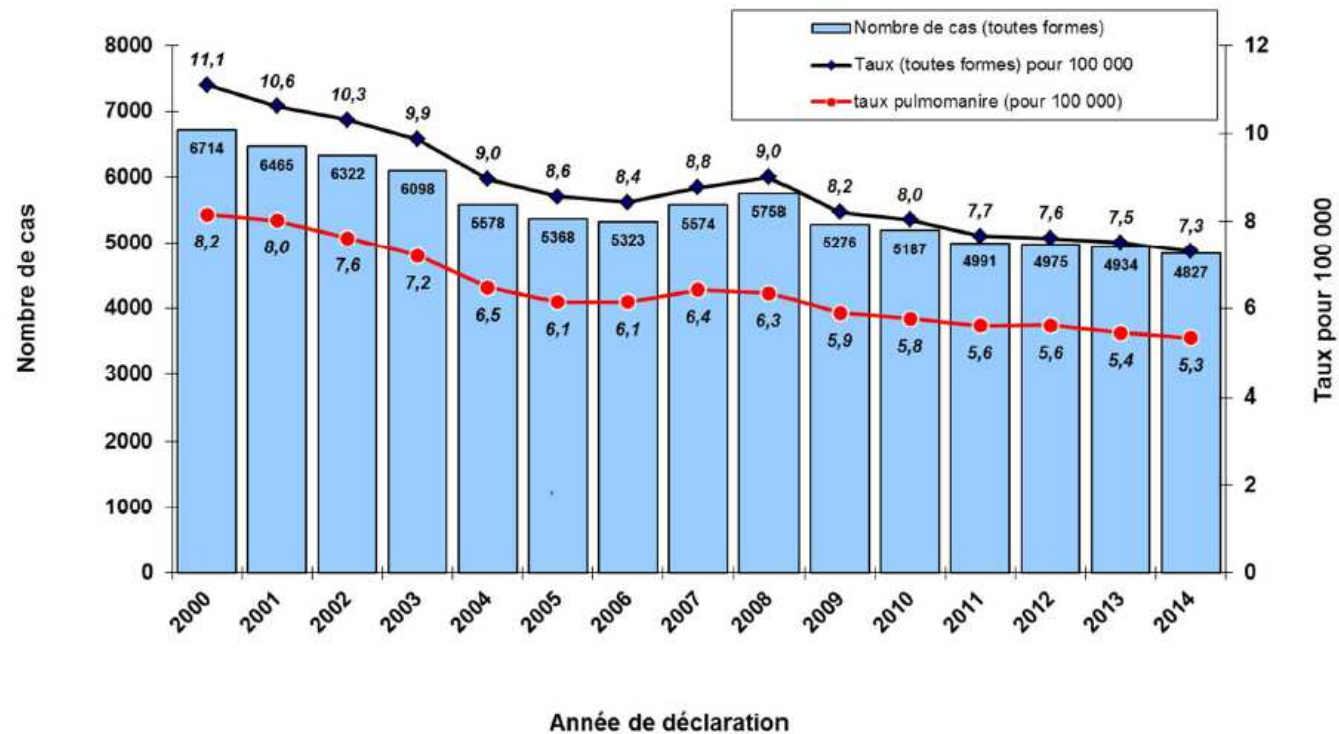
## La tuberculose, un problème de santé publique en France

- **Depuis 2009, plus de décès par TM que par l'infection à VIH<sup>(1)</sup>**
  
- **8 200 nouveaux cas de TM par semaine en Europe, 105 nouveaux cas en France (INVS)**

Sources:

1 – Base de données Inserm CépiDC. Les cas de tuberculose chez les HIV+ sont inclus dans les décès liés au HIV (Code CIM B20.0), et représentent de 1,4% (2005) à 2,4% (2010) des causes de décès

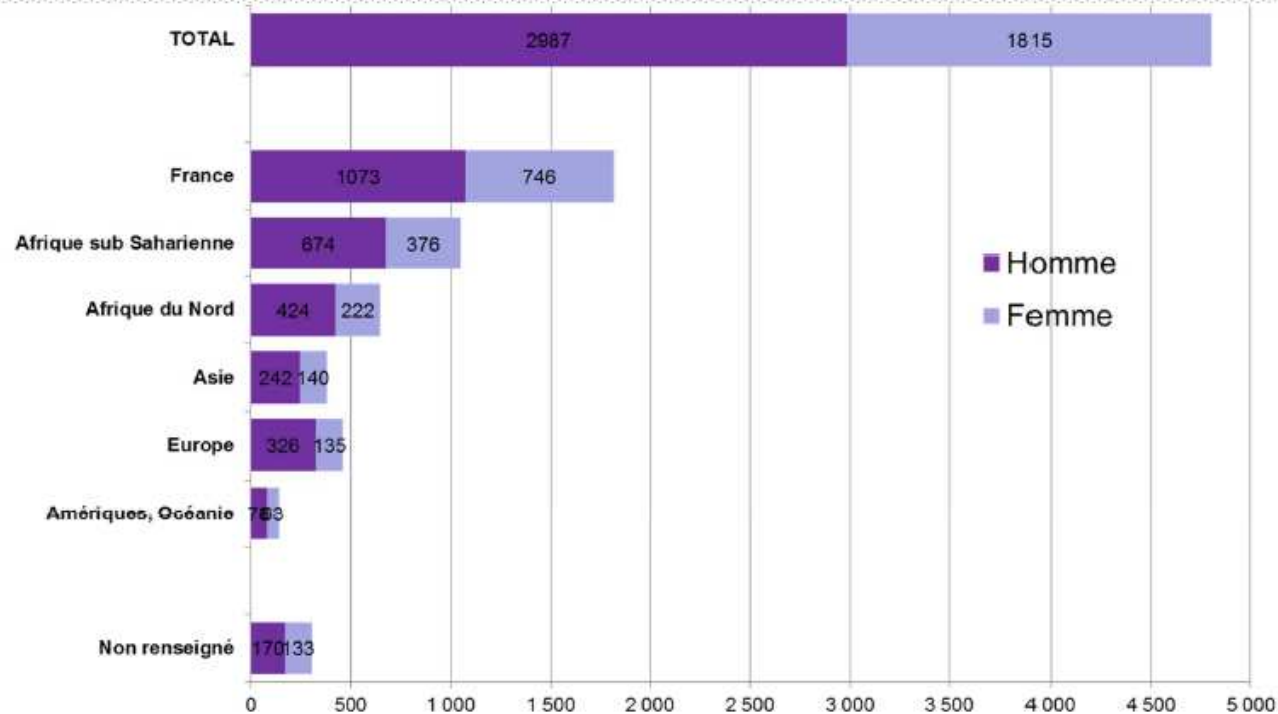
## Cas déclarés de tuberculose maladie (Nombre de cas et taux), France entière, 2000-2014



Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose, INSEE, Estimations localisées de population

# La majorité des malades sont nés en France

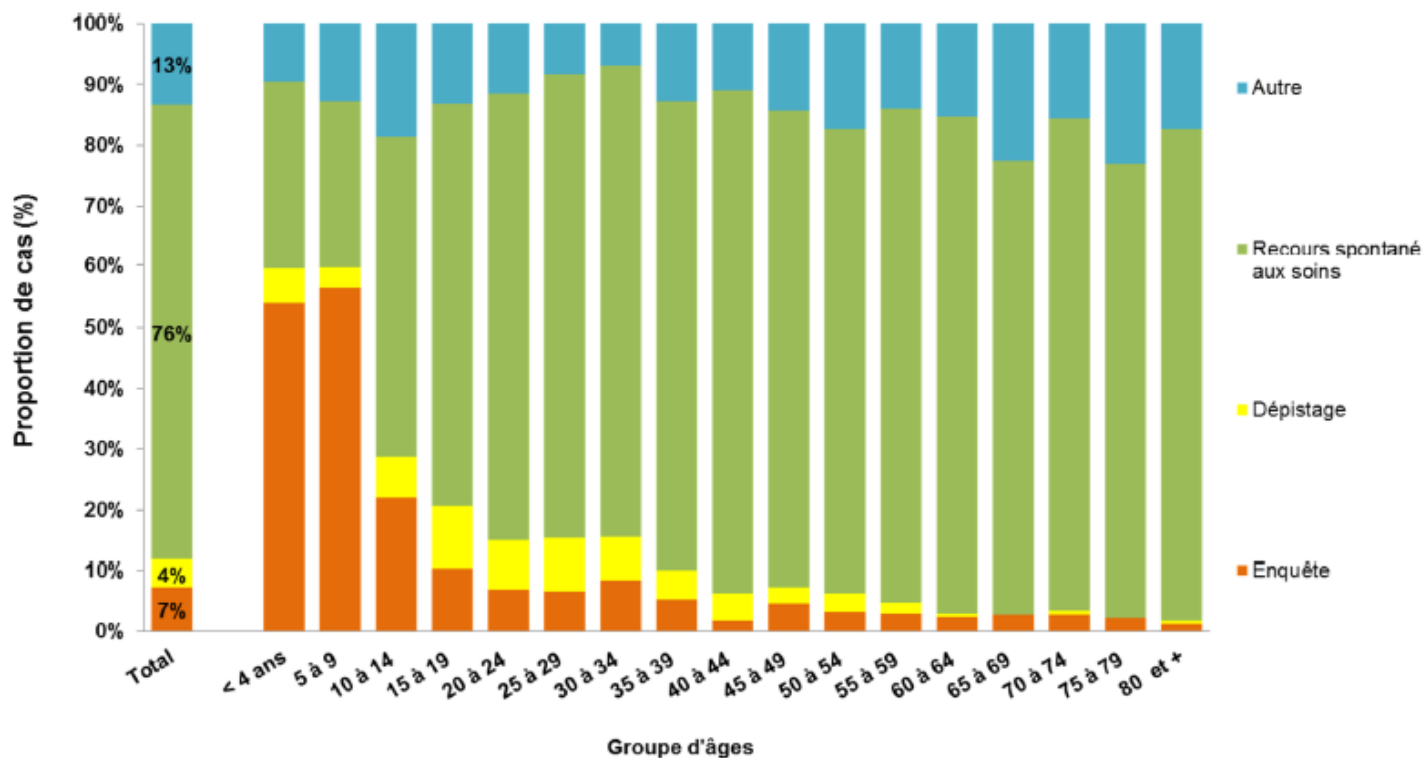
Nombre de cas de tuberculose maladie déclarés par région de naissance, France entière, 2014



\*comprend les pays d'Europe centrale et de l'Est

Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

## Contexte de diagnostic par groupe d'âges, cas de tuberculose maladie déclarés, France entière, 2014

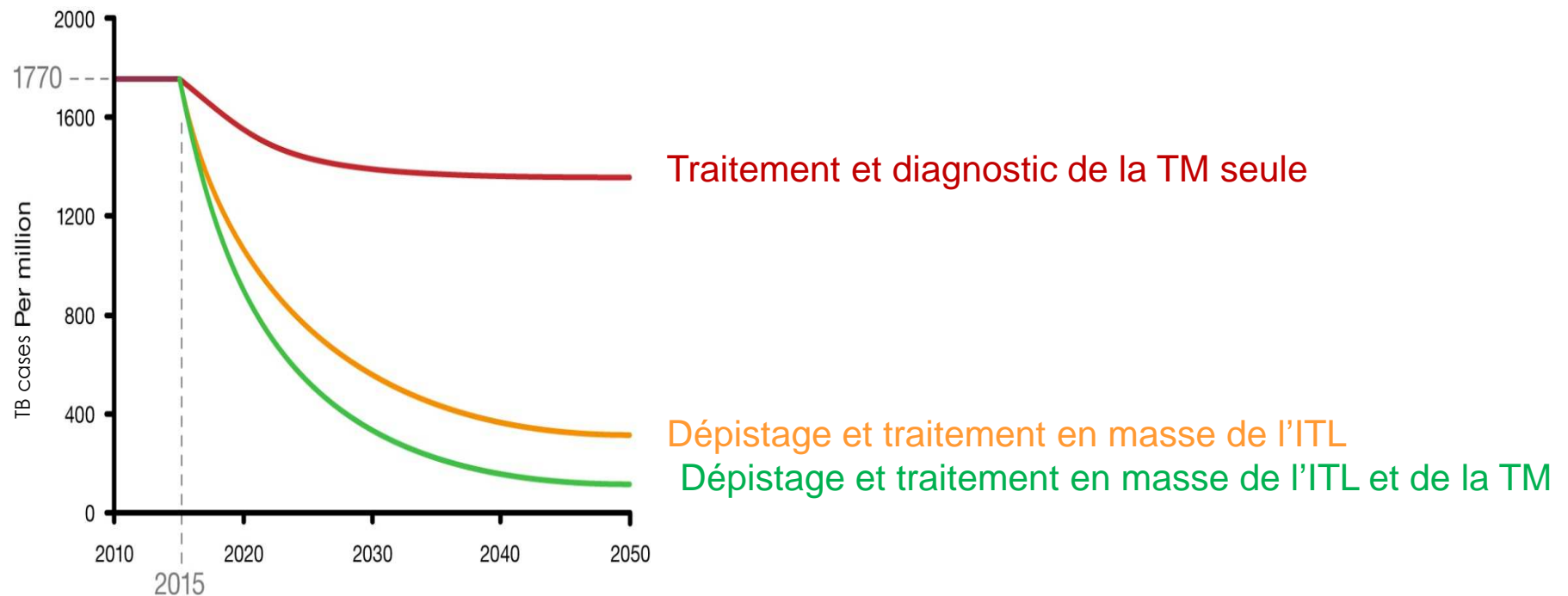


Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose.

