

Intérêt du QuantiFERON® en Rhumatologie

Dr F. SADOUKI. CHU DOUERA
19ème Congrès de l'Association des Rhumatologues
Algériens Privés. A.R.A.P. 05-06 Novembre 2021.

Introduction :

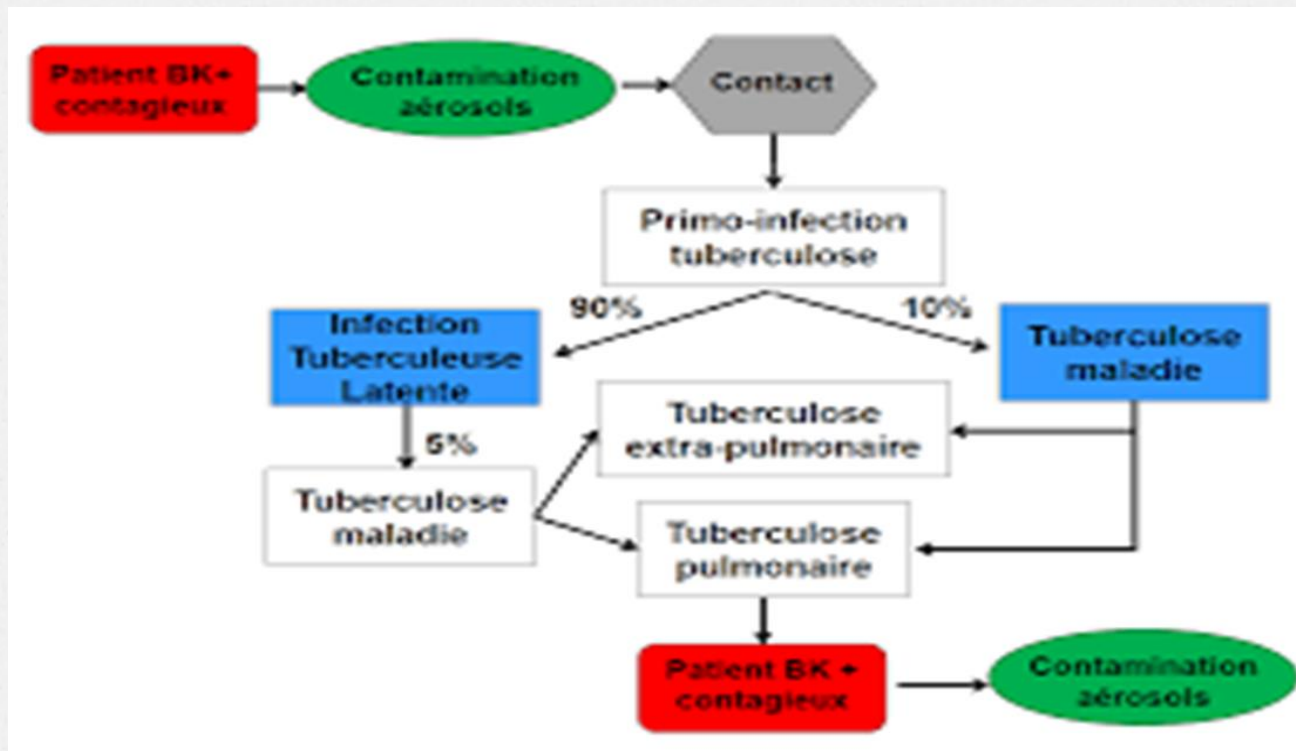
Le Quantiféron ?

Quelle utilisation en Rhumatologie?

