

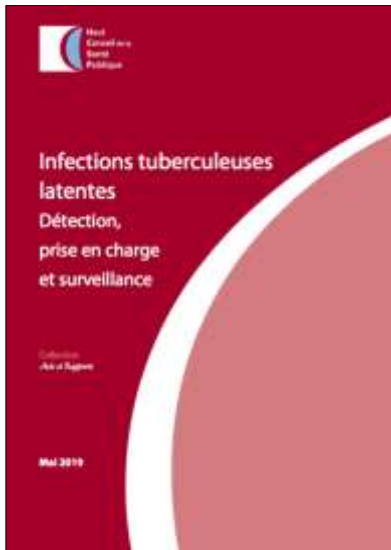


Place du test Quantiferon TB chez le voyageur

Pr C. Rapp
Hôpital Américain de Paris, Neuilly-Sur-Seine
Président de la Société de Médecine des voyages



- Infection tuberculeuse latente (ITL)
- Epidémiologie des ITL chez le voyageur
- Outils diagnostics et test Quantiferon-TB
- Recommandations internationales
- Recommandations du HCSP



Composition du groupe de travail

Dr ANTOUN Fadi, pneumologue, DASES, CLAT de Paris
 Dr BLANCHARD Hervé, médecin hygiéniste, médecin coordonnateur, CPIAS Ile-de-France
 Pr DELACOURT Christophe, pédiatre, CHU Necker, Paris
 Dr FRAISSE Philippe, pneumologue, CHU Strasbourg
 Pr GEHANNO Jean-François, HCSP, CS MIME
 Dr GUTHMANN Jean-Paul, épidémiologiste, Santé publique France
 Pr HOEN Bruno, infectiologue, HCSP CS MIME, co-pilote
 Pr JARLIER Vincent, microbiologiste, CNR des Mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux
 Dr MINODIER Philippe, pédiatre, HCSP CS MIME
Pr RAPP Christophe, infectiologue, HCSP CS MIME, pilote

4.2.3 Les voyageurs et les expatriés

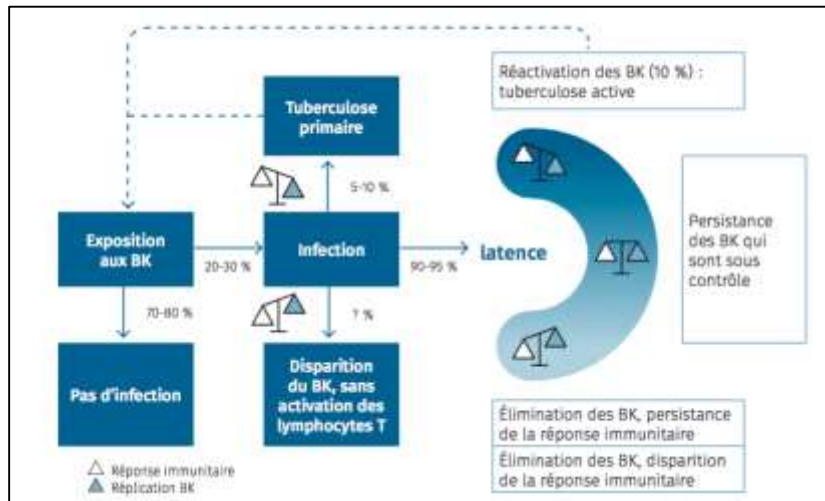
Considérations générales

Les voyageurs se rendant dans des pays de haute endémicité de la tuberculose sont considérés comme une population à risque accru de survenue d'une ITL ou d'une tuberculose maladie (faible niveau de preuve). Au sein de cette population hétérogène, le risque de contamination est doublé : exceptionnelle contagion lors d'un contact inopiné avec un tuberculeux contagieux durant le transport (transport aérien) et contamination lors d'un séjour dans pays de haute endémicité de la tuberculose. Les migrants qui visitent périodiquement leurs familles dans leurs pays d'origine appartiennent également à ce groupe à risque.