# Pourquoi dépister l'ITL?

# Se limiter à la Tubercule Maladie (TM) est-il efficace?

- **But de l'OMS: éradiquer la TM en 2050**
- **Inatteignable si seuls les cas de TM sont pris en compte**



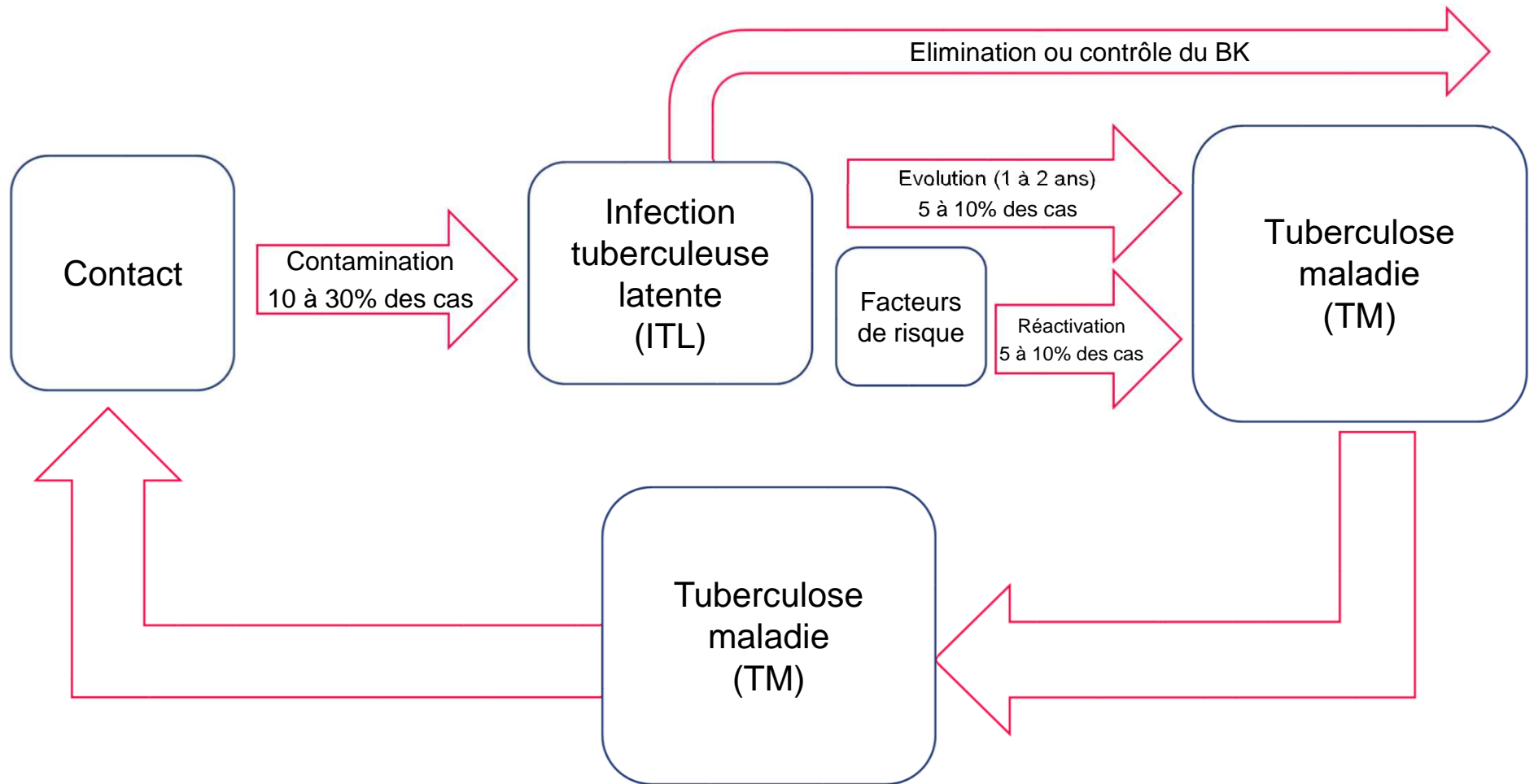
Adapté de: Abu-Raddad et al. Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics. PNAS. 2009; 106; 13980-5.





