



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**TEST DE DÉTECTION DE LA PRODUCTION
D'INTERFÉRON γ POUR LE DIAGNOSTIC DES
INFECTIONS TUBERCULEUSES**

Classement NABM : non inscrit – code : non codé

DÉCEMBRE 2006

Service évaluation des actes professionnels

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 – Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en **décembre 2006**.

HAS (Haute Autorité de santé)

Service communication

2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ - 2006

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par le Dr Bach-Nga Pham, chargée de projet en collaboration avec le Dr Denis Jean David, adjoint au chef de service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Mmes Aurélia Meyer et Mireille Cecchin, documentalistes, avec l'aide de Mmes Maud Lefevre et Pauline David sous la direction du Dr Frédérique Pages, docteur ès sciences.

L'organisation de la réunion et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Colette Perreve.

.....
Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Dr Sun Hae Lee-Robin
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean David, docteur ès sciences

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| L'ÉQUIPE | 3 |
| SYNTHÈSE | 6 |
| Liste des abréviations | 11 |
| INTRODUCTION | 12 |
| CONTEXTE | 13 |
| I. LA TUBERCULOSE | 13 |
| I.1. Épidémiologie..... | 13 |
| I.2. Histoire naturelle | 13 |
| I.3. Le traitement | 14 |
| I.4. La tuberculose de l'enfant | 14 |
| I.5. La réponse immunitaire au cours de la tuberculose | 14 |
| II. TESTS UTILISÉS POUR LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS TUBERCULEUSES | 15 |
| II.1. Le test actuellement utilisé : l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) | 15 |
| II.1.1. Les tuberculines..... | 15 |
| II.1.2. Réalisation de l'IDR..... | 16 |
| II.1.3. Seuil de positivité de l'IDR | 16 |
| II.1.4. Sensibilité et spécificité de l'IDR | 16 |
| II.1.4.1. Sensibilité..... | 16 |
| II.1.4.2. Spécificité..... | 17 |
| II.1.5. L'interprétation de l'IDR..... | 18 |
| II.1.5.1. IDR et infection tuberculeuse récente | 18 |
| II.1.5.2. IDR et tuberculose-infection latente chez l'adulte | 19 |
| II.1.5.3. IDR et tuberculose-infection latente chez l'enfant | 19 |
| II.1.5.4. IDR et vaccination BCG | 20 |
| II.1.6. Indications de l'IDR | 20 |
| II.2. Les tests de détection de l'IFN γ | 21 |
| II.2.1. Principe..... | 21 |
| II.2.2. Les tests ELISA (<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>) | 21 |
| II.2.3. Le test ELISPOT (<i>enzyme-linked immunospot</i>) | 22 |
| II.2.4. Avantages et désavantages des tests de détection de l'IFN γ par rapport à l'IDR | 23 |
| III. CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE | 23 |
| IV. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES | 23 |
| ÉVALUATION | 25 |
| I. ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE | 25 |
| I.1. Recherche documentaire | 25 |
| I.1.1. Sources d'informations..... | 25 |
| I.1.2. Stratégie et résultats de la recherche..... | 26 |
| I.2. Recommandations étrangères | 27 |
| I.3. Performances diagnostiques de l'acte | 29 |
| I.3.1. Le test ELISA QuantiFERON® | 29 |
| I.3.1.1. Spécificité..... | 29 |
| I.3.1.2. Sensibilité..... | 30 |
| I.3.2. Le test ELISPOT | 34 |
| I.3.2.1. Spécificité..... | 34 |
| I.3.2.2. Sensibilité..... | 34 |
| II. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL | 38 |
| II.1. Discussion..... | 38 |
| II.2. Conclusion | 39 |

| | |
|---|-----------|
| ANNEXES | 41 |
| I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS | 41 |
| II. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL..... | 43 |
| III. DÉCLARATIONS D'INTÉRÊT | 43 |
| RÉFÉRENCES..... | 44 |
| AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ | 49 |

SYNTHÈSE

INTRODUCTION

La tuberculose est la première cause de mortalité infectieuse dans le monde (3 millions de décès par an). On estime qu'un tiers de la population mondiale est infecté, avec plus de 8 millions de nouveaux cas de tuberculose active par an. La tuberculose est une infection mycobactérienne chronique liée, dans la majorité des cas, à *M. tuberculosis* (ou bacille de Koch). La contamination par inhalation se traduit par la tuberculose-infection récente. Dans 90 % des cas, la prolifération de *M. tuberculosis* est arrêtée par les défenses immunitaires de l'hôte. Les bacilles peuvent cependant rester vivants, sous forme latente dans l'organisme, d'où la notion de tuberculose-infection latente. Dans environ 10 % des cas, la tuberculose-infection latente peut évoluer en tuberculose active ou tuberculose-maladie. La tuberculose-maladie prend la forme de tuberculose pulmonaire dans environ trois quarts des cas, et/ou une forme extrapulmonaire, dans environ un quart des cas.