- o Le « Quantiféron » (QFT) est un test sérologique immunologique pour détecter une infection tuberculeuse latente (LTBI ou ITL)
- o Le QFT est un test IGRA : Interferon **G**amma **R**elease **A**ssay
- o Les tests IGRAs ont été développés depuis une vingtaine d'années, il existe
 - 2 tests IGRAs : le QFT-TB et le T-Spot-TB

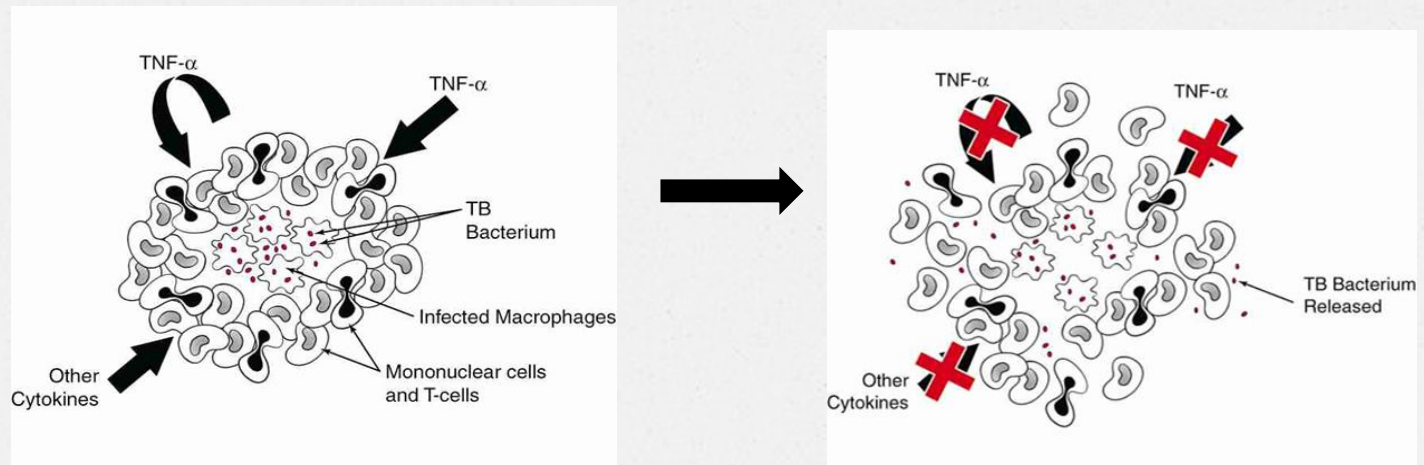
- o Le diagnostic de la LTBI s'est imposé en Rhumatologie depuis l'utilisation des biothérapies (les anti-TNF)
- o Biothérapies : avancée thérapeutique dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires
- o Risque infectieux : 1^{ère} alerte en 2001
70 tuberculoses / 149.000 patients traités par Infliximab
- o Réactivation d'une infection tuberculeuse latente
- o *En Fév. 2003 : 350 cas de TB active confirmée sur une estimation de 430,000 patients traités dans le monde.*

Histoire de la tuberculose



Tuberculose : rôle du TNF

TNF membranaire des lymphocytes et des macrophages pour la *formation, l'organisation et le maintien du granulome*



Rôle du TNF mb suffisant pour *contrôler* (en l'absence de TNF soluble) *une infection aiguë à Mycobacterium tuberculosis*

o Incidence estimée de la TB

- pour les PR aux US => 6.2 / 100.000
 - pour les PR sous anti-TNF => 24.4 / 100.000
- } RR 4

o Fréquence des formes **extra-pulmonaires** +++

o **Gravité** +++ : au moins 4/70 décès dus à la tuberculose

o **Réactivation de lésions pré existantes** +++
(délai survenue 12 semaines)

RATIO : Research Axed on Tolerance of bIOtherapies

Sur 67 cas : tuberculose et IDR à la tuberculine

< 5mm : 30

5-10 mm : 11

10 mm : 4

Non faite ou inconnu : 22

⇒ ***IDR à la tuberculine seule
a été insuffisante pour la détection d'une
infection tuberculeuse latente.***