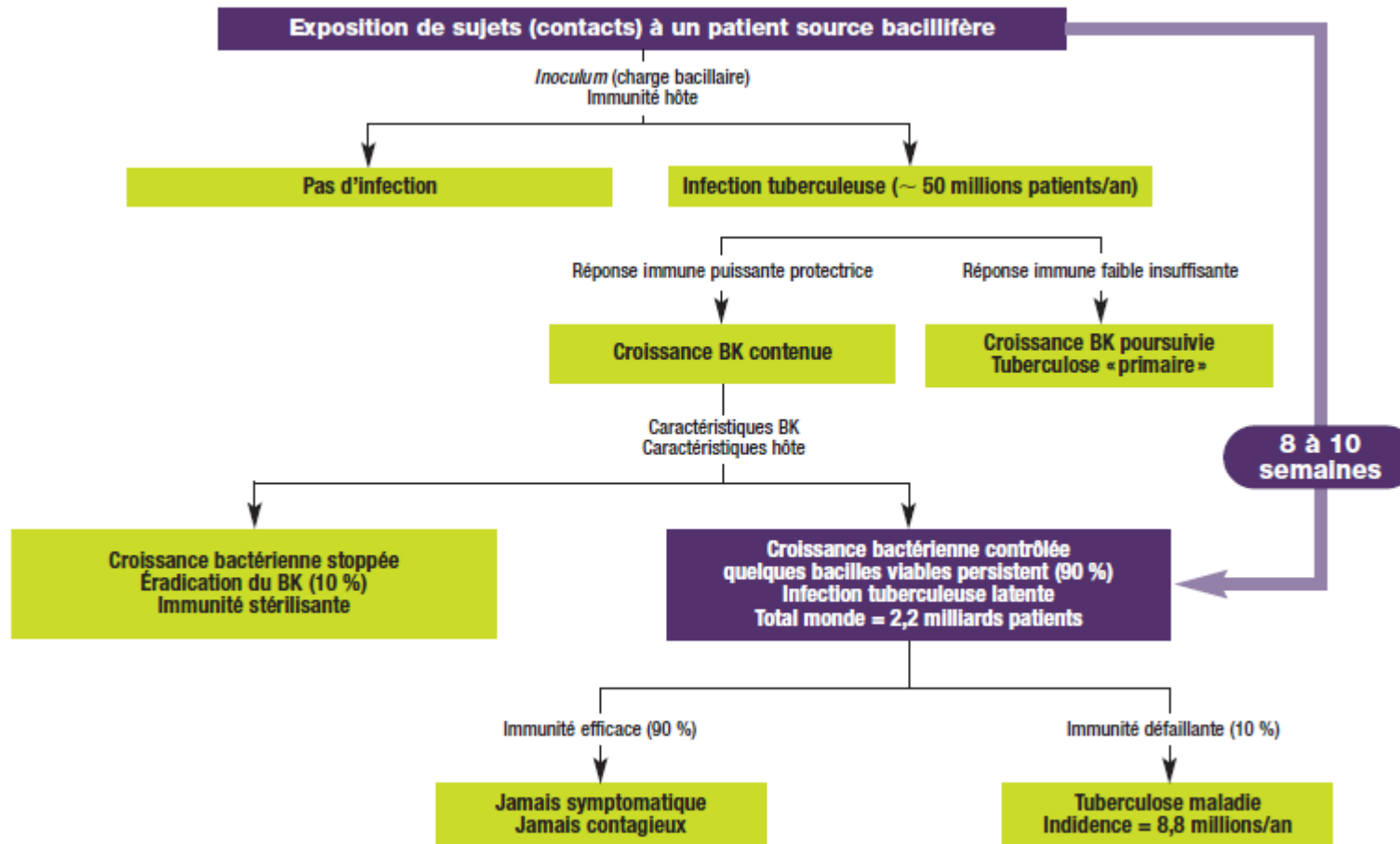
# Pourquoi dépister l'ITL?

L'infection tuberculeuse latente est le réservoir de tuberculose maladie



Sources:

*transmission nosocomiale de la Tuberculose, JNI 2007, E. Bouvet*



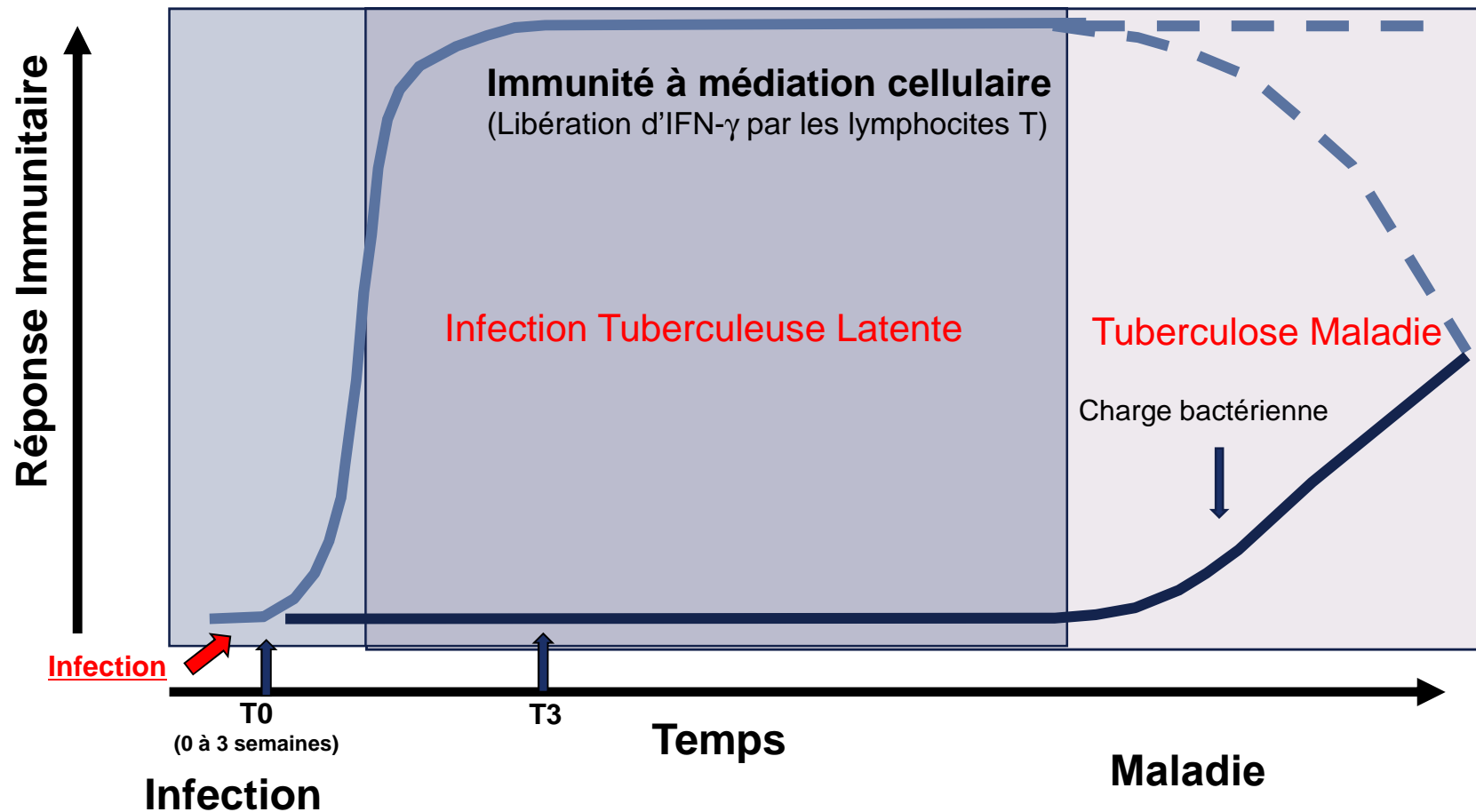
Source: H. Leroy, M. Revest, P. Tattevin in La revue du praticien vol. 62, avril 2012 p 480