L'infection tuberculeuse latente

- **C'est une infection par des bacilles tuberculeux sans les symptômes, signes et imagerie de la tuberculose**
- Un individu au stade d'infection latente **n'est pas pas contagieux**
- La majorité des tuberculoses actives se manifestent rapidement après l'infection, plus de la moitié dans les deux ans qui suivent
- L'ITL ne peut être mise en évidence que de manière indirecte par un test d'immunodiagnostic
- La prophylaxie post-exposition peut limiter le risque de développer une tuberculose maladie



Belgian guidelines on the diagnosis and management of latent tuberculosis infection, 2019
<https://www.fares.be/fr/recommandations/tbi-guidelines-belgium/>



- Les voyageurs se rendant dans des pays de **haute endémicité** de la tuberculose sont considérés comme une **population à risque accru de survenue d'une ITL** ou d'une tuberculose maladie (faible niveau de preuve)
- Au sein de cette population **hétérogène**, le risque de contamination est double : exceptionnelle contagion lors d'un contact inopiné avec un tuberculeux contagieux durant le transport (transport aérien) et contamination lors d'un séjour dans pays de haute endémicité de la tuberculose
- Les migrants qui visitent périodiquement leurs familles (VFR) dans leurs pays d'origine appartiennent également à ce groupe à risque



L'estimation du risque individuel de tuberculose repose sur

- le **niveau d'endémicité** de la tuberculose dans le pays de destination, **la durée du séjour (plus de 3 mois)**,
- le **niveau d'exposition** (personnels soignants, contact avec le milieu carcéral ou réalisation d'activités humanitaires)
- la **susceptibilité du voyageur** (enfants de moins de 5 ans, personnes vivant avec le VIH, immunodépression etc.
- Le niveau de **prévalence de la tuberculose multi-résistante dans le pays de destination** est également à prendre en compte car si le risque de contamination par une souche de tuberculose résistante est similaire à celui d'une souche sensible, les conséquences sont différentes



Figure 1: Pays de haute incidence de tuberculose selon un seuil de 40/100 000 (données 2016)



Source: Santé publique France, à partir des données de l'OMS 2016
<https://www.afsu.fr/2016/04/07/oms-tuberculose/>

Zones géographiques	Endémicité tuberculeuse ^{1,2}	Exceptions ³
Afrique	Haute	
Asie	Haute	NB ⁴ : l'incidence au Japon est de 18/10 ⁵
Australie et îles du Pacifique	Haute	Australie, Nouvelle-Zélande, Samoa, Tonga
Proche Orient et Moyen Orient	Haute	Chypre, Emirats Arabes Unis, Israël, Jordanie, Oman
Amérique Centrale, Amérique du Sud et Caraïbes	Haute	Antigua et Barbuda, Barbade, Bermudes, Bonaire, Cuba, Costa Rica, Curaçao, Jamaïque, îles Vierges et Caïman, Porto Rico
Europe Centrale et Europe de l'Est (incluant le Russie)	Haute	Grèce, Hongrie, Slovaquie, Slovénie, Tchéquie
Amérique du Nord	Faible	
Europe du Nord	Faible	Groenland
Europe de l'Ouest	Faible	NB ⁴ : L'incidence de la tuberculose au Portugal est de 20/10 ⁵ .

1 La haute endémicité tuberculeuse est définie par une incidence de la maladie supérieure à 40/10⁵
 2 La faible endémicité est définie par une incidence de la maladie inférieure à 10/10⁵





