

1

# Tests de dépistage de la tuberculose

...OU

J-P. Zellweger  
Ligue Pulmonaire Suisse

2

# Tests de dépistage de l'infection tuberculeuse

J-P. Zellweger  
Ligue Pulmonaire Suisse

## Transmission de la tuberculose

3

- La tuberculose se transmet par voie aérienne, par inhalation de gouttelettes émises par les malades atteints de TB pulmonaire lors de la toux
- Le risque de contamination dépend
  - de la concentration des particules infectieuses dans l'air
  - de la durée du contact
- Seules les particules contenant des mycobactéries vivantes font courir un risque à l'entourage

## Infection tuberculeuse et tuberculose

4

- La moitié environ des personnes EXPOSEES de manière significative seront infectées (infection latente, asymptomatique)
- 5 à 10% des personnes infectées vont développer un jour une tuberculose, en général dans les 2 ans qui suivent l'infection (rôle de l'âge et de la qualité des défenses immunitaires)

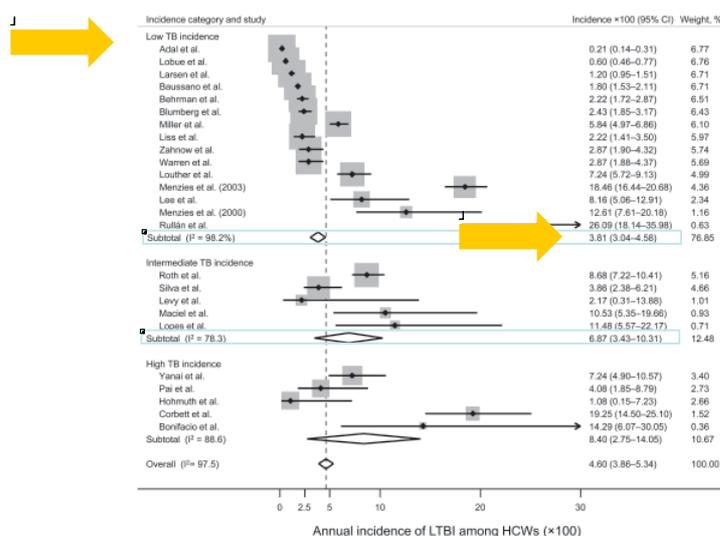
## Exposition professionnelle à la tuberculose

5

- Les personnes exposées à la tuberculose dans le cadre du travail sont celles qui côtoient sans protection des malades non diagnostiqués et non traités ou qui manipulent des échantillons biologiques contenant des mycobactéries dispersées sous forme d'aérosols, p.ex:
  - Services d'urgence
  - Services d'accueil de populations à risque (centres d'accueil de migrants)
  - Services d'isolement infectieux (?)
  - Services de soins aux personnes âgées
  - Endoscopie, pathologie, laboratoire de mycobactériologie

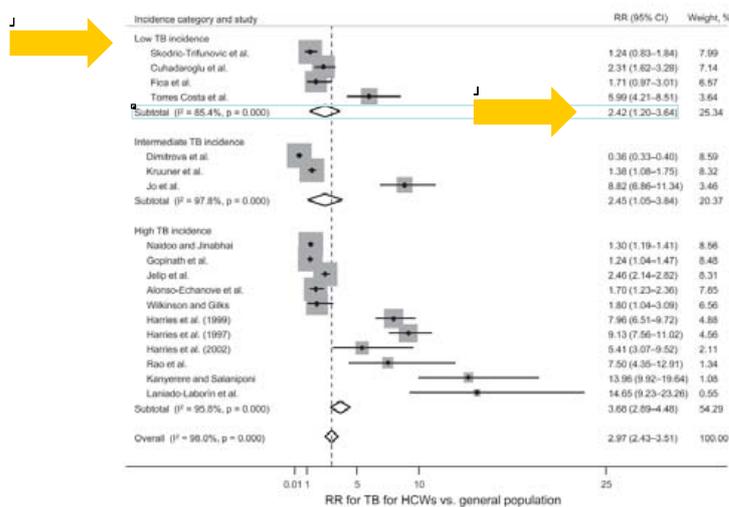
## Risque annuel d'infection du personnel