FACTEURS DE RISQUE DE DÉVELOPPER UNE TUBERCULOSE MALADIE À PARTIR D'UNE INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE.	
Facteurs de risque	Risque relatif estimé *
Sida	110-170
Infection par le VIH bien contrôlée	50-110
Transplantation d'organe solide	20-74
Hémodialyse chronique	10-25
Cancer de la tête et du cou	16
Infection tuberculeuse récente (< 2 ans)	15
Corticothérapie systémique prolongée	4,9
Traitement par anti-TNF $\alpha$	1,5-4
Diabète	2-3,6
Dénutrition (indice masse corporelle < 20 kg/m <sup>2</sup> )	2-3
Tabagisme actif (> 1 paquet/jour)	2-3

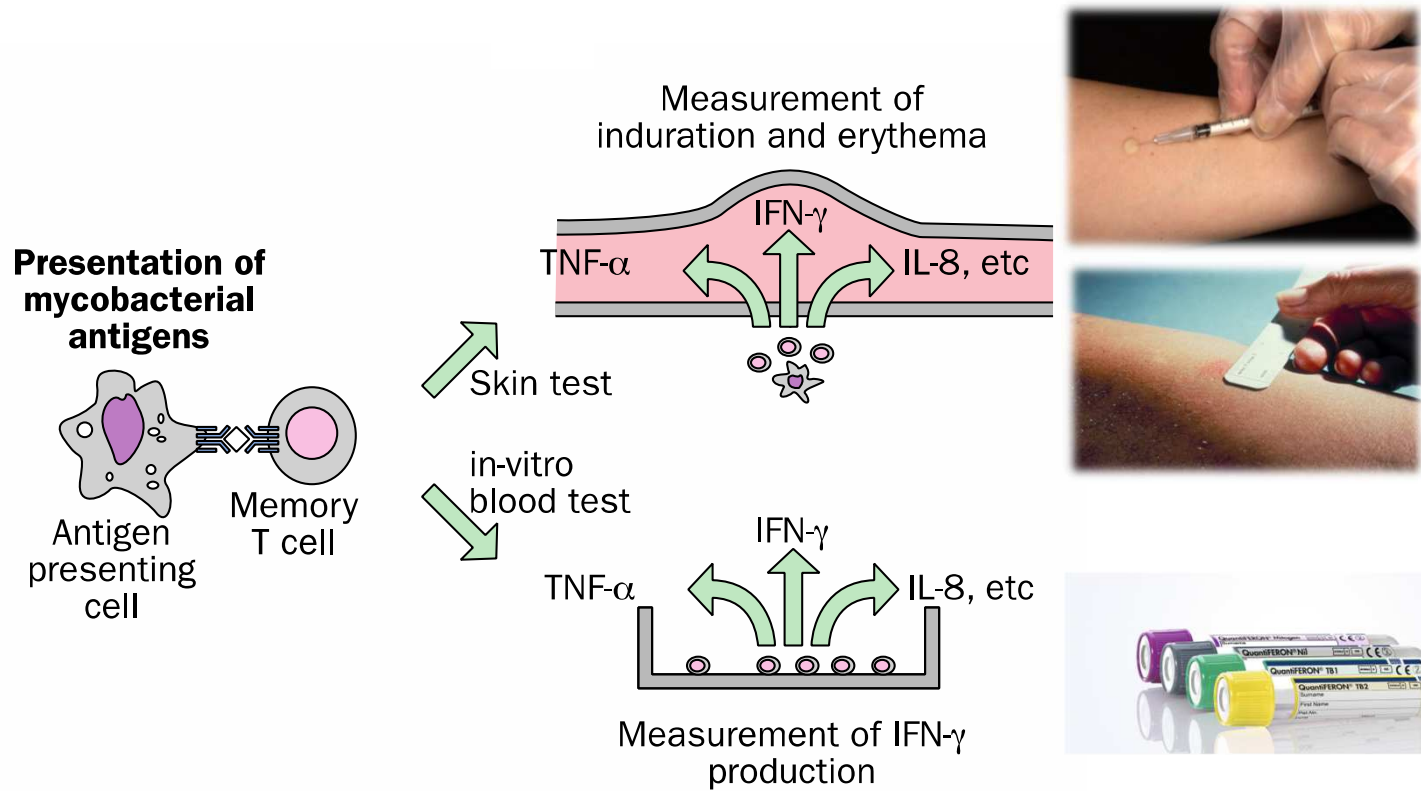
*D'après la réf. 6. \* Par rapport à une population sans aucun facteur de risque  
 TNF : tumor necrosis factor ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.*

