

# CCDR RMT C

OCTOBER 2008 • VOLUME 34 • ACS-6

OCTOBRE 2008 • VOLUME 34 • DCC-6

ISSN 1481-8531

**Contained in this issue:**

Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection ..... 1

**Contenu du présent numéro :**

Recommandations mises à jour sur les 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 (CTC)\*†**

**Le comité canadien de lutte anti-tuberculeuse (CCLA)\*†**

**UPDATED RECOMMENDATIONS ON INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAYS FOR LATENT TUBERCULOSIS INFECTION**

**RECOMMANDATIONS MISES À JOUR SUR LES 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. This document is disseminated 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.*

\***Members:** Dr. R. Long (Chair); Dr. A. Al-Azem, Ms. L. Alvarado, Ms. C. Case, Dr. E. Ellis (Executive Secretary), Dr. K. Elwood, Ms. T. Garrahan, Ms. C. Hemsley, Dr. V. Hoepfner, Dr. Frances Jamieson, Ms. E. McQuade, Dr. H. Morrison, Dr. P. Orr, Ms. E. Randell, Dr. P. Rivest, Dr. G. Samuel, Dr. L. Scott, Dr. H. Ward, Dr. W. Wobeser, Ms. J. Wolfe, Ms. M. Yetman and Dr. L. Yuan.

\***Membres :** D<sup>r</sup> R. Long (président); D<sup>r</sup> A. Al-Azem, M<sup>me</sup> L. Alvarado, M<sup>me</sup> C. Case, D<sup>e</sup> E. Ellis (secrétaire exécutif), D<sup>r</sup> K. Elwood, M<sup>me</sup> T. Garrahan, M<sup>me</sup> C. Hemsley, D<sup>r</sup> V. Hoepfner, D<sup>r</sup> Frances Jamieson, M<sup>me</sup> E. McQuade, D<sup>r</sup> H. Morrison, D<sup>re</sup> P. Orr, M<sup>me</sup> E. Randell, D<sup>r</sup> P. Rivest, D<sup>r</sup> G. Samuel, D<sup>re</sup> L. Scott, D<sup>r</sup> H. Ward, D<sup>re</sup> W. Wobeser, M<sup>me</sup> J. Wolfe, M<sup>me</sup> M. Yetman et D<sup>r</sup> L. Yuan.

† This statement was prepared by Dr. Madhukar Pai (lead author and chair of the Expert Work Group), and the following Expert Work Group members (in alphabetical order): Drs Michael Gardam, David Haldane, Ian Kitai, Dennis Kunimoto, Richard Long, Dick Menzies, Muhammad Morshed, Heather Ward and Wendy Wobeser. Research assistance was provided by Alice Anne Zwerling.

† Cette déclaration a été rédigée par le D<sup>r</sup> Madhukar Pai (auteur principal et président du Groupe de travail d'experts) et les membres suivants du Groupe de travail d'experts (en ordre alphabétique) : D<sup>rs</sup> Michael Gardam, David Haldane, Ian Kitai, Dennis Kunimoto, Richard Long, Dick Menzies, Muhammad Morshed, Heather Ward et Wendy Wobeser. M<sup>me</sup> Alice Anne Zwerling a apporté une aide pour la recherche.

Members of the Infectious Diseases and Immunization Committee of the Canadian Paediatric Society have reviewed and agree with this statement.

Les membres des maladies infectieuses et le Comité d'immunisation de la société pédiatrique ont passé en revue et sont d'accord avec ce rapport.

*The following recommendations are based in general upon a review of the literature and expert opinion as of March 2008. 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 and made available at [www.publichealth.gc.ca/tuberculosis](http://www.publichealth.gc.ca/tuberculosis).*

*Les recommandations qui suivent se fondent en général sur un examen des publications et de l'opinion d'experts en date de mars 2008. C'est un domaine qui évolue rapidement, de nouveaux résultats de recherche sur les tests de libération d'interféron-gamma étant constamment publiés. La présente déclaration d'un comité consultatif sera donc périodiquement mise à jour au besoin et sera affichée à l'adresse [www.santépublique.gc.ca/tuberculose](http://www.santépublique.gc.ca/tuberculose).*

## Introduction

Until recently, the diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) depended solely on the tuberculin skin test (TST), an imperfect test with known limitations. The most significant advance in recent times has been the development of T-cell-based interferon-gamma release assays (IGRAs). IGRAs are in-vitro blood tests that are based on interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) release after stimulation by TB specific antigens (e.g. ESAT-6 and CFP-10). Two IGRAs are currently registered for use in Canada – the QuantiFERON-TB Gold® In-Tube (QFT) assay (Cellestis Ltd., Carnegie, Australia), and the T-SPOT.TB® assay (Oxford Immunotec, Oxford, UK).

“Interferon Gamma Release Assays for Latent Tuberculosis Infection” was published in Canada Communicable Disease Report (CCDR) as an Advisory Committee Statement (ACS) of the Canadian Tuberculosis Committee (CTC)<sup>(1)</sup>. This was the first official recommendation from Canadian tuberculosis authorities on IGRAs, based on scientific literature published up to October 2006. The recommendations have been incorporated into the recently published 6<sup>th</sup> edition of the *Canadian Tuberculosis Standards (2007)*<sup>(2)</sup>.

Since the publication of the ACS, a large number of IGRA studies have been published. In November 2007, an Expert Work Group was constituted to prepare this first update.

## Updated literature reviews and summary of evidence

To facilitate the preparation of this revised ACS, the Expert Work Group primarily used the evidence summarized in a meta-analysis on IGRAs published in 2007<sup>(3)</sup> and an updated version of this meta-analysis published in 2008<sup>(4)</sup>. Together, these two meta-analyses synthesized evidence from a large number of studies. Most original references are not included in this ACS because of length consideration. Readers are asked to refer to the references used in the meta-analyses.