Susceptibilité du voyageur

Facteurs de risque	Risque relatif de développer une TBC par rapport à une personne sans ce facteur de risque
Risque élevé	
SIDA	110 – 170
VIIH-positif, sans traitement antirétroviral	50 – 110
Transplantation d'organes (solides) nécessitant un traitement immunosuppresseur	20 – 74
Bypass jéjuno-iléal	27 – 63
Silicose	30
Insuffisance rénale chronique/hémodialyse	10 – 25
Cancer hématologique (leucémie, lymphome)	16
Contact étroit et récent (≦ 2 ans) avec un cas de TBC contagieuse	15
Lésions fibro-nodulaires ou autres lésions fibrotiques apicales à la RX thorax	6 - 19
Enfant(s) < 3 ans	> 10
Carcinome de la tête, du cou ou du poumon	2,5 – 6,3
(Sous) traitement anti-TNF α	1,5 – 17
Risque modéré	
Corticostéroïdes si la dose équivaut à > 15 mg de prednisone /jour durant au moins 2 - 4 semaines	4,9
Diabète mellitus	2 – 3,6
Enfant(s) de 3 - 4 ans	> 3
Risque très modéré	
Fumeur	2 – 3
Abus d'alcool	3
Insuffisance pondérale	2.0 – 2,6
Lésion solitaire à la RX thorax	2 – 2,6

Belgian guidelines on the diagnosis and management of latent tuberculosis infection, 2019 <https://www.fares.be/fr/recommandations/lbti-guidelines-belgium/>



Epidémiologie des ITL chez le voyageur

Journal of Travel Medicine, 2021, 1-19
doi: 10.1093/jtm/taab214
Advance Access Publication Date: 19 November 2021
Systematic Reviews

Systematic Reviews

Risk of latent and active tuberculosis infection in travellers: a systematic review and meta-analysis

Tanya R. Diefenbach-Elstob PhD^{1,2}, Balqis Alabdulkarim MD, MSc³, Paromita Deb-Rinker PhD⁴, Jeffrey M Pernica MD, MSc⁵, Guido Schwarzer PhD⁶, Dick Menzies MD^{7,8,9}, Ian Shrier MD, PhD^{1,10}, Kevin Schwartzman MD, MPH^{7,8,9} and Christina Greenaway MD, MSc^{1,2,11,*}

These studies included 1 154 673 travellers observed between 1994 and 2013, comprising 443 health care workers (HCW), 1 068 636 military personnel and 85 594 general travellers/volunteers

We did not identify any studies that estimated incidence of LTBI or active TB among people travelling to visit friends and relatives (VFRs).



Table 1. Summary of LTBI data from included studies, presented in chronological order by the first year of each study

Study	Years of study	Travel purpose	TB incidence and destination	Mean/median age, years (range)	Mean/median duration of travel, months (range)	Duration category (months)	Participants	Conversions	Con. inc. (%)
Cobelens 2000 ¹	1994-1996	Mixed	High—Worldwide	27.2	5.29* (1.68-6.90) [†]	Up to 6	656	12	1.83
Korospeter 2001 ²⁷	1995	Military	Intermediate—Cuba	26.5*	3.89 (3-6)	Up to 6	1251	46	3.67
Emmons 1999 ¹¹	1995-1996	Military	Intermediate—Yugoslavia		5.94 (up to 12)	Up to 6	11 049	224	2.03
Visser 2013 ¹⁰	1995-2011	General	High—Multiple	30*	22* (2-71)	13-24	336	10	2.98
Jung 2008 ²⁸	1996-2005	General	Mixed—Worldwide	28.1 (18-44)	18.19 [†]	13-24	44 070	1028	2.33
Freeman 2010 US Air Force ⁴	2002-2007	Military	Intermediate—SW Asia		3.96	Up to 6	72 721	1469	2.02
Freeman 2010 German military ⁵	2003-2007	Military	Intermediate—Bosnia, Georgia, SW Asia		3.94	Up to 6	6671	191	2.86
Freeman 2010 US Army ⁶	2003-2007	Military	Intermediate—SW Asia		11.94	7-12	972 495	9329	0.96
Freeman 2010 Canadian military ⁴	2004-2006	Military	Intermediate—Bosnia, SW Asia		5.93	Up to 6	4441	104	2.34
Gardner 2011 ¹⁸	2004-2009	HCW	High—Kenya	<40	<1 to >3	Up to 6	267	11	4.12
Szep 2014 ²¹	2004-2009	HCW	High—Botswana	30	1.4 (0.6-2.2)	Up to 6	93	4	4.21
Visser 2012 ⁹	2004-2010	General	High—Solomon Islands, Timor-Leste, Afghanistan, Bangladesh, Bangladesh		6	Up to 6	569	10	1.76
Brown 2016 ²²	2006-2013	General	Mixed—Worldwide	33 (21-90)	18.19 [†] (3-27)	13-24	40 044 [‡]	689	1.72

*Estimated; †expressed as a median; ‡expressed as an interquartile range.
HCW, healthcare workers; SW, southwest; TB, tuberculosis.