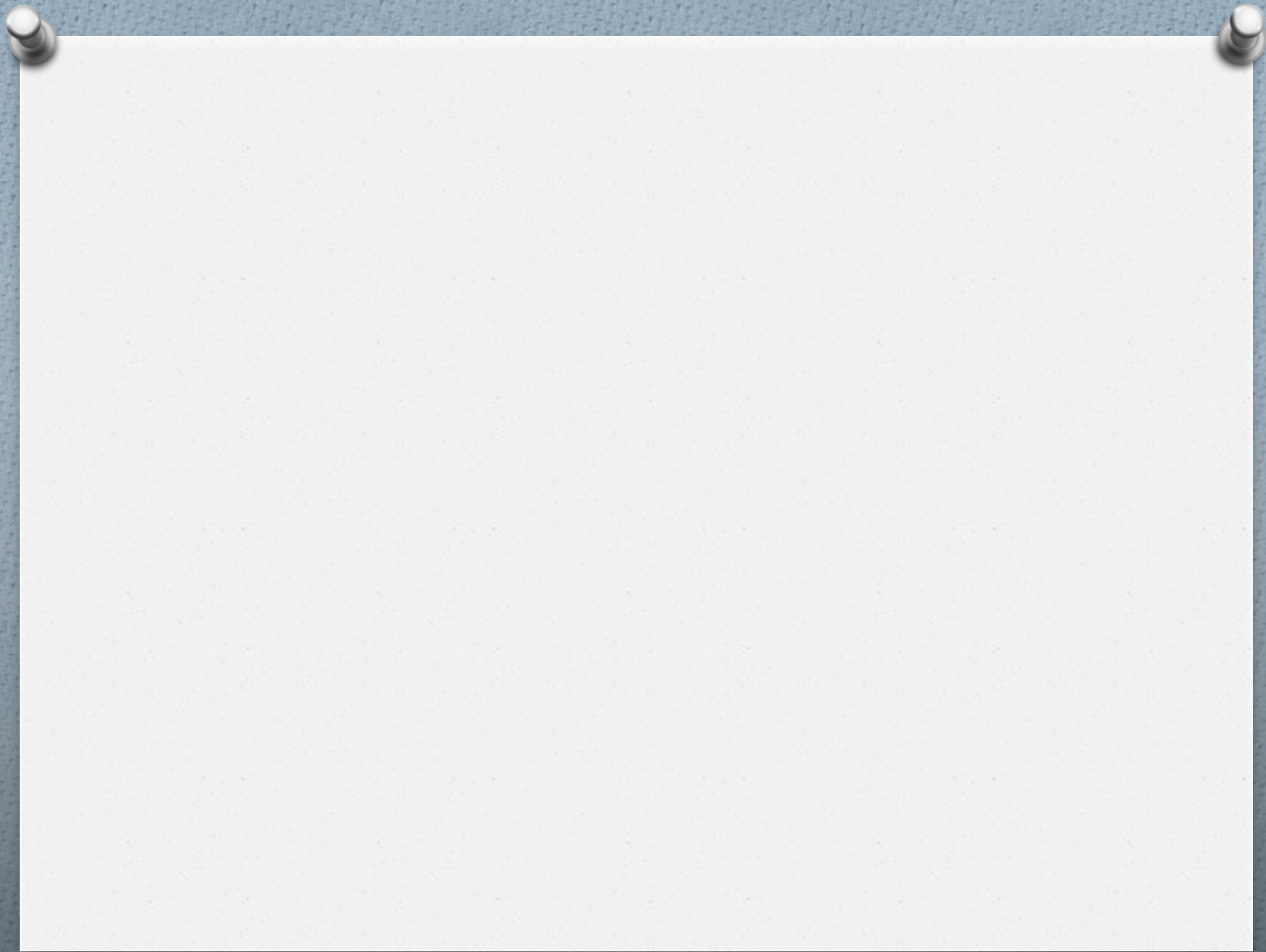
- o L'IDR à la tuberculine date de plus d'un siècle , elle reste un test bien connu utilisée pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse.
- o Autres avantages :
 - elle ne nécessite pas d'installation particulière
 - et son coût est faible
- o La tuberculine est composée d'un mélange de plus de 200 Ag PPD (polypeptides derivated) d'où son manque de spécificité.

