

# CCDR RMTTC

1 NOVEMBER 2007 • VOLUME 33 • ACS-10 LE 1<sup>ER</sup> NOVEMBRE 2007 • VOLUME 33 • DCC-10

ISSN 1481-8531

**Contained in this issue:**

INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAYS FOR LATENT TUBERCULOSIS INFECTION ..... 1

**Contenu du présent numéro :**

TESTS DE LIBÉRATION D'INTERFÉRON-GAMMA POUR LA DÉTECTION DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE ..... 1

*AN ADVISORY COMMITTEE STATEMENT (ACS)*

*UNE DÉCLARATION D'UN COMITÉ CONSULTATIF (DCC)*

**Canadian Tuberculosis Committee<sup>†,††</sup>**

**Le comité canadien de lutte antituberculeuse<sup>†,††</sup>**

**INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAYS FOR LATENT TUBERCULOSIS INFECTION**

**TESTS DE LIBÉRATION D'INTERFÉRON-GAMMA POUR LA DÉTECTION DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE**

**Preamble**

**Préambule**

*The Canadian Tuberculosis Committee provides the Public Health Agency of Canada (PHAC) with ongoing, timely and scientifically based advice on national strategies and priorities with respect to tuberculosis prevention and control in Canada. PHAC acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best currently available scientific knowledge and medical practice. It is disseminating this document for information purposes to the medical and public health communities involved in tuberculosis prevention and control activities*

*Le Comité canadien de lutte antituberculeuse (CCLA) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils constants, à jour et fondés sur des données scientifiques en ce qui concerne les stratégies et les priorités canadiennes en matière de prévention et de lutte contre la tuberculose au pays. L'ASPC reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques et la pratique médicale les plus récentes. Elle diffuse ce document à des fins d'information aux intervenants en médecine et en santé publique qui cherchent à prévenir et à contrer la tuberculose.*

*Persons administering or using drugs, vaccines, or other products should also be aware of the contents of the product monograph(s) or other similarly approved standards or instructions for use. Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) or other similarly approved standards or instructions for use by the licensed manufacturer(s). Manufacturers have sought approval and provided evidence as to the safety and efficacy of their products only when used in accordance with the product monographs or other similarly approved standards or instructions for use.*

*Les personnes qui administrent ou utilisent des médicaments, des vaccins ou d'autres produits devraient bien connaître la monographie des produits ainsi que toute autre norme ou instruction approuvée concernant leur usage. Les recommandations relatives à l'usage des produits et les autres renseignements présentés ici peuvent différer de ceux figurant dans les monographies ou dans toute autre norme ou instruction approuvée pertinente qui a été établie par les fabricants autorisés. Rappelons que les fabricants font approuver leurs produits et démontrent l'innocuité et l'efficacité de ces derniers uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie ou à toute norme ou instruction approuvée semblable.*

<sup>†</sup>**Members:** Dr. R. Long (Chair); Dr. H. Akwar, Dr. A. Al-Azem, Ms. C. Case, Dr. E. Ellis (Executive Secretary), Dr. K. Elwood, Dr. B. Graham, Ms. C. Hemsley, Dr. V. Hoepfner, Dr. A. Kabani, Dr. M. Lem, Ms. J. Marshall, Dr. P. Orr, Ms. E. Randell, Dr. P. Rivest, Ms. S. Sarkesh, Dr. L. Scott, Dr. F. Stratton, Dr. L. Sweet, Dr. W. Wobeser, and Ms. J. Wolfe.

<sup>†</sup>**Membres :** Dr R. Long (président); Dre H. Akwar, Dr A. Al-Azem, Mme C. Case, Dr E. Ellis (secrétaire exécutif), Dr K. Elwood, Dr B. Graham, Mme C. Hemsley, Dr V. Hoepfner, Dr A. Kabani, Dr M. Lem, Mme J. Marshall, Dre P. Orr, Mme E. Randell, Dr P. Rivest, Mme S. Sarjesh, Dre L. Scott, Dre F. Stratton, Dr L. Sweet, Dre W. Wobeser et Mme J. Wolfe.

<sup>††</sup>This statement was prepared by Drs. M. Gardam, D. Kunitomo, R. Long, D. Menzies and M. Pai (with secretariat support provided by Dr. R. Stirling). It has been approved by the Canadian Tuberculosis Committee.

<sup>††</sup>La présente déclaration a été rédigée par les Drs M. Gardam, D. Kunitomo, R. Long, D. Menzies et M. Pai (le travail de secrétariat ayant été assuré par le Dr R. Stirling). Elle a été approuvée par le Comité canadien de lutte antituberculeuse.

*The following recommendations are based in general upon a review of the literature and expert opinion as of October 2006. With more research results related to interferon gamma release assays being published all the time, the field is quickly evolving. As a result, this Advisory Committee Statement will be periodically updated as warranted. The updated Statements, along with a list of referenced studies grouped by category, will appear on the Public Health Agency of Canada Web site at [www.publichealth.gc.ca/tuberculosis](http://www.publichealth.gc.ca/tuberculosis).*

## Introduction

Recently, *in-vitro* T-cell based assays that measure interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) production have been developed for the diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI). These assays operate on the basis that T-cells previously sensitized to tuberculosis (TB) antigens produce high levels of IFN- $\gamma$  when re-exposed to the same mycobacterial antigens<sup>(1)</sup>. At the present time, two different types of IFN- $\gamma$  release assays (IGRAs) are registered for use in Canada and present possible alternatives to the tuberculin skin test (TST). These are the QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) and the T-SPOT.TB<sup>®</sup> (Oxford Immunotec, Oxford, UK) assays.

The first commercial IGRA was the QuantiFERON-TB assay, which used purified protein derivative (PPD) as the stimulating antigen. This assay was replaced by the QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) assay, which uses TB-specific antigens. The T-SPOT.TB test, the first IGRA registered in Canada, is also currently CE marked, a requirement to market a product in the European Union (EU), indicating that the product meets the applicable requirements of the EU directives. As of January 2007, the T-SPOT.TB test has not been approved by the US Food and Drug Administration (FDA). Because of the rapid evolution of these assays and the variations in cut-points and technical methods used, it is important to note that this statement is based on published literature on QFT-G and QFT-G In-Tube, and research and commercial versions of the T-SPOT.TB assay.

The newer IGRAs use *Mycobacterium tuberculosis* specific proteins encoded by genes located within the region of difference 1 (RD-1) segment of the *M. tuberculosis* genome. These antigens are not found in Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine and many non-tuberculous mycobacterial (NTM) species<sup>(1)</sup>. The immunogenic antigens encoded within the RD-1 of *M. tuberculosis* are found in *M. leprae*, wild type *M. bovis*, and certain of the NTM (including *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai* and *M. flavescens*). Theoretically, the presence in the host of these species could cause a false-positive IGRA. While *M. leprae* and *M. bovis* are uncommon species in Canada, and are therefore unlikely to cause cross reactions, the NTM *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai* and *M. flavescens* (listed in approximate order of their frequency in Canada) are not uncommon. Cumulatively, as many as 1 or

*Les recommandations qui suivent sont basées en général sur un survol de la littérature et sur l'opinion d'experts en date d'octobre 2006. Comme des études sur les tests de libération d'interféron- $\gamma$  ne cessent d'être publiées, c'est un domaine qui évolue rapidement. La présente déclaration du Comité consultatif sera donc périodiquement mise à jour au besoin. Les déclarations mises à jour, de même qu'une liste des études citées regroupées par catégorie, seront affichées sur le site Web de l'Agence de la santé publique du Canada à l'adresse [www.santepublique.gc.ca/tuberculose](http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose).*

## Introduction

Des tests *in vitro* utilisant des lymphocytes T pour mesurer la production d'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ont été mis au point récemment pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Ces tests reposent sur le principe suivant lequel les lymphocytes T préalablement sensibilisés à des antigènes tuberculeux produisent des concentrations élevées d'IFN- $\gamma$  lorsqu'ils sont réexposés aux mêmes antigènes mycobactériens<sup>(1)</sup>. Pour le moment, deux types différents de tests de libération d'IFN-gamma (TLIG) sont homologués au Canada et offrent des solutions de rechange possibles au test cutané à la tuberculine (TCT). Il s'agit du test QuantiFERON<sup>MD</sup>-TB Gold In-Tube (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australie) et du T-SPOT.TB<sup>MD</sup> (Oxford Immunotec, Oxford, R.U.).

Le premier TLIG commercial a été le QuantiFERON-TB, et ce test utilisait comme antigène stimulant un dérivé de protéines purifiées (PPD). Il a été remplacé par le QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) qui utilise des antigènes spécifiques de la TB. Le test T-SPOT.TB, le premier TLIG homologué au Canada, a également reçu le marquage CE; cette condition exigée pour mettre en marché un produit au sein de l'Union européenne (UE) indique que le produit respecte les exigences applicables des directives de l'UE. En janvier 2007, le T-SPOT.TB n'avait pas encore été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Comme ces tests évoluent rapidement et qu'il existe des variations dans les valeurs limites et les techniques employées, il importe de noter que la présente déclaration se fonde sur les études publiées concernant les tests QFT-G et QFT-G In-Tube, et les versions expérimentales et commerciales du test T-SPOT.TB.

Les TLIG plus récents utilisent des protéines spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* codées par des gènes situés à l'intérieur du segment appelé région de différence 1 (RD-1) du génome de *M. tuberculosis*. On ne retrouve pas ces antigènes dans le vaccin BCG (Bacille de Calmette-Guérin) ni dans de nombreuses espèces de mycobactéries non tuberculeuses (MNT)<sup>(1)</sup>. Les antigènes immunogènes codés à l'intérieur de la RD-1 de *M. tuberculosis* sont présents dans *M. leprae*, le type sauvage de *M. bovis* et certaines des MNT (notamment *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai* et *M. flavescens*). En théorie, la présence de ces espèces chez un hôte pourrait entraîner une réaction faussement positive à un TLIG. Bien que *M. leprae* et *M. bovis* soient des espèces peu répandues au Canada, et ne risquent pas ainsi de causer de réactions croisées, les MNT, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai* et *M. flavescens* (énumérées dans l'ordre approximatif de leur fréquence au Canada)

2 isolates of these species are grown for every 10 isolates of *M. tuberculosis* (National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada: personal communication).