Figure 1 Meta-analysis of cumulative incidence of LTBI for mean/median travel durations of up to 6 months, 7–12 months ...

The overall cumulative incidence of LTBI was 2.3% (95% CI 1.7–3.1%), with considerable heterogeneity ($I^2 = 99\%$)

For travel duration up to 6 months, the pooled cumulative incidence of LTBI was significantly higher for HCWs (4.3%, 95% CI 2.8–6.7%) compared to general travellers/volunteers (1.6%, 95% CI 1.0–2.5%) and military personnel (2.5%, 95% CI 2.0–2.9%) (

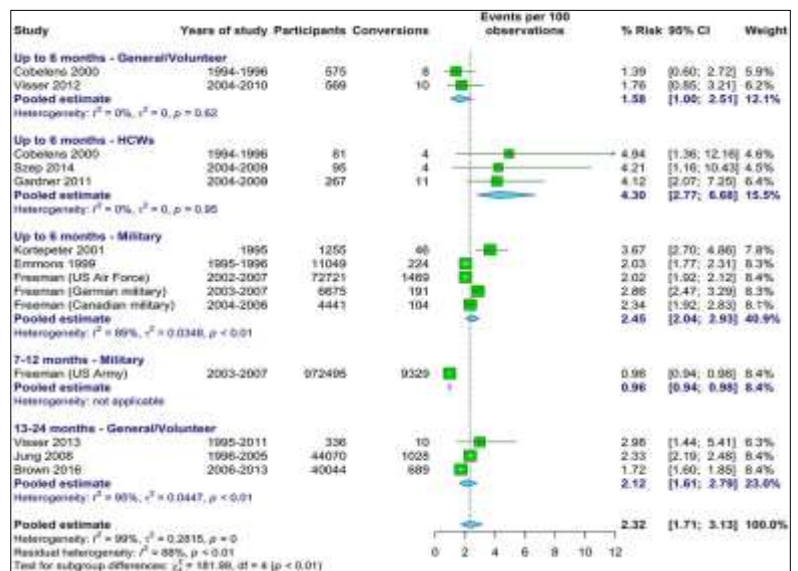
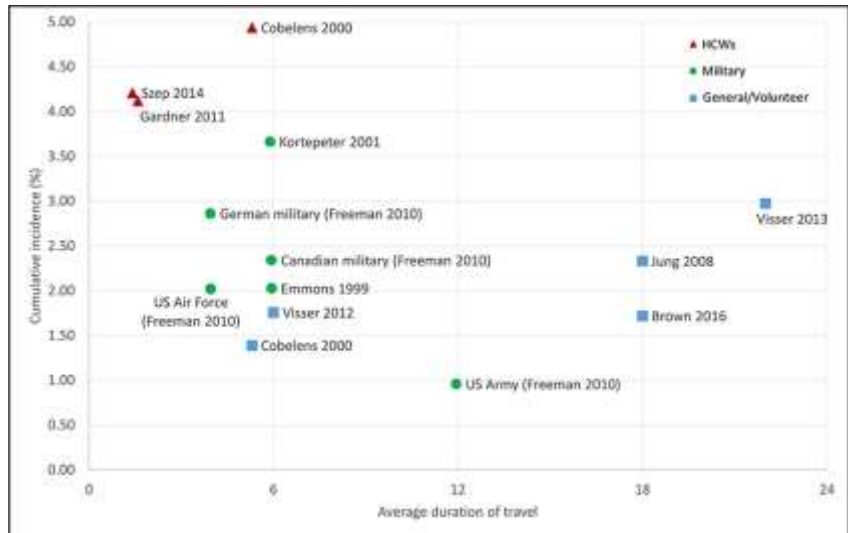


Figure 2 Scatter plot of cumulative incidence of LTBI and average travel duration in included studies.

