

Intérêt du QuantiFERON®-TB Gold Plus comme test diagnostique dans les inflammations oculaires (IO)

Amara A, Trad S, Ben Salah E, Guihot A, Bodaghi B

Journée C3 « OEil et Maladies Systémiques »

09 novembre 2018



Difficulté diagnostique

- Preuve bactériologique exceptionnellement positive
- Infection généralement sur versant « hypersensibilité au BK »
 - => efficacité des corticoïdes et/ou IMS, qui égare le clinicien (Cordero-Coma 2010)
- Pas de signe clinique pathognomonique et polymorphisme clinique
- Si BK évoqué => **uvéite présumée tuberculeuse**
- Le diagnostic définitif est posé à **postérieur** si réponse + aux antituberculeux (TAT)



Outils Diagnostiques

Bactériologique

Coloration à l'auramine Culture

Histologique

Coloration de Ziehl

Biologie Mol

PCR ARN 16S

Tuberculose Oculaire

Immunologique



Cliniques et Radiologiques

CONTAGE

Voyage en zone d'endémie

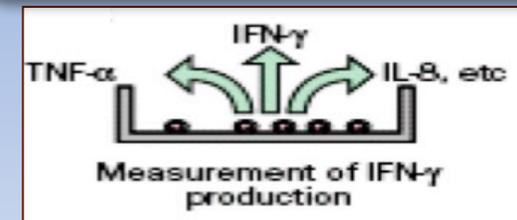
Clinique : AEG, sueurs, ADP... etc

ANOMALIES RADIOLOGIQUES : ADP calcifiée.... etc

IDR



QuantiFERON®TB Gold



Cliniques et Radiologiques

Contribution de l'imagerie selon l'endémie locale
très différente!

Anomalies à la radiographie pulmonaire

75% pays à forte endémie

Babu Ocul Immunol Inflamm 2015

versus

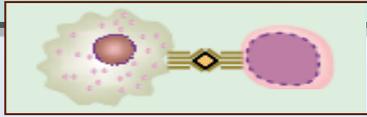
14% à 19% pays à faible endémie

Agrawal Ocul Immunol Inflamm 2015, Agrawal BMC Ophthalmol 2017

Nouvelle classification des uvéites tuberculeuses

TB oculaires Classification	Critères cliniques Ophtalmologiques	Critères Bactériologiques	Critères Cliniques et Radiologiques	Critères Immunologique (IDR/IGRA)	Pays d'endémie	Pays non- endémique
Confirmée => TAT ≥ 6 mois	IO compatible avec une TB oculaire	Confirmation Microbiologique de MT dans l'œil	-	Inutile	Rare	Exceptionnel
Probable => TAT ≥ 6 mois	IO compatible avec une TB oculaire Et Autres étiologies exclues	Confirmation Microbiologique de MT extra-oculaires (expectoration ou autre)	Anomalies radiologiques compatibles avec une TB active ou latente ou TB extra-oculaire symptomatique	Inutile	Peu fréquent	Très rare
	IO compatible avec une TB oculaire Et Autres étiologies exclues	Négative	Anomalies radiologiques compatibles avec une TB active ou latente ou TB extra-oculaire symptomatique	Tests positifs et/ou Contage tuberculeux certain	Très Fréquent	Rare
Possible => TAT d'épreuve ≥ 6 mois	IO compatible avec une TB oculaire Et Autres étiologies exclues	Négative	Anomalies radiologiques compatibles avec une TB active ou latente ou TB extra-oculaire symptomatique	Tests négatifs	Rare	Très rare
	IO compatible avec une TB oculaire Et Autres étiologies exclues	Négative	Radiographie thoracique normale et Absence d'éléments cliniques de TB extra-oculaire	Tests positifs et/ou Contage tuberculeux certain	Fréquent	Le plus Fréquent

Immunologique



QuantiFERON

a obtenu l'AMM en 2017 !!!

pour

« la prise en charge pluridisciplinaire et l'aide au diagnostic de TB paucibacillaire en cas de TB extrapulmonaire »

JORF n°0145 du 22 juin 2017
Texte n°16 Décision du 24 mai 2017

Immunologique



QuantiferON-TB Gold

QuantiferON-Plus

Peptides

Polypeptides ESAT-6, CFP-10

Polypeptides ESAT-6 et CFP-10

Peptides CMH de classe II (CD4)

+ Peptides CMH de classe I (CD8)