In addition, several focused subgroup literature reviews were done, synthesizing the relevant English language literature published up to 1 March 2008. These focused reviews covered the following subgroups/areas:

1. Sensitivity and specificity of IGRAs (with active TB as the surrogate reference standard);
2. IGRA performance in immunocompromised populations;
3. IGRA performance in contacts and outbreak investigations;

## Introduction

Jusqu'à récemment, le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL) reposait uniquement sur le test cutané à la tuberculine (TCT), test imparfait dont on connaît les limites. Des progrès ont été enregistrés dernièrement, le plus important étant la mise au point de tests de libération d'interféron-gamma (TLIG) basés sur des lymphocytes T. Les TLIG sont des épreuves sanguines in vitro qui mesurent la production d'interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ) après stimulation par des antigènes spécifiques du bacille tuberculeux (p. ex. ESAT-6 et CFP-10). Deux TLIG sont actuellement homologués au Canada – le QuantiFERON-TB Gold<sup>MD</sup> In-Tube (QFT) (Cellestis Ltd., Carnegie, Australie) et le test T-SPOT.TB<sup>MD</sup> (Oxford Immunotec, Oxford, R.-U.).

L'article « Tests de libération d'interféron-gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente » a été publié dans le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC) sous la forme d'une Déclaration d'un comité consultatif (DCC) rédigée par le Comité canadien de lutte antituberculeuse (CCLA)<sup>(1)</sup>. Il s'agissait de la première recommandation officielle concernant les TLIG à être formulée par les responsables canadiens de la lutte antituberculeuse, à la lumière des publications scientifiques parues en date d'octobre 2006. Les recommandations ont été intégrées dans la 6<sup>e</sup> édition des *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse (2007)* qui vient d'être publiée<sup>(2)</sup>.

Depuis la publication de la DCC, un grand nombre d'études sur les TLIG sont parues. En novembre 2007, un Groupe de travail d'experts a été chargé de rédiger cette première mise à jour.

## Recensions des écrits les plus récents et résumé des données

Pour faciliter la rédaction de cette DCC révisée, le Groupe de travail d'experts s'est servi principalement des données résumées dans une méta-analyse sur les TLIG publiée en 2007<sup>(3)</sup> et d'une version à jour de cette méta-analyse publiée en 2008<sup>(4)</sup>. Ces deux méta-analyses combinées synthétisaient les données provenant d'un grand nombre d'études. La plupart des références originales ne sont pas incluses dans la présente DCC, faute d'espace. Le lecteur est prié de se reporter aux références utilisées dans les méta-analyses.

En outre, plusieurs survols de la littérature portant sur des sous-groupes particuliers ont été effectués, résumant les publications pertinentes en anglais qui sont parues jusqu'au 1<sup>er</sup> mars 2008. Ces survols ciblés portaient sur les sous-groupes/domaines suivants :

1. Sensibilité et spécificité des TLIG (la TB active servant de critère substitutif de référence);
2. Performance des TLIG chez les sujets immunodéprimés;
3. Performance des TLIG chez les contacts et dans les enquêtes sur des éclosions;

4. IGRA performance in healthcare workers;
5. IGRA performance in children (< 18 years of age); and
6. IGRA performance in serial testing and predictive value of IGRAs.

The key findings of these reviews are briefly summarized below. Evidence tables and supporting data from the updated subgroup literature reviews are available at <http://www.mcgill.ca/recru/documents/>.

Although no formal grading of the quality of evidence was done, almost all the available studies on IGRAs have limitations, namely lack of a gold standard for LTBI, cross-sectional design, use of sensitivity and specificity as surrogates for patient-important outcomes, and lack of adequate data on important outcomes such as accuracy of diagnostic algorithms (rather than single tests), incremental or added value of IGRAs, impact of IGRAs on clinical decision-making and therapeutic choices, and the prognostic ability of IGRAs to accurately identify individuals with LTBI who are at the highest risk for progressing to active tuberculosis and therefore most likely to benefit from preventive therapy. Thus, available evidence on IGRAs cannot be considered high quality, and further research is likely to have an important impact on the recommendations made in this ACS and may change the recommendations.

### *Sensitivity and specificity of IGRAs*

- IGRAs and TST cannot distinguish between LTBI and active TB.
- Both IGRAs have very high specificity (93% to 99%) and are unaffected by prior BCG vaccination. While several QFT studies have consistently shown very high specificity, data are limited on the specificity of the commercial T-SPOT.TB assay. Much of the specificity data on T-SPOT.TB are derived from published information on its pre-commercial ELISPOT version.
- TST specificity is high (~97%) in populations not vaccinated with BCG.
- In populations where BCG is given, TST specificity is low and variable (~60%). This is true especially in populations where BCG is given after infancy or when multiple (booster) BCG vaccines are administered.
- The sensitivity of IGRAs in active TB is about 75% to 90%, with QFT showing lower sensitivity (~75% to 80%) than T-SPOT.TB (~90%).
- Head to head comparisons among patients with active TB suggest that T-SPOT.TB is more sensitive than QFT and TST.
- Sensitivity of TST is variable, but on average ~75% to 80% (similar to QFT, but lower than T-SPOT.TB).

4. Performance des TLIG chez les travailleurs de la santé;
5. Performance des TLIG chez les enfants (< 18 ans);
6. Performance des TLIG dans les tests en série et valeur prédictive des TLIG.

On trouvera dans les paragraphes qui suivent un bref résumé des principaux résultats de ces recensions. Des tableaux de résultats et des données justificatives provenant des recensions à jour des écrits portant sur des sous-groupes particuliers peuvent être consultés à l'adresse <http://www.mcgill.ca/recru/documents/>.

Bien qu'aucune classification en bonne et due forme en fonction de la qualité des preuves n'ait été effectuée, presque toutes les études disponibles sur les TLIG comportent des limites, notamment les suivantes : absence d'étalon de référence pour l'ITL, plan transversal, utilisation de mesures indirectes de la sensibilité et de la spécificité pour des résultats cliniques importants et absence de données adéquates sur des résultats importants comme l'exactitudes des algorithmes diagnostiques (par rapport à des tests uniques), la valeur supplémentaire ou ajoutée des TLIG, l'impact des TLIG sur la prise de décisions cliniques et les choix thérapeutiques, et la capacité d'identifier correctement au moyen des TLIG les patients dont l'ITL risque le plus de progresser vers la tuberculose et qui ont le plus de chances de retirer des bienfaits d'un traitement préventif. Ainsi, les données disponibles sur les TLIG ne peuvent être considérées comme étant de grande qualité et des recherches plus poussées auront probablement un grand impact sur les recommandations présentées dans cette DCC et pourront inciter le CCLA à modifier ses recommandations.