Le seul test diagnostique de la tuberculose-infection latente actuellement disponible est l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR). Ce test présente plusieurs limites (réalisation, lecture et interprétation, ...), dont la principale est certainement son manque de spécificité à l'égard du vaccin par le bacille de Calmette et Guérin (BCG) : positivité de l'IDR si vaccination par le BCG. En France, la vaccination par le BCG fait l'objet de débat (vaccination généralisée ou ciblée), avec des avis institutionnels hétérogènes ; elle reste néanmoins, à ce jour, obligatoire. Les préparations vaccinales actuellement disponibles sur le marché font aussi débat. Les indications de l'IDR en France ont été définies par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France et sont :

- vérification de l'absence de tuberculose avant une primo-vaccination, sauf chez les nourrissons de moins de trois mois ;
- enquête autour d'un cas de tuberculose ;
- aide ponctuelle au diagnostic de tuberculose ;
- test de référence dans le cadre de la surveillance des membres des professions à caractère sanitaire ou social, exposés à la tuberculose (énumérés dans les articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du Code de la santé publique).

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'interféron gamma (IFN γ). Deux tests, QuantiFERON-TB® et le T-SPOT.TB®, permettent de mettre en évidence cette réponse immunitaire protectrice à l'égard de *M. tuberculosis*, et ont récemment été commercialisés. Après stimulation par des protéines mycobactériennes, les lymphocytes T spécifiques de *M. tuberculosis* synthétisent de l'IFN γ . La détection de l'IFN γ est la base de ces nouveaux tests. Le test QuantiFERON-TB® est un système de dosage sur sang total, avec détection de l'IFN γ sécrété par technique ELISA. Il y a eu trois générations de tests : QuantiFERON tuberculine PPD®, QuantiFERON-TB Gold®, et QuantiFERON-TB Gold in Tube®. Le test T-SPOT.TB® est une technique ELISPOT. Les deux dernières générations du test ELISA et la technique ELISPOT utilisent comme substrat antigénique deux ou trois protéines (ESAT-6, CFP-10 et TB7.7), qui ne croisent pas avec le BCG. Le résultat est qualitatif.

L'évaluation de la détection de l'IFN γ dans le diagnostic des infections tuberculeuses a été demandée par la Direction générale de la santé.

Ce test a été identifié dans deux des quatre nomenclatures étrangères consultées. La nomenclature américaine précise que ce test ne doit pas être utilisé chez l'enfant, la femme

enceinte et en cas d'immunodépression. Cette indication est au contraire retenue par la nomenclature australienne.

ÉVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le service attendu des actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées dans la littérature et la position des professionnels réunis dans un groupe de travail.

Une recherche documentaire a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (*Medline, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse* et *INAHTA HTA Database*). Cinq cents-huit références ont été identifiées, dont 58 ont été retenues pour l'analyse de la littérature.

Littérature analysée

La littérature identifiée est composée, d'une part de recommandations de bonne pratique ayant évalué la pertinence de la détection d'IFN γ dans la prise en charge de la tuberculose, et d'autre part de séries de cas ayant évalué les performances diagnostiques de ces tests.

Recommandations

Trois recommandations de bonne pratique ont été identifiées. Elles datent toutes les trois de 2005. Deux présentent une méthode d'élaboration correcte. Leurs conclusions ne sont pas similaires : l'une (États-Unis) préconise une utilisation du test IFN γ dans les mêmes indications que l'IDR (niveau de preuve non précisé), alors que l'autre (Royaume-Uni) ne situe ce test que comme une possibilité, lorsque le résultat de l'IDR est positif ou douteux (niveau de preuve : avis d'experts).

Performances diagnostiques

Pour déterminer la spécificité des tests de détection de l'IFN γ , les auteurs ont réalisé des études chez des personnes sans facteurs de risques identifiés d'exposition à *M. tuberculosis*. Pour déterminer la sensibilité des tests de détection de l'IFN γ , les auteurs ont surtout réalisé des études chez des patients ayant une tuberculose-maladie confirmée, les études chez les personnes à risque de tuberculose-infection latente étant difficiles à réaliser, et à interpréter. Les performances des tests de détection d'IFN γ sont difficiles à évaluer. Il n'existe pas de méthode pour déterminer si une personne a une tuberculose-infection latente ou non, donc il n'existe pas de *gold standard* pour établir la performance de ces tests. La comparaison des résultats des tests de détection d'IFN γ avec ceux de l'IDR n'est pas satisfaisante, au vu des propres limites de l'IDR.

