

2010 : utilisation des tests interféron en pratique quotidienne

Environ 10 % des tuberculoses infection latente (ITL) évoluent vers une tuberculose maladie (TM) – 40 % chez les enfants de moins de 5 ans. Ce risque est majeur dans les 5 premières années suivant l'infection (50 % du total des cas) ; il est augmenté chez les sujets immunodéprimés.

Le diagnostic de l'ITL repose essentiellement sur la notion de contagé et le test cutané d'hypersensibilité à la tuberculine (intradermoréaction ou IDR). De nouveaux tests sanguins d'évaluation de la production d'interféron gamma (l'IFN- γ) sont aujourd'hui disponibles et prometteurs (IGRAS). L'objectif du dépistage d'une ITL est de prévenir sa progression vers la maladie.

Le test cutané à la tuberculine

Le test cutané à la tuberculine éprouve la réponse mémoire des lymphocytes du sujet aux antigènes mycobactériens, c'est-à-dire qu'il explore la capacité des lymphocytes mémoires du patient après stimulation par ces Ag, à sécréter des cytokines (l'IFN- γ notamment) responsables d'une induration au point d'injection.

L'Ag utilisé aujourd'hui est la PPD (*protein purified derivative* ou tuberculine "purifiée"), dont les lots ne sont pas standardisés et, surtout, qui comporte plus de 200 épitopes antigéniques partagés entre *M. tuberculosis*, *M. bovis*, le BCG et certaines mycobactéries atypiques. Ainsi l'intradermoréaction (IDR) est-elle non spécifique, peu reproductible et peu sensible (le système immunitaire peut être en défaut, en particulier chez les enfants de moins de 5 ans et les immunodéprimés).

Définitions

Tuberculose infection latente (ITL) :
antécédent de contact direct avec *M. tuberculosis* qui persiste à l'état latent, pouvant conduire ultérieurement à une tuberculose maladie.

Tuberculose maladie (TM) :
processus évolutif se traduisant par des manifestations cliniques et/ou radiologiques.

Les tests sanguins d'évaluation de la production d'interféron gamma

Les tests sanguins d'évaluation de la production d'interféron gamma détectent *in vitro* la production d'IFN- γ à l'aide d'Ag spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*. La première génération de test ELISA (QuantIFERON®-TB) mesurait la réponse IFN- γ à la stimulation par la PPD. Ce test a été remplacé par le test QuantIFERON®-TB Gold qui mesure la réponse aux antigènes ESAT6 et CFP10, spécifiques de *M. tuberculosis*. Puis, une troisième version du test a été développée (QuantIFERON®-TB GOLD *In tube*), qui utilise des tubes préremplis avec les antigènes ESAT6, CFP10 et TB7.7, afin de simplifier le travail de laboratoire et d'améliorer la sensibilité du test.

Les avantages de ces tests par rapport à l'IDR sont qu'ils ne nécessitent pas de seconde visite chez le médecin (pour mesurer l'induration) et permettent de rendre un résultat en 16 à 24 heures. Il n'y a pas de stimulation *in vivo* des réponses immunes (effet "booster" de l'IDR). De plus, les tests sanguins ont une bonne reproductibilité et rendent un résultat "objectif" ; ils sont très spécifiques (notamment par rapport à des populations BCG+ ou infectées par des mycobactéries atypiques). Enfin, un contrôle négatif et un contrôle positif sont ajoutés dans les tests et les valident. Le contrôle positif est un mitogène qui permet de vérifier que le sujet est capable de répondre au test, et dépiste les sujets "faux négatifs", indétectables avec l'IDR. Si le contrôle positif du test est négatif, le test est rendu "indéterminé".

Intérêt des IGRAS : diagnostiquer une tuberculose latente

Les tests IGRAS sont très spécifiques : leur positivité signe un contact avec *M. tuberculosis*. Il existe un lien entre la positivité des tests et le degré d'exposition lors d'études de cas contacts autour d'un cas index, ainsi qu'avec l'exposition cumulée (ce qui n'est pas le cas de l'IDR). En outre, la positivité de ces tests est corrélée à un risque de développement de TM, après la phase d'ITL. Ce risque de réactivation est d'autant plus grand qu'un sujet est immunodéprimé, notamment s'il est infecté par le VIH ou traité par anti-TNF α .