In 2005, the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommended that the FDA-approved version of the QFT-G assay may be used in place of the TST for all indications, including contact investigations, evaluation of immigrants and serial testing of health care workers<sup>(2)</sup>. In 2006, the UK National Institute for Health and Clinical Excellence TB guidelines recommended a hybrid, two-step approach for LTBI diagnosis: initial screen with TST and subsequent IGRA testing, if available, of those who are TST positive (or in whom the TST may be unreliable), to confirm the TST results<sup>(3)</sup>.

## Test descriptions

### *QuantiferON-TB Gold In-Tube*

The QFT-G assay is available in two formats, a 24-well culture plate format (approved by the FDA and currently used in the United States) and a newer, simplified In-Tube format (not FDA approved as yet but available in countries other than the United States). In Canada only the QFT-G In-Tube test is available. The QFT-G In-Tube assay uses peptides from early secreted antigenic target 6 (ESAT-6), culture filtrate protein 10 (CFP-10), and a portion of TB7.7. In this assay, 1 mL (one millilitre) of blood is drawn into each of three tubes: a negative control, a positive mitogen control, and a tube that contains the *M. tuberculosis* specific RD-1 antigens CFP-10, ESAT 6 and TB7.7. The tubes are incubated as soon as possible but within 16 hours at 37° C for 16-24 hours and then centrifuged. Plasma is removed and assayed for IFN- $\gamma$  by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The plasma is stable for up to 4 weeks at 4° C or can be frozen at -20°C for 3 months. Using the software provided with the commercial kit, the ELISA read-out is used to calculate the amount of IFN- $\gamma$  in international units per millilitre. After correction for the negative control, an IFN- $\gamma$  value of  $\geq 0.35$  IU/mL is considered positive.

### *T-SPOT.TB*

The T-SPOT.TB test is an in-vitro diagnostic assay that measures IFN- $\gamma$  release following T-cell exposure to ESAT-6 and CFP-10. The T-SPOT.TB test is available in two formats – a 96-well plate (T-SPOT.TB 96) or 8-well strips (T-SPOT.TB 8). In this assay, 8 mL of blood is collected in sodium citrate cell preparation tubes. Following isolation and washing of the peripheral blood mononuclear cells (PBMC),  $2.5 \times 10^5$  viable cells are added to each of four microtitre plate wells: a negative (nil) control, a positive control and two patient test wells (containing ESAT-6 and CFP-10 respectively). The T-SPOT.TB assay incubates PBMCs with *M. tuberculosis* antigens and measures the number of T-cells producing IFN- $\gamma$  using an enzyme linked immunospot (ELISPOT) assay. The results of the test are interpreted by

ne sont pas aussi rares. Pour chaque 10 isolats de *M. tuberculosis*, jusqu'à 1 ou 2 isolats de ces espèces sont cultivés (Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, communication personnelle).

En 2005, les US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont recommandé que la version du test QFT-G approuvée par la FDA américaine puisse être utilisée au lieu du TCT pour toutes les indications, y compris les recherches de contacts, l'évaluation des immigrants et les tests en série effectués chez les travailleurs de la santé<sup>(2)</sup>. En 2006, les lignes directrices pour la TB du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) au R.-U. recommandaient l'adoption d'une approche hybride en deux étapes pour le diagnostic de l'ITL : un dépistage initial au moyen du TCT et un TLIG subséquent, si possible, chez ceux qui étaient positifs au TCT (ou chez lesquels le TCT peut ne pas donner des résultats fiables) afin de confirmer les résultats du TCT<sup>(3)</sup>.

## Description des tests

### *QuantiferON-TB Gold In-Tube*

Le test QFT-G se présente sous deux formes, une plaque de culture à 24 puits (approuvée par la FDA américaine et actuellement utilisée aux États-Unis) et un nouveau format simplifié *In-Tube* pas encore approuvé par la FDA américaine, mais disponible dans d'autres pays que les États-Unis). Au Canada, seul le test QFT-G In-Tube est offert. Ce dernier utilise des peptides de la cible antigénique sécrétés précocement de 6 kDa (ESAT-6), la protéine 10 du filtrat de culture (CFP-10) et une portion de TB7.7. Dans ce test, un millilitre (1 mL) de sang est versé dans chacun des trois tubes : un témoin négatif, un témoin positif qui renferme un agent mitogène et un tube qui contient les antigènes de la RD-1 spécifiques de *M. tuberculosis* CFP-10, ESAT 6 et TB7.7. Le plus tôt possible, soit dans les 16 heures suivant le prélèvement, les tubes sont incubés pendant 16 à 24 heures à 37 °C puis sont centrifugés. Le plasma est retiré et un dosage de l'IFN- $\gamma$  est effectué par une méthode immunoenzymatique (ELISA). Le plasma est stable jusqu'à 4 semaines à 4 °C ou peut être congelé à -20 °C pendant 3 mois. À l'aide du logiciel fourni avec la trousse commerciale, on utilise les résultats du dosage ELISA pour calculer la quantité d'IFN- $\gamma$  en unités internationales par millilitre. Après prise en compte des valeurs pour le témoin négatif, une valeur  $\geq 0,35$  UI/mL pour l'IFN- $\gamma$  est considérée positive.

### *T-SPOT.TB*

Le T-SPOT.TB est un test diagnostique *in vitro* qui mesure la quantité d'IFN- $\gamma$  libérée après l'exposition des lymphocytes T à l'ESAT-6 et à la CFP-10. Ce test est offert en deux formats – une plaque contenant 96 puits (T-SPOT.TB 96) ou une bande de huit puits (T-SPOT.TB 8). Dans ce test, 8 mL de sang est recueilli dans des tubes de préparation cellulaire renfermant du citrate de sodium. Après avoir isolé et lavé des cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP), on ajoute  $2,5 \times 10^5$  cellules viables à chacun des quatre puits des microplaques : un témoin négatif (nul), un témoin positif et deux puits pour le sang testé du patient (contenant l'ESAT-6 et la CFP-10 respectivement). Le T-SPOT.TB comporte une période d'incubation des CMSP avec des antigènes de *M. tuberculosis* et mesure le nombre de lymphocytes T produisant de l'IFN- $\gamma$  à l'aide d'un test ELISPOT (*enzyme linked immunospot*). On interprète le résultat du test en

comparing the number of spots produced in the patient test wells with the number in the corresponding negative and positive control wells. What constitutes a positive result depends upon the number of spots produced in the negative control well. The product insert or the manufacturer's Web site should be consulted for further information on the interpretation of the test.

### Uses of IGRAs in various population groups

The precise indications for use and interpretation of the results of IGRAs remain uncertain at this time. The following sections are meant to give guidance on the use and interpretation of these assays in various population groups and in various clinical settings.

#### (1) Serial testing

There are very few published studies of the results of serial testing with IGRA. Several small studies have examined the results of repeated IGRA in patients who were receiving treatment for active TB<sup>(4-9)</sup> or LTBI<sup>(10,11)</sup>. The results have been contradictory – in some studies IGRA responses increased<sup>(5,6)</sup>, in others they decreased<sup>(4,7,8)</sup>, and in others no change was seen following treatment<sup>(10,11)</sup>. Thus, no clear conclusions can be drawn from these longitudinal studies. As well, the effect of treatment could not be distinguished from random and biologic variability. The only published study of serial IGRA testing in untreated but exposed persons was conducted among health care workers in India<sup>(12)</sup>. In this study conversions, reversions, and non-specific variations occurred with serial testing with QuantiFERON-TB Gold In-Tube, as they do with TST. To meaningfully interpret repeat IGRA results, further studies are needed to determine the optimal thresholds for distinguishing new infections (i.e. conversions) from non-specific variations.

#### Recommendation

There is insufficient published evidence to recommend serial IGRA testing in populations exposed to TB, such as health care workers or prison staff and inmates. Serial screening for LTBI should continue to be done using the TST, as recommended by the *Canadian Tuberculosis Standards*<sup>(13)</sup>.

#### (2) Diagnosis of LTBI in children

Evaluation of new tests for the diagnosis of LTBI in children is particularly difficult because of the lack of a gold standard, even in patients with active disease. As well, almost all of those identified with LTBI are treated because of their increased risk of disease development. Studies to date in pediatric populations have involved subjects with different clinical conditions who underwent different tuberculin and IGRA tests<sup>(14-21)</sup>. In two studies, from high-incidence countries, an equal proportion of subjects were TST and IGRA positive<sup>(14,17)</sup>, whereas in two studies, IGRAs were

comparant le nombre de spots produits dans les puits contenant le sang du patient avec celui dans les puits du témoin négatif et du témoin positif correspondants. C'est le nombre de spots produits dans le puits du témoin négatif qui détermine ce qui est considéré comme un résultat positif. Il convient de consulter la notice ou le site Web du fabricant pour obtenir plus d'information sur l'interprétation du test.

### Utilisation des tests de libération d'interféron- $\gamma$ dans divers groupes

Les indications précises pour l'utilisation et l'interprétation des résultats des TLIG n'ont pas encore été établies. Les sections qui suivent visent à fournir des conseils sur l'utilisation et l'interprétation de ces tests dans divers groupes et milieux cliniques.

#### (1) Tests en série

Très peu d'études ont été publiées sur les résultats des TLIG en série. Plusieurs études de petite envergure ont examiné les résultats de TLIG répétés chez les patients qui suivaient un traitement contre la TB active<sup>(4-9)</sup> ou l'ITL<sup>(10,11)</sup>. Ces résultats sont contradictoires – dans certaines études, les réponses au TLIG ont augmenté<sup>(5,6)</sup>; dans d'autres, elles ont diminué<sup>(4,7,8)</sup> ou aucun changement n'a été observé après le traitement<sup>(10,11)</sup>. On ne peut donc tirer aucune conclusion claire de ces études longitudinales. En outre, l'effet du traitement ne pouvait être distingué de la variabilité biologique ou due au hasard. La seule étude publiée sur les TLIG en série chez des personnes non traitées mais exposées a été effectuée chez des travailleurs de la santé en Inde<sup>(12)</sup>. Dans cette étude, des virages, des négativations et des variations non spécifiques sont survenues lors de tests en série au moyen de QuantiFERON-TB Gold In-Tube, comme c'est le cas avec le TCT. Pour interpréter de façon utile les résultats de TLIG répétés, d'autres études doivent être menées pour déterminer les seuils optimaux permettant de distinguer les infections nouvelles (c.-à-d. les virages) des variations non spécifiques.