Cumulative incidences of LTBI stratified by travel duration and purpose are also presented as a scatter plot in Figure 2.



J Travel Med, Volume 28, Issue 1, January 2021, taaa214, <https://doi.org/10.1093/itm/taaa214>
The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.

ITL et outils diagnostiques: IDR à la tuberculine

In vivo : IDR à la tuberculine



Tests in vitro

QuantiFERON®-TB Gold-Plus (QFT®-Plus) et le T-SPOT®.TB.





Tableau A1. QFT®-Plus : tubes pour le prélèvement sanguin

Tube	Couleur	Stimulation
QuantIFERON® Nil	Gris	Contrôle négatif
QuantIFERON® TB1	Vert	Cellules CD4+ et CD8+
QuantIFERON® TB2	Jaune	Cellules CD8+
QuantIFERON® + Mitogène	Violet	Contrôle positif

- Les tests IGRA sont des tests réalisés sur **prélèvements sanguins** qui permettent d'identifier in vitro la présence d'une réponse immune adaptative dirigée contre des antigènes peptidiques spécifiques de M. tuberculosis : ESAT-6 (early secreted antigenic target 6), CFP-10 (culture filtrate protein 10) et TB7.7
- Ces tests mesurent la libération d'interféron gamma par les lymphocytes T après stimulation par ces antigènes



Interprétation du test QFT®-Plus

	Valeur observée dans les tubes TB1 ou TB2				
	< 0.2	0.2 – 0.35	0.35	0.35-0.7	> 0.7
Interprétation	Négatif	Borderline négatif	Cut-off	Borderline positif	Positif

Règles d'interprétation avec QFT-Gold Plus

- **QFT < 0,35 UI/ml** : considéré comme négatif, sans nécessité d'un nouveau contrôle.
- **QFT entre 0,35 et 0,7 UI/ml sur au moins un des deux tubes** : un contrôle doit être effectué en raison de la fréquence des conversion/réversion spontanées dans cette zone d'incertitude. Il sera réalisé 3 semaines après, sauf lorsque le QFT est réalisé comme TD d'une enquête autour d'un cas : il doit alors être contrôlé immédiatement.
Si contrôle reste dans la zone grise : résultat considéré comme positif et interprété en fonction des données cliniques.
- **QFT > ou égal à 0,7 UI/ml sur au moins un des deux tubes** doit être considéré d'emblée comme positif.



L'IDR ou les tests IGRA ne permettent pas de distinguer le caractère récent ou non d'une infection tuberculeuse

Tableau 4. Avantages et désavantages du TCT et des tests IGRA

Caractéristiques	TCT	IGRA
Nombre de visites	2	1
Délai de lecture des résultats	48-120 h	24 h
Personnel correctement formé	oui	oui
Échantillon sanguin nécessaire	non	oui
injection intradermique nécessaire	oui	non
Équipement de laboratoire requis	non	oui
Cross-réactivité avec le BCG	oui	non
Cross-réactivité avec les MNT	oui	peu probable
Conversions / réversions	oui	oui
Diagnostic différentiel entre infection et maladie	non	non
Effets secondaires	rare	non
Risque d'effet booster si on répète le test	oui	non
Utilisation de contrôles positif/négatif	non	oui
Facteurs influençant l'interprétation	Variations entre lecteurs, effet booster, utilisation de différents seuils de positivité en fonction du type de population	Absence de consensus sur le seuil optimal de positivité
Coût du matériel	faible	élevé

