

Présidente : Dr Thérèse STAUB
Service National des Maladies Infectieuses

Secrétaire : Dr Françoise BERTHET
Direction de la Santé, Secrétariat Général

Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente par les tests de détection de la production d'interféron gamma (Interferon- γ release assays ou IGRAs)

Membres :

Dr Vic ARENDT
Service National des Maladies Infectieuses

Mariette BACKES-LIES
Direction de la Santé,
Division de la Pharmacie et des Médicaments

Dr Armand BIVER
Société Luxembourgeoise de Pédiatrie

Dr Jean FABER
Société Luxembourgeoise de Pneumologie

Dr André FOLSCHETTE
Association des Médecins-Dentistes

Dr Danielle HANSEN-KOENIG
Direction de la Santé, Directeur

Dr Robert HEMMER
Service National des Maladies Infectieuses

Dr Pierrette HUBERTY-KRAU
Direction de la Santé,
Directeur-adjoint

Dr Jean-Claude SCHMIT
Service National des Maladies Infectieuses

Dr François SCHNEIDER
Laboratoire National de Santé

John SCHUH
Direction de la Santé,
Division de l'Inspection Sanitaire

Dr Jean-Paul SCHWARTZ
Cercle des Médecins Généralistes

Dr Simone STEIL
Direction de la Santé
Division de la Médecine Préventive et Sociale

Dr Pierre WEICHERDING
Direction de la Santé,
Division de l'Inspection Sanitaire

Résumé

Les tests sanguins IGRA (Quantiferon GiT® et T-spot Tb®) détectent une mémoire immunologique et sont destinés à faire un diagnostic d'infection tuberculeuse latente. Ils ne devraient pas être utilisés pour diagnostiquer une tuberculose pulmonaire active et ne peuvent se substituer à l'imagerie et la microbiologie (examen direct, culture BK, PCR). Le but des tests IGRAs est de déceler des infections tuberculeuses latentes et de les traiter pour éviter l'évolution vers une tuberculose active contagieuse.

Pour des raisons de disponibilité et de facilité d'usage les recommandations concernent le test **Quantiferon GiT®** de Cellestis pour qui les études sont les plus nombreuses.

Avantages du Quantiferon GiT® par rapport à l'IDR (Intradermoréaction) :

- Une seule consultation (si sang prélevé sur place) versus deux consultations pour l'IDR
- Plus grande spécificité : pas de faux positifs en cas de vaccination BCG et/ou de contact avec la plupart des mycobactéries non tuberculeuses
- Simple prise de sang versus injection intradermique douloureuse susceptible d'entraîner des réactions peu esthétiques (phlyctènes)
- Moins « opérateur-dépendant »
- Un contrôle positif (tube PHA) permet de déceler des faux négatifs liés à un déficit immunitaire.
- Meilleure valeur prédictive positive pour une progression vers une tuberculose active.
- Absence d'effet booster en cas de répétition du test

Désavantages du Quantiferon GiT®:

- Plus coûteux et moins facilement disponible que le test tuberculinique
- Réactivité plus variable (décroissance avec le temps) et sensibilité moindre chez les personnes âgées
- Données scientifiques encore partielles
- Pourcentage élevé de résultats indéterminés (faux positifs et faux négatifs)
- Données encore insuffisantes pour les enfants de < 5 ans

Equivalence entre les 2 types de tests :

Les valeurs prédictives négatives pour une progression vers une TB active sont comparables entre IGRA et IDR. Une IDR négative au seuil de <5mm est aussi fiable qu'un test Quantiferon négatif pour la prédiction d'absence de progression vers une tuberculose active.

RECOMMANDATIONS

Quand utiliser un test Quantiferon ?