#### Recommandation

On ne dispose pas de suffisamment de données provenant d'études publiées pour recommander la réalisation de TLIG en série dans les populations exposées à la tuberculose, comme les travailleurs de la santé ou les employés et détenus des centres correctionnels. Le dépistage sérié de l'ITL devrait continuer d'être effectué à l'aide du TCT, tel que recommandé dans les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*<sup>(13)</sup>.

#### (2) Diagnostic de l'ITL chez les enfants

Il est particulièrement difficile d'évaluer les nouveaux tests pour le diagnostic de l'ITL chez les enfants à cause de l'absence de norme de référence, même chez les patients atteints de la maladie active. De même, presque tous les cas diagnostiqués d'ITL sont traités parce qu'ils risquent davantage de développer la maladie. Les études effectuées jusqu'à maintenant chez les enfants ont porté sur des sujets souffrant de différents problèmes de santé qui ont subi différents tests à la tuberculine et TLIG<sup>(14-21)</sup>. Dans deux études, provenant de pays où l'incidence de la TB est élevée, une proportion égale de sujets était positive au TCT et aux TLIG<sup>(14,17)</sup>, alors que dans deux études, les

more frequently positive<sup>(20,21)</sup>. In one study the proportion positive was not reported<sup>(18)</sup>, and TST was more often positive in three studies, a difference that was not explained in two<sup>(16,19)</sup> but was related to BCG in the third<sup>(15)</sup>. Of four studies, QFT results were indeterminate in 32%<sup>(18)</sup>, 17%<sup>(16)</sup> and 0% of subjects<sup>(17,19)</sup>; these differences in test performance are also unexplained. Given these heterogeneous methods and findings, no meaningful inferences can be drawn. It cannot even be stated whether IGRAs are equivalent, better or worse than TST in this population. Hence, at this time the most prudent action is to await further published evaluations of IGRA in children, as this is a very active area of investigation.

### Recommendation

Use of IGRA is not recommended in children until published evidence is available consistently demonstrating the utility and accuracy of these tests in pediatric populations.

### (3) Immigrant screening

In previously published statements, the Canadian Thoracic Society has not recommended routine or mass screening of new immigrants for LTBI using the TST<sup>(22)</sup>. The vast majority of persons identified as having LTBI are at low risk of subsequent disease, making this TB prevention strategy much less cost-effective than other strategies, such as contact investigation<sup>(23)</sup>. In addition, in published reports from large-scale screening programs the overall impact has been low because of substantial non-adherence, by patients and providers, to recommendations for screening, follow-up and LTBI treatment<sup>(23-28)</sup>. **The limited published** experience of these tests under routine program conditions suggests that using new IGRAs will not significantly improve programmatic efficiency<sup>(29)</sup>.

On the other hand foreign-born persons, because they have a higher prevalence of LTBI, **SHOULD** be targeted for LTBI screening if they have clinical conditions that increase the risk of reactivation of LTBI<sup>(30,31)</sup>. These clinical conditions include the following<sup>(13)</sup>:

- ▲ HIV infection
- ▲ transplantation (related to immunosuppressant therapy)
- ▲ silicosis
- ▲ chronic renal failure requiring hemodialysis
- ▲ carcinoma of head and neck
- ▲ recent TB infection ( $\leq 2$  years)
- ▲ abnormal chest radiographic result – fibronodular disease or granuloma
- ▲ treatment with glucocorticoids
- ▲ treatment with tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors
- ▲ diabetes mellitus (all types)
- ▲ underweight (for TB purposes, this is a body mass index  $< 20$  for most persons)

TLIG donnaient plus fréquemment des résultats positifs<sup>(20,21)</sup>. Dans une étude, la proportion de sujets positifs n'a pas été signalée<sup>(18)</sup>, et dans trois études le TCT était plus souvent positif – différence qui n'a pas été expliquée dans deux études<sup>(16,19)</sup>, mais qui a été associée au BCG dans la troisième<sup>(15)</sup>. Dans quatre études, les résultats au QFT étaient indéterminés chez 32 %<sup>(18)</sup>, 17 %<sup>(16)</sup> et 0 %<sup>(17,19)</sup> des sujets; ces différences dans la performance du test n'ont pas non plus été expliquées. Les méthodes utilisées et les résultats étant hétérogènes, on ne peut tirer aucune conclusion valable. On ne peut même pas dire si les TLIG sont équivalents, meilleurs ou pires que le TCT dans cette population. Pour le moment, la solution la plus prudente consiste donc à attendre la publication d'autres évaluations des TLIG chez les enfants, car c'est un domaine très actif de recherche.

### Recommandation

L'utilisation des TLIG n'est pas recommandée chez les enfants, tant qu'on ne disposera pas de données publiées qui démontrent systématiquement l'utilité et l'exactitude de ces tests chez les enfants.

### (3) Dépistage chez les immigrants

Dans des déclarations déjà publiées, la Société canadienne de thoracologie n'a pas recommandé d'effectuer un dépistage systématique ou de masse de l'ITL chez les nouveaux immigrants à l'aide du TCT<sup>(22)</sup>. La grande majorité des cas diagnostiqués d'ITL courent un faible risque de développer la maladie, ce qui fait que cette stratégie de prévention de la TB est beaucoup moins rentable que d'autres stratégies, telles que la recherche des contacts<sup>(23)</sup>. En outre, dans des rapports publiés sur des programmes de dépistage à grande échelle, l'impact général de ces programmes était faible parce qu'une grande partie des patients et des soignants ne suivaient pas les recommandations relatives au dépistage, au suivi et au traitement de l'ITL<sup>(23-28)</sup>. Selon les données limitées publiées sur l'utilisation pratique de ces tests dans le cadre de programmes de dépistage systématique, il semble que l'utilisation des nouveaux TLIG n'améliorera pas grandement l'efficacité des programmes<sup>(29)</sup>.

En revanche, parce que les personnes nées à l'étranger affichent un plus haut taux de prévalence de l'ITL, elles **DEVRAIENT** être ciblées pour le dépistage de l'ITL si elles souffrent de problèmes de santé qui accroissent le risque de réactivation de l'ITL<sup>(30,31)</sup>, notamment les suivants<sup>(13)</sup>:

- ▲ infection à VIH
- ▲ transplantation (problèmes liés au traitement immunosuppresseur)
- ▲ silicose
- ▲ insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse
- ▲ carcinome de la tête et du cou
- ▲ infection tuberculeuse récente ( $\leq 2$  ans)
- ▲ anomalies à la radiographie pulmonaire – maladie fibronodulaire ou granulome
- ▲ traitement par des glucocorticoïdes
- ▲ traitement par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF)-alpha
- ▲ diabète sucré (tous les types)
- ▲ insuffisance pondérale (aux fins de la TB, indice de masse corporelle  $< 20$  pour la plupart des personnes)

- ▲ cigarette smoker
- ▲ children under the age of 15 years who have lived in a country with high TB incidence and have immigrated within the past 2 years
- ▲ persons aged 15 years and older who have lived in a country with high TB incidence, have immigrated within the past 2 years and have either been living with or in known contact with a TB case in the past or are at high risk of development of active TB.

*Note: A country is considered to have a high TB incidence if its World Health Organization estimated sputum smear-positive pulmonary TB incidence rate is 15/100,000 or higher (3 year average). To view current rates, please see <http://www.publichealth.gc.ca/tuberculosis>.*

### Recommendation

Routine or mass screening for LTBI of all immigrants, with either TST or IGRA, is NOT recommended. However, targeted screening for LTBI after arrival in Canada is recommended among foreign-born individuals with clinical conditions that increase their risk of reactivation of LTBI. For these persons, the TST should be used.

#### (4) Contacts of a case of active infectious TB

There are seven published reports that compare IGRAs with TST in the context of contact investigation<sup>(32-38)</sup>. Two studies evaluated QFT-G versus a TST of  $\geq 10$  mm as a positive result in contacts of TB cases<sup>(33,35)</sup>. These two studies suggest that QFT-G results were similar to those of the TST in non-BCG vaccinated contacts but correlated with exposure better than TST in BCG vaccinated contacts. There were five studies using ELISPOT-based assays versus TST in contacts<sup>(32,34,36-38)</sup>. One used the Heaf test<sup>(33)</sup>, and the other four studies used the Mantoux test, two designating  $\geq 5$  mm<sup>(36,37)</sup> and two designating  $\geq 10$  mm<sup>(34,38)</sup> as a positive result. Overall, the T-SPOT.TB was similar to the TST in contacts, with better performance in BCG vaccinated persons. In the absence of BCG, the IGRAs and TST appeared to have similar rates of positivity, although there were discordant results. In the presence of BCG, there were significantly fewer positive results in the low-exposure groups with the IGRAs than with the TST. This is consistent with numerous studies demonstrating that the IGRAs have better specificity.

Given that several studies have found significant discordance between TST and IGRA results (both TST+/IGRA- and the reverse, TST-/IGRA+) and because the biological basis of this discordance is uncertain, the reliance on IGRA should depend on the clinical context. When the pretest probability of infection is high, as in a close contact of an active infectious case, it is important not to miss identifying recently infected persons. In such circumstances, a TST (or both TST and IGRA) should be used, and if **either** is positive,

- ▲ usage de la cigarette
- ▲ enfants de moins de 15 ans qui ont vécu dans un pays où l'incidence de la TB est élevée et ont immigré au cours des 2 dernières années
- ▲ personnes âgées de 15 ans et plus qui ont vécu dans un pays où l'incidence de la TB est élevée, ont immigré au cours des 2 dernières années et ont soit vécu, soit été en contact avec un cas de TB ou courent un grand risque de développer une TB active.

*Nota : Un pays est considéré comme présentant une incidence élevée de TB si le taux d'incidence de la TB pulmonaire à frottis positif estimé par l'Organisation mondiale de la santé est de 15/100 000 ou plus (moyenne sur 3 ans). Pour voir les taux actuels, prière de consulter : <http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose>.*

### Recommandation

Le dépistage systématique ou de masse de l'ITL chez tous les immigrants – soit au moyen du TCT ou d'un TLIG – n'est PAS recommandé. On recommande cependant d'effectuer un dépistage ciblé de l'ITL après l'arrivée au Canada des personnes nées à l'étranger qui présentent des problèmes de santé pouvant accroître leur risque de réactivation de l'ITL. Il convient d'utiliser dans ces cas le TCT.