6



Baussano I, Emerg Infect Dis 2011;17(3):488-94

## Risque de TB comparé à la population locale



Baassano I, Emerg Infect Dis 2011;17(3):488-94



## Risque d'infection selon le poste de travail (Canada)

Table 4. Adjusted Hazard Ratio for Tuberculin Conversion according to Multivariate Proportional Hazards Regression

Factor	Hazard Ratio (95% CI)
<b>Personal/nonoccupational</b>	
Age at hiring (per increase of 5 years)	1.2 (1.02-1.3)
Sex (male vs. female)	0.9 (0.6-1.4)
Foreign-born (vs. Canadian-born)	2.6 (1.5-4.7)
<b>Bacille Calmette-Guérin vaccination status</b>	
In infancy (vs. none)	2.2 (1.4-3.3)
At older age (vs. none)	1.8 (1.3-2.5)
Household contact (vs. none)	1.5 (0.8-2.8)
Neighborhood incidence of tuberculosis (per increase of 20 cases/100 000 persons)	0.8 (0.6-1.1)
<b>Occupational</b>	
Work in increased-risk hospitals (vs. low-risk hospital)	2.2 (1.3-3.5)
<b>Department or position</b>	
Nurse (vs. nonclinical worker)	4.3 (2.7-6.9)
Respiratory therapist (vs. nonclinical worker)	6.1 (3.1-12.1)
Physiotherapist (vs. nonclinical worker)	3.3 (1.5-7.2)
Housekeeping (vs. nonclinical worker)	4.2 (2.3-7.6)
<b>Ventilation</b>	
Nonisolation rooms (<2 air exchanges/h vs. ≥2 air exchanges/h)	3.4 (2.1-5.8)
Isolation rooms (<6 air exchanges/h vs. ≥6 air exchanges/h)	1.02 (0.8-1.3)
Attending to patient with smear-positive, undiagnosed tuberculosis (per increase of 10 days)	1.0 (0.96-1.03)

Menzies D, Ann Int Med 2000;133(10) 779-89



## Situations à risque en milieu hospitalier

TABLE 2. FACTORS ASSOCIATED WITH TST CONVERSION: ADJUSTED ESTIMATES FROM MULTIVARIATE LOGISTIC REGRESSION (111 LAB TECHNICIANS AND 74 NONCLINICAL WORKERS)

9

	Comparison	OR	(95% CI)
<b>Characteristics of workers*</b>			
Age at hiring	Per 5 yr older	1.4	(0.9, 2.0)
Female sex	versus Male	1.7	(0.4, 7.2)
BCG vaccination	versus Never	5.6	(1.8, 17.5)
Pathology technician	versus Nonclinical	5.4	(1.3, 22)
Microbiology technician	versus Nonclinical	1.6	(0.3, 9.1)
Years worked	Per 5 yr	1.14	(0.8, 1.6)
<b>Indicators of exposure<sup>†</sup></b>			
Ratio of ventilation to minimum recommended	Half versus equal	1.3	(0.9, 1.9)
Age of hospital/wing	Per 10 yr older	1.5	(1.1, 2.2)
TB patients/10,000 admissions	Per 5/10,000	1.0	(0.9, 1.1)
Patients initially missed, %	Per 20% more	2.0	(1.3, 3.2)
Patients delayed treatment, %	Per 20% more	2.0	(1.2, 3.3)
Patients admitted to nonmedical, %	Per 20% more	2.0	(1.2, 3.2)
Smear + patients bronchoscoped, %	Per 20% more	1.7	(0.8, 3.8)
Patients who died, %	Per 20% more	2.5	(1.1, 5.6)

*Definition of abbreviations:* BCG = Bacillus Calmette-Guérin; CI = confidence interval; OR = odds ratio; TB = tuberculosis; TST = tuberculin skin testing.