### *Sensibilité et spécificité des TLIG*

- Les TLIG et les TCT ne permettent pas de distinguer l'ITL de la TB active.
- Les deux TLIG ont une très grande spécificité (de 93 % à 99 %) et ne sont pas influencés par les antécédents de vaccination par le BCG. Bien que plusieurs études sur le QFT ont toutes révélé une très grande spécificité, les données sur la spécificité du test commercial T-SPOT.TB demeurent limitées. Une bonne part des données sur la spécificité du T-SPOT.TB sont tirées de renseignements publiés relativement à sa version pré-commerciale, l'ELISPOT.
- La spécificité du TCT est élevée (~97 %) dans les populations non vaccinées par le BCG.
- Dans les populations qui ont reçu le BCG, la spécificité du TCT est faible et variable (~60 %). C'est en particulier le cas dans les populations qui ont reçu le BCG après l'âge d'un an ou lorsque plusieurs doses (de rappel) du BCG sont administrées.
- La sensibilité des TLIG à l'égard de la TB active est d'environ 75 % à 90 %, le QFT présentant une moins grande sensibilité (de ~75 % à 80 %) que le T-SPOT.TB (~90 %).
- Les comparaisons de tests chez les patients souffrant de TB active semblent indiquer que le T-SPOT.TB est plus sensible que le QFT et le TCT.
- La sensibilité du TCT varie, mais s'établit en moyenne entre ~75 % à 80 % (similaire à celle du QFT, mais inférieure à celle du T-SPOT.TB).

### ***IGRA performance in immunocompromised populations***

- Immunocompromised populations are highly heterogeneous and most studies are small.
- There are few studies on sensitivity and specificity of IGRAs in immunocompromised populations.
- TST sensitivity is fairly high (~70% to 100%) in immunocompetent individuals (at least comparable to QFT).
- TST sensitivity is modest to poor in immunocompromised individuals.
- The sensitivity of T-SPOT.TB appears to be maintained in immunocompromised individuals.
- T-SPOT.TB appears to have a higher rate of positivity than the TST in immunocompromised populations. This trend, however, is not clearly evident in the QFT studies.
- In immunocompromised with low CD4+ counts (i.e. severe immune suppression), there appears to be a correlation between degree of immunosuppression and rates of indeterminate QFT results (mainly due to lack of response to the positive mitogen control). This correlation is not clearly evident in the T-SPOT.TB studies.

### ***IGRA performance in contacts and outbreak investigations***

- IGRAs correlate well with surrogate markers of exposure in contact and outbreak settings, but not necessarily better than TST in all populations.
- Correlation between IGRA results and surrogate markers of exposure is better than TST in low incidence settings where BCG has been commonly used; this is not evident in high incidence countries.
- Discordance between TST and IGRAs are almost always found. However, not all discordance is explainable. Extreme discordance is also documented (i.e. strongly positive TST result, but negative IGRA result and *vice-versa*) and the biological basis for such discordance is unknown. Concordance levels seem to vary when IGRA and TST cut-off points are changed.

### ***IGRA performance in healthcare workers and employee screening programs***

- Significant discordance is found between TST and IGRA positivity rates in healthcare workers (HCWs), with a large proportion of TST+/IGRA- type of discordance, especially in low incidence countries that administer repeated BCG vaccinations.
- IGRAs seem to correlate with markers of exposure in HCWs, but correlation with age is not consistent across studies.

### ***Performance des TLIG chez les sujets immunodéprimés***

- Les populations de sujets immunodéprimés sont très hétérogènes, et la plupart des études sont d'envergure réduite.
- Seules quelques études sur la sensibilité et la spécificité des TLIG ont été effectuées chez des sujets immunodéprimés.
- La sensibilité du TCT est assez élevée (~70 % à 100 %) chez les sujets immunocompétents (au moins comparable à celle du QFT).
- La sensibilité du TCT est modeste à médiocre chez les sujets immunodéprimés.
- La sensibilité du T-SPOT.TB semble se maintenir chez les sujets immunodéprimés.
- Le taux de positivité semble plus élevé avec le T-SPOT.TB qu'avec le TCT chez les sujets immunodéprimés. Cette tendance ne se dégage pas cependant clairement des études sur le QFT.
- Chez les sujets immunodéprimés dont le nombre de lymphocytes CD4+ est faible (immunodépression sévère), il semble y avoir une corrélation entre le degré d'immunodépression et les taux de résultats indéterminés au QFT (principalement dus à l'absence de réponse au témoin positif contenant un agent mitogène). Cette corrélation ne ressort pas clairement des études sur le T-SPOT.TB.

### ***Performance des TLIG chez les contacts et dans les enquêtes sur des éclosions***

- Il existe une bonne corrélation entre les TLIG et les marqueurs indirects de l'exposition dans les évaluations des contacts et les enquêtes sur des éclosions, mais elle n'est pas nécessairement meilleure comparativement au TCT dans toutes les populations.
- La corrélation entre les résultats des TLIG et les marqueurs indirects de l'exposition est meilleure que lorsqu'on utilise le TCT dans les populations présentant une faible incidence auxquelles le BCG a couramment été administré; cette corrélation n'est pas évidente dans les pays où l'incidence est élevée.
- On trouve presque toujours une discordance entre le TCT et les TLIG. Cette discordance n'est pas cependant explicable dans tous les cas. Une discordance extrême est également rapportée (c.-à-d. résultat fortement positif au TCT, mais négatif aux TLIG et vice versa) et aucun fondement biologique ne permet encore d'expliquer cette discordance. Les taux de concordance semblent varier lorsqu'on modifie les valeurs limites pour les TLIG et le TCT.

### ***Performance des TLIG chez les travailleurs de la santé et dans le cadre des programmes de dépistage chez les employés***

- On observe une discordance importante entre les taux de positivité au TCT et aux TLIG chez les travailleurs de la santé (TS), une forte proportion de résultats discordants étant de type TCT+/TLIG-, en particulier dans les pays affichant une faible incidence qui administrent des vaccins BCG à répétition.
- Il semble y avoir une corrélation entre les TLIG et les marqueurs de l'exposition chez les TS, mais la corrélation avec l'âge n'est pas constante dans toutes les études.



- Serial testing studies of HCWs are limited, but suggest that IGRA conversions and reversions can occur, just as they occur with TST; rates of conversions and reversions depend a lot on the definition used for conversions and reversions.