#### (4) Contacts d'un cas de tuberculose infectieuse active

Sept rapports ont été publiés comparant les TLIG au TCT dans le cadre de la recherche de contacts<sup>(32-38)</sup>. Deux études ont évalué le QFT-G par rapport à une réaction au TCT de  $\geq 10$  mm comme résultat positif chez les contacts des cas de TB<sup>(33,35)</sup>. Ces deux études semblent indiquer que les résultats du QFT-G étaient similaires à ceux du TCT chez les contacts non vaccinés par le BCG, mais qu'ils étaient davantage associés à une exposition que le TCT chez les contacts ayant reçu le BCG. Cinq études ont également comparé les tests ELISPOT et le TCT chez les contacts<sup>(32,34,36-38)</sup>. Une a eu recours au Heaf Test<sup>(33)</sup> et les quatre autres ont fait appel au test de Mantoux, deux utilisant une induration de  $\geq 5$  mm<sup>(36,37)</sup> et deux une induration de  $\geq 10$  mm<sup>(34,38)</sup> comme indication d'un résultat positif. En général le T-SPOT.TB était similaire au TCT chez les contacts, sa performance étant meilleure chez les personnes ayant reçu le BCG. Chez les non-vaccinés, les TLIG et le TCT semblaient donner les mêmes taux de positivité, bien qu'on ait observé des discordances. Chez les vaccinés, le nombre de résultats positifs dans le groupe faiblement exposé était beaucoup moins élevé avec les TLIG qu'avec le TCT. Cela concorde avec les résultats de nombreuses études qui montrent que les TLIG ont une plus grande spécificité.

Comme plusieurs études ont fait ressortir une discordance importante entre les résultats au TCT et aux TLIG (tant TCT+/TLIG- que l'inverse, TCT-/TLIG+) et comme on ne connaît pas les fondements biologiques de cette discordance, le recours aux TLIG devrait être dicté par le contexte clinique. Lorsque la probabilité d'infection avant le test est élevée, comme chez un contact étroit d'un cas actif de TB infectieuse, il importe de ne pas rater l'occasion d'identifier les personnes qui ont été infectées récemment. Dans ces constances, un TCT (ou le TCT et un TLIG) devrait être utilisé,

the contact should be considered to have LTBI. However, in contacts who are felt to have a low pretest probability of having acquired LTBI and who have no other significant risk factors for progression to active disease if infected (please refer to the previous section, Immigrant Screening, for a discussion of these risk factors), IGRA testing may be used in conjunction with the TST to improve the specificity of the TST. In such contacts with a known reason for a falsely positive TST (e.g. a prior history of BCG vaccination after infancy), the result of the IGRA can be used to reduce the likelihood of administering treatment for LTBI to persons with falsely positive TSTs.

#### Note about timing of simultaneous TST and IGRA:

When TST and IGRA are to be performed simultaneously, it is important to consider the issue of timing. Although one study in humans has shown that previous TST does not affect a subsequent ELISPOT result<sup>(39)</sup>, there are animal studies suggesting that TST might boost subsequent measurements of IFN- $\gamma$ <sup>(40,41)</sup>. Given the paucity of data on this issue, it is recommended that, when possible, blood be drawn for IGRA before or on the same day as placing the TST. This will avoid any potential effect of PPD sensitization on subsequent IFN- $\gamma$  measurements.

#### Recommendations

1. IGRAs may be used as a confirmatory test for a positive TST in contacts who, on the basis of an assessment of the duration and degree of contact with an active infectious case, are felt to have a low pretest probability of recently acquired LTBI and who have no other high or increased risk factors for progression to active disease if infected<sup>(13)</sup>.
2. For close contacts or those contacts who have high or increased risk of progression to active disease if infected, a TST (or both TST and IGRA) should be used, and if either is positive the contact should be considered to have LTBI.
3. If both TST and IGRA testing will be used, it is recommended that blood be drawn for IGRA before or on the same day as placing the TST.

#### (5) Immunocompromised persons

Published data on the use of IGRAs in immunocompromised populations are limited. Two studies have examined the sensitivity of the T-SPOT.TB test in this population<sup>(42,43)</sup>. In one study, the T-SPOT.TB test had high sensitivity in detecting active TB in HIV-infected and uninfected Zambian adults<sup>(42)</sup>. The results also suggested that compared with the TST it had greater sensitivity in the HIV-positive population. In a recent study comparing the performance of the T-SPOT.TB versus TST versus expert physician panel diagnosis (which included a TB epidemiologic survey, chest radiograph

et si l'un ou l'autre est positif, on devrait considérer que le contact souffre d'une ITL. Toutefois, dans le cas des contacts qui, avant le test, risquent peu d'avoir contracté une ITL et qui ne présentent aucun autre facteur de risque important de progression vers la maladie active s'ils sont infectés (prière de se reporter à la section précédente « Dépistage chez les immigrants » pour une description de ces facteurs de risque), un TLIG peut être combiné au TCT pour améliorer la spécificité du TCT. Lorsqu'il existe une raison connue pour qu'un contact obtienne un résultat faussement positif au TCT (p. ex. antécédents de vaccination par le BCG après la première année de vie), le résultat du TLIG peut être utilisé pour réduire la probabilité d'administrer un traitement de l'ITL à des personnes qui ont obtenu des résultats faussement positifs à des TCT.

#### Remarque concernant l'ordre d'administration des TCT et TLIG simultanés :

Lorsqu'un TCT et un TLIG doivent être effectués en même temps, il importe de tenir compte de l'ordre dans lequel ils seront réalisés. Bien qu'une étude menée chez les humains ait montré qu'un TCT antérieur n'influe pas sur les résultats subséquents d'un test ELISPOT<sup>(39)</sup>, des études animales semblent indiquer que le TCT peut amplifier les résultats du dosage subséquent de l'IFN- $\gamma$ <sup>(40,41)</sup>. Vu qu'on dispose de peu de données sur la question, il est recommandé que, dans la mesure du possible, le sang soit prélevé pour le TLIG avant le TCT ou le même jour. On évitera ainsi tout effet potentiel de la sensibilisation à la PPD sur les mesures subséquentes de l'IFN- $\gamma$ .

#### Recommendations

1. Les TLIG peuvent être utilisés comme tests de confirmation d'un TCT positif chez les contacts qui, après évaluation de la durée et du degré de contact avec un cas contagieux de TB active, semblent présenter avant le test une faible probabilité d'avoir contracté récemment une ITL et qui ne possèdent aucun autre facteur de risque élevé ou accru de progression vers la maladie active s'ils sont infectés<sup>(13)</sup>.
2. Dans le cas des contacts étroits ou des contacts qui présentent un risque élevé ou accru de progression vers la maladie active s'ils sont infectés, un TCT (ou un TCT de même qu'un TLIG) devrait être effectué, et si l'un ou l'autre de ces tests est positif, on devrait considérer que le contact souffre d'une ITL.
3. Si l'on utilise tant le TCT que le TLIG, il est recommandé de prélever le sang pour le TLIG avant l'administration du TCT ou le même jour.

#### (5) Sujets immunodéprimés

On ne dispose que de données publiées limitées sur l'utilisation des TLIG dans des populations immunodéprimées. Deux études ont examiné la sensibilité du test T-SPOT.TB dans cette population<sup>(42,43)</sup>. Dans une étude, le T-SPOT.TB détectait avec une grande sensibilité la TB active chez des Zambiens adultes infectés par le VIH et non infectés<sup>(42)</sup>. Les résultats du T-SPOT.TB, comparativement à ceux du TCT semblaient également indiquer que ce premier test avait une plus grande sensibilité que le TCT chez les sujets positifs pour le VIH. Dans une étude récente comparant la performance du T-SPOT.TB par rapport à celle du TCT et au diagnostic posé par un comité

and two-step TST in patients with end-stage renal disease who were receiving hemodialysis), the T-SPOT.TB test was more closely correlated with known TB risk factors, such as prior active disease and an abnormal chest film, than the TST<sup>(43)</sup>.

In a study involving 590 HIV-positive persons, QFT-G In-Tube was used to assess for LTBI<sup>(44)</sup> without a comparison TST. Overall, 4.6% of HIV-positive persons were found to have a positive IGRA result, and 78% had risk factors for LTBI. Only 20 (3.4%) of the study population had indeterminate results, with higher rates in those with CD4 counts < 100. In a second study<sup>(45)</sup>, 318 hospitalized patients were tested with both QFT-G and TST. The concordance between QFT-G and TST was significantly lower in BCG vaccinated individuals. Of particular concern was the fact that the QFT-G gave an indeterminate result in 68 persons (21.4%).

### **Recommendation**

1. In an immunocompromised person, the TST should be the initial test used to detect LTBI. If the TST is positive, the person should be considered to have LTBI.

2. However, in light of the known problem with false-negative TST results in immunocompromised populations, a clinician still concerned about the possibility of LTBI in an immunocompromised person with a negative initial TST result may perform an IGRA test. If the IGRA result is positive, the person might be considered to have LTBI. If the IGRA result is indeterminate, the test should be repeated to rule out laboratory error. If the repeat test is also indeterminate, the clinician should suspect anergy and rely on the person's history, clinical features, and any other laboratory results to make a decision as to the likelihood of LTBI. The approach of accepting either test result (TST or IGRA) as positive will improve the sensitivity of detecting LTBI in immunocompromised populations, which would appear a desirable goal. However, in a meta-analysis of five randomized trials, all conducted in countries with a high TB incidence, isoniazid was of no benefit in TST-negative HIV-infected adults. Thus the clinician must weigh the potential benefit of detecting more persons with positive test results against the lack of evidence for the benefit of isoniazid treatment in such persons.

### **(6) "Low risk" persons with a positive TST result**

TST-positive immunocompetent adults (persons > 14 years of age) at relatively low risk of being infected with TB and of progressing to active disease if infected may be referred to TB control physicians or clinics for consideration of treatment of LTBI. These would include (i) persons found to be TST positive on employment or post-secondary school screening but having no history of TB contact, no clinical

de médecins experts (qui incluait une enquête épidémiologique sur la TB, une radiographie pulmonaire et un TCT en deux étapes chez des patients souffrant d'insuffisance rénale terminale qui étaient hémodialysés), le T-SPOT.TB était plus étroitement corrélé que le TCT aux facteurs de risque connus de TB, comme une maladie active antérieure et une radiographie pulmonaire anormale<sup>(43)</sup>.