\* Estimates for workers characteristics are adjusted for all other characteristics shown and for patient mortality.

<sup>†</sup> Estimates for each indicator of exposure are adjusted for all workers characteristics shown, but not for other indicators, i.e., each estimated in separate models.

Menzies D, AJRCCM 2003;167 (4):599-602



## TB chez les travailleurs de la santé (Allemagne 2009)

10

Employés de la santé: 61 cas (1.5/100'000/an)

Pays entier: 4000 cas (5.5/100'000/an)



## Protection contre la TB en milieu hospitalier

11

1. mesures administratives
  - Reconnaissance rapide des cas de TB
  - Isolement des cas suspects
  - Traitement des cas confirmés
2. mesures techniques
  - Ventilation des locaux
3. Protection et surveillance du personnel exposé
  - Masques
  - Surveillance de l'infection

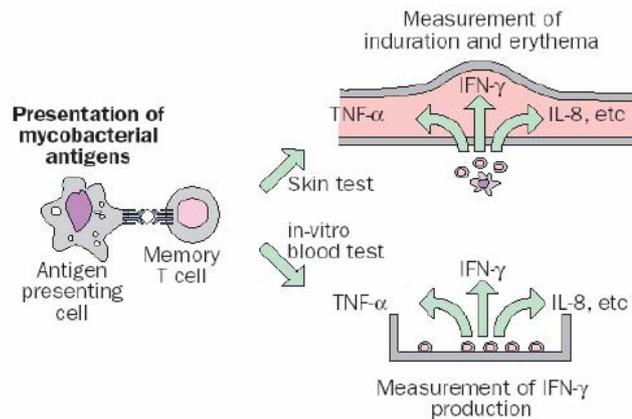
## Surveillance du personnel de santé exposé

12

- Le risque d'infection est faible mais non nul
- Le risque dépend des conditions d'exposition
- La surveillance du personnel exposé est justifiée
- Les tests de surveillance (recherche de l'infection) sont indirects:
  - Test tuberculinique (Mantoux)
  - Tests sanguins (Interferon Gamma Release Assays = IGRAs)
    - QuantiFERON
    - T-SPOT.TB

## Recherche de l'infection tuberculeuse

13



LUNGENLIGA  
LIGUE PULMONAIRE  
LEGA POLMONARE

## Test tuberculinique ou test sanguin?

14

- Avantages du test sanguin:
  - Non influencé par BCG et mycobactéries de l'environnement
  - Une seule visite
  - Mesure objective et répétable, pas d'effet booster
  - Haute valeur prédictive négative (test nég = 0 risque TB)
- Inconvénients:
  - Influence de la technique (pré-analytique)
  - Variations autour de la limite (conversion et réversion)
  - Faible valeur prédictive positive (test pos  $\neq$  TB future)

LUNGENLIGA  
LIGUE PULMONAIRE  
LEGA POLMONARE

## Causes de variabilité des tests sanguins

15

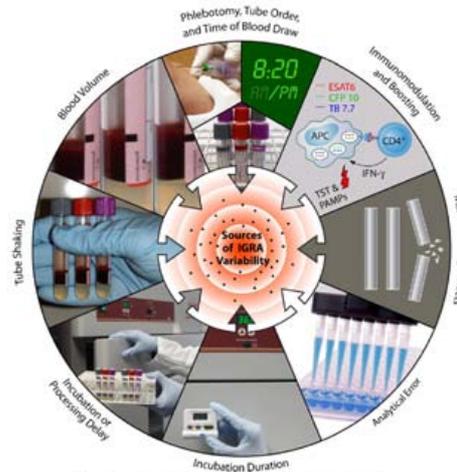


FIG 3 Sources of variability in the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay.

