

# Démystification de l'infection tuberculeuse (ITB) : Comment s'y retrouver?

Dick Menzies, M.D., M. Sc.,

Pneumologue, Institut thoracique de Montréal;

Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill,

Centre international de tuberculose de McGill.



# Conflits d'intérêt

- Pas de conflit d'intérêt
- Titulaire d'une Chaire de recherche du Canada (niveau 1)
- Subventions de recherche : IRSC/CIHR, CDC (USA) et OMS/WHO

# Plan

1. Définition et pathogénèse de l'infection tuberculeuse (ITB)
2. Tests de dépistage de l'ITB
3. Interprétation du résultat de dépistage
  - Effet de la vaccination par le BCG
  - Virage (vs effet de rappel) en postexposition
  - TCT vs TLIG: lequel est le meilleur?
  - Est-ce qu'il y a une limite d'âge pour le dépistage?
4. Aperçu des options de traitement préventif de la TB
5. Dernières réflexions

# Définition et pathogénèse de l'infection tuberculeuse (ITB)

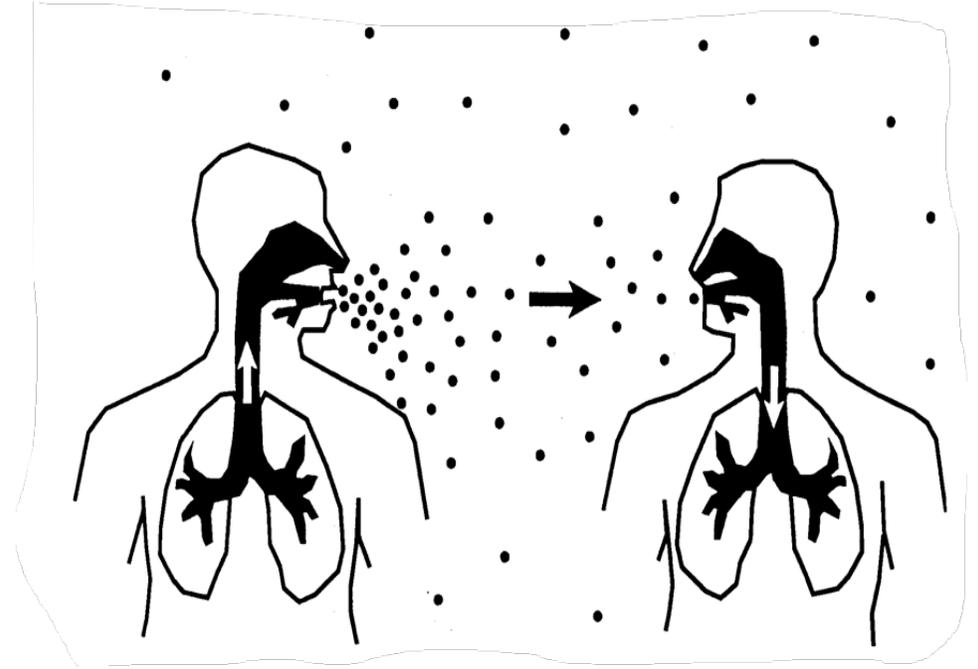


# Définition de l'ITB

- Évidence de réactivité immunitaire aux antigènes de la tuberculine
  - Test cutané à la tuberculine (TCT) positif
  - Test de libération d'interféron gamma (TLIG, en anglais, *IGRA*) positif
- PLUS – pas d'évidence de TB active (aussi appelée maladie TB)
  - Absence de symptôme (du moins, lié à la TB – très circulaire)
  - Absence de signe (fièvre, perte de poids)
  - Radiographie pulmonaire normale ou stable
  - Tests microbiologiques négatifs (si applicable)
- En résumé: un TCT ou TLIG positif et RIEN D'AUTRE (That's it! That's all!)