QuantiferON-TB Gold
In tube

+ TB7.7

Population
cellulaire stimulée

Lymphocytes T auxiliaires CD4⁺

Lymphocytes T auxiliaires CD4⁺

Lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques

Amélioration
ciblée des
performances du
produit

Etudes
sur les uvéites

Sensibilité accrue

Application si faible compte de CD4

ex : VIH

Autres informations cliniques

• Outil de recherche

Objectif de l'étude

- Comparaison de la prévalence des Quantiféron positifs dans différentes spécialités (ophtalmologie/rhumatologie/gastro entérologie) sur une même période
- Déterminer les différentes situations cliniques d'IO où le Quantiféron est prescrit et évaluer sa contribution au diagnostic de tuberculose oculaire
- Apport du **QuantiFERON[®]-TB Gold Plus** vs QFNTB gold in tube

Patients et Méthode

- Etude monocentrique rétrospective
- 316 patients inclus de façon consécutive sur une période 5 mois
- Présentant une IO active
- Avec un dosage de quantiféron positif (seuil choisi 0,35 UI/mL)
- Exclusion des patients ayant eu une tuberculose active/IDR dans les 6 mois
- Evaluation ophtalmologique complète + Bilan interniste
- Dosage Critère de guérison critère SUN (*standardization of the Uveitis Nomenclature*) évaluée sur une période de 1 an

Méthode

Répartition des 316 patients en 3 groupes

- **Groupe 1:** IO antérieures : uvéites ou épisclérites
 - aiguës/chroniques
 - 1^e épisode/récurrentes
- **Groupe 2:** Bilan pré thérapeutique (avant anti-TNF ou immunosuppresseur....)
- **Groupe 3:** Uvéite postérieure et/ou intermédiaire et/ou NORB

Comparatif QFN + parmi différentes spécialités du 01/06/2016 au 30/11/2016

	QTF POSITIF
f Comparaison groupe Rhumato vs Ophtalmo	p=0.005 (OR: 1.6855) IC95% [1.1551 ; 2.447]
(Absence de biais lié à l'âge	
Comparaison du groupe Rhumato + Gastro vs Ophtalmo	p=0.0043 (OR: 1.6723) IC95% [1.1595 ; 2.3959]
Absence de biais lié à l'âge	

Prévalence du test QFN+ significativement plus élevé en Ophtalmo

Méthode

Répartition des 316 patients en 3 groupes

		Quantiféron négatif n=255	Quantiféron positif n=59	% de QF +
•	Groupe 1 n=129	111	18	18/129 = 14%
•	Groupe 2 n= 49	40	9	9/49 = 18%
•	Groupe 3 n=115	88	27	27/115 = 23%
•	Exclus n=21	16	5	

p-value : 0.16 → non significatif

Du 01/06/2016 au 30/11/2016

**316 demandes de
quantiférons**

**255 négatifs
80,69%**



**2 indéterminés
0,64%**

Exclus de l'analyse

N = 5

- 3 dossiers non trouvés**
- 1 maladie de Best**
- 1 dacryoadénite**

Cohorte 54 patients

Epidémiologie	TOTAL N= 54
Age	49,2 ± 15,34
Sexe F/H	54 %/46 %
Origine pays endémique ou voyage dans les 6 mois	80 %
Contage tuberculeux	30 %
Antécédents de traitement antituberculeux	5%
Nodules suspects ou adénopathies (TDM)	19% <i>Agrawal,Gupta, Gonzalez-Lopez et al 2015, 2017</i>
CS ou Immunosuppresseur dans les 6 derniers mois	16,7%
IDR positive	63% dont 4 phlycténulaires/ulcéro nécrotiques

Types d'inflammation oculaire des 54 patients

Types d'inflammation oculaire	TOTAL N= 54
Uvéites 85,2 %	✓ Antérieures n=19 ✓ Intermédiaires n=9 ✓ Postérieures n=2 ✓ Panuvéites n=16
Episclérites	5
Myosites	2
NORB	2
Kératite interstitielle (avec panuvéite)	1

Groupe 1

n=18

Qm 1,65 (0,37-10)

Bilan 1^{er} épisode d'uvéite
antérieure aigue **N=9**

Bilan UA récidivante **N=3**

Bilan UA chronique **N=1**

Bilan 1^{er} épisode d'épisclérite

N=5

Quantiféron positifs sur
une période de 5 mois

N=54

Groupe 2

n=9

Qm 3,34 (0,44-10)

Bilan pré thérapeutique

HLAB27 **N=7**

TOXOPLASOMOSE **N=2**

Groupe 3

n=27

Qm 6,21 (0,35-10)