## Facteurs associés aux résultats indéterminés

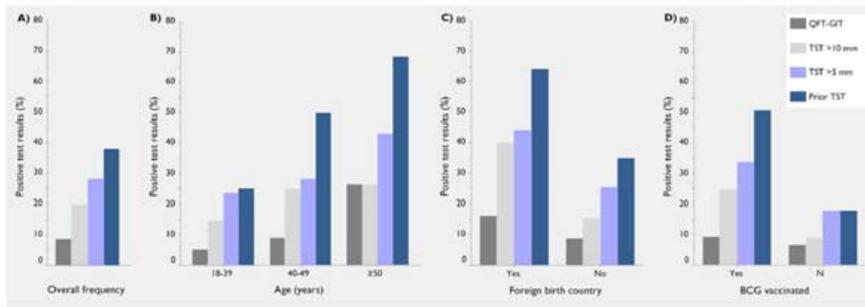
16

Parameter	T-SPOT™.TB	
	OR (95% CI)	p-value
<b>Sex</b>		
Female versus male	1.26 (0.68–2.36)	0.47
<b>Age group</b>		
>75 versus 5–75 yrs	7.97 (3.97–15.44)	0.006
0–4 versus 5–75 yrs	2.27 (0.12–12.40)	0.84
<b>Sample transport conditions</b>		
Autumn and winter versus spring and summer <sup>#</sup>	3.47 (1.75–7.51)	0.0007
Transported from far versus from near <sup>†</sup>	1.29 (0.70–2.35)	0.41

Beffa, P. Eur Respir J 2008; 31: 842–846

## Fréquence des tests positifs chez les employés de la santé

17



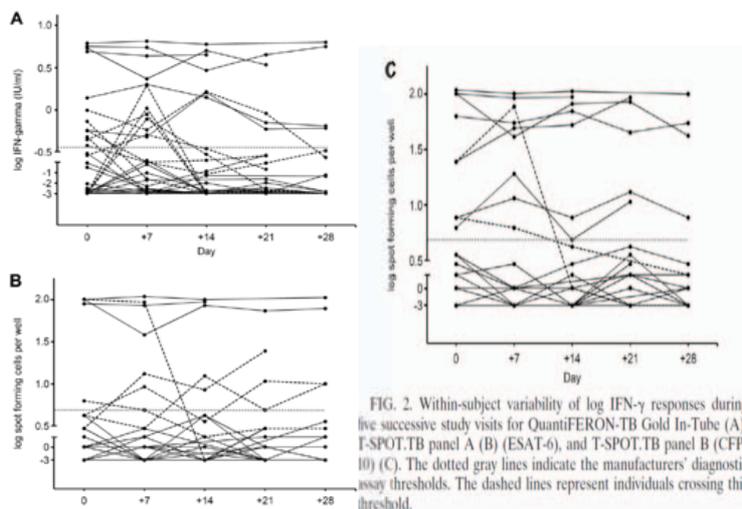
**Figure 2**  
**Frequencies of positive test results.** Frequencies of recent positive test results (%) are displayed depending on: A) overall positivity; B) categorized age; C) birth in a foreign country; D) Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination. Prior TST results are plotted for comparison (dark blue column).