1. Pour l'examen des étrangers candidats à l'immigration (motifs : personnes originaires de pays où la pratique du BCG est fréquente, individus souvent peu fiables pour une deuxième consultation)
2. Pour l'examen d'embauche et le suivi des professionnels de santé (motif : BCG fréquent)
3. Pour tester les sans-abri et les toxicomanes (risque de non-représentation pour lecture)
4. Pour tester les personnes HIV positives et atteintes de SIDA (possibilité de détecter les faux négatifs par le tube PHA)
5. Pour aider au diagnostic d'une tuberculose extra-pulmonaire (motif : la microbiologie fait souvent défaut) IGRA sur sang (+ éventuellement liquide pleural, péricardique, ascite, LCR)
6. Avant la mise en route d'un traitement par anticorps anti-TNF (Maladie de Crohn, arthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique) (motif : possibilité de déceler des faux négatifs liés à un déficit immunitaire)
7. Chez les enfants de plus de 5 ans comme aide au diagnostic d'une tuberculose active (en association avec l'imagerie, l'IDR et les prélèvements microbiologiques usuels) et en cas d'enquête autour d'un cas (meilleure valeur prédictive positive pour une progression).
8. Pour les investigations autour d'un cas de tuberculose active (« contact investigations »). Motif : logistique plus simple pour les gros entourages, risque de non-représentation pour lecture de l'IDR, meilleure valeur prédictive positive du Quantiferon chez les enfants, meilleure sensibilité pour les contacts récents. (Au Luxembourg ces investigations sont d'habitude organisées et réalisées au sein de la Ligue Médico-Sociale).

Que faire quand le test Quantiferon est positif ?

Le but étant la détection d'une infection tuberculeuse latente, un traitement médicamenteux préventif doit être proposé au patient. Il s'agit d'habitude d'une prise d'INH durant 6 à 9 mois si le BK du cas-index y est sensible (degré de protection 60-90%). L'administration de ce traitement et son suivi se réalise de préférence en milieu spécialisé. Il y a lieu de s'assurer de l'absence de tuberculose active par la pratique au minimum d'une radiographie du thorax.

Que faire quand le résultat du Quantiferon est indéterminé ?

En cas de résultat indéterminé on ne peut conclure. Les raisons peuvent être diverses. Dans ces cas il est recommandé de refaire le test ou de pratiquer une IDR et/ou de garder le patient en observation rapprochée.

Quand faut-il encore utiliser l'IDR ?

L'IDR garde sa place dans le *screening* de personnes n'appartenant à aucun groupe à risque tel qu'énuméré ci-dessus. Aux extrêmes de l'âge il est également préférable de faire une IDR : chez les enfants de <5 ans parce que les données scientifiques sont pour l'heure encore fragmentaires et la sensibilité du Quantiferon probablement insuffisante et chez les personnes âgées également pour des raisons d'immunité cellulaire diminuée.

D'autre part l'IDR garde sa place quand le résultat du Quantiferon est indéterminé.

Introduction

L'Organisation Mondiale de la Santé a estimé que tous les ans environ 9 millions de personnes développent une tuberculose active dans le monde et qu'un tiers de la population mondiale (environ 2 milliards d'êtres humains) présentent une infection tuberculeuse latente (ITBL)(1). Bien que les individus avec une tuberculose latente ne présentent pas de signes cliniques de tuberculose active et ne soient pas contagieux, ils courent un risque élevé de développer une tuberculose active, contribuant ainsi à la transmission de la maladie. Malgré l'existence de médicaments efficaces bactéricides, la tuberculose continue à tuer tous les ans deux à trois millions de personnes dans le monde. Il s'agit de la première cause de mortalité infectieuse. Tout programme de lutte contre la tuberculose doit donc adresser le problème du diagnostic et du traitement de l'ITBL.

Epidémiologie locale

Le Luxembourg fait partie des pays à faible incidence de tuberculose (moins de 10 cas par 100.000 habitants par an). Ainsi en 2009 37 cas de cas de tuberculose-maladie (dont 1 cas de tuberculose extra-pulmonaire) ont été déclarés dans notre pays. La majorité des cas concernent des personnes immigrées en provenance de pays à plus haute incidence, groupe à risque bien connu (voir tableau 1). Nous ne disposons pas de données concernant la prévalence de l'infection tuberculeuse dans la population luxembourgeoise résidente générale mais elle est vraisemblablement du même ordre de grandeur que celle des pays occidentaux développés où des études sont disponibles. (p.ex. prévalence globale de 4,2% aux USA en 2000(2)). Dans une population d'individus n'appartenant à aucun groupe à risque, la prévalence est très faible, à savoir moins de 1%. Le dépistage ciblé au sein des groupes à risque reste donc primordial.