Dans une étude portant sur 590 personnes positives pour le VIH, le QFT-G In-Tube a été utilisé pour détecter l'ITL<sup>(44)</sup> – mais n'a pas été comparé avec le TCT. En général, 4,6 % des personnes positives pour le VIH ont obtenu un résultat positif au TLIIG, 78 % présentaient des facteurs de risque d'ITL. Seulement 20 sujets (3,4 %) dans la population étudiée ont obtenu des résultats indéterminés, les taux étant supérieurs chez ceux dont le nombre de CD4 était < 100. Dans une deuxième étude<sup>(45)</sup>, 318 patients hospitalisés ont subi un test QFT-G et un TCT. La concordance entre les résultats du QFT-G et du TCT était beaucoup plus faible chez les personnes ayant reçu le BCG. Le fait que le QFT-G ait donné un résultat indéterminé chez 68 personnes (21,4 %) était particulièrement préoccupant.

### **Recommandations**

1. Chez une personne immunodéprimée, le TCT devrait être effectué en premier pour détecter l'ITL. Si le TCT est positif, on devrait considérer que la personne souffre d'une ITL.

2. Toutefois, comme on sait que le TCT peut donner des résultats faussement négatifs chez les sujets immunodéprimés, un clinicien peut effectuer un TLIIG s'il soupçonne toujours la possibilité d'une ITL chez une personne immunodéprimée qui a obtenu un résultat négatif au TCT initial. Si le résultat au TLIIG est positif, la personne peut être considérée comme un cas d'ITL. Si le résultat au TLIIG est indéterminé, le test devrait être répété pour exclure toute erreur de laboratoire. Si le résultat au test répété est également indéterminé, le clinicien devrait soupçonner une anergie et s'appuyer sur les antécédents de la personne, les caractéristiques cliniques et tout autre résultat de laboratoire pour prendre une décision quant à la probabilité d'une ITL. Si l'on accepte comme positifs les résultats obtenus à l'un ou l'autre test (TCT ou TLIIG), on pourra détecter avec une plus grande sensibilité l'ITL chez les sujets immunodéprimés, ce qui semblerait être un objectif souhaitable. Dans une méta-analyse portant sur cinq essais randomisés menés dans des pays où l'incidence de la TB est élevée, l'isoniazide n'a cependant apporté aucun bienfait aux adultes infectés par le VIH qui étaient négatifs au TCT. Le clinicien doit donc soupeser, d'une part, l'avantage potentiel d'identifier un plus grand nombre de personnes ayant obtenu des résultats positifs et, d'autre part, l'absence de données démontrant que le traitement à l'isoniazide apporte des bienfaits à ces personnes.

### **(6) Personnes « à faible risque » ayant obtenu un résultat positif au TCT**

Les adultes (personnes > 14 ans) immunocompétents positifs au TCT qui courent un risque relativement faible d'infection tuberculeuse et de progression vers la maladie active s'ils sont infectés peuvent être adressés à un médecin ou à une clinique spécialisée en prévention de la TB où la possibilité d'un traitement de l'ITL sera examinée. Ce groupe comprend (i) les personnes qui ont obtenu un résultat positif au TCT lors d'un dépistage durant leurs études postsecondaires, mais



condition that increases the risk of reactivation and a normal chest x-ray, and (ii) TST-positive immigrants from countries with high TB incidence (see the Immigrant Screening section for a definition of high TB incidence countries) having no clinical condition that increases the risk of reactivation and a normal chest x-ray. Their TSTs could be falsely positive on account of BCG vaccination or exposure to non-tuberculous mycobacteria. To improve the specificity of diagnosing LTBI and reduce the likelihood of administering treatment of LTBI to persons with false-positive TSTs, an IGRA may be performed.

### Recommendation

IGRA may be performed in TST-positive, immunocompetent adults who are at relatively low risk of being infected with TB and of progressing to active disease if infected. Persons with a positive IGRA result may be considered for treatment of LTBI.

#### (7) *The diagnosis of active TB disease*

There are two reasons for evaluating IGRAs among patients with active TB: (i) to use active TB as a surrogate reference standard for LTBI (most studies would fit into this category); and (ii) to determine whether IGRAs would be helpful in diagnosing active TB *per se*. Both approaches have limitations. The first reason is based on the logic that anyone with active TB must have TB infection, albeit not latent. From an immunologic perspective, active TB occurs when the host immune response is unable to contain the latent infection, thus it is possible that the sensitivity of IGRAs in active disease may not reflect their sensitivity in LTBI. The second reason to perform the test is based on the assumption that evidence of TB infection (i.e. a positive IGRA result) is useful in diagnosing active disease. This is problematic because IGRAs, like the TST, are incapable of distinguishing between LTBI and active disease, and most cases of TB disease occur in populations with a high prevalence of LTBI.

It has been suggested that IGRAs have the potential to serve as useful tests to rule out active TB in selected populations (e.g. children, immunocompromised patients) when microbiologic diagnosis is hard to establish. In other words, while a positive IGRA may not always indicate active disease, a negative IGRA may indicate lack of TB infection and, therefore, disease. For IGRAs to be useful in excluding active disease, they must be highly sensitive in patients with active TB. As reviewed previously<sup>(46,47)</sup>, the sensitivity of IGRA in active TB is comparable to the sensitivity of TST, and, by extension, both tests have suboptimal sensitivity in patients with active TB. This reflects the well-known diminished immune response in patients with active TB at the time of diagnosis, particularly in those with more advanced disease, malnutrition or older age<sup>(48,49)</sup>. Thus, a negative IGRA or TST cannot be used alone to exclude the diagnosis of active TB.<sup>2</sup>

qui n'ont aucun antécédent de contact avec la TB, aucun problème de santé susceptible d'accroître le risque de réactivation, et dont la radiographie pulmonaire est normale, et (ii) les immigrants issus de pays où l'incidence de la TB est élevée qui ont obtenu un résultat positif au TCT (voir la section « Dépistage chez les immigrants » pour une définition des pays où l'incidence de la TB est élevée) mais qui n'ont aucun problème de santé susceptible d'accroître le risque de réactivation et dont la radiographie pulmonaire est normale. Leurs TCT pourraient être faussement positifs à cause du vaccin BCG ou d'une exposition à des mycobactéries non tuberculeuses. Un TLIG peut être effectué pour diagnostiquer avec une plus grande spécificité l'ITL et réduire la probabilité de traiter pour une ITL des personnes dont les résultats au TCT sont faussement positifs.

### Recommandation

Un TLIG peut être effectué chez des adultes immunocompétents positifs au TCT qui courent un risque relativement faible d'infection tuberculeuse et de progression vers la maladie active s'ils sont infectés. Un traitement de l'ITL peut être envisagé si les personnes ont obtenu un résultat positif à un TLIG.

#### (7) *Diagnostic de la TB active*

Il importe d'évaluer les TLIG chez les patients atteints de TB active pour deux raisons : (i) pour utiliser la TB active comme critère de substitution pour l'ITL (la plupart des études se classeraient dans cette catégorie); et (ii) pour déterminer si les TLIG faciliteraient le diagnostic de la TB active en soi. Ces deux approches comportent des limites. La première raison repose sur l'argument selon lequel toute personne qui présente une TB active doit souffrir d'une infection tuberculeuse – mais non latente. Du point de vue immunologique, une TB active se déclare lorsque la réponse immunitaire de l'hôte ne parvient pas à contenir l'infection latente; il est donc possible que la sensibilité avec laquelle les TLIG détectent la maladie active ne reflète pas leur sensibilité à l'égard de l'ITL. La deuxième raison s'appuie sur l'hypothèse qu'une preuve d'une infection tuberculeuse (c.-à.-d. un résultat positif à un TLIG) est utile pour diagnostiquer la maladie active. Ce n'est pas sûr, parce que les TLIG, comme le TCT, ne permettent pas de distinguer l'ITL de la maladie active et que la plupart des cas de TB active surviennent dans des populations où la prévalence de l'ITL est élevée.

Certains ont laissé entendre que les TLIG pourraient être utiles pour écarter la possibilité d'une TB active dans certaines populations (p. ex. enfants, sujets immunodéprimés) lorsque le diagnostic microbiologique est difficile à établir. Autrement dit, si un TLIG positif peut ne pas toujours indiquer la présence de la maladie active, un TLIG négatif peut révéler l'absence d'infection tuberculeuse et, partant, de la maladie. Pour que les TLIG puissent aider à exclure la maladie active, ils doivent être très sensibles chez les patients souffrant d'une TB active. Comme des études l'ont déjà montré<sup>(46,47)</sup>, la sensibilité des TLIG pour la détection de la TB active est comparable à celle du TCT et, par extension, les deux tests ont une sensibilité sous-optimale chez les patients atteints d'une TB active. Cette observation rend compte de la diminution connue de la réponse immunitaire chez les cas de TB active au moment du diagnostic, en particulier si la maladie est plus avancée, si les patients souffrent de malnutrition ou sont âgés<sup>(48,49)</sup>. Ainsi, un TLIG ou un TCT négatif ne peut à lui seul exclure un diagnostic de TB active<sup>2</sup>.

### Recommendation

IGRAs are not recommended for the diagnosis of active TB. Clinicians who manage patients with suspected TB disease should align their practice with the *Canadian TB Standards*<sup>(13)</sup> and the International Standards for TB Care<sup>(50)</sup>, and use sputum smear microscopy and culture to investigate patients with suspected active TB.

### Interpretation in persons with both TST and IGRA positive test results

While the current recommendations for use of IGRA tests are limited, as already discussed, there may be situations in which IGRA testing has been performed outside of the above recommendations. If both IGRA and TST results are available and the clinician is unsure how to interpret the results, the following is recommended.

### Recommandation

Les TLIG ne sont pas recommandés pour le diagnostic de la TB active. Les cliniciens qui soignent des patients soupçonnés d'être atteints d'une TB active devraient suivre dans leur pratique les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*<sup>(13)</sup> et les Standards internationaux pour le traitement de la TB<sup>(50)</sup>, et utiliser l'examen microscopique et la culture des expectorations comme méthodes d'investigation chez les patients soupçonnés d'être atteints d'une TB active.