Ringshausen FC, J Occup Med Toxicol 2009;4:11



## Variation des valeurs d'IGRA en cas de répétition

18



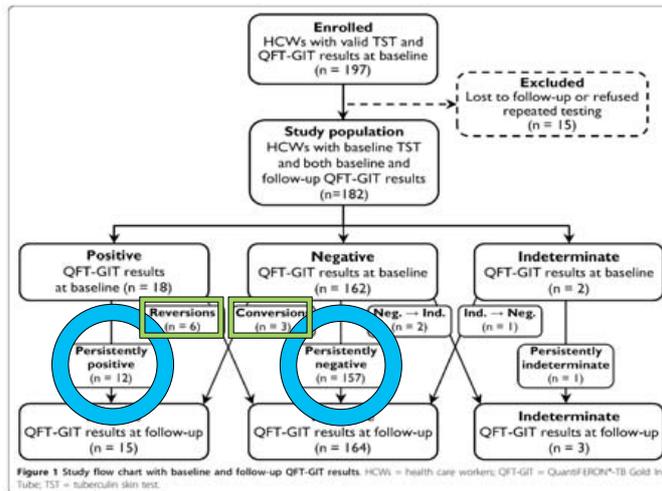
**FIG. 2.** Within-subject variability of log IFN- $\gamma$  responses during five successive study visits for QuantiFERON-TB Gold In-Tube (A), T-SPOT.TB panel A (B) (ESAT-6), and T-SPOT.TB panel B (C) (CFP-10) (C). The dotted gray lines indicate the manufacturers' diagnostic assay thresholds. The dashed lines represent individuals crossing this threshold.

Ringshausen FC, Clin Vaccine Immunol 2011;18(7):1176



## Evolution des IGRA répétés

19

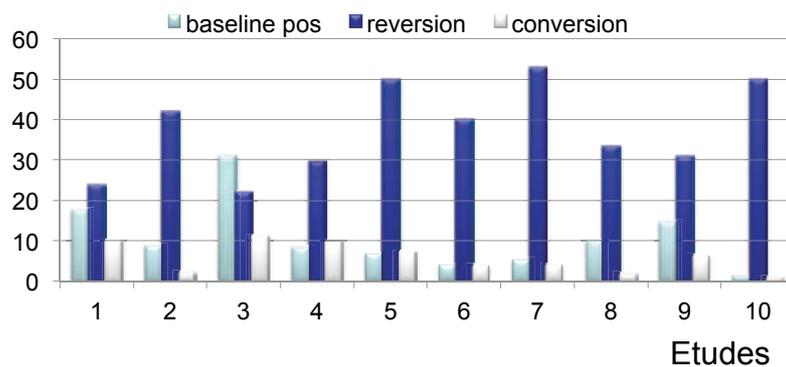


Ringshausen F, BMC Infect dis 2010;10:220



## Valeurs positives, conversions et réversions

20



Ringshausen F, J Occup Med Toxicol 2012;7:6



## Conversions et réversions chez 280 élèves infirmières en Inde

21

TABLE 1 Dichotomous test results over three time points

QFT 1	QFT 2	QFT 3
225 negative	187/207 negative	85/97 negative 11/97 converters (11.3%) 1 indeterminate
	20/207 converters (9.7%)	8/11 reverters (72.7%) 3/11 positive
54 positive	13/51 reverters (25.5%) 38/51 positive	3/3 negative 0/3 converters 2/19 reverters (10.5%) 16/19 positive 1 indeterminate
1 indeterminate	1 negative	1 negative
<b>Overall positivity rate</b>		
19.4% (54/279)	22.4% (58/258)	22.9% (30/131)