QuantiFERON®

En terme de spécificité, huit séries de cas totalisant 966 sujets ont été identifiées dans la littérature. La spécificité du test QuantiFERON tuberculine PPD® allait de 73 à 97 %. Avec ESAT-6 et CFP-10, la spécificité du test QuantiFERON-TB Gold® allait de 96 à 98 %. La spécificité du test QuantiFERON-TB Gold In Tube® reste à déterminer (nécessité de confronter les résultats des études à venir).

En terme d'étude de la sensibilité du test chez des patients ayant une tuberculose-maladie, 7 séries de cas totalisant 446 patients, ont été identifiées dans la littérature. La sensibilité du test QuantiFERON tuberculine PPD® allait de 63 à 91 %. Avec ESAT-6 et CFP-10, la sensibilité du test QuantiFERON-TB Gold® allait de 81 à 89 %. La sensibilité du test QuantiFERON-TB Gold In tube® est à déterminer.

Chez les sujets à risque d'infections par *M. tuberculosis*, cinq séries de cas totalisant 1 327 sujets ont été identifiées dans la littérature. La sensibilité du test QuantiFERON tuberculine PPD® était de 44 % chez les sujets non vaccinés. Avec ESAT-6 et CFP-10, la sensibilité du

test QuantiFERON-TB Gold® allait de 44 à 53 %. La sensibilité du test QuantiFERON-TB Gold In Tube® allait de 9 % à 40 %.

La corrélation entre le test et l'IDR variait entre 80 et 95 % dans trois séries de cas totalisant 823 patients.

T-SPOT.TB®

En terme de spécificité, aucune étude évaluant la spécificité du test commercialisé n'a été identifiée à ce jour. Le choix des articles sélectionnés s'est donc fait sur les études réalisées avec des techniques ELISPOT proches du T-SPOT.TB® en terme de support antigénique. Trois séries de cas totalisant 228 sujets ont été identifiées dans la littérature. La spécificité du test ELISPOT allait de 31 à 100 %.

En terme de sensibilité, là aussi, peu d'articles ont évalué la sensibilité du test commercialisé. Chez des patients ayant une tuberculose-maladie, quatre séries de cas, totalisant 226 patients, ont été identifiées dans la littérature. La sensibilité du test ELISPOT allait de 83 à 100 %. La sensibilité du test commercialisé T-SPOT.TB® a été évaluée dans une seule étude à 97,2 %. Chez les sujets à risque d'infection par *M. tuberculosis*, quatre séries de cas totalisant 744 sujets, ont été identifiées dans la littérature. La sensibilité du test ELISPOT avec la tuberculine PPD était de 40 %. Avec ESAT-6 et CFP-10, la sensibilité du test ELISPOT allait de 19 à 100 %. La sensibilité du test commercialisé T-SPOT.TB® a été évaluée dans une seule étude à 22 %.

Position du groupe de travail

Le groupe de travail a retenu l'utilisation des tests QuantiFERON® ou T-SPOT.TB® dans quatre indications pour le diagnostic de la tuberculose-infection latente, en remplacement de l'IDR :

- pour réaliser l'enquête autour d'un cas, uniquement chez les adultes (de plus de 15 ans) ;
- pour les professionnels de santé lors de leur embauche, et pour ceux travaillant dans un service à risque, c'est-à-dire dans les mêmes conditions que celles préconisées par les recommandations sur l'IDR (cf. les articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du Code de la santé publique) ;
- pour aider au diagnostic des formes extrapulmonaires de la tuberculose-maladie souvent difficiles à étiqueter ;
- avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF α dans les mêmes conditions que les Recommandations de l'Afssaps (Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF, 2005).

Le groupe a retenu ces indications, malgré peu de données disponibles. En effet, le seul test diagnostique actuellement disponible est l'IDR qui présente de nombreuses limites. De plus, dans ces quatre indications, l'IDR est non contributive, car quasiment tous les sujets ont été vaccinés par le BCG.

D'autres indications, potentiellement intéressantes, ont été mentionnées, mais non retenues (suivi d'une tuberculose-infection latente traitée ou non, du diagnostic et le suivi du traitement d'une tuberculose-maladie, utilisation du test chez les patients infectés par le VIH, dépistage de la tuberculose-infection latente chez les migrants en provenance de pays à prévalence élevée pour la tuberculose, utilisation du test chez l'enfant, ...). Ces situations devraient faire l'objet d'études.