# Comment dépister l'ITL?

## Réponse immunitaire: de l'infection latente à la maladie

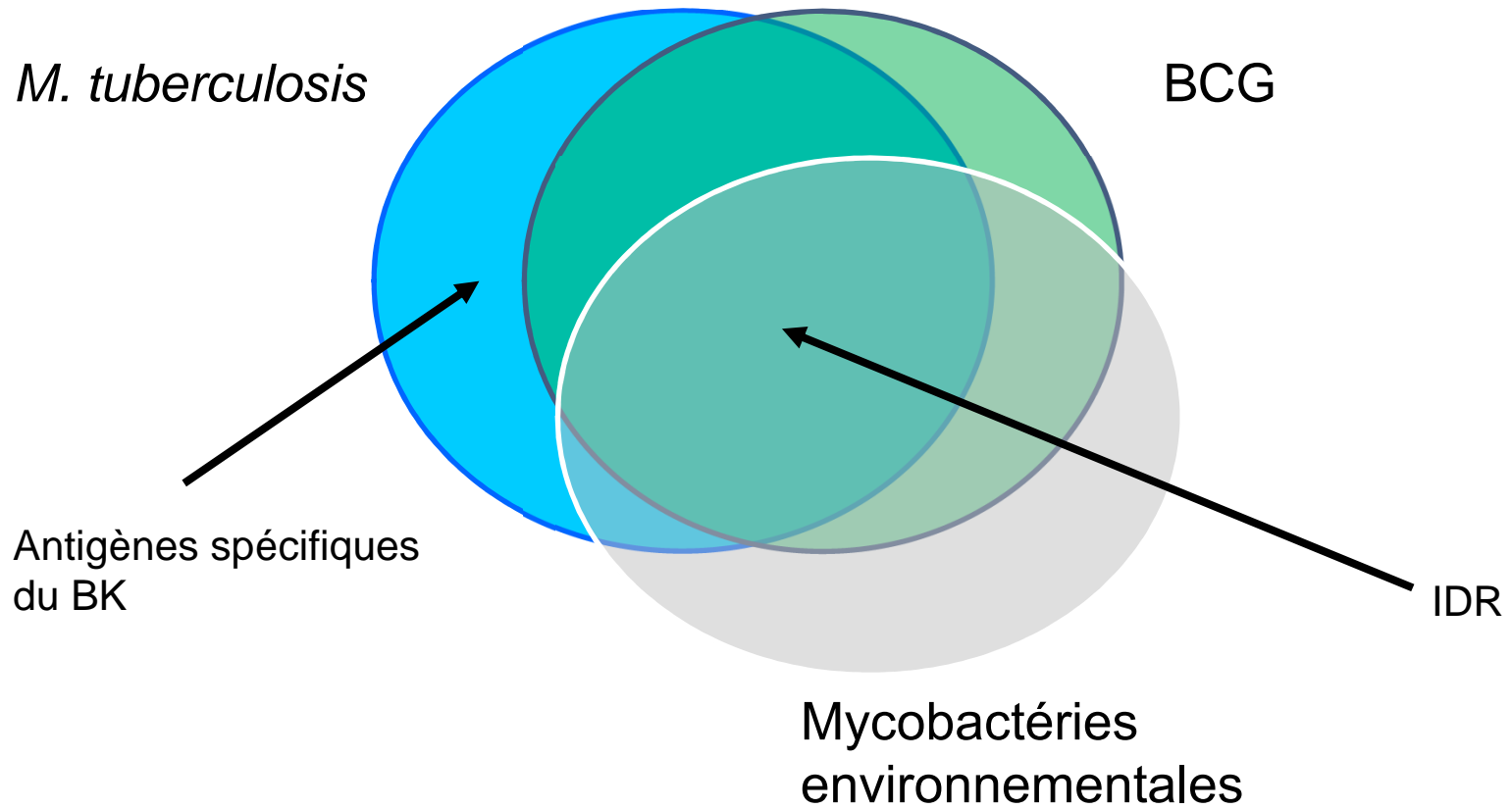


## Principe de la réaction immunitaire



Sources:

Andersen P et al, Lancet 2000





## Spécificité du QFT vs IDR

Complex Tuberculosis	ESAT-6	CFP-10	TB-7.7	IDR	Souches environnementales	ESAT-6	CFP-10	TB-7.7	IDR
<i>M. tuberculosis</i>	+	+	+	+	<i>M. abscessus</i>	-	-	-	+
<i>M. africanum</i>	+	+	+	+	<i>M. avium</i>	-	-	-	+
<i>M. bovis</i>	+	+	+	+	<i>M. branderi</i>	-	-	-	+
					<i>M. celatum</i>	-	-	-	+
BCG	ESAT-6	CFP-10	TB-7.7	IDR	<i>M. chelonae</i>	-	-	-	+
<i>Gothenberg</i>	-	-	-	+	<i>M. fortuitum</i>	-	-	-	+
<i>Moreau</i>	-	-	-	+	<i>M. goodii</i>	-	-	-	+
<i>Tice</i>	-	-	-	+	<i>M. intracellulare</i>	-	-	-	+
<i>Tokyo</i>	-	-	-	+	<b><i>M. kansasii</i></b>	+	+	-	+
<i>Danish</i>	-	-	-	+	<i>M. malmoense</i>	-	-	-	+
<i>Glaxo</i>	-	-	-	+	<b><i>M. marinum</i></b>	+	+	-	+
<i>Montréal</i>	-	-	-	+	<i>M. oenavense</i>	-	-	-	+
<i>Pasteur</i>	-	-	-	+	<i>M. scrofulaceum</i>	-	-	-	+
					<i>M. smegmatis</i>	-	-	-	+
					<b><i>M. szulgai</i></b>	+	+	-	+
					<i>M. terra</i>	-	-	-	+
					<i>M. vaccae</i>	-	-	-	+
					<i>M. xenopi</i>	-	-	-	+





## Les tubes de prélèvement QFT Plus

Tube Nul, contrôle négatif. Il permet d'éliminer le bruit de fond éventuel du prélèvement.

Tube Antigène TB1 : contient les antigènes spécifiques du BK ESAT-6 et CFP-10 avec des peptides CMH de classe II pour détecter la réponse des CD4.

Tube Antigène TB2 : contient les antigènes spécifiques du BK ESAT-6 et CFP-10 avec des peptides CMH de classe I et II pour détecter la réponse des CD4 et des CD8

Tube Mitogène, contrôle positif. Contient de la PHA et permet de s'assurer que le système immunitaire est fonctionnel. Intérêt:

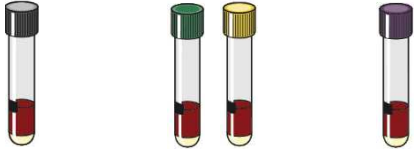
- Identifier les individus dont le système immunitaire est défaillant
- Valider les conditions de traitement des échantillons





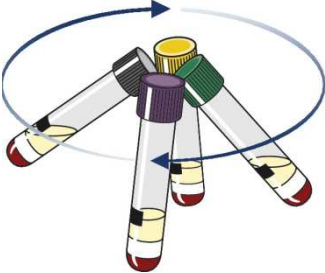
# Procédure QuantiFERON-TB Plus

## Etape 1: incubation sur sang total hépariné



**Contôle Nul**      **ESAT-6 CFP-10**      **Contôle Mitogène**

1. 1mL de sang (X4) et incubation à 37°C pdt 16-24 h.

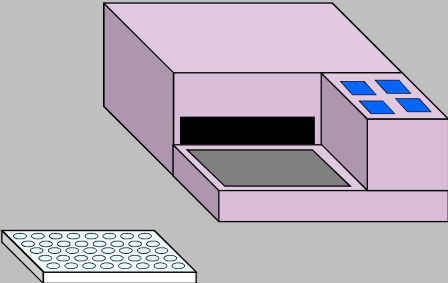
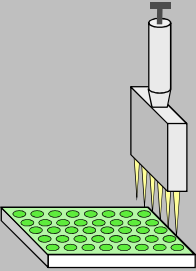


2. Centrifugation pendant 15 minutes.

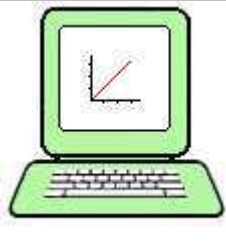
IFN- $\gamma$  stable entre 2 et 8° C pendant au moins 4 semaines.