Zwerling A. ERJ 2014;44:254-7



## Valeurs initiale des IGRA et risque de réversion

22

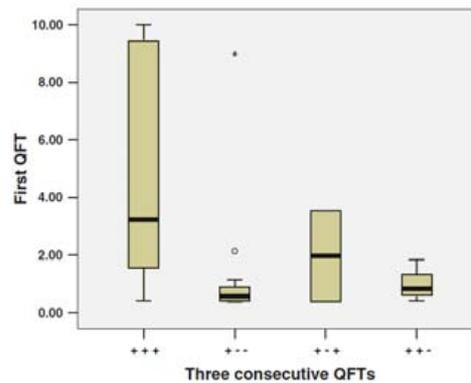


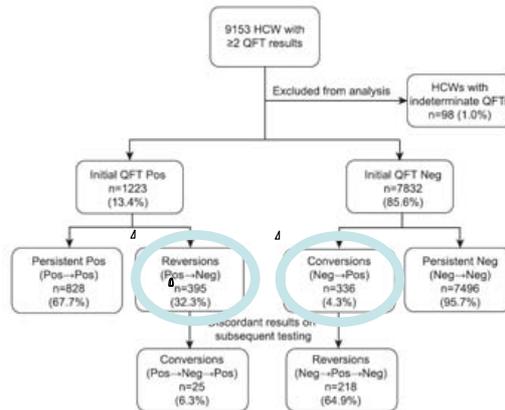
Fig. 2 Box plot for INF- $\gamma$  concentration of the first QFT depending on whether all three consecutive QFTs were positive (+++), the second and third QFT became negative (+--), only the second QFT was negative (+-+) or the third QFT became negative (+-+) for the sub-group with a positive first QFT ( $n = 55$ )

Torres Costa J, Int Arch Occup Environ Health 2011;84:461



## Conversions et réversions dans un hôpital US

22



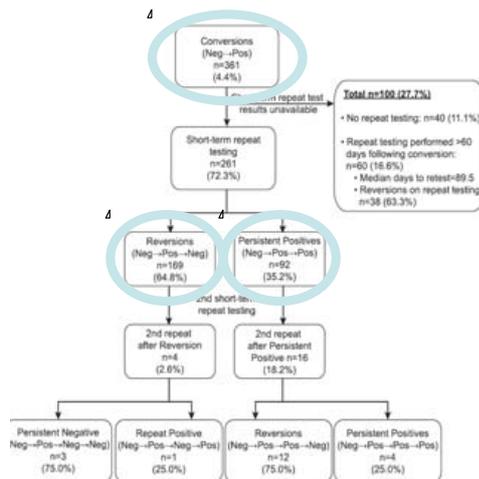
**Figure 1.** QFT serial test results for all HCWs in the cohort. Conversions (Neg→Pos) = HCWs with a qualitative change from a negative to a positive QFT at any point in the individual's testing sequence; HCWs = healthcare workers; Indeterminates = HCWs with at least one indeterminate result; Persistent negatives (Neg→Neg) = HCWs with greater than or equal to two negative QFT results; Persistent positives (Pos→Pos) = HCWs with greater than or equal to two positive QFT results; QFT = QuantiferON; Reversions (Pos→Neg) = HCWs with a qualitative change from a positive to a negative QFT at any point in the individual's testing sequence.

Slater ML, Am J Respir Crit Care Med 2013;188(8):1005-10



## Stabilité à court terme des tests IGRAs positifs

24

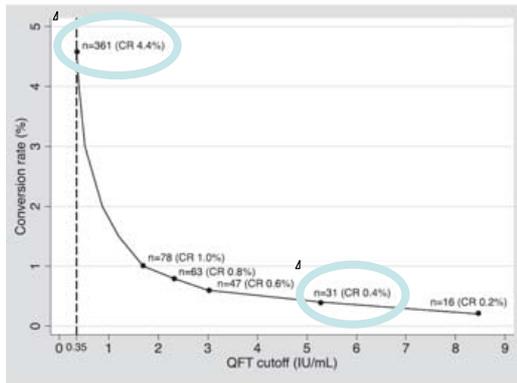


**Figure 2.** QFT serial test results for healthcare workers (HCWs) who converted and underwent short-term repeat testing. Neg = negative QFT test result; Pos = positive QFT test result; QFT = QuantiferON.