Sur un plan plus technique, le groupe a estimé que des données devraient être acquises sur la comparaison entre ces tests, et d'autres moyens de détection (amplification génique, cultures....), la spécificité de ces tests à l'égard de *M. avium*, *M. marinum* ou *M. kansasii*, l'impact d'une IDR réalisée peu de temps avant le prélèvement sanguin, la corrélation entre un résultat quantitatif et le degré d'exposition, la répétition de ces tests dans des études longitudinales, le contrôle du marché et la réactovigilance, ...

En ce qui concerne les conditions de réalisation du test, le groupe de travail préconise de bien respecter le délai maximum de 12 heures, entre le prélèvement sanguin et son utilisation, de garder ce prélèvement à température ambiante jusqu'à utilisation, de ne réaliser ces tests que trois mois après le début du contact connu, et enfin de ne pas interpréter les résultats sans savoir si l'IDR n'a pas été réalisée dans le mois précédent.

CONCLUSION

L'intérêt diagnostique de la détection de l'IFN γ , est basé sur les données analysées de la littérature (recommandations de bonne pratique, et séries de cas évaluant les performances diagnostiques), et sur l'étude de la position du groupe de travail. Cet acte de biologie médicale ne pose pas de problème particulier de sécurité, car il est réalisé à partir de prélèvement sanguin. Les indications de ce test sont les suivantes :

- pour réaliser l'enquête (diagnostic de tuberculose-infection latente) autour d'un cas, uniquement chez les adultes (de plus de 15 ans) ;
- lors de leur embauche, pour les professionnels de santé, et pour ceux travaillant dans un service à risque (listés dans les articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du Code de la santé publique), c'est-à-dire dans les mêmes conditions que celles préconisées par les recommandations sur l'IDR ;
- pour aider au diagnostic des formes extrapulmonaires de la tuberculose-maladie souvent difficiles à étiqueter ;
- avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF α , dans les mêmes conditions que les recommandations de l'Afssaps (Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF, 2005).

Dans la stratégie diagnostique, ce test trouve actuellement sa place en remplacement de l'IDR (pour ces quatre indications). Si le résultat du test est positif, la conséquence est la possible mise en route d'un traitement antituberculeux, en fonction des autres éléments disponibles.

Il n'a été identifié aucune donnée concernant l'intérêt de santé publique de cet acte. Néanmoins, cet acte présente par rapport à l'IDR, un avantage pratique (pas de seconde consultation pour interpréter le résultat du test) qui peut être un atout, notamment dans la réalisation des enquêtes autour d'un cas.

Au total, pour ces indications, et basé sur son intérêt diagnostique, le **Service attendu de cet acte est estimé suffisant**. Au vu du peu de données disponibles (pas d'étude mesurant l'impact sur la prise en charge de l'introduction de cet acte, par rapport à la prise en charge actuelle notamment), **l'Amélioration du service attendu est non déterminée**.

La mise à disposition de ce test ne saurait, en effet, avoir lieu sans l'acquisition de nouvelles connaissances absolument nécessaires, au vu d'une part, du peu de données actuellement disponibles sur ce test, et d'autre part, de l'enjeu de santé publique qu'il représente dans la prise en charge de la tuberculose. En conséquence, la HAS émet **un avis favorable quant à l'inscription** de l'acte à la liste prévue des actes à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, **sous réserve d'un recueil obligatoire de données supplémentaires**. Cette acquisition de données nouvelles devrait recevoir le soutien des différents acteurs, en particulier : professionnels, pouvoirs publics et Assurance maladie. La nature de ces données, et des modalités de leur recueil sont à définir précisément par ces acteurs. Ce test est à réévaluer dans deux ans.

Dans les quatre indications retenues, les données disponibles pour l'appréciation de la population cible, et de la fréquence de répétition de ce test sont les estimations fournies par le groupe de travail. L'estimation globale de la population cible est de 68 000 patients par an.

Sur le plan des conditions d'exécution, il est recommandé de bien respecter le délai maximum de 12 heures, entre le prélèvement sanguin et son utilisation, de garder ce prélèvement à

température ambiante jusqu'à utilisation, de ne réaliser ces tests que trois mois après le début du contact connu, et enfin, de ne pas interpréter les résultats sans savoir si l'IDR n'a pas été réalisée dans le mois précédent. Ce test n'est pas à utiliser chez les enfants (moins de 15 ans), et en cas d'immunodépression. Ce test est à réserver à des équipes médico-biologiques connaissant bien la pathologie dans ces différentes composantes. Ce test peut être réalisé par *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) ou *Enzyme-Linked immunoSpot* (ELISPOT). Actuellement le résultat est qualitatif.