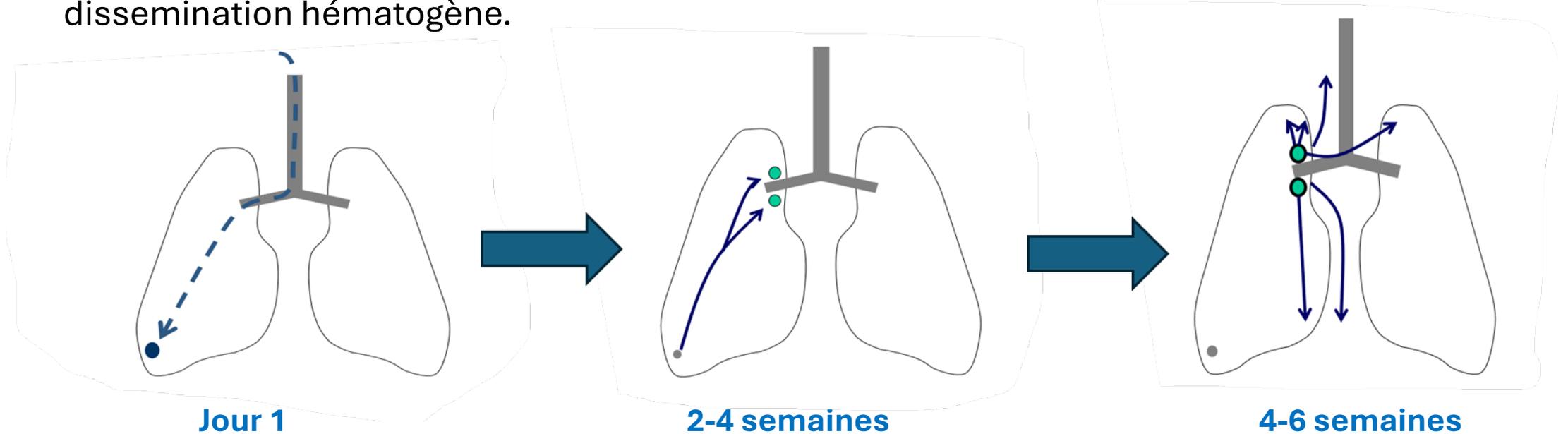
# Pathogénèse : Transmission

- Aérienne (sans aucun doute!).
- Pas par gouttelette, ni par contact direct
- Déterminants: Tout se qui va augmenter la concentration aérienne, soit :
  - Environnements intérieurs (>99% de toutes transmissions)
  - Mauvaise ventilation (moin d'échanges d'air avec de l'air extérieure)
  - Endroits sombres (rayons UV détruisent *M. tuberculosis*)
  - Petits endroits (surpeuplés)
  - Production élevée de TB aéroportée : TB laryngée, TB pulmonaire, TB avancée, toux prononcée, chant, etc.



# Pathogénèse: Infection primaire

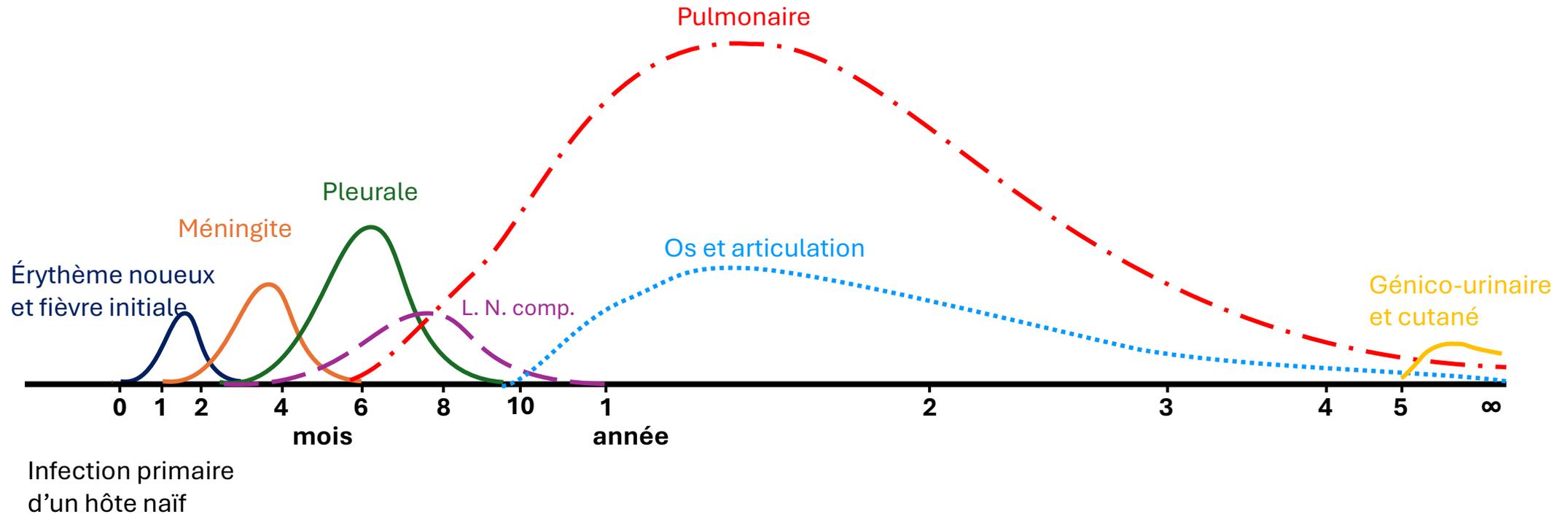
- Après inhalation de *M. tuberculosis* (MTB) aérosolisé par un hôte «naïf»
  - Peut être éliminé immédiatement – immunité innée; OU
  - Peut créer un petit foyer d'infection
- Infection précoce – Pré-immunité : (3-6 premières semaines)
  - Croissance rapide locale, puis propagation aux ganglions lymphatiques régionaux, suivie d'une dissémination hématogène.



# Pathogénèse: Développement de la TB active

- Infection «latente» - Immunité à médiation cellulaire se développe (granulomes):
  - ***JUSTE à temps***, l'immunité se développe.  
Mais pas chez les enfants <5 ans, les personnes atteintes de VIH, etc.
  - Formation de granulomes - partout.  
Sinon, possible développement d'une TB disséminée
- Puis **réactivation** à partir d'un des granulomes. Plus probable si :
  - Nouvelle infection – risque plus élevé dans les 2 ans
  - Immunité réduite:
    - Âge: < 5 ans et > 60 ans
    - Comorbidités: VIH, insuffisance rénale, diabète, malnutrition, alcoolisme, tabagisme, etc.
    - Suppression immunitaire : Transplantation, inhibiteur de TNF-alpha, corticostéroïdes.

# Chronologie de la tuberculose : de l'infection primaire à la maladie tuberculeuse sous différentes formes



# Tests de dépistage de l'ITB

TCT = Test cutané à la tuberculine (bien connu et détesté)

TLIG/IGRA = Test de libération d'interféron gamma («nouveau», beaucoup d'adeptes)

TBST = Le nouveau test cutané à la tuberculose (la promesse tant attendue!)