## Nombre de conversions selon la limite du test

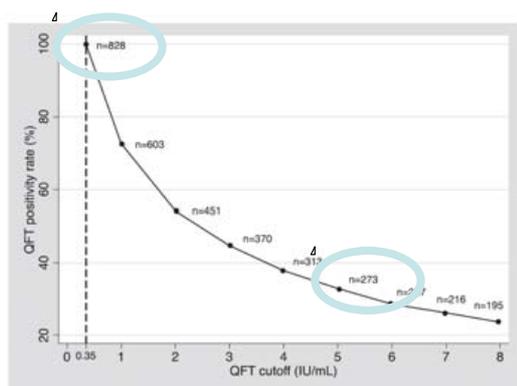
25



**Figure 3.** QFT conversion rate (CR) versus QFT cutoff. The historical tuberculin skin test conversion rate at our institution is 0.4%. The dashed reference line at 0.35 IU/ml is the QFT cutoff. Using this cutoff, the CR is 4.4%. CR = proportion of healthcare workers who converted from a negative to a positive QFT result; n = number of healthcare workers converting at varying conversion rates; QFT = QuantiFERON.

## Proportion des tests positifs stables selon la limite

26



**Figure 4.** Percentage of persistently positive healthcare workers classified as positive on initial testing versus QFT cutoff. The dashed reference line at 0.35 IU/ml is the QFT cutoff. n = number of healthcare workers; QFT = QuantiFERON.

## Tests répétés chez des employés d'hôpitaux US

27

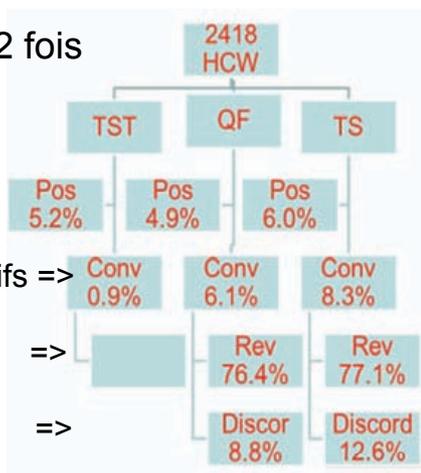
Employés testés au moins 2 fois

% tests positifs de base =>

% conversions des tests négatifs =>

% réversion des tests positifs =>

% discordance immédiate =>

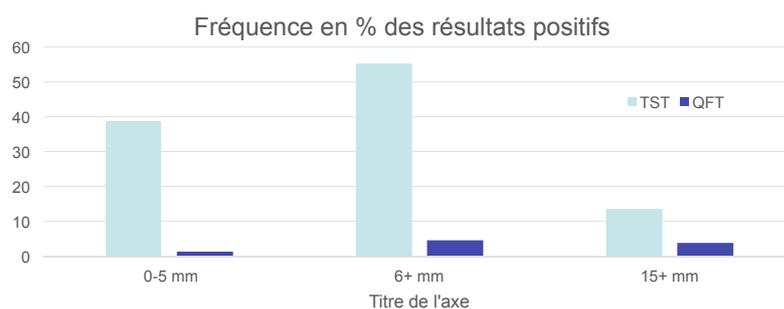


Dorman S. AJRCCM 2014;189(1):77-87



## Surveillance du personnel d'un hôpital norvégien

28



La positivité du test tuberculinique est associée au BCG

La positivité du QFT est associée à l'origine

5/13 QFT positifs (<0.7) ne sont pas confirmés au contrôle

Gran G, BMC Publ Health 2013;13:353



## Enquête autour d'un cas de TB (CHUV)

29

- 100 personnes en contact avec un médecin atteint de TB contagieuse
- Tests tuberculiques et IGRAs à 2 et 8 semaines
  - 16 convertissent le test tuberculique
  - 10 convertissent le test sanguin
  - 7/21 personnes positives redeviennent négatives
  - En élevant la limite à 16 spots, le nombre de personnes positives tombe à 5, le nombre de conversions et de réversion à 1
- Aucun employé positif n'accepte un traitement préventif (!)