Atteinte postérieure

Absence de diagnostic

50% des QFN+

**0 cas de
rechute
sur 1 an**

Atteinte postérieure
Absence de diagnostic

N=27

Autres diagnostics trouvés

N=4

QM 1,39 (0,35-10)

Uvéites idiopathiques

N=23

QM 6,3 (0,4-10)

- ARN n=1
- Behcet n=1
- SEP n=1
- Phakogénique n=1

**Classification
pré traitement
Gupta et al.**

Tuberculose
probable

N=7

Tuberculose possible

N=16

**Soit 15% de Faux
positifs
association fortuite**

	Tuberculose probable n=7	Tuberculose possible n=16	Autres diagnostics n=4
Uvéites intermédiaires	3 (42%)	4 (25%)	0
Uvéites postérieures	0	1	1
Panuvéites	3 (42%)	9 (56%)	3 (75%)
NORB	0	1	1
Myosites	1	1	0

Éléments sémiologiques prédictifs HSBK (Gupta et al.)

Synéchies postérieures	1	5 (31%)	1
vascularites	2 (29%)	6 (37,5%)	3 (75%)
Granulomes choroidiens	2 (29%)	4 (25%)	1

Atteinte postérieure
Absence de diagnostic
N=27

Autres diagnostics trouvés
N=4
QM 1,39 (0,35-10)

Uvéites idiopathiques
N=23
QM 6,3 (0,4-10)

Susceptible HSBK Traitement ATT complet
N= 11 48%
QM = 6,3 (0,43-10)

IO diagnostic HSBK non retenu
N=12 52%
QM 6,2 (0,4-10)

Soit 73% de TB présumées
Agrawal, Gupta, et al
2015

5% N=8
QM=10 (6,21-10)

Stable
18% N=2
QM =3,2 (1,24-5,07)

NR
9 % N= 1

Amélioration
33% % N= 4

Stable
33 % N= 4

NR/rechute
6% N=1/20%N=3

Corticothérapie
sans cortico dépendance
N=2

Corticothérapie
sans cortico dépendance
N=1

Corticothérapie
sans cortico dépendance
N=2

Corticothérapie
N=1

Corticothérapie
N=3

Cas de discordance entre QFN TB et le QFN TB-plus

- **2 cas positifs en QFN-plus uniquement** mais à taux faible :
 - 1 Behçet et une myosite non BK
- **2 cas positifs faibles en QFN-TB mais négatif sur en QFN-plus** :
 - 1 patient avec antécédent de traitement BK

Cas de QFN TB et QFN TB-plus à taux < 1UI/ml

- 13 cas
- **Pour un patient (sous immunosuppresseur) : amélioration après 6 mois de TAT
=> IO présumée tuberculeuse confirmée**

CONCLUSION

- Prévalence plus importante des QFN positifs en ophtalmologie
- Indication qui semble la plus pertinente = Atteinte postérieure sans dg retrouvé
- Efficacité du TAT dans 73% des cas (équivalente aux données de la littérature)
- **VPP à 15%** si QFN testé parmi toutes IO
- **VPP à 35%** si QFN testé avec atteinte postérieure sans autre diagnostic retrouvé
pour mémoire **VPP à 75% si pays à forte endémie**
- Que faire d'un résultat positif quand le diagnostic d'HSBK n'est pas retenu ?

Badu 2009, Ang 2012

Quelques remarques pour le débat....

UTILISATION du RIFINAH 3 mois...

- On ne peut exclure une efficacité sur une IO présumé BK... **(aucune publication)**
 - ✓ Un cas d'UI chronique traité par Rifinah (amélioration sans corticoïdes)
 - ✓ Un cas d'UA récidivante avec **anomalies à la radio** traité par Rifinah : (amélioration sans corticoïdes)
- Que faire d'un QFN positif quand le diagnostic de HSBK n'est pas retenu ?
 - ✓ Sur 12 IO postérieures non HSBK : seulement 6 ont été traité par Rifinah
 - ✓ Un cas de rechute panuvéite avec TDM anormal + vascularite + IDR phlycténulaire traité par Rifinah
 - ✓ Un cas de panuvéites avec rechute sous CT + Cellcept et relais Imurel qui n'a pas été traité
 - ✓ Deux cas de panuvéites avec rechute traité par Rifinah

Quadrithérapie ?

Quelques remarques pour le débat....

LE SEUIL...

Pour gagner en spécificité, plusieurs études ont proposées un seuil > 1 UI/ml

Gineys AJO 2011, Agrawal, Br J Ophthalmol 2016, Agrawal BMC Ophthalmol 2017

Dans cette étude, un cas d'IO tuberculeuse avec taux < 1 UI/l...