L'examen systématique des étrangers (immigrants et demandeurs d'asile) lors de leur arrivée par une IDR et une radiographie des poumons permet de se rendre compte d'un pourcentage élevé de positivité du test tuberculinique. Ces personnes ont un risque non négligeable de développer une tuberculose active au cours des premières années après leur arrivée. Il est estimé qu'en moyenne 5% des patients immunocompétents développent une tuberculose endéans 1 an après le virage tuberculinique et 5% supplémentaires durant le restant de leur vie. Ces chiffres sont des moyennes et varient beaucoup d'une étude à l'autre ainsi qu'en fonction de l'âge (3). Chez les enfants de moins de 5 ans les chiffres sont beaucoup plus élevés tout comme pour d'autres catégories de personnes à risque notamment les personnes immunodéprimées (voir tableau 2).

L'intradermoréaction (IDR)

Jusqu'il y a peu le seul test à notre disposition pour diagnostiquer une infection tuberculeuse latente (ITBL) était le test tuberculinique (IDR ou test de Mantoux). Ce test consiste à injecter dans le derme de l'avant-bras une quantité définie de tuberculine standardisée (extraite de cultures de *mycobacterium tuberculosis*) et à mesurer le diamètre de l'induration après 48 à 72h. Cette induration palpable est due à un afflux de lymphocytes T « mémoire » sensibilisés aux protéines du genre *mycobacterium*. L'IDR a des inconvénients bien connus : elle nécessite 2 consultations, sa réalisation et sa lecture nécessitent du personnel qualifié et son interprétation en cas de positivité est souvent malaisée. Des recommandations ont été publiées qui définissent notamment le seuil d'induration (« cutoff ») de positivité à appliquer en fonction de la population testée (4). La sensibilité et la spécificité de l'IDR dépendent directement du seuil appliqué : un seuil trop haut réduit la sensibilité (↑ faux négatifs) tandis qu'un seuil trop bas diminue la spécificité (↑ faux positifs). La spécificité de l'IDR pour l'espèce *mycobacterium tuberculosis* est réputée faible car on note des réactions croisées significatives avec le bacille de Calmette et Guérin (BCG) et les mycobactéries non tuberculeuses de l'environnement.

Les nouveaux tests sanguins *IGRA*

La réponse immunitaire cellulaire est la composante majeure de la réponse immunitaire à l'égard de *M. tuberculosis*, l'induction d'une réponse protectrice se traduisant par la synthèse de cytokines de type TH1, notamment d'IFN- γ . L'IFN- γ est bien connu comme étant une molécule essentielle dans la défense contre les infections à mycobactéries. Ainsi on observe des mycobactérioses disséminées en cas de mutations de gènes responsables de déficiences du récepteur-1 de l'IFN- γ (5).

Depuis quelques années nous disposons de tests *in vitro* visant à détecter la libération d'IFN- γ par les cellules mononucléées du sang périphérique incubées avec des peptides spécifiques du BK (**Interferon- γ release assays ou *IGRAs***). La détection d'IFN- γ est censée refléter une mémoire immunitaire, tout comme c'est le cas de l'IDR (6). Afin d'augmenter la spécificité des tests on a choisi des peptides synthétiques présentant de grandes homologies de structure avec les protéines de *M. tuberculosis*. Il s'agit de l'ESAT-6 (early secretory antigenic peptide-6) de la CFP-10 (culture filtrate protein-10) et du peptide Tb 7,7. Il faut noter que ces peptides sont plus spécifiques du bacille de Koch que la tuberculine standardisée utilisée pour l'IDR. Elles sont absentes du BCG ainsi que de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses (à l'exception de *m. kansasii*, *m. marinum* et *m. szulgai*). Les *IGRAs* sont donc particulièrement indiqués dans des populations vaccinées au BCG.