Toutefois, les IGRAS, comme l'IDR, ne distinguent pas infection et maladie et ne doivent pas être utilisés comme tests diagnostiques positifs de la tuberculose maladie.

Quand faire ces tests ?

La Haute Autorité de santé (HAS) a statué en décembre 2006 sur leurs indications. « *Le service attendu est considéré suffisant et l'avis de la HAS sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est favorable, sous réserve d'un recueil obligatoire de données supplémentaires* ».

Indications principales, en remplacement de l'IDR :

- dans le cadre de l'enquête autour d'un cas uniquement chez l'adulte (sujet de plus de 15 ans), 3 mois minimum après le contact supposé ;
- lors de leur embauche pour les professionnels de santé et pour ceux travaillant dans un service à risque (listés dans les articles R. 311 2-1 et R. 311 2-2 du Code de la santé publique, c'est-à-dire dans les mêmes conditions que celles préconisées par les recommandations pour l'IDR) ;
- chez les sujets à risque de progression vers la maladie dans le cadre d'une intervention thérapeutique par anti-TNF α : si le test est positif, ces patients recevront un traitement antituberculeux préventif avant commencement des anti-TNF α ;
- aide au diagnostic des formes extrapulmonaires de la tuberculose.



| Symposium du 26 février 2010

Utilisation du test QuantiFERON® en médecine du travail des personnels de santé

Le nombre de tuberculoses et primo-infections reconnues comme maladies professionnelles a considérablement augmenté entre 2002 et 2007 (x5 à 10, données de la Cnamts).

Recommandations actuelles pour la surveillance des professionnels de santé

L'examen de référence au moment de la prise de poste est l'IDR associée à une radiographie pulmonaire : obligatoire à l'embauche dans la fonction publique hospitalière, recommandée par le CSHP (2003) dans le privé. Pour la surveillance actuelle des personnels de santé (CSHP 2003) :

- dans les secteurs à risque élevé (≥ 5 cas bacillifères/an), une IDR tous les 2 ans si l'IDR initiale est inférieure à 10 mm et tous les 5 ans si elle est supérieure ou égale à 10 mm et une radiographie tous les 1 à 2 ans ;
- dans les secteurs à risque intermédiaire (2 à 4 cas bacillifères/an), selon l'évaluation du risque ;

– dans les secteurs à faible risque (≤ 1 cas bacillifère/an), pas de dépistage systématique. Enquête autour du cas BAAR+, sans isolement respiratoire.

Mais cette surveillance a des limites liées à l'utilisation de l'IDR et à la faible rentabilité du dépistage radiologique pulmonaire. C'est pourquoi une étude a été menée à l'hôpital Bichat-Claude-Bernard (Paris) depuis 2006 avec le test QuantiFERON®-TB GOLD *In tube* (QFN), dans une enquête autour d'un cas et dans la surveillance d'un service à risque.

Dans l'enquête autour d'un cas, parmi les 44 personnes testées à J0 et à 3 mois par IDR + QFN, 2 ITL ont été dépistées, alors qu'il n'y avait pas chez ces personnes de variation significative de l'IDR. Après mise sous traitement 3 mois par Rifinah®, le test QFN s'est négativé respectivement à 15 et 24 mois chez les deux sujets.

Les conclusions de cette étude sont que le test QFN doit être utilisé en priorité dans l'enquête autour d'un cas, car ce test est plus* sensible que l'IDR et plus spécifique (intérêt accru dans une

population vaccinée par le BCG où les variations de l'IDR sont souvent ininterprétables). La valeur de la sensibilité est de 84 % pour QuantiFERON® TB GOLD IT *versus* 70 % pour l'IDR et la spécificité est de 99,3 % *versus* 59 % respectivement** (sur population vaccinée).