# Test cutané à la tuberculine (TCT)

- Décrit pour la première fois en 1908 (même avant moi !)
- Technique de Mantoux
  - Utilise du «PPD» = «Dérivé de protéines purifiées». Soupe d'antigènes (>100)
  - Réactions croisées (faux positif) avec le vaccin BCG et les mycobactéries non tuberculeuses (MNTB)

How PPD is made



## Avantages pratiques

- Très bien connu. NOMBREUSES études
- Facilement transportable – Seulement besoin d'une seringue et d'une glacière
- Pas de laboratoire, pas d'équipement, pas de technicien.
- Très reproductible – **entre bonnes mains**

## Inconvénients pratiques

- **Les bonnes mains sont rares**: Formation et assurance qualité requises
- 2 visites = Une pour l'administration du TCT et une pour la lecture 48h plus tard

# Test de libération d'interféron gamma (TLIG/IGRA)

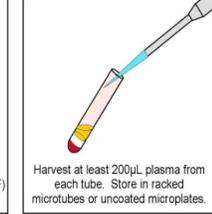
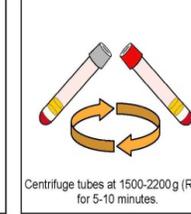
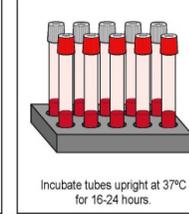
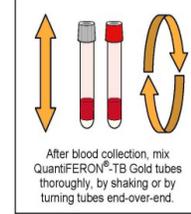
- Développé dans les années 1990
- Test de laboratoire sur sang complet. Test *in vitro* de stimulation des lymphocytes (technologie assez sophistiquée).
- Utilise 2 ou 3 antigènes spécifiques a Mycobacterium TB (ESAT6, CFP10).
  - Non retrouvés dans le BCG



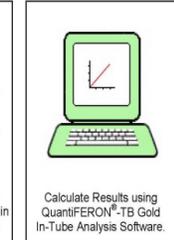
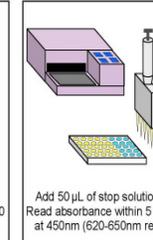
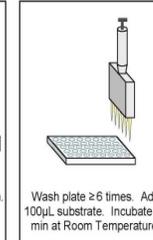
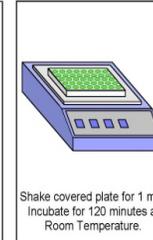
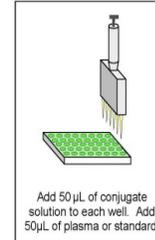
# QuantiFERON Plus (QFT+)

- 4 Tubes:
  - *Nil* (témoin négatif)
  - *Mitogen* (témoin positif)
  - *TB1* et *TB2* : 2 tubes d'antigènes spécifiques à la TB

## Stage One – Blood Incubation and Harvesting



## Stage Two – Human IFN-γ ELISA

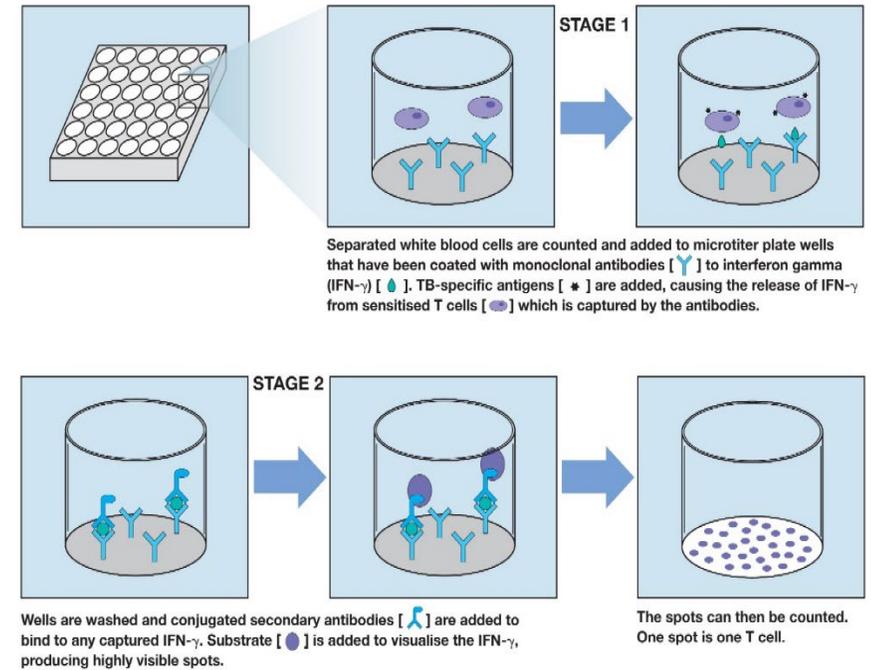


Source: Pai M, et al., *Lancet Infect Dis* 2004

- Étape 1: Prélever le sang complet dans les 4 tubes. Agiter.
- Étape 2: Incuber 16 heures.
- Étape 3: Centrifuger, séparer et mesurer l'IFN-γ libéré par les lymphocytes sensibilisés à l'aide d'un lecteur ELISA

# T-Spot TB

- Étape 1: Prélever du sang dans des tubes héparinés
  - Étape 2: Séparer les lymphocytes du sang
  - Étape 3: Placer 100 000 lymphocytes dans 3 cellules (nul, positif et TB)
  - Étape 4: Incuber pendant 16 heures
  - Étape 5: Compter les lymphocytes exprimant l'IFN- $\gamma$  (apparaissent sous forme de « spots »)
- 
- Plus complexe et plus coûteux
  - Plus sensible pour les personnes immunocompromises



Source: Pai M, et al., *Lancet Infect Dis* 2004

# Test de libération d'interféron gamma (TLIG/IGRA)

## Avantages pratiques

- Test en laboratoire – bien standardisé, mécanismes normaux de formation et d'assurance qualité.
- Pas de biais d'observateur
- Une seule visite – pour prélèvement sanguin

## Inconvénients pratiques

- Test en laboratoire – équipement, techniciens, centralisé.
- Coûteux : pour les kits de test et le travail en laboratoire
- Ponction sanguine: peut être difficile pour les enfants.
- Il reste nécessaire de trouver les personnes avec des résultats positifs, les traiter, les suivre