Deux tests *IGRA* sont actuellement commercialisés et ont reçu leur autorisation de mise sur le marché : il s'agit du **QuantIFERON-Tb Gold in Tube®** (Cellestis Ld. Carnegie, Victoria, Australie) et du **T-SPOT.TB @** (Oxford Immunotec Ld., Abingdon, UK). Le QFN GiT (déjà la troisième génération de QTF) utilise un mélange des 3 types de peptides sus-mentionnés et l'IFN- γ est dosé à l'aide d'un test ELISA. Dans le T-Spot il y a un comptage de cellules productrices d'IFN- γ par une technique ELISPOT. Les détails de la méthodologie et les différences entre les 2 tests sortent du cadre du présent travail et peuvent être consultés sur les sites web des 2 sociétés (www.cellestis.com et www.oxfordimmunotec.com). Notons que le test QFN utilise 2 tubes contrôles (un contrôle positif (PHA) et un contrôle nul (serum salé) qui permettent d'affiner le diagnostic). Une attention particulière doit être faite dans l'interprétation du test. Il faut savoir que jusqu'à 15% des tests QFR peuvent donner des résultats indéterminés! (7).

Un développement intéressant est l'utilisation des *IGRAs* directement sur des liquides tels que le liquide pleural, péricardique ou encore le LCR dans le diagnostic des tuberculoses extrapulmonaires (conjointement aux *IGRAs* sur le sang) ou encore sur le LBA. Cependant la plupart de ces études concernent de petites séries et le niveau de preuve est faible.

NB : les *IGRAs* (tout comme l'IDR) sont des tests qui mesurent une réponse immunologique et ne remplacent en aucun cas les tests microbiologiques habituels permettant de déceler l'agent causal de la tuberculose ou des composantes de celui-ci (examen direct, culture, PCR). La mémoire immunologique testée peut varier dans le temps, elle peut être modifiée par le traitement et même par la réalisation d'une IDR (effet *booster*). En cas de doute et/ou dès la moindre suspicion clinique, il faut réaliser les tests appropriés (imagerie, bactériologie, anatomopathologie) pour exclure une tuberculose active contagieuse. Traiter une tuberculose active méconnue avec une seule drogue (monothérapie) serait lourd de conséquences (développement rapide d'une résistance)

Etudes de validation des tests *IGRA*

Il s'est révélé difficile d'estimer la précision (« accuracy ») avec laquelle les *IGRA* sont capables de diagnostiquer une ITBL car on ne dispose pas de test de confirmation fiable. L'estimation de la validité d'un test passe par une estimation de sa sensibilité (proportion de personnes affectées avec un test positif) et de sa spécificité (proportion de personnes saines avec un test négatif).

Méthodologie

Dans l'évaluation des *IGRAs* on se heurte au problème de l'absence de « gold standard » pour confirmer une ITBL. Les auteurs des études se sont donc résolus à faire des estimations en testant des populations avec des caractéristiques déterminées.

Ainsi, pour évaluer la sensibilité on a pratiqué le test chez des personnes avec une tuberculose active (censés avoir un test positif) et pour évaluer la spécificité on a réalisé le test dans des populations à très faible risque d'être infectées par le BK (censées avoir un test négatif). Une autre approche a consisté à faire des études longitudinales de suivi en estimant la fréquence d'apparition d'une tuberculose active chez des personnes avec des tests positifs ou négatifs et sans traitement préventif. Il s'agit des valeurs prédictives négative (VPN) ou positive (VPP) pour une progression.

On dispose de méta-analyses qui résument très bien l'état de la question (8,9). L'analyse de Diel et al. (9) est la plus récente et est particulièrement sélective dans le choix des études retenues en tenant compte notamment du niveau de preuve. Elle a servi de source principale pour la discussion qui suit.