De nombreuses questions de plusieurs ordres (techniques, cliniques...) restent encore aujourd'hui sans réponse, parmi lesquelles :

- quelle est la corrélation entre les deux techniques (ELISA et ELISPOT) de ce test ?
 - quelles sont les performances de ce test, par rapport aux autres méthodes de détection de *M. tuberculosis* (amplification génique, bactériologie ...) ?
 - ce test est spécifique versus *M. bovis* et BCG, mais l'est-il versus *M. avium*, *M. marinum* ou *M. kansasii* ?
 - quel est l'impact d'une IDR sur la sécrétion d'IFN γ (intensité, durée) ?
 - ce test est-il prédictif d'une progression vers une maladie active ?
 - le résultat de ce test pourrait être quantitatif, mais on ne sait pas interpréter ce résultat ;
 - quelle est la sécrétion d'IFN γ , au cours du traitement d'une tuberculose infection latente ou d'une tuberculose-maladie ?
 - quels sont les résultats de ce test chez les enfants ou chez les patients immunodéprimés ?
- Ceci conduit donc, avant l'acquisition de données nouvelles, à n'utiliser ce test que dans les quatre indications retenues.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ATS : *American Thoracic Society*
BCG : bacille de Calmette et Guérin
CFP-10 : *Culture Filtrate Protein 10*
CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
DPP : Dérivé Protéique Purifié
ELISA : *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*
ELISPOT : *Enzyme Linked immunospot*
ESAT-6 : *Early Secreted Antigenic Target 6 kDa protein*
IDR : Intradermoréaction (à la tuberculine)
IFN γ : Interféron gamma
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PPD : *Purified Protein Derivative*
PPD-S : PPD standard
RD1 : *Region of Difference 1*
SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française
TU : *Test Unit*
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) évalue le service attendu des actes professionnels, puis rend un avis quant aux conditions d'inscription ou à la radiation de ces actes sur la liste prévue par l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale (c'est-à-dire la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie). L'avis de la HAS est notamment transmis à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui prend la décision d'inscrire ou de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

L'évaluation du service attendu de l'acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en terme d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert, eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du service attendu de l'acte sont définis dans l'article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation de l'acte « Dosage sanguin de l'Interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses » Cette évaluation a été demandée par la Direction générale de la santé pour permettre un meilleur diagnostic des infections tuberculeuses latentes, dans le cadre du renforcement de la lutte contre la tuberculose en France.

CONTEXTE

I. LA TUBERCULOSE

I.1. Épidémiologie

La tuberculose est la première cause de mortalité infectieuse dans le monde (3 millions de décès par an). On estime qu'un tiers de la population mondiale est infecté (évaluation basée sur le test intradermique à la tuberculine), avec plus de 8 millions de nouveaux cas de tuberculose active par an. La co-infection avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) amplifie l'épidémie dans certains pays, de même que les facteurs d'insalubrité, de malnutrition, et de multirésistance des souches aux antibiotiques antimycobactériens (1).

En France, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964. Les données recueillies ont permis de montrer une baisse continue de l'incidence de la maladie jusqu'en 1997. Depuis 1997, l'incidence est stable, le nombre de nouveaux cas étant proche de 10 pour 100 000 habitants et par an (2). Le problème actuel est celui des populations à risque, notamment des patients infectés par le VIH et migrants en provenance de pays à forte prévalence pour la tuberculose.

I.2. Histoire naturelle

La tuberculose est une infection mycobactérienne chronique. Les bactéries responsables de la tuberculose humaine sont des mycobactéries du complexe tuberculosis : *M. tuberculosis* (ou bacille de Koch) dans la majorité des cas, et beaucoup plus rarement, *M. bovis* et *M. africanum*. La contamination est interhumaine. La transmission des bacilles se fait par voie aérienne directe (gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées). La contamination par inhalation se traduit par la tuberculose-infection récente (aussi appelée infection tuberculeuse latente). L'organisme infecté développe une réponse immunitaire cellulaire à l'égard de *M. tuberculosis*. Cette réponse immunitaire cellulaire est détectable par un test cutané appelé IDR pour intradermoréaction à la tuberculine. La tuberculose-infection est toujours asymptomatique. Dans 90 % des cas, la prolifération de *M. tuberculosis* est arrêtée par les défenses immunitaires de l'hôte. Les bacilles peuvent cependant rester vivants sous forme latente dans l'organisme (bacilles quiescents), d'où la notion de tuberculose-infection latente (3). Dans environ 10 % des cas, la tuberculose-infection latente peut évoluer en tuberculose active ou tuberculose-maladie. C'est dans les deux années qui suivent l'infection que le risque de progression vers la tuberculose-maladie est le plus élevé. Le passage de la tuberculose-infection latente à la tuberculose-maladie est favorisé par une baisse de l'immunité cellulaire. La tuberculose-maladie prend la forme de tuberculose pulmonaire dans environ trois quarts des cas, et/ou une forme extrapulmonaire dans environ un quart des cas. La forme extrapulmonaire s'associe ou non à une atteinte pulmonaire, tous les organes pouvant alors être potentiellement atteints. Les arguments cliniques, radiologiques et histologiques ne sont pas spécifiques de la tuberculose-maladie (diagnostic présomptif). C'est l'isolement et l'identification de *M. tuberculosis* après culture, à partir de produits pathologiques, qui constituent le diagnostic définitif de la tuberculose-maladie (3). Les personnes ayant une tuberculose-maladie à forme pulmonaire deviennent de nouvelles sources d'infection.