# Le nouveau test cutané à la tuberculose (TBST) : la terre promise?

- Développé il y a 10 à 15 ans
- Technique de Mantoux, mais les antigènes sont les mêmes que dans le TLIG/IGRA

## Avantages pratiques

- Tous les avantages opérationnels/sur le terrain du TCT
- PLUS la spécificité du TLIG/IGRA
- Abordable : 1,50 \$ par test (par l'intermédiaire de Global Drug Facility)

## Inconvénients pratiques

- Il faut toujours deux visites : une pour administrer et une deuxième pour lire 48 à 72 heures plus tard.
- Pas encore disponible au Canada

# Interprétation du résultat de tests de l'infection TB

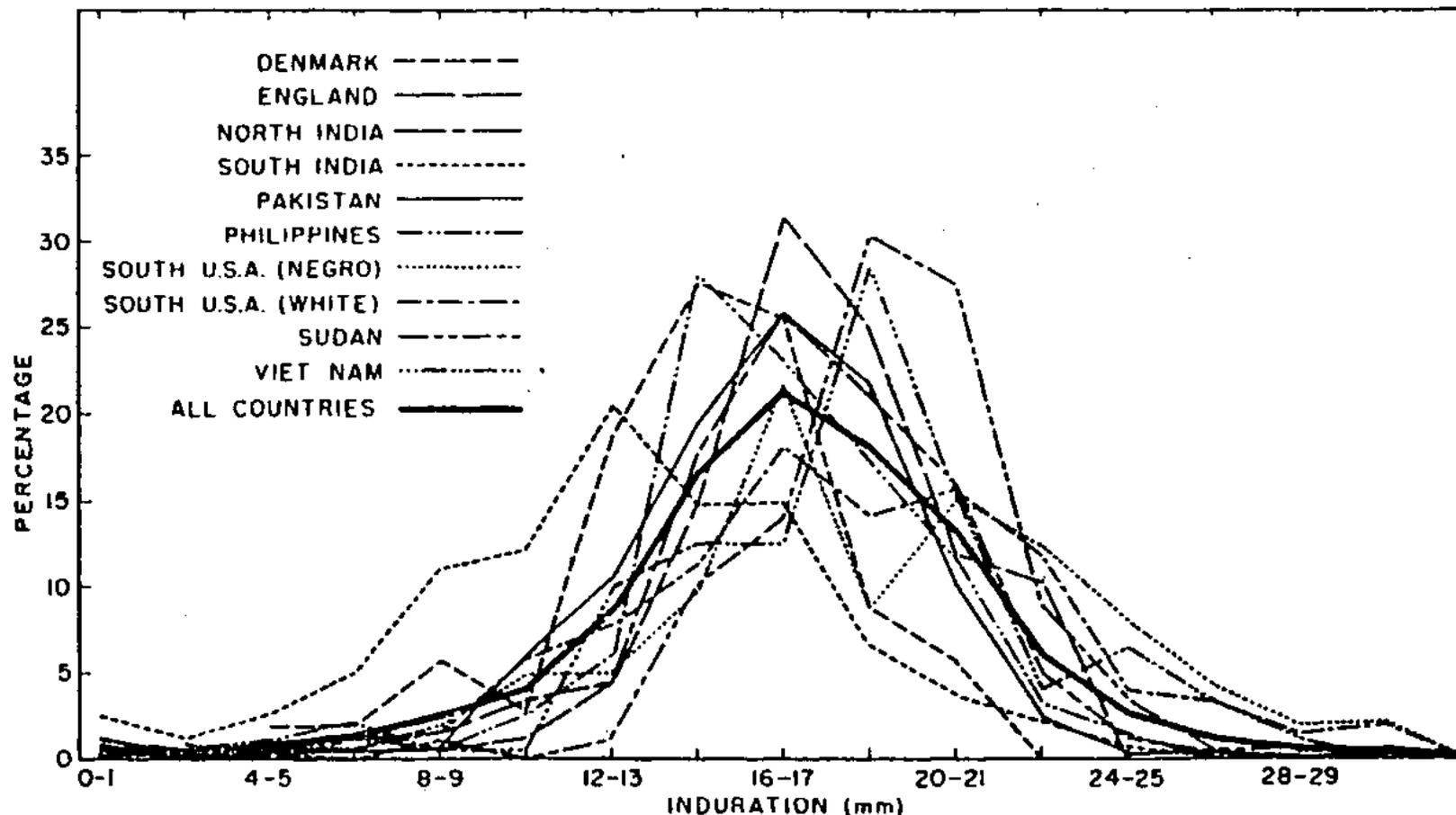
TCT: Seuils de positivité. Effet de la vaccination avec le BCG

TLIG/IGRA: Seuils de positivité. Résultats douteux et intermédiaires



## Interprétation du TCT – basée principalement sur:

Taille des réactions à la tuberculine chez les cas de tuberculose active confirmés et traités – testés avec la méthode de Mantoux avec 5-TU PPD (à partir des années 1960)



Remarquablement cohérent dans de nombreuses populations à travers le monde

# Interprétation du TCT : Seuils de positivité et sensibilité

- TCT **5mm** = positif – **sensibilité de 98%**
  - Si risque élevé d'une nouvelle infection (contacts de cas, jeunes enfants)
  - Si risque élevé de maladie en cas d'infection (VIH, greffés, TNF-alpha, dialysés)
- TCT **10mm** = positif – **sensibilité de 90%**
  - Pour la plupart des autres situations cliniques et groupes de patients
- TCT **15mm** = positif – **sensibilité de 60-65%**
  - Idéal pour une faible probabilité d'infection réelle ET un faible risque de maladie
  - **N'EST PAS** approprié au Canada