Etudes de sensibilité

La sensibilité moyenne du Quantiferon GiT (synthèse de plusieurs études réalisées dans une population de cas de tuberculose culture positive) a été établie à 81-83%, alors que les chiffres correspondants pour l'Elispot et l'IDR ont été de 90-94% et de 89-95% respectivement. L'Elispot qui comporte un comptage direct de cellules productrices d'IF- γ est donc plus sensible que le Quantiferon. Il faut remarquer que la sensibilité de l'IDR dépend directement du seuil d'induration (« cutoff ») utilisé. Ainsi dans la plus grande étude réalisée sur 270 cas de tuberculose avec culture positive (Singapour) et où le seuil a été fixé à 10 mm, les chiffres de sensibilité ont été respectivement de 83% pour le Quantiferon GiT, 94% pour le T-spot Tb et 95% pour l'IDR (10).

Etudes de spécificité

Les études publiées ont été faites dans des populations à faible risque d'ITBL. L'interprétation des études évaluant la spécificité des tests *IGRA* doit être faite avec circonspection car : 1) les populations étudiées ne sont pas identiques (risque d'infection tuberculeuse latente variable) 2) la méthodologie et les critères d'interprétation diffèrent et 3) la possibilité que des cas classés comme faux positifs appartiennent à des groupes à risque ne peut être écartée. En résumant les résultats des études de spécificité, on obtient les estimations suivantes : Quantiferon GiT 99%, T spot Tb 88% et IDR 85-86%. Il y a donc nettement moins de faux positifs avec le Quantiferon GiT. L'effet du BCG sur la spécificité est difficile à estimer étant donné que la vaccination BCG est en principe réalisée chez des personnes appartenant à des groupes à risque.

La spécificité peut être également abordée en étudiant le degré de concordance entre le résultat du test et la proximité respectivement la durée de contact avec un cas-index. Cette concordance est nettement meilleure pour les *IGRAs* que pour l'IDR ($p < 0,0001$ réf. 11)

Estimation de la valeur prédictive négative (VPN)

La plupart des études ont été réalisées chez des personnes suspectées d'avoir une tuberculose active. La VPN correspond au pourcentage de patients avec *IGRA* négatif chez qui on n'a pas diagnostiqué de tuberculose. Les résultats sont très variables d'une étude à l'autre, indépendamment du type de test utilisé et vont de 74 à 100% avec une moyenne pour le QFN-GiT de 88%.

Estimation de la valeur prédictive négative pour une progression

La VPN pour une progression est la proportion d'individus *IGRA*-négatifs qui ne développent pas de tuberculose active durant une période d'observation donnée, de préférence la plus longue possible. On part du principe que des sujets qui développent une tuberculose ont dû passer par une ITBL. Un sujet tuberculeux chez qui le test *IGRA* a été négatif est alors considéré comme faux négatif. Les chiffres obtenus pour le QFR GiT et l'Elispot sont de respectivement 99,8% et de 97,8% ce qui est remarquable. La plupart des études n'ont pas permis de calculer la valeur correspondante pour l'IDR. Dans l'étude de Diel 2 cas de tuberculose se sont déclarées sur un total de 351 contacts IDR négatifs < 5 mm (11) ce qui donne une VPN de 99,4%.

Estimation de la valeur prédictive positive pour une progression

Quatre études abordent cette question. 2 concernent des enquêtes autour d'un cas de tuberculose et 2 concernent des populations HIV suivies longitudinalement. Il s'agit du suivi des personnes qui ont refusé un traitement préventif. Les chiffres pour le QFR GiT varient de 2,8 - 14,6% et ceux pour l'Elispot de 3,3-10%. On peut donc en conclure que beaucoup de sujets avec un test *IGRA* positif ne vont pas développer une tuberculose. Dans les 2 études où on a aussi réalisé une IDR, la valeur correspondante de l'IDR était de 2,3-3,3%. Une enquête réalisée à Hambourg et publiée tout récemment (11) a établi le taux de progression vers une tuberculose active à 19 cas sur 147 contacts Quantiferon GiT positifs (12,9%) non traités. Le chiffre correspondant pour l'IDR a été de 3,1% en appliquant un seuil de 5 mm et de 4,8% pour un seuil de 10 mm. Dans le sous-groupe des moins de 16 ans on a observé un chiffre pour le Quantiferon nettement plus élevé (28,6%).