### ***IGRA performance in children (< 18 years of age)***

- In school outbreaks and contact studies, IGRAs correlate well with surrogate markers of exposure, but not necessarily better than TST in all populations.
- IGRA sensitivity in active TB is variable, with higher sensitivity reported for T-SPOT.TB or ELISPOT than QFT.
- TST+/IGRA- pattern of discordance is frequently reported in children.
- While IGRAs appear to be feasible in children, a few studies have found high rates of phlebotomy failure and indeterminate results in children.

### ***IGRA performance in serial testing and predictive value of IGRAs***

- IGRAs are dynamic and both conversions and reversions occur when serial testing is done; this has been shown to occur among contacts as well as HCWs.
- There is no consensus on what the best definition for conversion is – different definitions appear to produce different rates of conversions.
- Reversion rates are higher when baseline IFN- $\gamma$  levels are just above the cut-off point and when baseline results are discordant (i.e. TST-/IGRA+); reversion rates low when baseline IFN- $\gamma$  levels are high and when baseline results are concordantly positive (TST+/IGRA+).
- Prognosis of conversions and reversions are unknown.
- Only three studies exist on the predictive value of IGRAs, with small numbers of active TB cases. The results of these studies are not consistent.

### **Revised recommendations**

Based on the updated reviews and expert opinion, the Expert Work Group made several recommendations. These are summarized in Table 1, presented alongside the previous ACS recommendations. Table 1 also provides information on what has changed and why.

- Le nombre d'études sur des tests en série pratiqués chez des TS est limité, mais elles semblent indiquer qu'une négativation et une positivation des résultats aux TLIG est possible, tout comme avec le TCT; les taux de positivation et de négativation dépendent grandement de la définition utilisée pour la négativation et la positivation.

### ***Performance des TLIG chez les enfants (< 18 ans)***

- Dans les éclosions en milieu scolaire et les études sur les contacts, la corrélation entre les TLIG et les marqueurs indirects de l'exposition est bonne, mais pas nécessairement meilleure qu'avec le TCT dans toutes les populations.
- La sensibilité des TLIG pour la TB active est variable, une plus grande sensibilité ayant été signalée pour le T-SPOT.TB ou l'ELISPOT que pour le QFT.
- Un profil de discordance TCT+/TLIG- est souvent signalé chez les enfants.
- Bien que les TLIG semblent réalisables chez les enfants, quelques études ont mis en évidence des taux élevés d'échec de la phlébotomie ainsi que des résultats indéterminés chez les enfants.

### ***Performance des TLIG dans les tests en série et valeur prédictive des TLIG***

- Les TLIG sont dynamiques et on observe tant des négativations que des positivations des résultats lorsque des tests en série sont effectués; ce phénomène a été observé chez les contacts comme chez les TS.
- On ne s'entend pas sur la meilleure définition du virage ou de la positivation (des définitions différentes semblent produire des taux différents de positivation).
- Les taux de négativation sont plus élevés lorsque les concentrations de base de l'IFN- $\gamma$  sont juste un peu plus élevées que la valeur limite et que les résultats de base ne concordent pas (p. ex. TCT-/TLIG+); les taux de négativation sont faibles lorsque les concentrations de base de l'IFN- $\gamma$  sont élevées et lorsque les résultats de base sont aussi positifs (TCT+/TLIG+).
- Le pronostic associé aux négativations et aux positivations demeure obscur.
- Seules trois études ont examiné la valeur prédictive des TLIG, chez un petit nombre de cas de TB active. Les résultats de ces études ne concordent pas.

### **Recommandations révisées**

À la lumière des recensions mises à jour et de l'opinion d'experts, le Groupe de travail d'experts a formulé plusieurs recommandations. Elles sont résumées au tableau 1 et présentées parallèlement aux anciennes recommandations contenues dans la DCC. Le tableau 1 fournit également des renseignements sur ce qui a changé et pourquoi.

**Table 1. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays (IGRAs) for specific indications or subgroups**

No	Specific subgroup or clinical indication	Previous ACS recommendation [CCDR 2007]	Updated recommendation	What has changed and why?
1	Diagnosis of active TB in adults with suspected TB disease	IGRAs are not recommended for the diagnosis of active TB. Clinicians who manage patients with suspected TB disease should align their practice with the <i>Canadian Tuberculosis Standards</i> and the <i>International Standards for Tuberculosis Care</i> , and use sputum smear microscopy and culture to investigate patients with suspected active TB.	IGRAs are not recommended for the diagnosis of active TB in adults. Clinicians who manage patients with suspected TB disease should align their practice with the <i>Canadian Tuberculosis Standards</i> and the <i>International Standards for Tuberculosis Care</i> , and use sputum smear microscopy and culture to investigate adult patients with suspected active TB.	The previous recommendation is now sub-divided into separate adult and children (< 18 years of age) sections. The recommendation for adults remains unchanged. For children, please see below, #2.
2	Diagnosis of active TB in children (< 18 years of age) with suspected TB disease	--	Evidence of TB infection in children is often used in making a diagnosis of active TB, in addition to symptoms, radiological abnormalities, history of exposure, and microbiological investigations such as microscopy and culture. While collection of clinical specimens for definitive microbiologic diagnosis remains paramount, IGRAs may be used as a supplementary diagnostic aid in combination with the TST and other investigations to help support a diagnosis of TB. However, IGRA should not be a substitute for, or obviate the need for, appropriate specimen collection.	This new recommendation allows the use of IGRAs as a supplementary diagnostic aid in children with suspected TB disease.
3	Adult and childhood contacts of a case of active infectious tuberculosis	<ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>IGRAs may be used as a confirmatory test for a positive TST in contacts (adult or child) 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.</li> <li>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.</li> <li>If both TST and IGRA testing will be used, it is recommended that blood be drawn for IGRA on or before the day when the TST is read.</li> </ol>	This recommendation is largely unchanged, but the scope has been expanded to cover adults as well as children. Because of the practical difficulties in drawing blood for IGRAs before or on the same day as placing the TST, the third point has been changed to allow for more time. This is based on the fact that there is no strong evidence that tuberculin skin testing will impact the results of IGRAs within a short period.
4	'Low risk' adults and children (< 18 years of age) with a positive TST result	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.	IGRA may be performed in TST-positive, immunocompetent adults and children 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.	This recommendation is largely unchanged, but the scope has been expanded to cover children as well as adults.
5	Immunocompromised adults and children (< 18 years of age)	<ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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 energy 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.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>In an immunocompromised person (adult or child), the TST should be the initial test used to detect LTBI. If the TST is positive, the person should be considered to have LTBI.</li> <li>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 energy and rely on the person's history, clinical features, and any other laboratory results to make a decision as to the likelihood of LTBI. Although both IGRAs may be used as described above, there is evidence that the T-SPOT.TB assay may be more sensitive than the QFT-GIT assay in active TB, and this characteristic might be especially relevant in immunocompromised populations. While the approach of accepting either test result (TST or IGRA) as positive will improve the sensitivity of detecting LTBI in immunocompromised populations, there are no data supporting the efficacy of preventive therapy in TST-negative but IGRA-positive individuals. 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 preventive therapy in such persons.</li> </ol>	This recommendation is largely unchanged, but the scope has been expanded to cover adults as well as children. Also, a note has been added that the T-SPOT.TB test may be more sensitive and therefore helpful in immunocompromised populations.