I.3. Le traitement

Le traitement des patients ayant une tuberculose-maladie est la priorité en terme de contrôle de la maladie. La deuxième priorité dans les pays à faible prévalence, et à fort potentiel économique est d'identifier et de traiter les personnes ayant une tuberculose-infection latente. Le but du traitement de la tuberculose-infection latente est de diminuer la probabilité de passage à la tuberculose-maladie, et de réduire ainsi le nombre de futurs patients, sources d'infection. Chez les patients ayant une tuberculose-maladie, le traitement curatif habituel par antibiotiques est de 6 mois (2 mois de quadrithérapie, puis 4 mois de bithérapie). Le problème essentiel est la non observance du traitement, d'où retard à l'élimination du bacille, et le non respect de la prise de la quadrithérapie avec le risque d'augmenter la proportion de souches résistantes. Chez les sujets ayant une tuberculose-infection latente, le préalable au traitement est d'avoir complètement éliminé une tuberculose-maladie, pour éviter un traitement insuffisant, dont le risque est la sélection de bacilles résistants. Le traitement préventif de la tuberculose-infection latente (ou chimioprophylaxie) fait l'objet de recommandations selon deux schémas possibles (4,5).

I.4. La tuberculose de l'enfant

Il s'agit toujours d'une contamination récente. Le risque de passage de la tuberculose-infection à la tuberculose-maladie est plus important chez l'enfant que chez l'adulte, et dépend de l'âge. Plus l'enfant est jeune et plus le risque est important : 43 % avant l'âge de 1 an, 24 % entre 1 et 5 ans, et 16 % entre 11 et 15 ans. Par ailleurs, le risque chez l'enfant de développer une forme grave est supérieur au risque évalué chez l'adulte. Ces caractéristiques justifient de traiter toute tuberculose de l'enfant, qu'il s'agisse d'une tuberculose-infection latente ou d'une tuberculose-maladie. Chez l'enfant, le diagnostic est difficile. La tuberculose-infection est asymptomatique, de même que 20 à 60 % des tuberculoses-maladies chez l'enfant (6).

I.5. La réponse immunitaire au cours de la tuberculose

M. tuberculosis est un pathogène intracellulaire résidant principalement dans les phagosomes des macrophages et des cellules dendritiques. Les antigènes peptidiques de *M. tuberculosis* sont présentés par les molécules HLA de classe II aux lymphocytes T CD4+, mais aussi par les molécules HLA de classe I aux lymphocytes T CD8+. Les antigènes glycolipidiques sont présentés par les molécules non polymorphiques CD1 à des sous-populations de lymphocytes T CD4+CD8+ et CD4-CD8-. La réponse immunitaire cellulaire est la composante majeure de la réponse immunitaire à l'égard de cet agent pathogène, la réponse humorale ayant un rôle mal défini (3). Trois types de cellules sont essentiels à la réponse protectrice à l'égard de *M. tuberculosis* : les macrophages qui phagocytent le bacille tuberculeux, les lymphocytes T CD4+ qui induisent une réponse protectrice avec synthèse de cytokines de type TH1, notamment d'interféron gamma (IFN γ), et les lymphocytes T CD8+, produisant aussi de l'IFN γ , capables de lyser les macrophages infectés. Le changement de profil de sécrétion de cytokines TH1 vers un profil de sécrétion de type TH2 (Interleukine-4 ou IL-4, IL-5, IL-10) serait associé à la maladie tuberculeuse à un stade tardif (7).