## Etape 2: Dosage ELISA de l'IFN- $\gamma$

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



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



5. Calcul et impression des résultats



Résultats: Seuil de positivité fixé à 0.35UI/mL



Version 2.71

## Résultats QuantiFERON®-TB Gold Plus

Date: lundi 2 mai 2016  
Opérateur: d  
Numéro de test: d  
Numéro de lot: d

Test ELISA valide

Résultats (IU/mL)								
ID patient	Nul	TB1	TB2	Mitogène	TB1- Nil	TB2- Nil	Mitogène- Nul	Résultat
ID 1	0,26	0,06	0,09	9,54	-0,20	-0,17	9,28	NÉGATIF
ID 2	0,02	0,04	0,06	0,02	0,02	0,04	0,00	INDÉTERMINÉ
ID 3	0,02	0,97	1,37	9,54	0,95	1,35	9,52	POSITIF

### QFT prescrit en dépistage d'ITL

- **QFT négatif :**

- Exploration de l'ITL: infection latente très peu probable
- Permet d'éliminer une ITL avec une probabilité proche de 100%. (VPN de 99,7%\*)

- **QFT positif :**

- Exploration de l'ITL: infection très probable
- En complément de l'examen clinique et de l'interrogatoire, permet d'orienter vers une infection latente récente ou ancienne (Spécificité de 99,2%\*)

- ❑ *Un QFT « indéterminé » signifie que le système immunitaire du patient est défaillant (immunodéprimé). Ce type de résultat est riche d'enseignement et doit orienter vers une prise en charge spécifique . Un résultat indéterminé peut être la conséquence d'un mauvais traitement de l'échantillon et ce point doit être vérifié avant interprétation du résultat.*



### **QFT prescrit devant une suspicion de TM, chez l'enfant de moins de 5 ans ou chez l'adulte en cas de suspicion de TM extrapulmonaire**

- **QFT négatif :**

- Sensibilité de 84,5%\* au seuil de 0,35UI/ml. Un test négatif ne permet pas d'exclure une TM.

- **QFT positif :**

- Un test positif doit être interprété en complément d'autres arguments (radio, clinique, contexte...). A lui seul, il ne peut permettre de poser un diagnostic de TM.

- ❑ *Un QFT « indéterminé » signifie que le système immunitaire du patient est défaillant (immunodéprimé). Ce type de résultat est riche d'enseignement et doit orienter vers une prise en charge spécifique . Un résultat indéterminé peut être la conséquence d'un mauvais traitement de l'échantillon et ce point doit être vérifié avant interprétation du résultat.*



## Bénéfices du QuantiFERON vs IDR

	IDR	QuantiFERON	Avantages du QuantiFERON
Antigènes utilisés	<i>Tuberculine: plus de 200 antigènes</i>	<i>ESAT6, CFP10</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Spécifique du BK</b></li> <li>• <b>Pas d'interférence avec le BCG.</b></li> </ul>
Mobilisation du patient	<i>Injection J1, lecture J3</i>	<i>Un seul prélèvement sanguin, une seule visite</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pas de perdus de vue</b></li> </ul>
Type de test	<i>In vivo, opérateur dépendant</i>	<i>In vitro, simple prise de sang, lecture standardisée avec contrôles de qualité</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pas d'effet booster</b></li> <li>• <b>Résultats reproductibles, précis et automatisables</b></li> </ul>
Contrôles / témoins	<i>Non</i>	<i>Contrôle mitogène Contrôles qualité</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evite les faux négatifs</b></li> <li>• <b>Certifie la qualité des résultats</b></li> </ul>
Seuils de positivité	<i>Multiples</i>	<i>Unique: 0,35 UI/ml</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Meilleure précision</b></li> <li>• <b>Spécificité 99,2%</b></li> </ul>

Sources

1 – Diel et al, Performance of IGRAs and the TST: A new and up-to-date Meta-Analysis, Chest 2009

3 – Hsia 2012

2 – Cheallaigh 2013

4 – Avis de la HAS

# Recommandations Françaises



## Avis du HCSP (juillet 2011)

Pour le diagnostic de l'ITL, le HCSP recommande l'utilisation des tests IGRA dans les indications suivantes:

### Enquêtes autour d'un cas (patients à partir de 5 ans)

*« L'un ou l'autre des tests IDR ou IGRA peut être utilisé.*

*Les performances des tests IGRA sont intéressantes surtout en population vaccinée par le BCG.*

*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. »*

Incidence estimée de la TM	Population générale (2008)	Entourage familial
	9 / 10 <sup>5</sup>	>1 000 / 10 <sup>5</sup>

Sources

Haut Conseil de la Santé Publique. Tuberculose et tests de détection de l'interferon gamma, rapport du groupe de travail, juillet 2011. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701_interferongamma.pdf)  
Haut Conseil de la santé publique, Avis relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma, 1<sup>er</sup> juillet 2011. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110701_interferongamma.pdf)





## Avis du HCSP (juillet 2011)

Pour le diagnostic de l'ITL, le HCSP recommande l'utilisation des tests IGRA dans les indications suivantes:

### 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 celles de l'IDR. »*

Incidence estimée de la TM	Population générale (2008)	VIH
	9 / 10 <sup>5</sup>	De >400 / 10 <sup>5</sup> à 810 / 10 <sup>5</sup>

**Sources**

Haut Conseil de la Santé Publique. Tuberculose et tests de détection de l'interferon gamma, rapport du groupe de travail, juillet 2011. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701_interferongamma.pdf)

Haut Conseil de la santé publique, Avis relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma, 1<sup>er</sup> juillet 2011. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110701_interferongamma.pdf)



## Avis du HCSP (juillet 2011)

Pour le diagnostic de l'ITL, le HCSP recommande l'utilisation des tests IGRA dans les indications suivantes:

### 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. »*

Incidence estimée de la TM	Population générale (2008)	Patients sous anti-TNF alpha
	9 / 10 <sup>5</sup>	116,7/ 10 <sup>5</sup>

Sources

Haut Conseil de la Santé Publique. Tuberculose et tests de détection de l'interferon gamma, rapport du groupe de travail, juillet 2011. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701_interferongamma.pdf)  
Haut Conseil de la santé publique, Avis relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma, 1<sup>er</sup> juillet 2011. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110701_interferongamma.pdf)