**Table 1. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays (IGRAs) for specific indications or subgroups (continued)**

No	Specific subgroup or clinical indication	Previous ACS recommendation [CCDR 2007]	Updated recommendation	What has changed and why?
6	Diagnosis of LTBI in children (< 18 years of age)	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	--	This separate recommendation for children is no longer necessary, because all the other recommendations now apply to both adults and children, with the exception of the use of IGRAs for active TB (where IGRAs can be used in children but not in adults).
7	Routine immigrant screening	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.	<p>Routine or mass screening for LTBI of all immigrants (adults and children), with either TST or IGRA, is not recommended. However, targeted screening for LTBI after arrival in Canada is recommended among foreign-born individuals and travelers (adults and children) with risk factors for reactivation of LTBI (these risk groups are listed below). For these persons, recommendations 1, 2, 3 and 5 apply.</p> <p>Immigrants who should receive targeted screening:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. HIV infection</li> <li>2. transplantation (related to immunosuppressant therapy)</li> <li>3. silicosis</li> <li>4. chronic renal failure requiring hemodialysis</li> <li>5. carcinoma of head and neck</li> <li>6. recent TB infection (<math>\leq 2</math> years)</li> <li>7. abnormal chest radiographic result – fibronodular disease or granuloma</li> <li>8. treatment with glucocorticoids</li> <li>9. treatment with tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors</li> <li>10. diabetes mellitus (all types)</li> <li>11. underweight (for TB purposes, this is a body mass index <math>&lt; 20</math> for most persons)</li> <li>12. cigarette smoker</li> <li>13. children <math>&lt; 15</math> years of age who have lived in a country with high TB incidence and have immigrated within the past 2 years</li> <li>14. persons <math>\geq 15</math> years of age 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.</li> </ol>	<p>This recommendation is largely unchanged, but the scope has been expanded to cover adults as well as children (&lt; 18 years of age). Also, for targeted screening, recommendations 1, 2, 3 and 5 apply.</p> <p>High TB incidence countries have a rate of sputum smear-positive pulmonary TB (3 years average), as estimated by the World Health Organization, of 15 per 100,000 or greater. See <a href="http://www.publichealth.gc.ca/tuberculosis">www.publichealth.gc.ca/tuberculosis</a> for international tuberculosis incidence rates.</p>
8	Serial testing of healthcare workers, prison inmates and staff, and in employee screening programs	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 <i>Canadian Tuberculosis Standards</i> .	<p>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 <i>Canadian Tuberculosis Standards</i>.</p> <p>IGRAs may be used as a confirmatory test for a positive baseline TST in an immunocompetent health care worker or prison staff/inmate who is felt to have a low pretest probability of LTBI and who has no other high or increased risk factors for progression to active disease if infected. Persons with a positive IGRA result may be considered for treatment of LTBI. If an IGRA is negative, this person could be tested again with IGRA, if an exposure occurs (i.e. post-exposure testing). In the absence of data on optimum timing for post-exposure IGRA testing, the time-window recommended by the <i>Canadian Tuberculosis Standards</i> for repeating TST after exposure (i.e. at least 8 weeks after the last exposure) may be used for IGRA as well.</p>	<p>No change, but it has been clarified that IGRAs may be used as a confirmatory test if a false-positive TST is suspected in a low-risk healthcare worker or prison staff/employee or inmate. In such persons, IGRAs may be used for post-exposure screening. See <i>Canadian Tuberculosis Standards</i>, Chapter 4, Table 2, for a list of high and increased risk factors for progression of LTBI to active disease.</p>
9	Population (or community-based) surveys for prevalence of LTBI	--	While IGRAs may be useful research tools for prevalence estimation, there is insufficient published evidence to recommend the routine use of IGRAs in population or community-based surveys for estimating the prevalence of LTBI. Prevalence surveys should continue to be done using the TST.	This new recommendation addresses the use of IGRAs in prevalence surveys.

**Tableau 1. Recommandations relatives aux tests de li ération d'inferféron-gamma (TLIG) pour des indications ou des sous-groupes spécifiques**