# Interprétation du TCT : Vaccination BCG et spécificité

- L'effet du BCG sur le TCT est important
- Effet s'il est administré pendant la petite enfance (généralement <1 mois)
  - Effet sur le TCT diminue rapidement. Presque nul rendu à 10 ans.
  - Peut être la cause d'une réaction faussement positive avec une induration de 5 à 9 mm
  - Presque jamais associé à des TCT  $\geq 10$  mm (1% à 3%)
- Effet s'il est administré à un âge plus avancé ou plus d'une fois (première année d'école ou plus tard)
  - Effet BEAUCOUP plus important : chez les jeunes adultes, 20% à 40% peuvent avoir un TST faussement positif

## **Parmi les immigrants au Canada, qui a reçu le BCG?**

- Presque tous
- Bonne nouvelle – Presque tous les immigrants d'Afrique et d'Asie ont reçu le BCG avant 1 an.
- Mauvaise nouvelle – Presque tous les immigrants d'Europe (surtout d'Europe de l'Est) ont reçu le BCG après la petite enfance.

# Comment savoir si une personne a reçu le BCG ?

## Essayez : le BCG World Atlas

### THE BCG WORLD ATLAS 3rd Edition

HOME

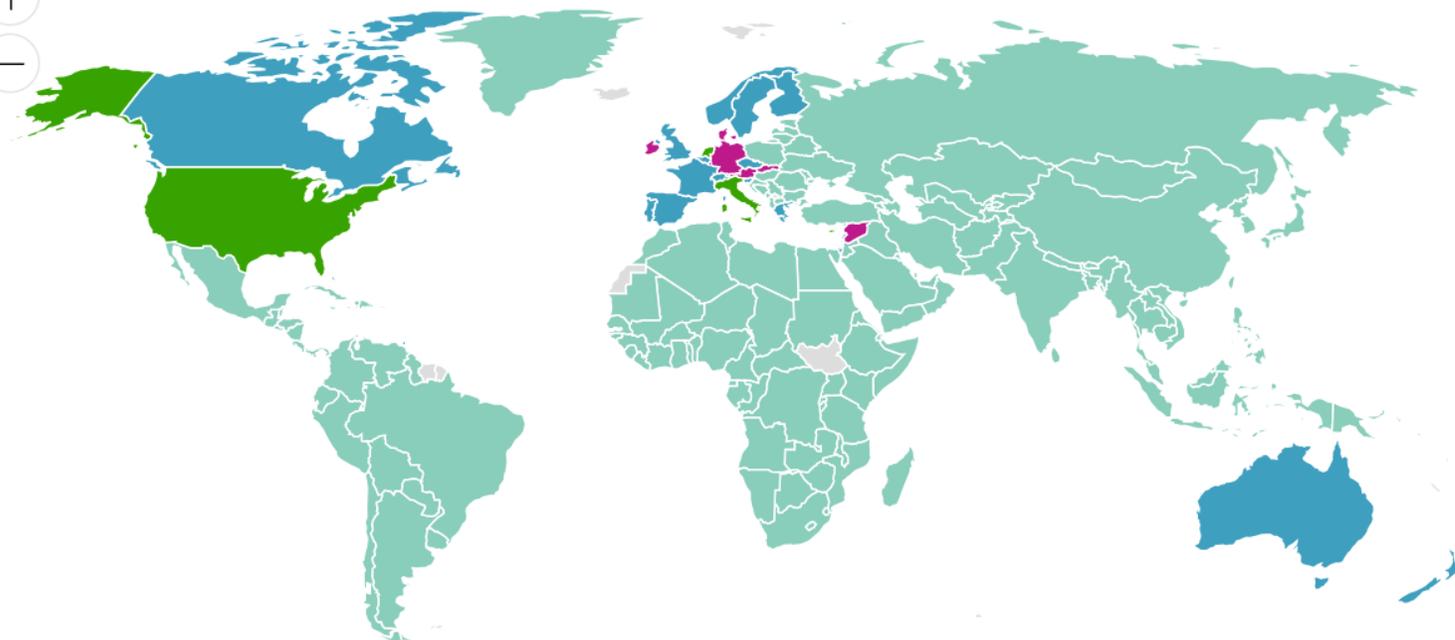
ABOUT

IN THE PRESS

CONTRIBUTE

TEAM

A DATABASE OF GLOBAL BCG VACCINATION POLICIES AND PRACTICES



Welcome to the updated BCG Atlas!

> Updated in 2020 <

This interactive map provides detailed information on current and past BCG vaccination policies and practices for over 200 countries.

Click on the map or choose/type in a country below:

# Interprétation du TLIG/IGRA:

- IGRA positif – défini par les fabricants. Toujours corrigé avec le contrôle négatif.
  - Pour le Quantiferon: Réactions de  $>0.35$  (TB antigens – nil) sont positives
  - Les réactions faiblement positives de 0.35 à 0.70 sont considérées douteuses. De même que les réactions entre 0.70 et 1.0.
  - Les réactions  $>1.0$  – probablement des vrais positifs
- La spécificité est excellente – par design du test.
  - Plus de 98 % dans la plupart des études (taux de faux positifs de 0-2 %)
- Indéterminé: en l'absence de réaction au contrôle positif (anergie)
  - Si cela se produit, le test semble négatif, mais ne peut pas être interprété
  - Il faut répéter le test ou faire un TCT

# Virage (vs effet de rappel) en postexposition



# Virage (vs effet de rappel) en postexposition

- Pour détecter une nouvelle infection en postexposition lorsque vous avez un TCT antérieur négatif.
  - Augmentation de 1-5 mm : variation aléatoire avec TCT répété
  - Augmentation 6mm ou plus : variation attribuée à un virage ou un effet de rappel (boosting)
    - **Virage** = signe d'infection récente = Risque **élevé** de maladie = TRAITEMENT
    - **Effet de rappel** = signe d'infection antérieure = Risque **faible** de maladie = PAS de traitement
- Comment les distinguer?