Limites de l'IDR à la tuberculine

- o Manque de spécificité (faux positifs: BCG, mycobactéries)
- o Manque de sensibilité
- o Mauvaise reproductibilité
- o Nécessité d'un personnel entraîné : pour l'administration et la lecture (variabilité d'interprétation +++)

- o Seuil de positivité : 5, 10 ou 15mm
- o 2 visites nécessaires
- o Effet booster





o Recommandations et directives avant le début d'un traitement biologique : OMS, différents pays

→ dépister une infection tuberculeuse latente

o Plusieurs pays ont adopté des recommandations incluant les IGRAs.

o Trois approches diagnostiques se distinguent selon les pays :

- L' IDR à la tuberculine est remplacée par les IGRAs

- L' IDR à la tuberculine et les IGRAs sont indifféremment utilisés

- Approche diagnostique en 2 étapes :

IDR à la tuberculine d'abord puis IGRAs.

- o En Algérie : 1^{ères} recommandations en 2009
- o Le dépistage de l'infection tuberculeuse latente était basé
 - sur l'IDR à la tuberculine
 - et le statut vaccinal au BCG.
- o Les IGRAs non encore disponibles

Impact des recommandations

Incidence /100 000 et RR de tuberculose	USA Wolfe 2004	Espagne Gomez-Reino 2003 Carmona 2005	Allemagne Perez 2004	Suède Askling 2005	Corée Séong 2007
Dans la population générale	6,2	25	17,5	4-14	67
RR	1	1	1		1
Dans la PR	6,2	110	?		257
RR		4-7	?	2	4
Dans la PR sous anti- TNF	24,5	522	130	118	2300
RR cumulé	4	20 (4,7x5)	9	8 (2x4)	36 (4x9)
Dans la PR sous anti- TNF avec recommandations	6,2	117	15		
RR	1	4,7	1		
Efficacité	prouvée	prouvée		prouvée	

Autres tests :

- o Nouveaux tests ex-vivo ont été développés ces dernières années : **IGRA** : Interferon **G**amma **R**elease **A**ssay
tests de libération d'interféron Gamma
- o Tests de production d'interféron γ par des lymphocytes stimulés par des antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10)

(Ag absents de toutes les autres mycobactéries sauf de *mycobacterium marinum* , *szulgaï* et *kansai*).

ESAT-6 : early secreted antigenic target 6

CFP-10 : culture filtrate protein 10

o IGRAs : 2 types de techniques

- test sur sang total : QuantiFERON®-TB
- test sur cellules du sang (lymphocytes) : T-Spot-TB

o Résultats :

positif , négatif ou indéterminé (pour le QFT)

Diagnostic :

infection tuberculeuse latente/ tuberculose maladie

o Tuberculose latente :

- Tests IGRA : Quantiferon-TB

Elispot-TB : Enzyme Linked Immuno Spot

- IDR à la tuberculine : seuil de positivité ?

o Tuberculose maladie :

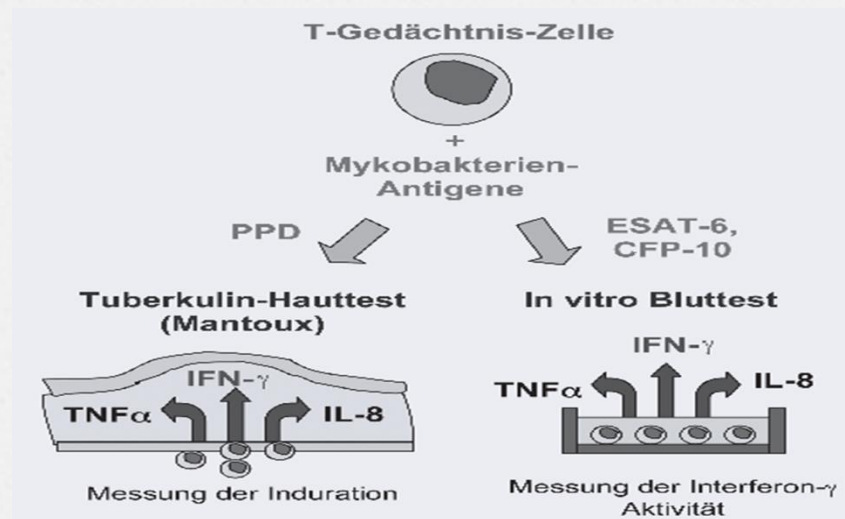
clinique ...