N°	Sous-groupe ou indication clinique spécifiques	Recommandation antérieure dans la DDC [RMTc 2007]	Recommandation mise à jour	Changement et explication
1	Diagnostic de la TB active chez les adultes soupçonnés d'être atteints d'une TB active	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 <i>Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse</i> et les <i>Standards internationaux pour le traitement de la TB</i> , 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.	Les TLIG ne sont pas recommandés pour le diagnostic de la TB active chez les adultes. Les cliniciens qui soignent des patients soupçonnés d'être atteints d'une TB active devraient suivre dans leur pratique les <i>Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse</i> et les <i>Standards internationaux pour le traitement de la TB</i> , et utiliser l'examen microscopique et la culture des expectorations comme méthodes d'investigation chez les patients adultes soupçonnés d'être atteints d'une TB active.	L'ancienne recommandation est maintenant divisée en 2 parties : une pour les adultes et une pour les enfants (< 18 ans). La recommandation pour les adultes demeure inchangée. Pour les enfants, voir ci-dessous, n° 2.
2	Diagnostic de la TB active chez les enfants (< 18 ans) soupçonnés d'être atteints d'une TB active	--	Pour poser un diagnostic de TB active, on utilise souvent les preuves d'une infection tuberculeuse chez les enfants, en plus des symptômes, des anomalies radiologiques, des antécédents d'exposition et des investigations microbiologiques, telles que l'examen microscopique et la culture. Bien que le prélèvement d'échantillons cliniques pour le diagnostic microbiologique de certitude demeure essentiel, les TLIG peuvent être utilisées comme outil diagnostique supplémentaire de concert avec le TCT et d'autres investigations pour étayer un diagnostic de TB. Toutefois, les TLIG ne devraient pas remplacer le prélèvement adéquat d'échantillons ni éliminer la nécessité d'effectuer de tels prélèvements.	Cette nouvelle recommandation permet d'utiliser les TLIG comme outil diagnostique complémentaire chez les enfants soupçonnés d'être atteints d'une TB active.
3	Adultes et enfants en contact avec un cas de tuberculose infectieuse active	<ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Les TLIG peuvent être utilisés comme tests de confirmation d'un TCT positif chez les contacts (adultes ou enfants) 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.</li> <li>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.</li> <li>Si l'on utilise tant le TCT que le TLIG, il est recommandé de prélever le sang pour le TLIG avant la lecture du TCT ou le même jour.</li> </ol>	Cette recommandation demeure en grande partie inchangée, mais sa portée a été étendue pour englober les adultes de même que les enfants. Comme il est difficile en pratique de prélever du sang pour les TLIG avant l'administration du TCT ou le même jour, le troisième point a été modifié pour allonger le délai. C'est qu'on ne dispose pas de données probantes indiquant que le test cutané à la tuberculine influera sur les résultats des TLIG à l'intérieur d'un court laps de temps.
4	Adultes et enfants (< 18 ans) à « faible risque » ayant obtenu un résultat positif au TCT	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.	Un TLIG peut être effectué chez des adultes et les enfants 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.	Cette recommandation demeure en grande partie inchangée, mais sa portée a été étendue pour englober les enfants de même que les adultes.
5	Adultes et enfants (< 18 ans) immunodéprimés	<ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Toutefois, comme on sait que le TCT peut donner des résultats faussement négatifs chez les sujets immunodéprimés, un clinicien peut effectuer un TLIG 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 TLIG est positif, la personne peut être considérée comme un cas d'ITL. Si le résultat au TLIG 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 TLIG), 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 était négatif 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.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Chez une personne immunodéprimée (adulte ou enfant), 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.</li> <li>Toutefois, comme on sait que le TCT peut donner des résultats faussement négatifs chez les sujets immunodéprimés, un clinicien peut effectuer un TLIG 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 TLIG est positif, la personne peut être considérée comme un cas d'ITL. Si le résultat au TLIG 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. Bien que les deux TLIG puissent être utilisés tel que décrit ci-dessus, des données montrent que le test T-SPOT.TB peut être plus sensible que le QFG-GIT dans les cas de TB active, et cette caractéristique peut être particulièrement intéressante chez les sujets immunodéprimés. S'il est vrai que le fait d'accepter comme positifs les résultats obtenus à l'un ou l'autre test (TCT ou TLIG) permettra de détecter avec une plus grande sensibilité l'ITL chez les sujets immunodéprimés, aucune donnée ne démontre l'efficacité du traitement préventif chez les sujets négatifs au TCT mais positifs au TLIG. 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 apporte des bienfaits à ces personnes.</li> </ol>	Cette recommandation demeure en grande partie inchangée, mais sa portée a été étendue pour englober les adultes de même que les enfants. Une remarque a également été ajoutée pour indiquer que le T-SPOT.TB peut être plus sensible et donc plus utile dans les populations immunodéprimées.



**Tableau 1. Recommandations relatives aux tests de li ération d'inferféron-gamma (TLIG) pour des indications ou des sous-groupes spécifiques (suite)**

N°	Sous-groupe ou indication clinique spécifiques	Recommandation antérieure dans la DDC [RMTC 2007]	Recommandation mise à jour	Changement et explication
6	Diagnostic de l'ITL chez les enfants (<18 ans)	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.	--	Cette recommandation distincte pour les enfants n'est plus nécessaire, car toutes les autres recommandations s'appliquent maintenant tant aux adultes qu'aux enfants, à l'exception de celle concernant l'utilisation des TLIG pour le diagnostic de la TB active (pour lequel les TLIG peuvent être utilisés chez les enfants mais non chez les adultes).
7	Dépistage systématique chez les immigrants	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.	<p>Le dépistage systématique ou de masse de l'ITL chez tous les immigrants (adultes et enfants) – 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 et des voyageurs (adultes et enfants) qui présentent des facteurs de risque de réactivation de l'ITL (ces groupes à risques sont énumérés ci-dessous). Les recommandations 1, 2, 3 et 5 s'appliquent à ces personnes.</p> <p>Les immigrants qui souffrent des problèmes de santé suivants devraient faire l'objet d'un dépistage ciblé de l'ITL :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. infection à VIH</li> <li>2. transplantation (problèmes liés au traitement immunosuppresseur)</li> <li>3. silicose</li> <li>4. insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse</li> <li>5. carcinome de la tête et du cou</li> <li>6. infection tuberculeuse récente (≤ 2 ans)</li> <li>7. anomalies à la radiographie pulmonaire – maladie fibronodulaire ou granulome</li> <li>8. traitement par des glucocorticoïdes</li> <li>9. traitement par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF)- alpha</li> <li>10. diabète sucré (tous les types)</li> <li>11. insuffisance pondérale (aux fins de la TB, indice de masse corporelle &lt; 20 pour la plupart des personnes)</li> <li>12. usage de la cigarette</li> <li>13. enfants &lt; 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</li> <li>14. personnes âgées de ≥ 15 ans 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.</li> </ol>	<p>Cette recommandation demeure en grande partie inchangée, mais sa portée a été étendue pour englober les adultes de même que les enfants (&lt; 18 ans). De même pour le dépistage ciblé, les recommandations 1, 2, 3 et 5 s'appliquent à ces personnes.</p> <p>Les pays à forte incidence de TB ont un taux de positivité pour la TB pulmonaire au frottis d'expectoration (moyenne sur 3 ans) de 15 pour 100 000 ou plus, selon l'estimation de l'Organisation mondiale de la santé. Voir <a href="http://www.santepublique.gc.ca/tuberculose">www.santepublique.gc.ca/tuberculose</a> pour avoir un aperçu des taux d'incidence à l'échelle internationale.</p>
8	Tests en série chez les travailleurs de la santé, les détenus et le personnel correctionnel, et chez les employés des programmes de dépistage	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 sériel de l'ITL devrait continuer d'être effectué à l'aide du TCT, tel que recommandé dans les <i>Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse</i> .	<p>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 sériel de l'ITL devrait continuer d'être effectué à l'aide du TCT, tel que recommandé dans les <i>Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse</i>.</p> <p>Les TLIG peuvent être utilisés comme tests de confirmation d'un TCT de base positif chez un travailleur de la santé ou un détenu/employé d'un centre correctionnel immunocompétent qui semble présenter avant le test une faible probabilité d'avoir contracté une ITL et qui ne possède aucun autre facteur de risque élevé ou accru de progression vers la maladie active s'il est infecté. Un traitement de l'ITL peut être envisagé chez les personnes ayant obtenu un résultat positif aux TLIG. Si un TLIG est négatif, la personne pourrait passer un autre TLIG, lorsqu'elle est exposée à un cas (dépistage post-exposition). En l'absence de données sur le moment optimal pour effectuer un TLIG post-exposition, le délai à respecter selon les <i>Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse</i> avant de répéter le TCT après une exposition (soit au moins 8 semaines après la dernière exposition) peut s'appliquer également aux TLIG.</p>	<p>Il n'y a pas de changement, mais on a précisé que les TLIG peuvent être utilisés comme tests de confirmation si l'on soupçonne que le TCT est faussement positif chez un travailleur de la santé ou un employé/détenu d'un centre correctionnel qui court un faible risque. Chez ces personnes, les TLIG peuvent être utilisés pour le dépistage post-exposition.</p> <p>Voir les <i>Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse</i>, chapitre 4, tableau 2, pour avoir la liste des facteurs de risque élevé et accru de progression de l'ITL vers la maladie active.</p>
9	Enquête en population (ou dans une collectivité) sur la prévalence de l'ITL	--	Bien que les TLIG puissent être utiles comme outils de recherche pour estimer la prévalence, on ne dispose pas de suffisamment de données publiées pour recommander l'usage systématique des TLIG dans les enquêtes dans une population ou une collectivité visant à estimer la prévalence de l'ITL. On devrait continuer d'avoir recours au TCT dans les enquêtes sur la prévalence.	Cette nouvelle recommandation traite de l'utilisation des TLIG dans les enquêtes sur la prévalence.