# Virage vs effet de rappel : 2 exemples

2<sup>es</sup> Journées annuelles de santé publique



## Enfant de 7 ans.

Asymptomatique. En bonne santé.  
Né au Canada.  
Non vacciné avec le BCG.

- Contact domiciliaire – père a eu un frottis positif pour la TB.
- 1<sup>er</sup> TCT – Fait 1 semaine après le diagnostic du père. Résultat négatif (0 mm).
- 2<sup>e</sup> TCT – Fait 7 semaines plus tard. Induration de 7mm (Augmentation de 7mm)



## Infirmier de 48 ans.

Asymptomatique. En bonne santé.  
Originaire des Philippines. BCG reçu pendant l'enfance.

- Contact occupationnel – un de ses patients a eu un diagnostic de TB avec un frottis positif. Exposition d'une durée de 15 minutes à 2 reprises au cours d'un même quart de travail.
- 1<sup>er</sup> TCT – Fait 2 semaines après l'exposition: 2mm
- 2<sup>e</sup> TCT – Fait 8 semaines plus tard: 10mm (Augmentation de 8mm)

Qui est le plus probable d'avoir une infection récente?

# Virage vs effet de rappel : 2 exemples

## Enfant de 7 ans.

Asymptomatique. En bonne santé. Né au Canada.  
Non vacciné avec le BCG.

- Contact domiciliaire – père a eu un frottis positif pour la TB.
- 1<sup>er</sup> TCT – Fait 1 semaine après le diagnostic du père. Résultat négatif (0 mm).
- 2<sup>e</sup> TCT – Fait 7 semaines plus tard. Induration de 7mm (Augmentation de 7mm)



**Infirmier de 48 ans.** Asymptomatique. En bonne santé. Originaire des Philippines. BCG reçu pendant l'enfance.

- Contact occupationnel – un de ses patients a eu un diagnostic de TB avec un frottis positif. Exposition d'une durée de 15 minutes à 2 reprises au cours d'un même quart de travail.
- 1<sup>er</sup> TCT – Fait 2 semaines après l'exposition: 2mm
- 2<sup>e</sup> TCT – Fait 8 semaines plus tard: 10mm (Augmentation de 8mm)



Qui est le plus susceptible d'avoir une infection récente?

- L'enfant (de loin). Malgré une plus faible augmentation
- L'infirmier a plus de chance d'avoir eu un effet de rappel lié à une infection antérieure (et/ou au BCG).

**La distinction entre un virage et un effet de rappel doit être faite sur une base clinique et épidémiologique.**

- La définition d'un virage sur la base de l'augmentation de la taille de l'induration (aug. de 10mm, 12mm ou 15mm) diminue la sensibilité pour une légère augmentation de la spécificité.

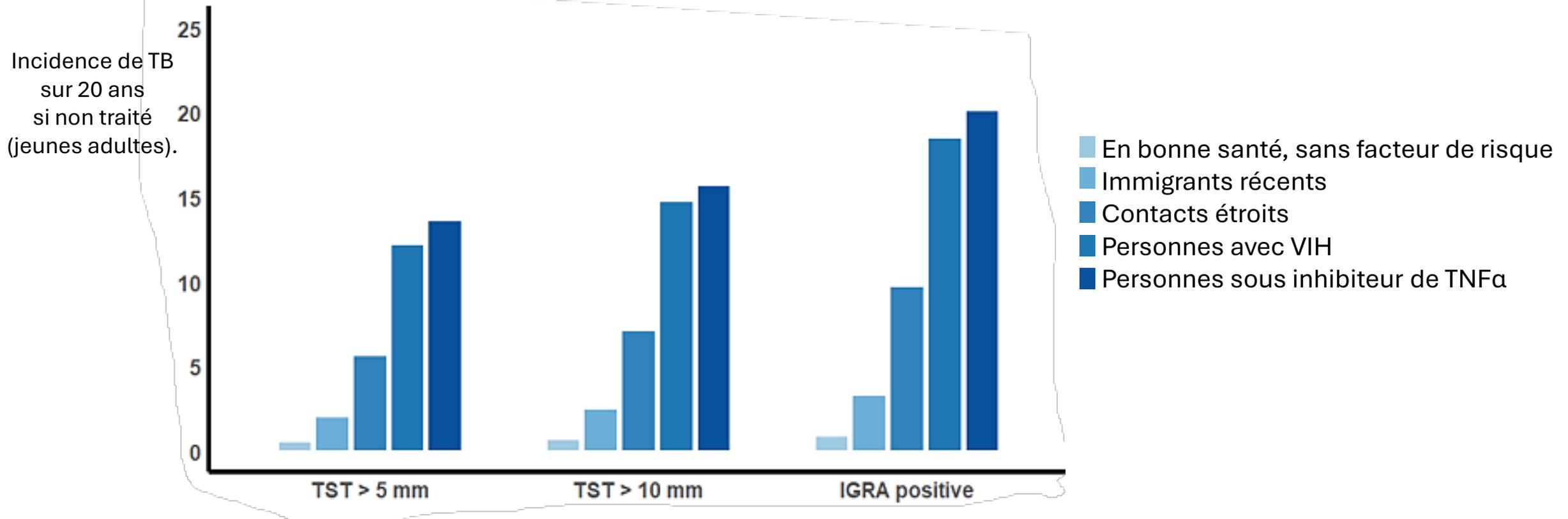
# TCT vs TLIG : lequel est le meilleur?

Qu'est-ce qui est le plus important ?

Choisir QUI dépister ou COMMENT dépister  
(c'est-à-dire quel test utiliser ?)