recherche de BK (bacilloscopies , autres ...)

histologie (biopsie, ...)

Bases immunologiques du test :

- Les bases sont les mêmes que pour l'IDR



Réaction immunitaire =

IDR: induration

Sécrétion d'interféron Y

Test Quantiferon : évolution

- o *1^{ère} génération* : QuantiFERON -TB, 2001 , FDA
même dérivé protéique que la tuberculine (PPD)
- o *2^{ème} génération* : QuantiFERON-TB Gold, 2004 , FDA
version « antigène liquide » Ag spécifiques
- o *3^{ème} génération* QuantiFERON-TB Gold, 2007 , FDA
version « antigène en tube »
- o *4^{ème} génération* QuantiFERON -TB Gold Plus, 2015, CE
version « antigène en tube » , améliorée

QuantiFERON-TB Gold Plus

o 4 tubes :

- *tube vert TB1* : contient les Ag ESAT6 et CFP10 stimule les lymphocytes T CD4+

- *tube jaune TB2* contient les Ag ESAT6 CFP10 plus autre Ag pour stimuler les lymphocytes T CD8+ , en plus des CD4+

- *tube violet Mitogen* : contrôle positif, lymphocytes bien stimulables

- *tube gris Nil* : contrôle négatif , aucun Ag, pas d'interférence.

Le test QuantiFERON TB Gold Plus

Bénéfices attendus :

- o Amélioration de la sensibilité chez population à faible compte lymphocytaire CD4 (co-infection VIH, les jeunes enfants)

- o Contribution de la différence entre CD4+ et CD8+ :
 - association potentielle avec une infection TB récente
 - rôle prédictif de progression vers une TB maladie

Démarche diagnostic en Algérie

- o Étude de stratégie diagnostique de la tuberculose latente
 - validité de l'IDR / test sérologique
 - déterminer un seuil optimal de diagnostic

- o Etude chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde ou une spondyloarthrite candidats à un traitement par anti - TNF alpha

- o Etude multicentrique ...

Déroulement pratique

- o Fiche technique
- o Prélèvement pour le test QFT-TB Gold IT



- o Puis IDR à la tuberculine :
TUBERCULIN PPD RT 23 SSI, 2 UI / 0,1ml
(Statens Serum Institut, Danemark)



Principaux résultats

- o n : 509 patients
- o Sexe : 240 hommes 269 femmes sexe ratio = 0,98)
- o Age : 18 à 77 ans , âge moyen $41,8 \pm 13,3$ ans.

- o Diagnostic : 279 SA (202H/ 77F)
230 PR (38H/ 192F)

- o IDR à la tuberculine :
 - varie de 0 mm à 32 mm (IDR moy. : $3,71 \text{ mm} \pm 6,92$)
 - IDR = 0 mm : 360 patients (73,6 %)
 - IDR > 5mm : 149 patients (26,27%)

- o BCG : cicatrice est reportée chez 497 patients
 - présente : 378 cas (76,1%); - absente : 119 cas 23,9%
- o Il n'y a pas de lien significatif entre : $p = 0,297$
 - la valeur de l' IDR à la tuberculine
 - et la présence ou non de cicatrice de BCG
- o Antécédents de tuberculose 61 patients 12,2%
IDR (+) élevée en cas d'antécédent de tuberculose $p=0,016$
 - 6,1mm \pm 9,1 présence d'antécédents de tuberculose
 - 3,3mm \pm 6,4 l'absence d'antécédent

o Test sérologique : Quantiferon QFT- TB Gold IT

Résultats :