Tableau 4. Avantages et désavantages du TCT et des tests IGRA

Caractéristiques	TCT	IGRA
Sensibilité chez les adultes immunocompétents	70-80 %	75-90 %
Sensibilité chez les enfants	84 %	84 % globalement 83 % QFT assay 84 % T-SPOT
Spécificité chez les adultes	98 % en l'absence de vaccination BCG 90-98 % si vacciné dans l'enfance (<1 an) 60-80 % si vacciné après l'âge de 1 an	93-96 %
Spécificité chez les enfants	88 % globalement (TCT + ≥ 10 mm) 93 % chez les non vaccinés par BCG 49 % chez les vaccinés par BCG	92 % globalement 91 % QFT assay 94 % T-SPOT



ITL et interprétation des résultats des tests

L'histoire médicale est importante pour guider l'interprétation des résultats et exclure d'éventuels faux positifs ou négatifs. Le risque de progression vers la TBC est déterminant pour choisir quel suivi effectuer

Tableau 10. Interprétation lorsque les résultats du TCT et de l'IGRA sont tous les deux disponibles

	Risque de développer une TBC active une fois infecté par <i>M. tuberculosis</i>						
	Élevé			Faible			
	IGRA positif	IGRA négatif	IGRA borderline	IGRA positif	IGRA négatif	IGRA borderline	
TCT positif	Probabilité élevée d'ITL*			Probabilité élevée d'ITL*	TT de l'ITL pas nécessaire	Considérer MNT, Avis d'un spécialiste	Répéter IGRA ou baser interprétation sur résultat TCT
TCT douteux	Probabilité élevée d'ITL*	Répéter TCT	Probabilité élevée d'ITL*	Probabilité élevée d'ITL*	TT de l'ITL pas nécessaire		Répéter IGRA
TCT négatif	Probabilité élevée d'ITL*	Le TT de l'ITL n'est pas nécessaire sauf chez les contacts immunodéprimés	Répéter IGRA ou baser interprétation sur résultat TCT	Consulter un spécialiste avant d'envisager un TT de l'ITL	TT de l'ITL pas nécessaire		

* Risque pour le patient de progression vers la TBC



Recommandé	À envisager	Non justifié*
Personnes infectées par le VIH	Prisonniers	Diabétiques
Contacts avec TBC contagieuse (adultes/enfants)	Immigrants de pays endémiques	Alcooliques
Initiation d'anti-TNF α	Sans-abri	Fumeurs (tabac)
Préparation à une transplantation d'organe/hématologique	Toxicomanes	Personnes dénutries
Dialyse	Professionnels de santé	
Silicose		

* sauf si appartient à une des 2 autres catégories



CDC 2014

Selon le CDC (2014), les voyageurs qui envisagent la possibilité d'une exposition prolongée avec des tuberculeux (contacts fréquents en milieux de soins, prisons, camps de réfugiés) doivent faire un test de dépistage de l'ITL de référence par IDR ou IGRA. Si le test est négatif, ils doivent répéter ce test 8 à 10 semaines après le retour aux Etats-Unis

CDC 2017

le CDC suggère l'utilisation d'un test de dépistage de l'ITL unique, par la technique IGRA, 8 semaines après le retour d'un voyage dans un pays de haute endémicité, chez les personnes nés et résidants dans des pays de faible prévalence de la tuberculose

CDC 2020

Travelers who anticipate possible prolonged exposure to persons with TB (for example, those who expect to come in contact routinely with clinic, hospital, prison, or homeless shelter populations) should have a tuberculin skin test (TST) or TB blood test before leaving the United States. If the reaction to the TST or TB blood test is negative, they should have a repeat test 8 to 10 weeks after returning to the United States. Additionally, annual testing may be recommended for those who anticipate repeated or prolonged exposure or an extended stay over a period of years



Belgique, 2020

• **Chez les voyageurs ou expatriés** en fonction de la durée, du type de voyage ou de travail et de l'incidence de la TBC dans le(s) pays de destination. les critères suivants peuvent être appliqués :

- ≥ 1 mois dans un contexte augmentant le risque d'exposition, en particulier être en contact fréquent avec des groupes à risque tels que patients, prisonniers, sans-abri ou réfugiés ;
- ≥ 3 mois dans une région dont l'incidence de la TBC est > 400/100.000 habitants ;
- ≥ 6 mois dans une région dont l'incidence est entre 200 et 399/100.000 habitants ;
- ≥ 12 mois dans une région dont l'incidence est entre 100 et 199/100.000 habitants.

il est indiqué de réaliser le test ITL avant le départ. si le résultat est négatif, refaire le test au moins 2 à 3 mois après le retour

Un autre groupe à considérer est celui des enfants nés en Belgique et qui voyagent régulièrement dans des pays endémiques pour raisons familiales, quelle que soit la durée de leur séjour.