# QUI dépister vs COMMENT dépister



**En conclusion : Le plus important est de savoir QUI dépister soit les personnes présentant des facteurs de risque. Le choix du test est beaucoup moins important.**

Source: M Bastos et al, From TST-in-3D to TST-in-4D: Enhancing TPT Decisions with Risk-Benefit Analyses, 2024

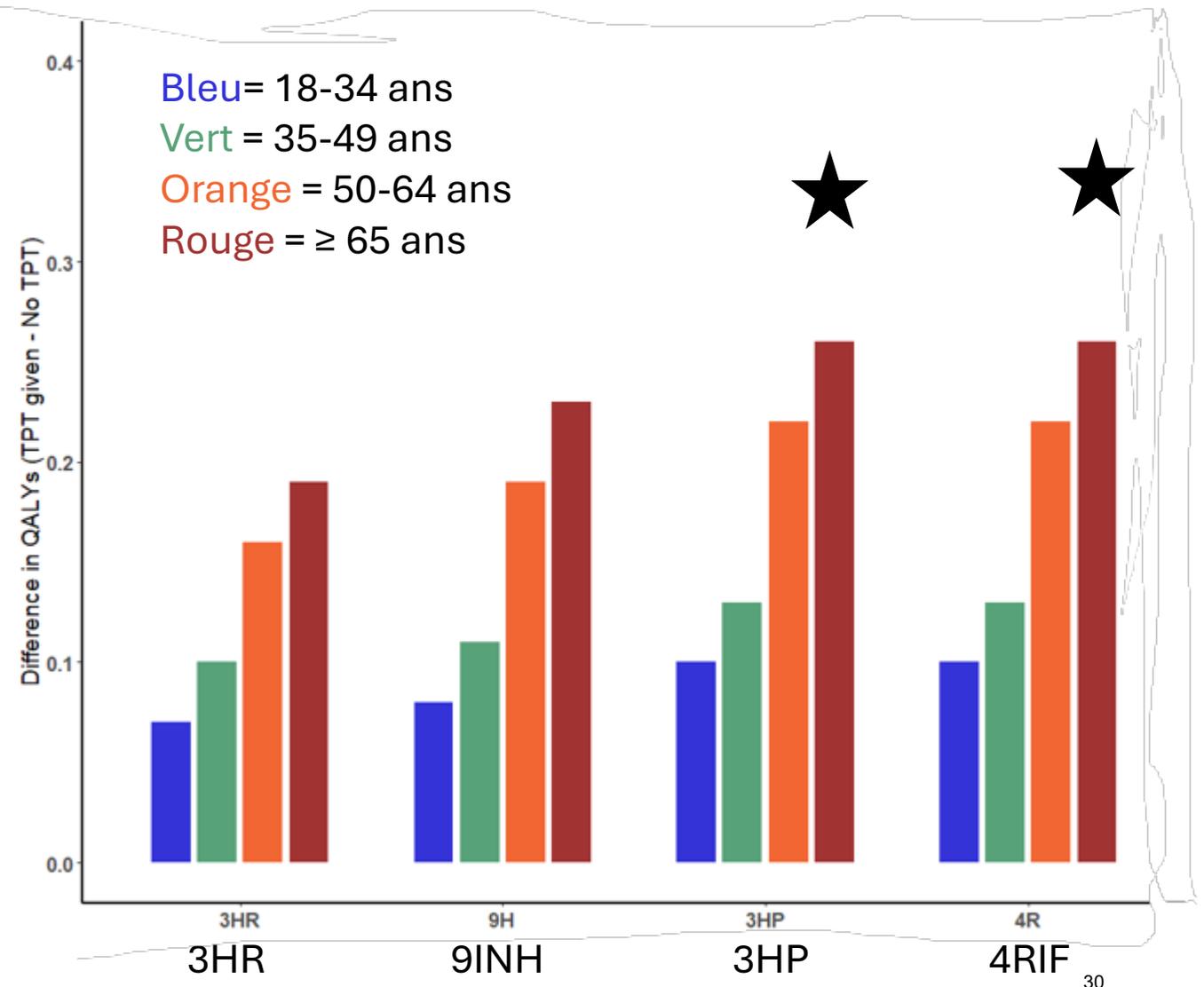
# Est-ce qu'il y a une limite d'âge pour le dépistage?

On veut plutôt savoir : est-ce qu'il y a une limite d'âge pour le traitement de l'ITB?



# Est-ce qu'il y a une limite d'âge pour le dépistage?

- Étude de modélisation
- Avantage du traitement préventif (TPT) chez les contacts étroits
- Les barres verticales représentent les gains en années de vie pondérées par la qualité (QALY) avec un TPT par rapport à l'absence de TPT.
- **Les gains les plus importants : chez les plus âgés**
- Meilleur TPT : 4RIF and 3HP



# Interprétation du TCT et du TLIG: c'est compliqué!

- Plusieurs facteurs à considérer
- Âge, test antérieur, choix du test, context clinique et épidémiologique, etc.

- **Qui arrive à analyser tout ça?**

Internet peut!!

**TST-in-3D** : aide à la decision en ligne

<https://www.tstin3d.com/en/calc.html>

**The Online TST/IGRA Interpreter**  
Version 3.0

The following tool estimates the risk of active tuberculosis for an individual with a tuberculin skin test reaction of  $\geq 5$ mm, based on his/her clinical profile. It is intended for adults tested with standard tuberculin (5 TU PPDS, or 2 TU RT-23) and/or a commercial Interferon Gamma release assay (IGRA). For more details about the algorithm used, go to the [About](#) page. The current version of the algorithm contains modifications of the original version, which was detailed in a paper by [Menzies, et al. \(2008\)](#). For further information see [references](#), or contact [dick.menzies@mcgill.ca](mailto:dick.menzies@mcgill.ca)

**Results**

Once you have completed the form, click on "Submit" and your results will show up in this space.