### Interprétation des résultats chez les personnes qui ont subi et un TCT et un TLIG

Bien que les recommandations actuelles relativement à l'utilisation des TLIG soient limitées, comme nous l'avons vu, un TLIG peut avoir été effectué dans des situations non prévues dans les recommandations ci-dessus. Si un TLIG de même qu'un TCT ont été effectués et si le clinicien ne sait pas comment interpréter les résultats, voici la marche à suivre recommandée :

Risk of disease if infected with <i>M. tuberculosis</i>						
	High			Low		
	IGRA positive	IGRA negative	IGRA indeterminate	IGRA positive	IGRA negative	IGRA indeterminate
TST positive	Consider treatment for LTBI			Consider treatment for LTBI	Treatment for LTBI is not necessary	Repeat IGRA test or base interpretation on TST result
TST negative	Consider treatment for LTBI	Treatment for LTBI is not necessary if immunocompetent	Repeat IGRA test or base interpretation on TST result	Consult TB specialist	Treatment for LTBI is not necessary	

Risque de développer la maladie si la personne est infectée par <i>M. tuberculosis</i>						
	Élevé			Faible		
	TLIG positif	TLIG négatif	TLIG indéterminé	TLIG positif	TLIG négatif	TLIG indéterminé
TCT positif	Envisager de traiter l'ITL			Envisager de traiter l'ITL	Le traitement de l'ITL n'est pas nécessaire	Répéter le TLIG ou fonder l'interprétation sur le résultat au TCT
TCT négatif	Envisager de traiter l'ITL	Le traitement de l'ITL n'est pas nécessaire si le sujet est immunocompétent	Répéter le TLIG ou fonder l'interprétation sur le résultat au TCT	Consulter un spécialiste de la TB	Le traitement de l'ITL n'est pas nécessaire	

*Disclaimer: this table is offered in the context of this Statement and is NOT meant to be a comprehensive guide to the management of LTBI. For comprehensive guidance on the management of LTBI, the reader is referred to chapters 4 and 6 of the Canadian Tuberculosis Standards<sup>(13)</sup>.*

*Déclaration de non-responsabilité : ce tableau est fourni dans le cadre de la présente déclaration et ne doit PAS être considéré comme un guide général pour la prise en charge de l'ITL. Pour des recommandations complètes sur la prise en charge de l'ITL, le lecteur est prié de consulter les chapitres 4 et 6 des Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse<sup>(13)</sup>.*

## The cost-effectiveness of IGRAs

At present there are few published studies comparing the cost-effectiveness of IGRA and TST<sup>(51-53)</sup>. Available analyses have demonstrated that if the unit costs of the new IGRAs are substantially higher than those of TST, then these new tests will be cost-effective only when their specificity is substantially higher. The manufacturers' retail prices for QFT-G In-Tube and for T-SPOT.TB will vary by clinical setting and the volume ordered. To this must be added \$22.00 for ancillary costs per QFT-G In-Tube test for drawing blood, transport of specimens to the laboratory and technician time for performing and reporting the test; these estimates are based on a recently published programmatic experience<sup>(29)</sup>. As the amount of technician time to perform the T-SPOT.TB test is greater than for the QFT-G In-Tube, the ancillary costs associated with the T-SPOT.TB test are slightly higher. By contrast, the total cost of TST is only \$14 in public health settings<sup>(31,51,54,55)</sup>, although it may be higher in primary care settings if not covered by provincial/territorial health insurance. Hence QFT-G In-Tube and T-SPOT.TB will be cost-effective, compared with the TST, only in populations in which a high proportion were BCG vaccinated after infancy<sup>(56)</sup>.

### Recommendation

Given their higher unit and labour costs, new IGRAs will be less cost-effective than TST in most clinical situations and populations. In low-risk populations that were BCG vaccinated after infancy, the most cost-effective strategy is initial TST followed by QFT-G In-Tube for those who are TST positive.

### Conclusions

In the diagnosis of LTBI, IGRAs have a number of potential advantages over the TST. Current commercially available assays that are based on combinations of RD-1 antigens, such as ESAT-6 and CFP-10, have excellent specificity, with minimal false-positive test results due to vaccination with BCG and sensitization by certain NTM. Other benefits of these tests are that they require only a single visit by the patient and pose no risk of serious skin reactions.

A major advantage of the TST is that results have been validated through follow-up of large cohorts to determine subsequent incidence of active TB. On the basis of these studies, risk of disease in an individual with certain risk factors and a given TST reaction can be predicted with some accuracy. However, to date, none of the IGRAs has been validated prospectively in this way.

The initial material and ancillary costs of IGRAs are greater than those of the TST, and cost-benefit analyses have demonstrated that this means the tests will be less cost-effective in most populations. The occurrence of many reactions that are discordant with TST reactions is of concern, because this phenomenon of discordance remains largely unexplained. Therefore, individuals who are IGRA positive

## Rentabilité des tests de libération d'interféron- $\gamma$

Pour le moment, seules quelques études comparatives ont été publiées sur la rentabilité des TLIG et du TCT<sup>(51-53)</sup>. Des analyses disponibles ont montré que si les coûts unitaires des nouveaux TLIG sont beaucoup plus élevés que ceux du TCT, ces nouveaux tests ne seront alors rentables que dans les situations où leur spécificité est beaucoup plus grande. Le prix de détail des fabricants pour le QFT-G In-Tube et pour le T-SPOT.TB variera selon le milieu clinique et le volume de tests commandé. À cela il faut ajouter 22 \$ par test QFT-G In-Tube pour les coûts accessoires liés au prélèvement de sang, au transport des échantillons au laboratoire ainsi qu'à l'exécution du test et à la transmission des résultats par le technicien; ces estimations se fondent sur des données relatives à un programme qui ont récemment été publiées<sup>(29)</sup>. Vu qu'il faut plus de temps au technicien pour effectuer le test T-SPOT.TB que le test QFT-G In-Tube, les coûts accessoires associés au T-SPOT.TB sont légèrement plus élevés. En revanche, le coût total du TCT s'élève à seulement 14 \$ dans les services de santé publique<sup>(31,51,54,55)</sup>, bien qu'il puisse être plus élevé dans les centres de soins primaires s'ils ne sont pas couverts par le régime provincial ou territorial d'assurance-maladie. Le QFT-G In-Tube et le T-SPOT.TB seront donc rentables, par rapport au TCT, seulement dans les populations comptant une forte proportion de membres qui ont reçu le BCG après leur première année de vie<sup>(56)</sup>.

### Recommandation

Comme leurs coûts unitaires et leurs coûts de main-d'œuvre sont plus élevés, les nouveaux TLIG seront moins rentables que le TCT dans la plupart des groupes et des milieux cliniques. La stratégie la plus rentable dans les populations à faible risque qui ont reçu le BCG après leur première année de vie consiste à effectuer un TCT initial suivi d'un QFT-G In-Tube si les résultats au TCT sont positifs.

### Conclusions

Pour le diagnostic de l'ITL, les TLIG offrent un certain nombre d'avantages potentiels par rapport au TCT. Les tests actuellement vendus dans le commerce qui combinent des antigènes de la RD-1, tels qu'ESAT-6 et CFP-10, ont une excellente spécificité, donnant un minimum de résultats faussement positifs dus au BCG et à une sensibilisation par certaines MNT. Ils offrent également l'avantage de pouvoir être effectués en une seule visite et ne présentent aucun risque de réaction cutanée grave.

Un des principaux avantages du TCT réside dans le fait que les résultats ont été validés par un suivi effectué dans d'importantes cohortes en vue de déterminer l'incidence subséquente de la TB active. À partir de ces études, on peut prédire avec une certaine exactitude le risque de maladie chez une personne présentant certains facteurs de risque et une réaction donnée au TCT. Jusqu'à présent, cependant, aucun des TLIG n'a été validé ainsi de façon prospective.

Le matériel initial et les coûts accessoires des TLIG sont plus importants que ceux du TCT, et les analyses de rentabilité ont montré qu'à cause de ces coûts, ces tests seront moins rentables dans la plupart des populations. La survenue de nombreuses réactions qui ne concordent pas avec les réactions tuberculiques suscitent des préoccupations, parce que ce phénomène de discordance demeure en grande partie inexplicé. Il sera donc difficile de prendre en charge

and TST negative will be difficult to manage appropriately.

It is important to note that, like the TST, IGRAs are not recommended for the diagnosis of active TB. The precise indications for use and interpretation of results, particularly with regard to future risk of active TB disease, remain uncertain at this time. Future research is needed to define the ability of these assays to predict the development of active disease, to demonstrate their reproducibility and to assess the health and economic implications of their use. Further studies, particularly prospective studies with simultaneous performance of TST and IGRAs, would be of great interest.

### **Acknowledgement**

The authors acknowledge the members of the Canadian Tuberculosis Committee and the Provincial and Territorial Tuberculosis Programs for their contribution and participation in the Canadian Tuberculosis Reporting System:

Alberta Health and Wellness, Disease Control and Prevention Branch

Division of Tuberculosis Control, British Columbia Centre for Disease Control

Manitoba Tuberculosis Control Program

Department of Health and Wellness, New Brunswick

Department of Health and Community Services, Newfoundland and Labrador

Department of Health and Social Service, Government of Northwest Territories

Office of the Chief Medical Officer of Health, Nova Scotia  
Department of Health

Department of Health & Social Services, Government of Nunavut

Vaccine Preventable Diseases and TB Control Unit, Ontario  
Ministry of Health and Long-Term Care

Department of Health and Social Services, Prince Edward Island

Direction de la Protection de la Santé Publique, Ministère de la Santé et des Services Sociaux, Quebec

Tuberculosis Control Program, Saskatchewan Health

Department of Health and Social Services, Yukon

Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada

Canadian Lung Association

Canadian Public Health Laboratory Network

adéquatement les personnes positives à un TLIG mais négatives à un TCT.

Il importe de noter que les TLIG, comme le TCT, ne sont pas recommandés pour le diagnostic de la TB active. Les indications précises pour l'utilisation et l'interprétation des résultats, notamment en ce qui concerne le risque futur de TB active n'ont pas encore été établies. D'autres recherches doivent être menées pour définir la mesure dans laquelle ces tests permettent de prédire le développement de la maladie active, pour démontrer leur reproductibilité et évaluer les répercussions sanitaires et économiques de leur utilisation. D'autres études, en particulier des études prospectives, où le TCT et des TLIG sont effectués simultanément seraient grandement utiles.