Chez les personnes ayant une immunité cellulaire normale, la réponse immunitaire contre *M. tuberculosis* est protectrice contre la réinfection. Cependant, cette immunité ne persiste pas durant la vie entière. Le risque de réinfection existe dans les zones géographiques à forte prévalence de la maladie. De façon générale, on considère que dans les pays industrialisés où le risque de contamination est bas, le développement d'une tuberculose-maladie correspondrait à une réactivation endogène de l'infection,

alors que dans les pays à forte endémicité pour la tuberculose, le développement d'une tuberculose-maladie correspondrait à une réinfection exogène.

II. TESTS UTILISÉS POUR LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS TUBERCULEUSES

II.1. Le test actuellement utilisé : l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

L'IDR, ou test de Mantoux, est un test cutané explorant l'hypersensibilité de type retardée induite par l'injection de composants antigéniques de *M. tuberculosis*. Suite à une infection récente par *M. tuberculosis*, il existe une période de 6 à 8 semaines durant laquelle le test cutané donne un résultat négatif (période appelée phase préallergique). Après cette période, le test est généralement positif. L'IDR est le seul test validé jusqu'à présent mettant en évidence l'existence d'une immunité à médiation cellulaire à l'égard de *M. tuberculosis*¹.

II.1.1. Les tuberculines

La source antigénique utilisée est la tuberculine. À partir d'une culture de *M. tuberculosis*, R. Koch a montré en 1891 que le milieu de culture concentré 10 fois contenait des composants du bacille. Il a dénommé ce milieu « tuberculine ». Ultérieurement, les fractions protéiques ont été purifiées d'où l'appellation de DPP pour Dérivé Protéique Purifié, ou de PPD pour *Purified Protein Derivative*. En 1939, F. Seibert a préparé aux États-Unis un lot de tuberculine à grande échelle appelé lot PPD-S (S pour Standard), lot qui a été adopté comme référence internationale par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1952. Par convention, un test cutané fait avec 5 TU (TU pour Test Unit) contient 0,0001 mg de PPD-S (8). En Europe, une autre tuberculine que celle des États-Unis a été produite. Pour éviter la variabilité de production du principe actif, l'OMS a financé en 1958 la production de tuberculine à large échelle. L'isolement du principe actif a été réalisé à partir d'une culture de sept souches de *M. tuberculosis*. La tuberculine ainsi obtenue, tuberculine RT23, est devenue la tuberculine de référence OMS (tuberculine à 20 TU/ml, avec adjonction de tween₈₀) (3). Jusqu'en 2003, la tuberculine utilisée en Europe était la tuberculine Mérieux, tuberculine à 100 UI/ml, sans adjonction de tween₈₀. Cette tuberculine a été remplacée en 2003, en Europe, par la tuberculine DPP produite par les laboratoires Aventis Pasteur MSD, solution de 50 TU/ml, obtenue à partir d'une souche de *M. tuberculosis*, avec adjonction de tween₈₀ (Tubertest®). La dose « optimale » de tuberculine devant être injectée, a été déterminée par les études cliniques comme devant être de 5 TU. Cependant, si la dose de 5 TU est la dose standard utilisée en France et aux États-Unis, elle est de 10 TU en Australie et au Royaume-Uni. Les doses de 1 TU et 250 TU ont été abandonnées. De fait, les comparaisons d'études portant sur l'IDR devraient tenir compte de la dose injectée, la dose (5 TU ou 10 TU) ayant un impact sur le diamètre d'induration (9).

¹ Il existe des tests multipunctures. Dans ces tests, la tuberculine traverse la peau soit par puncture avec un applicateur dont les pointes portent la tuberculine solide, soit par puncture à travers un film liquide de tuberculine. Les tests multipunctures utilisent de la tuberculine concentrée. La quantité de tuberculine introduite étant difficilement contrôlable, il est recommandé de ne pas utiliser ces tests cutanés (test *Tine and Healf*, Monotest® en France). Il est à noter que la commercialisation du Monotest® est arrêtée en France depuis fin 2005.

II.1.2. Réalisation de l'IDR

L'IDR nécessite une technique parfaite pour être valide : injection strictement intradermique et exsanguine à la face antérieure de l'avant-bras de 0,1 ml de la solution tuberculique ; lecture du résultat à la 72^{ème} heure par la mesure du diamètre de l'induration.

Le seuil de positivité de l'IDR (critère de jugement de négativité ou positivité du test) doit être différencié du seuil d'interprétation (critère permettant de conférer au résultat du test une interprétation adéquate, en fonction de l'ensemble des informations disponibles).