For inquiries, and suggestions please contact [dick.menzies@mcgill.ca](mailto:dick.menzies@mcgill.ca).

Please select the best response for each field:

**TST Size:** Select...  
**IGRA Result:** IGRA Not Done

**Age:** Select...  
**Age at immigration (if person immigrated to a low TB incidence country):** N/A

**Country of birth:** Select...

**BCG status:** Select...  
For more info, visit: [BCG World Atlas](#).

**Recent contact with active TB:** No Contact

Please select all the conditions that currently apply to the patient:  
(if none of these conditions apply, please leave boxes unchecked)

AIDS  Abnormal chest x-ray: granuloma

# Interprétation du TCT et du TLIG: introduction du TST-in-4D et du IGRA-in-4D

- Nouvel outil d'aide à la décision en ligne
- Considère l'âge, l'immigration, le contexte clinique et épidémiologique et le schéma thérapeutique du TPT (INH, 4RIF, 3HP, 3HR).
- Calcule
  - Le risque de maladie et le risque de mortalité et morbidité advenant l'absence de TPT
  - La réduction potentielle due au TPT, les effets indésirables probables et la complétion du traitement
- Fournit un document destiné au patient résumant les risques et avantages.

## **TSTin4D.com / IGRAin4D.com**

- Mise en ligne en décembre 2024 (c'est maintenant!)
- Vos commentaires sont les bienvenus!

# Options de traitement préventif de la TB



# Aperçu des traitements préventifs

- **Mono-RIF pour 4 mois (4R)**

- Maintenant le régime de 1er choix au Canada et au États-Unis
- Le regime le plus securitaire de tous les régimes qu'on utilise maintenant

- **3 mois d'INH & Rifapentine hebdomadaire (3HP)**

- L'autre régime de premier choix au Canada et aux États-Unis.
- Doit être donné avec observation directe (TOD)
- Réaction d'hypersensibilité – dans 4-10% des cas

- **Mono-INH pour 6 ou 9 mois (6H ou 9H)**

- Cela devrait être un traitement de troisième intention maintenant
- Risque de hépatotoxicité élevé
- Longue durée = faible adhérence

## NOUVEAUTÉ!!

- **6 mois de Levofloxacin quotidien (6Lfx)**

- Traitement de 2e intention au Canada si la RIF ne peut pas être administrée.

- **Alimentation!!**

- Etude a grande echelle en Inde a demontre que des supplements d'alimentation previent le TB.
- Souligne l'importance de l'évaluation et de la prise d'action sur les déterminants sociaux.

# Aperçu des traitements préventifs

## À venir:

- **1 mois d'INH & Rifapentine quotidien (1HP)**
  - Recommandé conditionnellement pour les VIH+ par l'OMS
  - NON recommandé au Canada
  - Besoin de plus d'évidences – mais plusieurs études sont en cours
- **1 mois de Bedaquiline ou même classe (1B)**
  - Les essais de phase 1 et 2 sont actuellement en cours
- **Autres...**

## Options de traitement préventif de la TB (à venir) :

# SSTARLET: Shorter & Safer: Phase 2 de l'essai

- Evaluation de sécurité, de tolérance, d'achèvement, d'acceptabilité, pharmacocinetique, et des coûts
- 8 Sites au Canada: Montreal (ITM et Sacre Coeur), Ottawa, Toronto, Winnipeg, Calgary, Edmonton and Vancouver.
- 4 sites internationaux: Bénin, Brésil, Indonésie, Vietnam
- 3 schémas expérimentaux:
  - 2 mois de prise quotidienne de double doses de RIF (2R20)
  - 1 mois de prise quotidienne de Levofloxacin & Rifapentine (1LP)
  - Schéma à sélectionner : 1 mois de Bedaquiline ou un autre nouveau médicament de meme classe.

# Options de traitement préventif de la TB (à venir) : SansNom (pour l'instant)

- Un nouvel agent de type diarylquinoline similaire à Bedaquiline (BDQ) a été développé
  - 10 fois plus puissant que BDQ
  - Dans les études sur les animaux, un mois de traitement suffit
  - Les essais de phase 1 et 2 sont actuellement en cours
- BDQ peut être formulé pour être administré sous forme d'injection à action prolongée.
  - Études avec Injections mensuelles pendant 3 mois sont planifiées
- Si cet nouvel agent de type diarylquinoline est sécuritaire et bien toléré, il peut également être administré sous forme d'injection à action prolongée.
- Il est possible **qu'une seule injection soit efficace pour prévenir la tuberculose**
  - (Vous vous demandez peut-être ce que j'ai mis dans mon café?)
  - Mais c'est possible!
  - Dans 10 ans probablement!

# Résumé... Dernières réflexions!

- L'ITB est courante, mais le risque de progresser vers la maladie varie beaucoup
  - Personne en bonne santé, sans facteur de risque, sans exposition = **TRÈS faible** risque de TB active
  - Personnes avec facteurs de risque = Grande variation, mais plus susceptibles de bénéficier du dépistage et du traitement.
- Dépistage de l'infection = Important
  - N'oubliez pas que le TCT ou l'IGRA sont des tests, pas des conditions
  - Un test positif est le point de départ de l'évaluation des avantages du TPT
  - Outils en ligne (TSTin4D et IGRain4D)
- Traitement de l'ITB – De plus en plus court. DOIT être sécuritaire
  - TPT recommandé actuel : 4RIF et 3HP – Efficace et assez sécuritaire
  - Une durée d'un mois seulement est à venir
  - 1 injection – peut être possible...
  - Restez à l'affût des nouveautés!!

Merci

# Questions?