Balmelli C, SMW 2014;144:w13988



## Les problèmes en pratique

30

- Fréquence élevée des conversions et des réversions (surtout pour les valeurs proches de la limite)
- Les valeurs sont variables dans le temps
- Pas de corrélation certaine entre l'exposition à la TB et les conversions
- Le risque de progression vers la TB est plus élevé chez les personnes porteuses d'un test positif
- Les employés positifs refusent en général le traitement préventif



## Définitions possibles de la conversion

31

- Passage d'une valeur négative à une valeur positive
  - p. ex de 0.30 à 0.40 IU/ml ou de 5 à 7 SFU
- Doublement de la valeur et passage au dessus du seuil
  - p.ex de 0.30 à 0.60 ou de 5 à 10 SFU
- Augmentation fixe de la valeur (comme pour Test tuberculinique!)
  - p.ex de 0.35 à 1.35 ou de 5 à 15 SFU
- Valeur au dessus d'un seuil déterminé
  - p.ex 0.7, 1.0 ou 2.0 IU/ml ou 9, 16 ou 20 SFU

## Surveillance du personnel: les propositions

32

1. Continuer la surveillance régulière (à l'engagement et en cours d'emploi) du personnel de santé
2. Tester à l'engagement en en cours d'emploi le personnel occupé aux postes à risque
3. Tester à l'engagement et répéter les tests seulement en cas d'exposition documentée (enquêtes d'entourage)
4. Limiter la surveillance aux cas d'exposition documentée (enquêtes d'entourage), comme dans la population générale
5. Revenir au test tuberculinique pour la surveillance du personnel (non vacciné au BCG)

## Propositions de la SUVA (2010)

33

- Examen à l'embauche du personnel potentiellement exposé (soins au malades, contact avec du matériel infectieux)
  - Mantoux suivi d'un IGRA ou IGRA seul
- Tests annuels chez les employés des secteurs (IGRA):
  - Urgences
  - Pneumologie, bronchoscopie, induction d'expectorations
  - Isolement infectieux
  - Soins intensifs
  - Pathologie
  - Laboratoire de mycobactériologie
  - Centres accueil des requérants



## Propositions OFSP / LPS (2014)

34

- Examen à l'engagement du personnel potentiellement exposé
- Abandon des tests périodiques sauf en cas d'exposition documentée (enquête d'entourage)
- En cas de tests périodiques, préférer le test tuberculinique (moins de fausses conversions)
- Rem: la surveillance périodique du personnel des centres d'accueil de requérants est en discussion (environ 6 cas nouveaux/an/centre)



## Propositions de la SOHF (2014)

35

- Sauf exceptions, tester systématiquement les collaborateurs à l'embauche (personnel de soins et exposition aéroportée)
- Sauf exceptions (personnel régulièrement exposé) renoncer aux examens périodiques chez les collaborateurs des établissements de soins
- Lorsque l'examen périodique est indiqué, une périodicité de 2 ans est suffisante.
- Préférer dans tous les cas les tests sanguins IGRA aux tests tuberculoniques cutanés (Mantoux).
- Vérifier la reproductibilité de tous les résultats dans la zone grise de 0.35 à 2.0 UI pour le test QuantiFERON Gold et de 6 à 25 points pour le test T-SPOT.TB. Des résultats supérieurs à 2.0 UI respectivement 25 points peuvent être considérés positifs.

## Surveillance du personnel

36

- Maintenir les tests à l'engagement pour le personnel exposé (urgences, endoscopie, centres de migrants, EMS, pathologie)
  - Tous?
  - Personnel originaire de pays à haute incidence/exposé?
- Favoriser le dépistage rapide et l'isolement des cas suspects (rôle des nouveaux tests moléculaires)
- Répéter les tests chez
  - Les personnes exposées à un cas documenté de TB
  - Les personnes régulièrement fréquemment exposées sans le savoir (centres d'accueil des requérants)

## Interprétation des tests sanguins

37

- Interpréter correctement les tests
  - Ne pas confondre résultat individuel et contrôle positif!
- Répéter immédiatement les tests faiblement positifs
- Cliché thoracique et examen médical des personnes confirmées comme positives
- Rechercher les facteurs de risque de réactivation
- Traiter préventivement les personnes à risque
  - Conversion récente
  - Immunodépression, diabète