Positif : 111 cas 21,80%

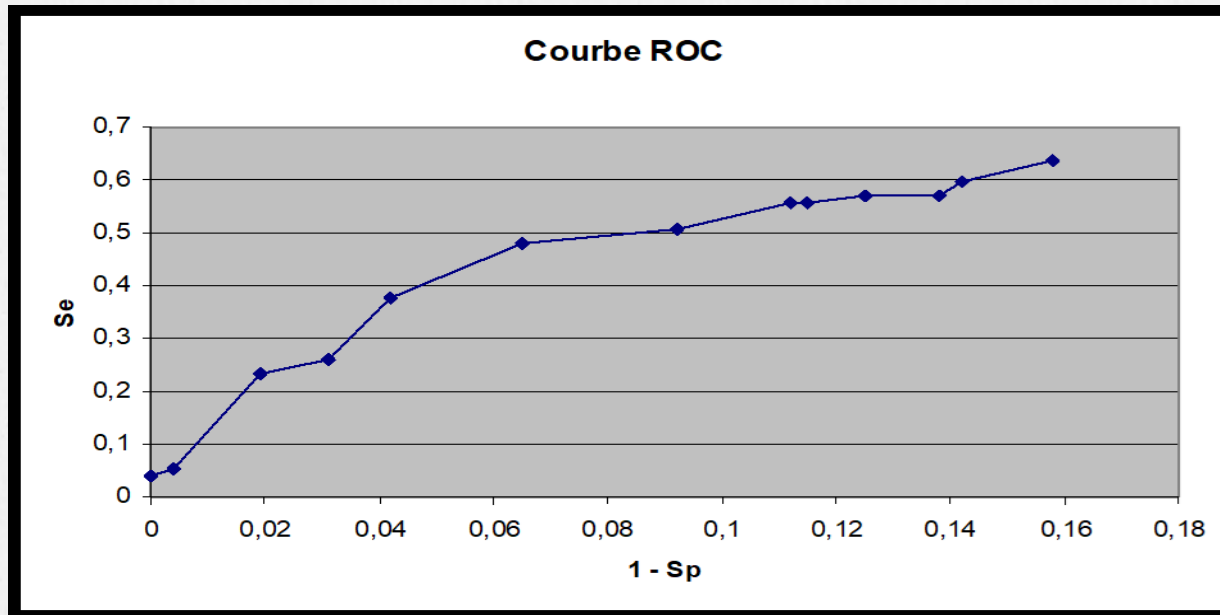
Négatif : 392 cas 77,01%

Indéterminé : 6 cas 1,77%

o Liens QFT / IDR / BCG / ATCD TB

	IDR	BCG	ATCD TB
QFT	p < 10⁻⁶ S	p 0,350 ns	p 0,025 S
IDR		p 0,297 ns	p < 10⁻³ S

L'analyse de la courbe ROC montre que le seuil optimal de l'IDR est à 14mm



o INSTRUCTION N° 24 DU 21 JANV 2021 PORTANT
DIRECTIVES RELATIVES A LA PRISE EN CHARGE
DES CAS DE TUBERCULOSE LATENTE

Téléchargeable sur le site du Ministère de la Santé

Directive ministérielle

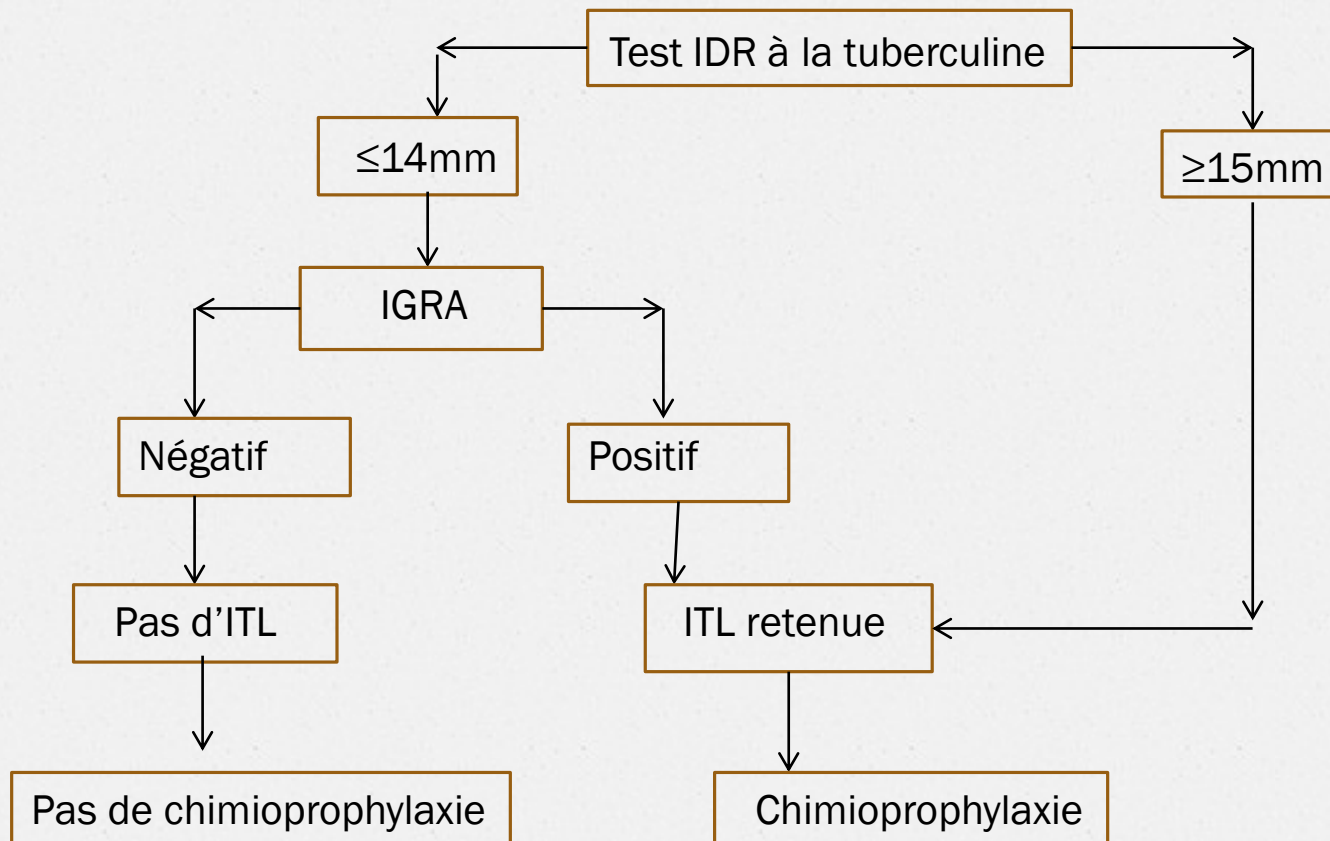
I. Définition de la Tuberculose Latente (ITL)

II. Populations à haut risque (sujets contacts, VIH, autres ...)

III. Dépistage de l'infection tuberculeuse latente :

- 2 tests utilisés : **IDR**, **IGRA**
- les différents groupes ...

Arbre décisionnel



Quelle interprétation du résultat du Quantiferon ?

- o Résultat négatif
- o Résultat positif
- o Résultat indéterminé

o Résultat négatif:

- il exclut une ITL
- mais la sensibilité est à 90%
- défaut de sensibilité si exposition récente

o Résultat positif :

- il y a exposition à la tuberculose
- ITL ou TB active ?

le test ne peut pas distinguer entre les deux

o Résultat indéterminé :

- suppression immunitaire
- âges extrêmes (enfant,

Conclusion

- o Avant toute biothérapie rechercher une ITL
- o Appliquer la directive du bureau de la tuberculose
- o Disposer de ces tests.....