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

While the updated recommendations for use of IGRA tests are shown in Table 1, there may be situations where IGRA testing has been performed outside of the above recommendations. If both IGRA and TST results are available and the clinician is unsure as to how to interpret the results, the approach in Table 2 is recommended. However, there are limited longitudinal data on prognosis of discordant IGRA and TST results. Therefore, the recommendations in Table 2 are primarily based on expert opinion and accumulated evidence on the prognostic value of the TST.

### Interprétation dans les cas où un TCT de même qu'un TLIG ont été effectués

Bien que les recommandations mises à jour pour l'utilisation des TLIG soient présentées au tableau 1, il peut y avoir des cas où des TLIG puissent avoir été effectués même s'ils ne sont pas recommandés dans le tableau ci-dessus. Si l'on dispose de résultats pour les deux tests (TLIG et TCT) et que le clinicien n'est pas sûr comment interpréter les résultats, il faut suivre l'approche décrite au tableau 2. Toutefois, les données longitudinales sur le pronostic de résultats discordants de TLIG et de TCT sont limitées. Les recommandations figurant au tableau 2 se fondent donc principalement sur l'opinion d'experts et les données accumulées sur la valeur pronostique du TCT.

**Table 2. Interpretation of results when both TST and IGRA results are available**

Risk of developing 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	

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>(2)</sup>.

**Tableau 2. Interprétation des résultats lorsque tant un TCT qu'un TLIG ont été effectués**

Risque de développer la maladie après une infection par <i>M. tuberculosis</i>						
	Élevé			Faible		
	TLIG positif	TLIG Négatif	TLIG indéterminé	TLIG positif	TLIG négatif	TLIG indéterminé
TCT positif	Envisager un traitement de l'ITL			Envisager un traitement de l'ITL	Le traitement de l'ITL n'est pas nécessaire	Répéter le TLIG ou fonder l'interprétation sur le résultat du TCT
TCT négatif	Envisager un traitement de 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 du TCT	Consulter un spécialiste de la TB	Le traitement de l'ITL n'est pas nécessaire	

Avis de non-responsabilité : ce tableau est offert dans le cadre de la présente déclaration et ne prétend PAS être un guide exhaustif pour la prise en charge de l'ITL. Pour obtenir des recommandations complètes sur la prise en charge de l'ITL, le lecteur est prié de se reporter aux chapitres 4 et 6 des *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*<sup>(2)</sup>.

### Conclusions

Interferon-gamma release assays have emerged as promising alternatives to the tuberculin skin test. The first official recommendation from Canadian tuberculosis authorities on IGRAs was published in 2007, based on literature published up to October 2006<sup>(1)</sup>. Since the publication of that statement, a large number of IGRA studies have been published. Based on updated literature reviews and expert opinion (as of March

### Conclusions

Les tests de libération d'interféron-gamma sont des solutions prometteuses de remplacement du test cutané à la tuberculine. La première recommandation officielle des autorités canadiennes de lutte antituberculeuse en ce qui concerne les TLIG a été publiée en 2007 et se fondait sur les études parues jusqu'en octobre 2006<sup>(1)</sup>. Depuis que cette déclaration a été rendue publique, un grand nombre d'études sur les TLIG ont été publiées. Tenant compte de recensions plus à jour de

2008), revised recommendations on IGRAs are presented in this updated statement. Overall, the revised recommendations are more liberal than the first, and recommend wider use of IGRAs in routine clinical practice, in both adults and children.

Despite the substantial body of literature on IGRAs, several questions still remain unanswered, including the prognostic ability of these tests to accurately identify those individuals with latent tuberculosis infection that are at highest risk for progressing to active tuberculosis disease, and therefore most likely to benefit from preventive therapy<sup>(3-5)</sup>. Emerging data suggest that IGRAs appear to have dynamic characteristics that increase the likelihood of conversions and reversions over time<sup>(6)</sup>. At present, there is no consensus on the interpretation of IGRA conversions and reversions. Data are limited on high-risk populations such as children and immunocompromised persons. Ongoing studies should resolve these issues within the next few years and inform evidence-based guidelines on how to implement IGRAs in clinical practice.