En surveillance des services à risque, il pourrait être proposé de réaliser un QFN tous les 18 mois à 2 ans, de ne réaliser une radiographie que si le QFN est positif ou en présence d'arguments cliniques et de supprimer la répétition des IDR. Si un QFN est pratiqué, il doit être interprété en fonction des antécédents du patient, pays de naissance, importance des contacts antérieurs... L'indication de traitement doit être posée au cas par cas, s'il existe une notion de contagion datant de moins de 2 ans, s'il existe des facteurs de risque (immuno-dépression...). Enfin, tout personnel dépisté positif devrait bénéficier d'un suivi longitudinal.

Aujourd'hui, peut être proposé un algorithme de dépistage (figure 1), chez les sujets contacts de plus de 15 ans, dans le cadre des enquêtes autour d'un cas de tuberculose (CLAT de Paris, 2009).

Conclusion

Les tests sanguins d'évaluation de la production d'IFN- γ sont plus spécifiques, plus sensibles, plus reproductibles que l'IDR et ils s'effectuent en un seul temps. Leurs indications principales sont aujourd'hui bien validées : enquête autour d'un cas, à l'embauche des professionnels de santé, pour le diagnostic des formes extrapulmonaires de la maladie et avant mise sous traitement anti-TNF. D'autres indications commencent à être reconnues, notamment pour le dépistage de la tuberculose chez les patients VIH+ (résultats d'une étude de cohorte sur 80 000 patients).

CAROLE ÉMILE

Biologiste, CH de Montfermeil (93)
carole.emile@dbmail.com

Source

Communications de D. Abiteboul, G.F. Antoun, S. Larnaudie, JF Cessou, A. Fournier, E. Bouvet, H. Lioté, dans le cadre d'un symposium. Paris, le 26 février 2010.

Notes

* Diel R, Lodenkemper R, Meywald-Walter K et al. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest* 2009 ; 135 : 1010-8.

** 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 : 177-84.

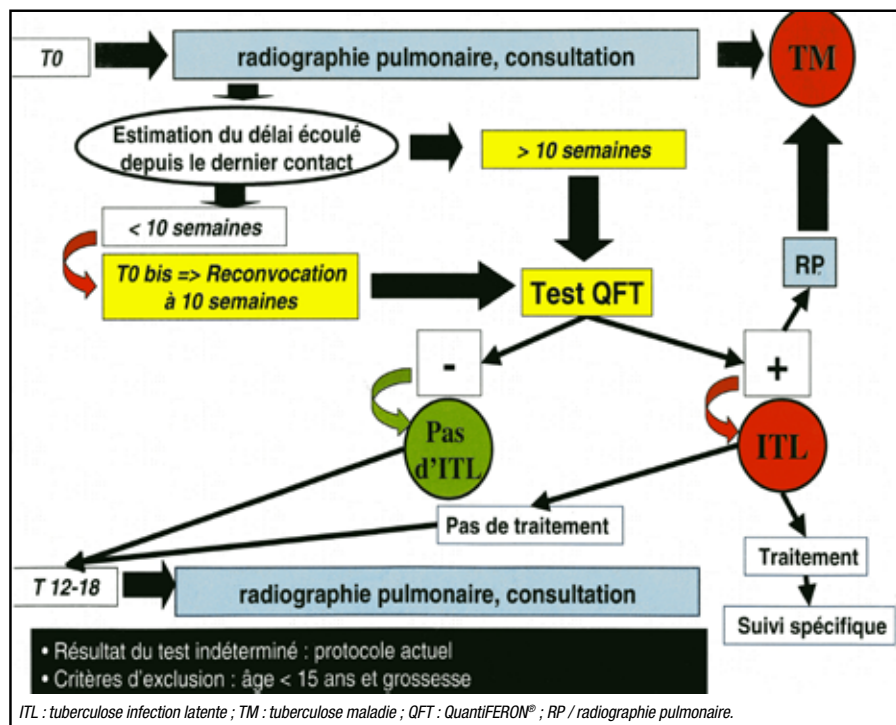


Figure 1. Proposition d'un nouvel algorithme de dépistage des sujets contacts âgés de plus de 15 ans.

Pour plus de renseignements sur le test, merci de contacter Monsieur Cessou, société Cellestis, au 06 23 35 59 94.