En conséquence les *IGRAs* ont une valeur prédictive positive pour une progression certes un peu plus élevée que celle de l'IDR mais elle reste faible et variable. Elle semble être plus élevée chez les enfants. Il faut reconnaître qu'on ne dispose toujours pas du test idéal permettant de prédire avec une certaine fiabilité une progression ITBL→TB. Les nouveaux tests *IGRAs* permettent cependant de réduire le nombre de personnes inutilement traitées ce qui est d'autant plus important que le traitement est potentiellement hépatotoxique.

En résumé :

	QFR GiT	T-Spot Tb	IDR
Sensibilité	81-83%	90-94%	89-95%
Spécificité	99%	88%	85-86%
VPN progression	99,8%	97,8%	99,7%
VPP progression	2,8-14,6%	3,3-10%	2,3-3,3%
	(Enfants : 28%)		

Concordance entre tests et reproductibilité

La concordance entre les différents tests varie beaucoup d'une étude à l'autre. Elle est affectée par des caractéristiques propres aux populations étudiées : la prévalence de l'ITBL, l'estimation de la fréquence de contacts récents ou anciens, l'âge, la vaccination BCG, la comorbidité, une éventuelle séropositivité HIV, la fréquence d'une IDR récente et l'exposition à des mycobactéries non tuberculeuses. Elle dépend aussi de considérations méthodologiques (interprétation du test). L'âge est un facteur à prendre en considération dans le choix de la méthode. Etant donné le risque cumulé plus grand d'une exposition potentielle et le fait d'être né à une époque où la tuberculose était plus fréquente, le fait d'avoir un âge avancé est un facteur de risque indépendant d'ITBL. L'IDR s'est révélée plus sensible chez les personnes âgées que les *IGRAs*.

Des études longitudinales ont montré une forte variabilité dans le temps de la réponse IF- γ . Si une partie de ces fluctuations peut être attribuée à des réinfections tuberculeuses, à l'effet du traitement ou encore à un effet booster d'une IDR, la plupart restent inexplicables.

Inconnues

Plusieurs inconnues persistent et nécessitent des études complémentaires. Il s'agit notamment des facteurs susceptibles d'altérer la cinétique de la réponse en IFN-gamma :

- temps écoulé depuis la primo-infection
- intensité de l'exposition
- rôle des mycobactéries non tuberculeuses
- effet du traitement anti-tuberculeux
- status immunitaire
- effet théorique d'une résolution de l'infection tuberculeuse
- possibilité d'évaluer la protection induite par le BCG ou de nouveaux vaccins

D'autre part on ignore la signification d'un taux élevé de réponse (p. ex. une valeur >1,0 IU/ml versus une valeur <1,0 IU/ml).

Recommandations publiées concernant le bon usage des IGRAs

Les IGRAs sont de plus en plus utilisés dans les pays occidentaux à faible incidence de tuberculose. Plus d'une douzaine de pays ont publié des recommandations sur leur utilisation. En voici les principales. Pour chacune d'elle nous citons les points essentiels. Bien que les deux tests soient cités, il s'agit pour la plupart du test Quantiferon GiT qui est utilisé :

Etats-Unis

Il s'agit des recommandations du CDC réactualisées en 2010 (12).

- Les critères d'interprétation notamment pour le Quantiferon sont définis avec précision et l'importance d'une catégorie de résultats indéterminés est soulignée.
- les IGRAs peuvent être utilisés en remplacement de l'IDR (et pas en supplément) dans toutes les situations où l'IDR était utilisée pour faire un diagnostic d'ITBL. Il s'agit des enquêtes autour d'un cas de tuberculose, de tests durant la grossesse, l'examen du personnel de la santé et d'autres cas nécessitant des tests en série. La CDC ne recommande donc pas de « two steps procedure » dans ces cas.
- L'IGRA est la méthode préférée dans une population vaccinée au BCG et chez les personnes chez qui le risque de non-présentation pour lecture de l'IDR est élevé. Les IGRAs sont aussi proposés chez les enfants de moins de 5 ans. Il faut noter que les guidelines US laissent le choix entre les 2 méthodes (IGRA vs. IDR).
- Les deux tests peuvent être réalisés l'un après l'autre (« two-step testing ») dans les situations où 1. le premier test (quel qu'il soit) est négatif et qu'il existe néanmoins un risque élevé de progression (p.ex. HIV+ ou enfants < 5 ans) et 2. le premier test est positif et qu'on voudrait avoir une confirmation pour augmenter les chances d'adhérence à un traitement préventif (professionnels de santé nés à l'étranger prétendant p.ex. que l'IDR + est secondaire à une vaccination BCG) ou encore en cas de risque très faible d'ITBL.
- La CDC attire l'attention sur la fréquence relativement élevée de résultats indéterminés et la possibilité qu'on doive répéter le test ou faire une IDR. Il est aussi noté que des tests IGRA répétés négatifs ne permettent pas d'exclure une ITBL.