### Statement of Disclosure of Interests

- Dr. Michael Gardam performed two investigator-driven studies sponsored by Oxford Immunotec using the T-SPOT.TB® assay.
- Dr. Dennis Kunimoto applied for and received materials from Cellestis Ltd. for a research project in 2006.
- Dr. Madhukar Pai has no financial conflicts. However, he consults for the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), a non-profit agency that collaborates with several industry partners, including Cellestis Ltd., for the development and evaluation of new diagnostics for neglected infectious diseases.

### Acknowledgements

The authors acknowledge the members of the Canadian Tuberculosis Committee:

- 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

la littérature et de l'opinion d'experts (en date de mars 2008), le CCLA expose dans la présente déclaration mise à jour les recommandations révisées sur les TLIG. Dans l'ensemble, les recommandations révisées sont moins conservatrices que les premières et prévoient une utilisation élargie des TLIG dans la pratique clinique courante, tant chez les adultes que chez les enfants.

Même s'il existe un corpus important de publications sur les TLIG, plusieurs questions demeurent encore sans réponse, notamment la valeur pronostique de ces tests, c.-à-d. leur capacité de détecter de façon fiable les cas d'infection tuberculeuse latente qui courent le plus grand risque d'évoluer vers une tuberculose active et, partant, qui sont le plus susceptibles de tirer parti d'un traitement préventif<sup>(3-5)</sup>. Les nouvelles données semblent indiquer que les TLIG possèdent des caractéristiques dynamiques qui accroissent la probabilité de positivation et de négativation avec le temps<sup>(6)</sup>. Pour le moment, on ne s'entend pas sur l'interprétation des positivations et négativations des TLIG. En outre, les données sur les populations à risque élevé, telles que les enfants et les sujets immunodéprimés, sont limitées. Les études en cours devraient résoudre ces problèmes d'ici quelques années et faciliter l'élaboration de lignes directrices fondées sur des preuves qui précisent comment intégrer les TLIG dans la pratique clinique.

### Déclaration de divulgation des intérêts

- Le Dr Michael Gardam a effectué deux études dirigées par des chercheurs et parrainées par Oxford Immunotec, dans le cadre desquelles le test T-SPOT.TB<sup>MD</sup> a été utilisé.
- Le Dr Dennis Kunimoto a sollicité et reçu du matériel de Cellestis Ltd. pour un projet de recherche en 2006.
- Le Dr Madhukar Pai n'a pas de conflits d'ordre financier, mais il dispense des services d'expert-conseil pour la Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), un organisme sans but lucratif qui collabore avec plusieurs partenaires de l'industrie, dont Cellestis Ltd., à la mise au point et à l'évaluation de nouveau matériel pour le diagnostic de maladies infectieuses négligées.

### Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les membres du Comité canadien de lutte antituberculeuse :

- Alberta Health and Wellness, Disease Control and Prevention Branch
- Division of Tuberculosis Control, British Columbia Centre for Disease Control
- Programme de lutte contre la tuberculose du Manitoba
- Ministère de la Santé et du Mieux-être, Nouveau-Brunswick
- Department of Health and Community Services, Terre-Neuve-et-Labrador
- Department of Health and Social Service, gouvernement des Territoires du Nord-Ouest
- Office of the Chief Medical Officer of Health, Nova Scotia Department of Health

- Department of Health and 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, Québec
- 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
- 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

1. Canadian Tuberculosis Committee. *Interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS)*. CDR 2007;33(ACS-10):1-18.
2. Public Health Agency of Canada and Canadian Lung Association. *Canadian Tuberculosis Standards*, 6th edition. 2007.
3. Menzies D, Pai M, Comstock G. *Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research*. Ann Intern Med 2007;146(5):340-54.
4. Pai M, Zwerling A, Menzies D. *Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An update*. Ann Intern Med 2008;149(3):177-84.

- Department of Health and Social Services, gouvernement du Nunavut
- Unité de prévention des maladies par vaccination et de lutte anti-tuberculeuse, 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, 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 canadien des laboratoires de santé publique
- Société canadienne de thoracologie
- Citoyenneté et Immigration Canada
- Service correctionnel du 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
- Stop TB Canada
- Lutte antituberculeuse, Agence de la santé publique du Canada

## Références

1. Comité canadien de lutte antituberculeuse. *Test de libération d'interféron-gamme pour la détection de l'infection tuberculeuse latente. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)*. RMTCC 2007;33(DCC-10):1-18.
2. Agence de la santé publique du Canada et Association pulmonaire du Canada. *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6<sup>e</sup> édition. 2007.
3. Menzies D, Pai M, Comstock G. *Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research*. Ann Intern Med 2007;146(5):340-54.
4. Pai M, Zwerling A, Menzies D. *Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An update*. Ann Intern Med 2008;149(3):177-84.



5. Pai M, Dheda K, Cunningham J et al. *T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Moving the research agenda forward*. *Lancet Infect Dis* 2007;7(6):428-38.
6. Pai M, O'Brien R. *Serial testing for tuberculosis: Can we make sense of T-cell assay conversions and reversions?* *PLoS Med* 2007;4(6):e208.

5. Pai M, Dheda K, Cunningham J et coll. *T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward*. *Lancet Infect Dis* 2007;7(6):428-38.
6. Pai M, O'Brien R. *Serial testing for tuberculosis: Can we make sense of T-cell assay conversions and reversions?* *PLoS Med* 2007;4(6):e208.

---

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious diseases for surveillance purposes. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada (PHAC) 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.

Submissions to the CCDR should be sent electronically to  
 Nicole Beaudoin  
 A/Managing Editor  
 (613) 957-0841  
 Nicole\_beaudoin@phac-aspc.gc.ca

This publication can be accessed via Internet using a Web browser at  
 <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/>>.

(On-line) ISSN 1481-8531  
 ©Minister of Health 2008

---

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses dans le but de faciliter leur surveillance. 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 (ASPC) ne peut être tenue 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.

Veuillez envoyer vos articles pour le RMTC électroniquement à  
 Nicole Beaudoin  
 Éditrice en chef intérimaire  
 (613) 957-0841  
 Nicole\_beaudoin@phac-aspc.gc.ca

On peut avoir accès à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à  
 <<http://phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/>>.

(En direct) ISSN 1481-8531  
 ©Ministre de la Santé 2008