Voyageurs/expatriés	Oui	Oui	2-step : ↗ spécificité → Si TCT + faire IGRA
---------------------	-----	-----	---



Algorithme de dépistage et études de coût - efficacité

Chez les voyageurs, les tests IGRA offrent des avantages de faisabilité par rapport à l'IDR et ils peuvent être désormais pratiqués chez les enfants de moins de 5 ans

Cependant, si l'on estime que le risque d'infection tuberculeuse latente est aux environs de 2 %, la valeur prédictive positive n'est que de 25 % et la valeur prédictive négative de 99 %

De fait, le test n'est utile que dans des **groupes ciblés à haut-risque susceptibles d'initier et d'achever une prophylaxie post exposition**

En termes de rendement économique, dans une étude américaine, chez les sujets originaires d'un pays de faible prévalence de la tuberculose, la réalisation d'un test IDR unique au retour d'un voyage dans un pays de haute endémicité tuberculeuse était la stratégie la moins coûteuse

**RECOMMANDATIONS**

- Considérant le manque de robustesse des données dans cette population hétérogène et les difficultés de leur suivi médical ;
- Considérant les limites des immunodiagnostic (en particulier l'existence de phénomènes de réversion pour les tests IGRA) ;
- Considérant un rapport coût-efficacité défavorable de la stratégie de dépistage de l'ITL dans cette population, à l'exception de personnes à haut risque ;
- Considérant, chez les adultes et enfants migrants résidant en France et se rendant régulièrement dans des pays de forte endémicité tuberculeuse, les difficultés de réalisation d'un test de dépistage à chaque retour de séjour et que ces enfants devraient être vaccinés par le BCG



- **Il n'y a pas d'indication de dépistage de l'ITL au sein de la population générale des voyageurs**, en particulier chez les touristes effectuant des séjours de courte durée (moins de 3 mois) dans des pays de forte endémicité tuberculeuse (Taux d'incidence supérieur à 100 /100000) ;
- chez les adultes expatriés (séjour de plus de 6 mois) et leurs enfants, séjournant de façon prolongée dans des pays de forte endémicité tuberculeuse (Taux d'incidence supérieur à 100 /100000) et /ou présentant des facteurs de susceptibilité individuels (âge inférieur à 5 ans, immunodépression), le dépistage de l'ITL au retour de voyage est envisageable au cas par cas ;
- L'algorithme de dépistage de l'ITL chez les voyageurs à risque repose sur la réalisation d'un immunodiagnostic au retour de voyage. **L'utilisation des tests IGRA est à privilégier.** Ceux-ci doivent être effectués **au moins 8 semaines après le retour** ;



- Dans des groupes à haut risque (personnels de santé, humanitaires) caractérisés par l'importance de l'exposition ou la présence de facteurs de susceptibilité individuels, la réalisation d'un immunodiagnostic de référence avant le départ peut être envisagée au cas par cas ;
- La mise en place d'un suivi longitudinal de l'ITL chez les expatriés et /ou les voyageurs à haut risque tout au long de leurs parcours n'est pas recommandée ;
- De ne pas pratiquer de dépistage systématique de l'ITL chez les adultes et enfants de migrants se rendant périodiquement dans des pays de forte endémicité tuberculeuse, sauf facteurs de risques associés. Dans cette population, l'information sur le risque de tuberculose, ses modalités de prévention et la réalisation d'enquête autour d'un cas sont à privilégier.