CANADA

Publiées par le **Canadian Tuberculosis Committee** en 2010 (13) :

- En cas d'IDR + chez des personnes à faible risque d'ITBL il est recommandé de faire un test IGRA pour confirmation (two-step).
- Chez des personnes à haut risque de progression vers une maladie active il est recommandé de faire une IDR. En cas de positivité la personne devrait être considérée comme infectée et un traitement doit être proposé. En cas de négativité il est nécessaire de faire un IGRA (possibilité d'IDR faussement négative)

- Chez les sujets immunodéprimés : commencer avec IDR. Si + la personne est à traiter. Si négative, un test IGRA de confirmation est à faire.
- Chez les enfants un test IGRA peut être utilisé comme aide au diagnostic d'une tuberculose active en association avec les recherches microbiologiques habituelles. Le test IGRA ne peut en aucun cas remplacer la microbiologie.

Royaume Uni:

Publiées par la **UK Health Protection Agency (HPA)** en 2008 (14) :

- L'IDR devrait être réalisée en premier lieu dans une enquête autour d'un cas et on peut proposer aux individus IDR+ de faire un test IGRA de confirmation en fonction de la disponibilité du test (apparemment pas disponible dans toutes les régions du Royaume Uni).
- Les IGRAs peuvent être utilisés seuls en cas de probabilité élevée d'IDR faussement négative (personnes immunodéprimées) ou dans des enquêtes de large ampleur pour des raisons de logistique.

France :

Publiées par la **Haute Autorité de Santé (HAS)** en 2006 (15). Les indications retenues pour réaliser un test IGRA (QTF GiT ou Elispot) sont :

- Enquête autour d'un cas, uniquement chez les adultes (car en France quasi tout le monde est vacciné par le BCG)
- Chez les professionnels de la santé à l'embauche et pour ceux travaillant dans un service à risque.
- Pour aider au diagnostic de tuberculose extra-pulmonaire
- Avant la mise en route d'un traitement par anticorps anti-TNF α
- D'autres indications décrites comme potentiellement intéressantes n'ont pas été retenues (faute de données suffisantes) telles que les patients HIV+ ou le dépistage des immigrants.
- Le test n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 15 ans

Cas particulier des Enfants :

Les recommandations américaines et canadiennes mentionnent l'indication des IGRAs chez les enfants. L'American Academy of Pediatrics (AAP) a publié des recommandations en 2009 (16) :

- Chez les enfants immunocompétents de plus de 5 ans les IGRAs peuvent remplacer l'IDR pour confirmer un diagnostic d'ITBL ou de tuberculose active. Le risque de faux positifs est moindre avec les IGRAs. Chez les enfants de moins de 5 ans on ne dispose pas de données suffisantes.
- Les enfants IGRA + doivent être considérés comme infectés par *m. tuberculosis* (infection latente ou active). Cependant un test négatif ne devrait pas être interprété comme l'absence de tuberculose.
- Les résultats indéterminés ne devraient pas être interprétés comme l'absence de tuberculose.

Une méta-analyse récente n'a pas trouvé de preuves évidentes que le Quantiferon est supérieur à l'IDR pour le diagnostic de l'ITBL chez l'enfant (17). Il semblerait cependant que dans les pays à faible incidence de tuberculose comme le nôtre le Quantiferon soit plus sensible que l'IDR pour le diagnostic d'une tuberculose active.