### **Remerciements**

Les auteurs remercient les membres du Comité canadien de lutte antituberculeuse et les responsables des programmes provinciaux et territoriaux de lutte antituberculeuse pour leur contribution et leur participation au Système canadien de déclaration des cas de tuberculose :

Alberta Health and Wellness, Disease Control and Prevention Branch

Division of Tuberculosis Control, British Columbia Centre for Disease Control

Programme de lutte antituberculeuse du Manitoba

Ministère de la Santé et du Mieux-Être, Nouveau-Brunswick

Department of Health and Community Service, Terre-Neuve-et-Labrador

Department of Health and Social Services, Government of Northwest Territories

Office of the Chief Medical Officer of Health, Nova Scotia  
Department of Health

Department of Health & Social Services, Government of Nunavut

Unité de prévention des maladies par vaccination et de lutte contre la tuberculose, ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario

Department of Health and Social Services, Île-du-Prince-Édouard

Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

Tuberculosis Control Program, Saskatchewan Health

Department of Health and Social Services, Yukon

Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada

Association pulmonaire du Canada

Réseau des laboratoires de santé publique du Canada

Canadian Thoracic Society

Citizenship and Immigration Canada

Correctional Service Canada

First Nations and Inuit Health Branch, Health Canada

National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada

Stop TB Canada

Tuberculosis Prevention and Control, Public Health Agency of Canada

## References

### Introduction/test descriptions

1. Anderson P, Munk ME, Pollock S et al. *Specific immune-based diagnosis of tuberculosis*. Lancet 2000;356:1099-1104.
2. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P et al. *Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States*. MMWR Recomm Rep 2005;54(RR-15):49-55.
3. National Collaborating Centre for Chronic Diseases. *Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. London: Royal College of Physicians, 2006.

### Serial testing

4. Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P et al. *Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN- $\gamma$ -secreting CD4 T cells in Mycobacterium tuberculosis-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment*. J Immunol 2001;167:5217-25.
5. Ferrand RA, Bothamley GH, Whelan A et al. *Interferon-gamma responses to ESAT-6 in tuberculosis patients early into and after anti-tuberculosis treatment*. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9(9):1034-39.
6. Nicol MP, Pienaar D, Wood K et al. *Enzyme-linked immunospot assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: implications for diagnosis and monitoring of therapy*. Clin Infect Dis 2005;40(9):1301-8.
7. Aiken AM, Hill PC, Fox A et al. *Reversion of the ELISPOT test after treatment in Gambian tuberculosis cases*. BMC Infect Dis 2006;6(1):66.
8. Carrara S, Vincenti D, Petrosillo N et al. *Use of a T cell-based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy*. Clin Infect Dis 2004;38(5):754-56.

Société canadienne de thoracologie

Citoyenneté et Immigration Canada

Service correctionnel Canada

Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada

Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada

Halte à la Tuberculose Canada

Section de la lutte antituberculeuse, Agence de la santé publique du Canada

## Références

### Introduction/description des tests

1. Anderson P, Munk ME, Pollock S et coll. *Specific immune-based diagnosis of tuberculosis*. Lancet 2000; 356:1099-1104.
  2. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P et coll. *Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States*. MMWR Recomm Rep 2005; 54(RR-15):49-55.
  3. National Collaborating Centre for Chronic Diseases. *Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. London. Royal College of Physicians, 2006.
- ### Tests en série
4. Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P et coll. *Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN- $\gamma$ -secreting CD4 T cells in Mycobacterium tuberculosis- infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment*. J Immunol 2001; 167:5217-25.
  5. Ferrand RA, Bothamley GH, Whelan A et coll. *Interferon-gamma responses to ESAT-6 in tuberculosis patients early into and after anti-tuberculosis treatment*. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9(9):1034-39.
  6. Nicol MP, Pienaar D, Wood K et coll. *Enzyme-linked immunospot assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: implications for diagnosis and monitoring of therapy*. Clin Infect Dis 2005; 40(9):1301-8.
  7. Aiken AM, Hill PC, Fox A et coll. *Reversion of the ELISPOT test after treatment in Gambian tuberculosis cases*. BMC Infect Dis 2006; 6(1):66.
  8. Carrara S, Vincenti D, Petrosillo N et coll. *Use of a T cell-based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy*. Clin Infect Dis 2004; 38(5):754-756.

9. Pai M, Joshi R, Bandyopadhyay M et al. *Sensitivity of a whole-blood interferon-gamma assay among patients with pulmonary tuberculosis and variations in T cell responses during anti-tuberculosis treatment.* *Infection* 2007;35:98-103.

10. Wilkinson KA, Kon OM, Newton SM et al. *Effect of treatment of latent tuberculosis infection on the T cell response to Mycobacterium tuberculosis antigens.* *J Infect Dis* 2006;193(3):354-59.

11. Pai M, Joshi R, Dogra S et al. *Persistently elevated T cell interferon-gamma responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report.* *J Occup Med Toxicol* 2006;1:7.

12. Pai M, Joshi R, Dogra S et al. *Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-[gamma] assay.* *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(3):349-55.

13. Long R, Ellis E, editors. *Canadian tuberculosis standards.* 6th ed. Ottawa: Public Health Agency of Canada and Canadian Lung Association, 2007.

#### **Diagnosis of LTBI in children**

14. Hill PC, Brookes RH, Adetifa IM et al. *Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to Mycobacterium tuberculosis.* *Pediatrics* 2006;117(5):1542-48.

15. Soysal A, Millington KA, Bakir M et al. *Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study.* *Lancet* 2005;366(9495):1443-51.

16. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC et al. *Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children.* *Thorax* 2006;61(7):616-20.

17. Dogra S, Narang P, Mendiratta DK et al. *Comparison of a whole blood interferon- $\gamma$  assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India.* *J Infect* 2007;54:267-76.

18. Ferrara G, Losi M, D'Amico R et al. *Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study.* *Lancet* 2006;367(9519):1328-34.

19. Tsiouris SJ, Austin J, Toro P et al. *Results of a tuberculosis-specific IFN- $\gamma$  assay in children at high risk for tuberculosis infection.* *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(8):939-41.

20. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K et al. *Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T cell-based assay: a prospective cohort study.* *Lancet* 2004;364:2196-203.

9. Pai M, Joshi R, Bandyopadhyay M et coll. *Sensitivity of a whole-blood interferon-gamma assay among patients with pulmonary tuberculosis and variations in T cell responses during anti-tuberculosis treatment.* *Infection* 2006: Sous presse.

10. Wilkinson KA, Kon OM, Newton SM et coll. *Effect of treatment of latent tuberculosis infection on the T cell response to Mycobacterium tuberculosis antigens.* *J Infect Dis* 2006; 193(3): 354-9.

11. Pai M, Joshi R, Dogra S et coll. *Persistently elevated T cell interferon-gamma responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report.* *J Occup Med Toxicol* 2006; 1:7.

12. Pai M, Joshi R, Dogra S et coll. *Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay.* *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(3):349-55.

13. Long R, Ellis E, eds. *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse.* 6e édition. Ottawa : l'Agence de la santé publique du Canada et l'Association pulmonaire du Canada, 2007.

#### **Diagnostic de l'ITL chez les enfants**

14. Hill PC, Brookes RH, Adetifa IM et coll. *Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to Mycobacterium tuberculosis.* *Pediatrics* 2006; 117(5):1542-48.

15. Soysal A, Millington KA, Bakir M et coll. *Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study.* *Lancet* 2005; 366(9495):1443-51.

16. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC et coll. *Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children.* *Thorax* 2006; 61(7):616-20.

17. Dogra S, Narang P, Mendiratta DK et coll. *Comparison of a whole blood interferon- $\gamma$  assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India.* *J Infect* 2007; 54: 267-76.

18. Ferrara G, Losi M, D'Amico R et coll. *Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study.* *Lancet* 2006; 367(9519):1328-34.

19. Tsiouris SJ, Austin J, Toro P et coll. *Results of a tuberculosis-specific IFN- $\gamma$  assay in children at high risk for tuberculosis infection.* *Int J Tuberc Lung Dis* 2006. 10(8):939-41

20. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K et coll. *Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T cell-based assay: a prospective cohort study.* *Lancet* 2004; 364:2196-203.

21. Nakaoka H, Lawson L, Squire SB et al. *Risk for tuberculosis among children*. Emerg Infect Dis 2006;12(9):1383-88.

#### **Immigrant screening**

22. Menzies D. *Screening immigrants to Canada for tuberculosis: chest radiography or tuberculin skin testing?* CMAJ 2003;169(10):1035-36.

23. Dasgupta K, Schwartzman K, Marchand R et al. *Comparison of cost effectiveness of tuberculosis screening of close contacts and foreign-born populations*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(6):2079-86.

24. Onofre Moran-Mendoza A. *The value of the tuberculin skin test size in predicting the development of tuberculosis in contacts of active cases*. Vancouver: Department of Health Care and Epidemiology, University of British Columbia, 2004.

25. Yuan L, Richardson E, Kendall PRW. *Evaluation of a tuberculosis screening program for high-risk students in Toronto schools*. CMAJ 1995;153(7):925-32.

26. Blum RN, Polish LB, Tapy JM et al. *Results of screening for tuberculosis in foreign-born persons applying for adjustment of immigration status*. Chest 1993;103:1670-74.

27. Catlos EK, Cantwell MF, Bhatia G et al. *Public health interventions to encourage TB class A/B1/B2 immigrants to present for TB screening*. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1037-41.

28. Adhikari N, Menzies R. *Community-based tuberculin screening in Montreal: a cost-outcome description*. Am J Public Health 1995;85(6):786-90.

29. Dewan PK, Grinsdale J, Liska S et al. *Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay*. BMC Infect Dis 2006;6:47.

30. Menzies RI, Vissandjee B, Amyot D. *Factors associated with tuberculin reactivity among the foreign-born in Montreal*. Am Rev Respir Dis 1992;146:752-56.

31. Khan K, Muennig P, Behta M et al. *Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States*. N Engl J Med 2002;347(23):1850-59.

#### **Contacts of a case of active infectious tuberculosis**

32. Ewer K, Deeks J, Alvarez L et al. *Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak*. Lancet 2003;361(9364):1168-73.

21. Nakaoka H, Lawson L, Squire SB et coll. *Risk for tuberculosis among children*. Emerg Infect Dis 2006;12[9], 1383-88.

#### **Dépistage chez les immigrants**

22. Menzies D. *Screening immigrants to Canada for tuberculosis: chest radiography or tuberculin skin testing?* CMAJ 2003; 169(10):1035-6.

23. Dasgupta K, Schwartzman K, Marchand R et coll. *Comparison of cost effectiveness of tuberculosis screening of close contacts and foreign-born populations*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(6):2079-86.

24. Onofre Moran-Mendoza A. *The value of the tuberculin skin test size in predicting the development of tuberculosis in contacts of active cases*. Department of Health Care and Epidemiology, University of British Columbia; 2004.