## Avis du HCSP (juillet 2011)

Pour le diagnostic de l'ITL, le HCSP recommande l'utilisation des tests IGRA dans les indications suivantes:

### 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. »

Incidence estimée de la TM	Population générale (2008)	Personnels de santé
	9 / 10 <sup>5</sup>	De 15 / 10 <sup>5</sup> à 17,3 / 10 <sup>5</sup>

Sources

Haut Conseil de la Santé Publique. Tuberculose et tests de détection de l'interferon gamma, rapport du groupe de travail, juillet 2011. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701_interferongamma.pdf)

Haut Conseil de la santé publique, Avis relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma, 1<sup>er</sup> juillet 2011. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110701_interferongamma.pdf)



## Avis du HCSP (juillet 2011)

Pour le diagnostic de l'ITL, le HCSP recommande l'utilisation des tests IGRA dans les indications suivantes:

### Personnels de santé (y compris stagiaires et étudiants) - suite

Surveillance des personnels, en dehors de tout cas d'exposition documenté:

- IDR, si >15mm réaliser alors un test IGRA

Lors de l'exposition à un cas contagieux:

- T0: IGRA, celui de l'embauche ou maximum 3 semaines après le début du contact
- T3: IGRA

Incidence estimée de la TM	Population générale (2008)	Personnels de santé
	9 / 10 <sup>5</sup>	De 12 / 10 <sup>5</sup> à 17,3 / 10 <sup>5</sup>

Sources

Haut Conseil de la Santé Publique. Tuberculose et tests de détection de l'interferon gamma, rapport du groupe de travail, juillet 2011. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701_interferongamma.pdf)

Haut Conseil de la santé publique, Avis relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma, 1<sup>er</sup> juillet 2011. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110701_interferongamma.pdf)



## Avis du HCSP (juillet 2011)

Pour le diagnostic de l'ITL, le HCSP recommande l'utilisation des tests IGRA dans les indications suivantes:

### Migrants

*« Pour les patients âgés de 5 à 15 ans, le dépistage de l'ITL pourrait être pratiqué avec un test IGRA, ce qui limiterait les perdus de vue à la lecture. »*

Incidence estimée de la TM	Population générale (2008)	Migrants (2008)
	9 / 10 <sup>5</sup>	43,2 / 10 <sup>5</sup>

Sources

Haut Conseil de la Santé Publique. Tuberculose et tests de détection de l'interferon gamma, rapport du groupe de travail, juillet 2011. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701_interferongamma.pdf)  
Haut Conseil de la santé publique, Avis relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma, 1<sup>er</sup> juillet 2011. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110701_interferongamma.pdf)

### **HAS 2006:**

« Pour aider au diagnostic des formes extrapulmonaires de la tuberculose maladie souvent difficiles à étiqueter »

### **HCSP 2011:**

« La tuberculose chez l'enfant notamment avant l'âge de 5 ans, peut être difficile à diagnostiquer car il s'agit souvent de formes pauci bacillaires. Les tests IGRA peuvent alors être utilisés comme aide au diagnostic en complément des autres investigations. »

Sources

Haut Conseil de la Santé Publique. Tuberculose et tests de détection de l'interferon gamma, rapport du groupe de travail, juillet 2011. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701\\_interferongamma.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110701_interferongamma.pdf)  
Haute Autorité de santé – Test de détection de la production d'Interferon γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses – Service évaluation des actes professionnels - Décembre 2006. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## Conclusions

Constatant qu'il y a **cohérence** entre les conclusions de l'analyse critique des recommandations et le contenu de la demande d'inscription des tests concernés par la CNAMTS, la HAS considère que **les tests IGRA constituent une modalité diagnostique dans les indications suivantes proposées par la CNAMTS** :

- **chez les « enfants migrants de moins de 15 ans »**, sous réserve de l'ajout des deux mentions suivantes :
  - ajouter que les enfants migrants de moins de 15 ans concernés sont ceux provenant de zone de forte endémie tuberculeuse,
  - indiquer que cette utilisation doit faire l'objet d'une discussion clinico-biologique préalable chez les enfants de moins de cinq ans, compte tenu des données limitées à ce jour disponibles chez ces enfants concernant l'utilisation des tests IGRA ;
- **chez les patients infectés par le VIH** pour le dépistage de l'ITL inclus dans le bilan initial de leur infection, le niveau d'immunodépression devant être connu pour interpréter le test ;
- **pour l'aide au diagnostic** de tuberculose maladie en cas de **forme extra-pulmonaire** de tuberculose et de **diagnostic difficile chez l'enfant**.

La HAS est également en accord avec les éléments complémentaires suivants :

- possibilité de **renouveler un test IGRA** afin de contrôler un résultat indéterminé ou négatif obtenu par un premier test IGRA ;
- nécessité de **présenter conjointement les résultats quantitatifs et l'interprétation** des tests IGRA dans les comptes-rendus.

Par ailleurs, conformément à la feuille de route de mars 2015 (4), la HAS renouvelle sans nouvelle évaluation son avis favorable (1) concernant l'indication d'utilisation des tests IGRA **avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF alpha**.



### Décision du 24 mai 2017 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie

Tests immunologiques de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par quantification de la production d'interféron gamma

4103	Test de détection de la production d'interféron gamma (IGRA)	B 150
4104	IGRA : supplément en cas d'isolement préalable de cellules mononuclées circulantes	B 75

La prise en charge de ces tests est limitée aux situations suivantes :

- 1 Enfants migrants de moins de 15 ans provenant d'une zone de forte endémie tuberculeuse ;
- 2 Patients infectés par le VIH (dépistage systématique inclus dans le bilan initial d'un patient VIH) ;
- 3 Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF ;
- 4 Dans un contexte de prise en charge pluridisciplinaire, aide au diagnostic de tuberculose paucibacillaire en cas de diagnostic difficile chez l'enfant ou de tuberculose extrapulmonaire.

La discussion clinicobiologique est indispensable chez les enfants de moins de 5 ans.

D'autres indications sont médicalement justifiées, mais ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie :

1. Personnel professionnellement exposé :
  - à l'embauche.
2. Si exposition documentée à un cas index :
  - enquête autour d'un cas index.

Chez les patients immunodéprimés (patients VIH, traitement anti-TNF), un résultat négatif ou indéterminé d'un test IGRA peut justifier un contrôle par un test IGRA.

Les comptes rendus doivent comporter les résultats quantitatifs de ces tests IGRA et leur interprétation.