Tableau 1

Personnes à risque accru d'ITBL :

- Contacts rapprochés de cas de tuberculose active
- Personnes en provenance de (nées dans des) régions à incidence élevée de tuberculose (Afrique, Asie, Europe de l'Est, Russie, Amérique latine)
- Personnes voyageant fréquemment dans des pays à haute incidence de TB.
- Population carcérale, homes pour sans-abri, etc.
- Professionnels de la santé soignant des personnes à risque élevé de tuberculose
- Groupes socialement défavorisés : faible revenu, alcool, drogues etc.
- Nourrissons, enfants et adolescents exposés à des adultes à risque élevé d'ITBL ou de TB.

Source : CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection MMWR 2000 49 (No. RR-6)

Tableau 2

Conditions augmentant le risque de progression vers une tuberculose active et valeurs OR (études rétrospectives) respectivement RR (études prospectives) correspondantes.

<u>Condition</u>	<u>OR ou RR</u>
Immunosuppression	
HIV+ et IDR+	50-100
AIDS	110-170
TIS post-transplantation organe solide	20-74
Traitement anti-TNF α	1,5-17
Traitement par CS> 15mg prednisolone 2-4 sem.	4,9
Cancers	
Leucémies et lymphomes	16
Tumeurs solides	2,5-6,3
Gastrectomie	2,5
Bypass jejuno-iléal	27-63
Silicose	30
IRC/Hémodialyse	10-25
Diabète	2-3,6
Tabagisme	2-3
Ethylisme	3
Faible indice de poids corporel (<90%)	2-2,6
Age < 5 ans	2-5

Niveau d'évidence B ou C.

Source : Erkens C.G.M. et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries : a European Consensus. Series "Update on Tuberculosis" Eur Respir J 2010 36 925-949

Références :

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: epidemiology, strategy, financing : WHO report 2009. Geneva. Switzerland.
2. Nennett DE, Courval JM, Onorato I, et al. Prevalence of tuberculosis infection in the United States population: the national health and nutrition examination survey, 1999-2000 Am J Respir Crit Care Med 2008 177 348-55
3. Vynnycky E, Fine PEM. Life time risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis Am J Epidemiol 2000 152 247-263
4. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection Am J Respir Crit Care Med 2000 161 S221-247
5. Dorman S. E. et al. Clinical features of dominant and recessive interferon γ receptor-1 deficiencies The Lancet 2004 364 2113-2121
6. Andersen P, Munk ME, Pollok JM, Doherty TM Specific immune-based diagnosis of tuberculosis Lancet 2000: 356 (9235) 1099-1104
7. Kobashi Y. et al. Indeterminate results of QuantiFERON TB-2G test performed in routine clinical practice Eur Respir J 2009 33 812-815
8. 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 146 340-354
9. Diel R et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis Eur Respir J 2011 37 88-99
10. Chee CB et al. Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol 2008 46 1935-40
11. Diel R et al. Negative and Positive Predictive Value of a Whole Blood Interferon-gamma Release Assay for Developing Active Tuberculosis Am J Respir Crit Care Med 2011 183 88-95
12. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection – United States, 2010 MMWR 2010, 59, No RR-5 1-25
13. Canadian Tuberculosis Committee. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection -2010 Update. Can Commun Dis Rep 2010 36:1
14. HPA Tuberculosis Programme Board. Health Protection Agency position statement on the use of Interferon Gamma Release Assay (IGRA) tests for tuberculosis (TB) London: Health Protection Agency, 2008.
15. Haute Autorité de Santé/Service évaluation des actes professionnels/Décembre 2006
16. Tuberculosis. In : Red Book, American Academy of Pediatrics, 2009. <http://aapredbook.aappublications.org/>
17. Machingaidze et al. The Utility of an Interferon Gamma Release Assay for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Disease in Children. Pediatr Infect Dis J 2011 (in press)

Ce document a été préparé par le Dr Jean Faber. Il a été discuté et approuvé par le Conseil Supérieur d'Hygiène, Section des Maladies Transmissibles, pendant les séances du 1er février et du 24 mai 2011.