25. Yuan L, Richardson E, Kendall PRW. *Evaluation of a tuberculosis screening program for high-risk students in Toronto schools*. CMAJ 1995; 153(7):925-32.

26. Blum RN, Polish LB, Tapy JM et coll. *Results of screening for tuberculosis in foreign-born persons applying for adjustment of immigration status*. Chest 1993; 103:1670-74.

27. Catlos EK, Cantwell MF, Bhatia G et coll. *Public health interventions to encourage TB Class A/B1/B2 immigrants to present for TB screening*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1037-41.

28. Adhikari N, Menzies R. *Community-based tuberculin screening in Montreal: A cost-outcome description*. Am J Public Health 1995; 85(6):786-90.

29. Dewan PK, Grinsdale J, Liska S et coll. *Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay*. BMC Infect Dis 2006; 6(47).

30. Menzies RI, Vissandjee B, Amyot D. *Factors associated with tuberculin reactivity among the foreign-born in Montreal*. Am Rev Respir Dis 1992; 146:752-6.

31. Khan K, Muennig P, Behta M et coll. *Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States*. N Engl J Med 2002; 347(23): 1850-9.

#### **Contacts d'un cas de tuberculose infectieuse active**

32. Ewer K, Deeks J, Alvarez L et coll. *Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak*. Lancet. 2003; 361(9364):1168-73.

33. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T et al. *Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:65-9.

34. Hill PC, Brookes RH, Fox A et al. *Large-scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection against a gradient of exposure in The Gambia*. Clin Infect Dis 2004;38:966-73.

35. Kang YA, Lee HW, Yoon HI et al. *Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon- $\gamma$  assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country*. JAMA 2005;293:2756-61.

36. Richeldi L, Ewer K, Losi M et al. *T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:288-95.

37. Shams H, Weis SE, Klucar P et al. *Enzyme-linked immunospot and tuberculin skin testing to detect latent tuberculosis infection* Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1161-68.

38. Zellweger J-P, Zellweger A, Ansermet S et al. *Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test*. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9(11):1242-47.

39. Richeldi L, Ewer K, Losi M et al. *Repeated tuberculin testing does not induce false positive ELISPOT results*. Thorax 2006;61(2):180.

40. Lyashchenko K, Whelan AO, Greenwald R et al. *Association of tuberculin-boostered antibody responses with pathology and cell-mediated immunity in cattle vaccinated with Mycobacterium bovis BCG and infected with M. bovis*. Infect Immun 2004;72(5):2462-67.

41. Palmer MV, Waters WR, Thacker TC et al. *Effects of different tuberculin skin-testing regimens on gamma interferon and antibody responses in cattle experimentally infected with Mycobacterium bovis*. Clin Vaccine Immun 2006;13(3):387-94.

#### **Immunocompromised persons**

42. Chapman ALN, Munkanta M, Wilkinson KA et al. *Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells*. AIDS 2002;16:2285-93.

43. Passalent L, Khan K, Richardson R et al. *Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel*. Clin J Am Soc Nephrol ePress 2006;Oct 18:doi 10.2215/CJN.01280406.

33. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T et coll. *Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts*. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 65–9.

34. Hill PC, Brookes RH, Fox A et coll. *Large-Scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection against a gradient of exposure in The Gambia*. Clin Infect Dis. 2004; 38: 966–73.

35. Kang YA, Lee HW, Yoon HI et coll. *Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon- $\gamma$  assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country*. JAMA. 2005; 293:2756-61.

36. Richeldi L, Ewer K, Losi M et coll. *T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure*. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 288–95.

37. Shams H, Weis SE, Klucar P et coll. *Enzyme-linked immunospot and tuberculin skin testing to detect latent tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1161–68.

38. Zellweger J-P, Zellweger A, Ansermet S et coll. *Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test*. Int J Tuberc Lung Dis. 2005; 9(11):1242–7.

39. Richeldi L, Ewer K, Losi M et coll. *Repeated tuberculin testing does not induce false positive ELISPOT results*. Thorax 2006; 61(2):180.

40. Lyashchenko K, Whelan AO, Greenwald R et coll. *Association of tuberculin-boostered antibody responses with pathology and cell-mediated immunity in cattle vaccinated with Mycobacterium bovis BCG and infected with M. bovis*. Infect Immun 2004; 72(5): 2462-7.

41. Palmer MV, Waters WR, Thacker TC et coll. *Effects of different tuberculin skin-testing regimens on gamma interferon and antibody responses in cattle experimentally infected with Mycobacterium bovis*. Clin Vaccine Immun 2006; 13(3): 387-94.

#### **Sujets immunodéprimés**

42. Chapman ALN, Munkanta M, Wilkinson KA et coll. *Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells*. AIDS 2002; 16:2285-93.

43. Passalent L, Khan K, Richardson R et coll. *Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel*. Clin J Am Soc Nephrol ePress 2006 Oct 18: doi: 10.2215/CJN.01280406.



44. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B et al. *Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. Tuberculosis specific interferon- $\gamma$  test.* Respiratory Res 2006;7:56. URL: <http://respiratory-research.com/content/7/1/56>.

45. Ferrara G, Losi M, Meacci M et al. *Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon- $\gamma$  assay for the diagnosis of tuberculosis infection.* Am J Respir Crit Care Med 2005;172:631-35.

#### **The diagnosis of active TB disease**

46. Pai M, Menzies D. *Interferon-gamma release assays: What is their role in the diagnosis of active tuberculosis?* Clin Infect Dis 2007;44:74-7.

47. Pai M, Kalantri SP, Dheda K. *New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part I.* Expert Rev Molec Diagnostics 2006;6(3):413-22.

48. Stead WW, To T. *The significance of the tuberculin skin test in elderly persons.* Ann Intern Med 1987;107:837-42.

49. Battershill JH. *Cutaneous testing in the elderly patient with tuberculosis.* Chest 1980;77(2):188-89.

50. Hopewell PC, Pai M, Maher D et al. *International standards for tuberculosis care.* Lancet 2006;6:710-25.

#### **The cost-effectiveness of interferon- $\gamma$ release assays**

29. Dewan PK, Grinsdale J, Liska S et al. *Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay.* BMC Infect Dis 2006;6:47.

31. Khan K, Muennig P, Behta M et al. *Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States.* N Engl J Med 2002;347(23):1850-59.

51. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. *Interferon-gamma release assays and TB screening in high income countries: a cost effectiveness analysis.* Int J Tuberc Lung Dis 2006;11(1):16-26.

52. Diel R, Nienhaus A, Lange C et al. *Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts.* Eur Respir J 2006;28(1):35-44.

53. Wrighton-Smith P, Zellweger JP. *Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection.* Eur Respir J 2006;28:45-50.

54. Schwartzman K, Menzies D. *Tuberculosis screening of immigrants to low-prevalence countries. A cost-effectiveness analysis.* Am J Respir Crit Care Med 2000;161:780-89.

44. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B et coll. *Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. Tuberculosis specific interferon- $\gamma$  test.* Respiratory Res 2006; 7:56 (available from: <http://respiratory-research.com/content/7/1/56>)

45. Ferrara G, Losi M, Meacci M et coll. *Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon- $\gamma$  assay for the diagnosis of tuberculosis infection.* Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 631–5.

#### **Diagnostic de la TB active**

46. Pai M, Menzies D. *Interferon-gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis?* Clin Infect Dis 2007;44:74-7.

47. Pai M, Kalantri SP, Dheda K. *New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part I.* Latent tuberculosis. Expert Rev Molec Diagnostics 200 6;6(3), 413-22.

48. Stead WW, To T. *The significance of the tuberculin skin test in elderly persons.* Ann Int Med 1987; 107:837-42.

49. Battershill JH. *Cutaneous testing in the elderly patient with tuberculosis.* Chest 1980; 77(2):188-9.

50. Hopewell PC, Pai M, Maher D et coll. *International standards for tuberculosis care.* Lancet 2006: 6; 710-25

#### **Rentabilité des tests de libération d'interféron- $\gamma$**

29. Dewan PK, Grinsdale J, Liska S, et coll. *Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay.* BMC Infect Dis 2006; 6(47).

31. Khan K, Muennig P, Behta M et coll. *Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States.* N Engl J Med 2002; 347(23): 1850-59.

51. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. *Interferon-gamma release assays and TB screening in high income countries: A cost effectiveness analysis.* Int J Tuberc Lung Dis 2006; 11(1): 16-26.

52. Diel R, Nienhaus A, Lange C et coll. *Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts.* Eur Respir J 2006; 28(1):35-44.

53. Wrighton-Smith P, Zellweger JP. *Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection.* Eur Respir J 2006;28 :45-50.

54. Schwartzman K, Menzies D. *Tuberculosis screening of immigrants to low-prevalence countries. A cost-effectiveness analysis.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:780-9.

55. Menzies D, Oxlade O, Lewis M (Montreal Chest Institute, Montreal, QC, Canada). *Costs for tuberculosis care in Canada. Final report.* Ottawa: Public Health Agency of Canada, Tuberculosis Prevention and Control, 2006 October.

56. Farhat M, Greenaway C, Pai M et al. *False positive tuberculin skin tests— What is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?* Int J Tuber Lung Dis 2006;10(11):1-13.

55. Menzies D, Oxlade O, Lewis M (Institut thoracique de Montréal, Montréal, Québec, Canada). *Coûts des traitements de la tuberculose au Canada. Rapport final.* Ottawa (ON): l'Agence de la santé publique du Canada, lutte antituberculeuse, octobre 2006.

56. Farhat M, Greenaway C, Pai M et coll. *False positive tuberculin skin tests – What is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?* Int J Tuber Lung Dis 2006; 10(11):1-13.

---

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further conformation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere. Copies of the report or supplements to the CCDR can be purchased through the Member Service Center of the Canadian Medical Association.

Submissions to the CCDR should be sent to the  
Editor-in-Chief  
Public Health Agency of Canada  
Scientific Publication and Multimedia Services  
120 Colonnade Rd. A.L. 6702A  
Ottawa, Ontario K1A 0K9

(On-line) ISSN 1481-8531

©Minister of Health 2007

---

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de la santé publique du Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs. Pour acheter des copies du RMTC ou des supplément au rapport, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres de l'Association médicale canadienne.

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à  
Rédactrice en chef  
Agence de la santé publique du Canada  
Section des publications scientifiques et services  
Multimédias, 120, chemin Colonnade, I.A. 6702A  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

(En direct) ISSN 1481-8531

©Ministre de la Santé 2007