II.1.3. Seuil de positivité de l'IDR

Selon les recommandations du Groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) (10), la réaction est jugée négative lorsque le diamètre d'induration est inférieur à 5 mm après injection intradermique de 0,1 ml de tuberculine Tubertest® 50 TU/ml au niveau de la face antérieure de l'avant-bras ; la lecture s'effectue idéalement à la 72^{ème} heure, mais peut être différée jusqu'au 5^{ème} jour chez les personnes âgées pour lesquelles la réaction peut se développer plus lentement. La réaction est jugée positive lorsque le diamètre d'induration est \geq 5 mm. La méthode d'élaboration de ces recommandations n'est pas donnée dans le document.

L'*American Thoracic Society* (ATS) définit trois seuils différents de positivité (\geq 5 mm, \geq 10 mm, \geq 15 mm) en fonction de groupes à risque (5). Il faut préciser qu'à l'inverse de la France, les États-Unis ne préconisent pas la vaccination par le BCG. Le test doit être intradermique. Il faut administrer 0,1 ml, soit 5 TU de PPD au niveau de la face antérieure de l'avant-bras. La réaction doit être lue 48h-72h après le test. Pour les personnes ayant un risque très élevé de développer une tuberculose-maladie en cas d'infection (patients infectés par VIH, patients sous immunosuppresseurs, ...), l'IDR doit être considérée comme positive si le diamètre d'induration est \geq 5 mm. Pour les personnes ayant une probabilité élevée d'infection récente, ou ayant des conditions augmentant le risque de progression vers une tuberculose-maladie (personnes ayant émigré récemment d'un pays hautement endémique pour la tuberculose, toxicomanes, cas contacts, maladies au long court de type diabète, etc.), l'IDR doit être considérée comme positive si le diamètre d'induration est \geq 10 mm. Enfin, pour les personnes à très faible risque de développer une tuberculose, l'IDR doit être considérée comme positive si le diamètre d'induration est \geq 15 mm. La méthode d'élaboration de ces recommandations n'est pas donnée.

II.1.4. Sensibilité et spécificité de l'IDR

Pour interpréter correctement une IDR, il est nécessaire de connaître au préalable les performances de ce test. La sensibilité et la spécificité de l'IDR sont difficiles à établir, car il n'existe pas de *gold standard* pour le diagnostic de tuberculose-infection latente.

II.1.4.1. Sensibilité

Chez les patients ayant une tuberculose-maladie, on estime de façon globale que la sensibilité de l'IDR est de l'ordre de 80 à 96 %. Chez les adultes, entre 10 et 25 % des malades ayant une tuberculose-maladie ont une IDR faussement négative (11). Chez les enfants immunocompétents, ce pourcentage est de l'ordre de 10 % (12).

La sensibilité de l'IDR chez les personnes ayant une tuberculose-infection latente et une réponse immunitaire normale, serait de l'ordre de 99 % (5).

Les situations où l'IDR est faussement négative au cours d'authentiques tuberculoses sont les suivantes :

- erreur technique : injection trop profonde, injection d'une quantité trop faible de tuberculine, tuberculine ayant perdu son activité antigénique... ;
- erreur de lecture : mauvaise lecture ou lecture trop retardée ;
- tuberculose en phase d'incubation (phase préallergique durant 6 à 8 semaines après un contact infectant) ;
- certains cas de tuberculose pulmonaire ;
- tuberculose miliaire : l'IDR est souvent négative, car l'hypersensibilité est non acquise ;
- dépression de l'immunité cellulaire ; le cadre du VIH est particulier : au stade précoce de l'infection par le VIH, l'IDR est généralement positive en cas de tuberculose-maladie ; à un stade plus avancé de la maladie, l'altération de l'immunité cellulaire se traduit notamment par une diminution des réactions d'hypersensibilité retardée ; lorsque le taux des lymphocytes T CD4⁺ est < 200/mm³, une anergie à la tuberculine entrant dans le cadre du déficit immunitaire est souvent rapportée ; l'IDR n'a alors plus de valeur discriminante ; dans les autres causes de dépression de l'immunité cellulaire, il faut noter les traitements immunosuppresseurs, les infections bactériennes sévères, les néoplasies, la vieillesse, la dénutrition, l'insuffisance rénale chronique... ;
- certaines infections virales (rougeole) et les vaccins viraux chez les enfants.

II.1.4.2. Spécificité

La spécificité de l'IDR dépend des critères utilisés pour parler de test positif. Certains patients non infectés par *M. tuberculosis* présentent une réactivité cutanée positive à la tuberculine. Ces réactions croisées sont généralement liées soit à des infections par des mycobactéries non tuberculeuses (complexe de *M. avium*), soit à une réaction à l'égard du Bacille bilié de Calmette et Guérin d'origine bovine (BCG). La spécificité de l'IDR va de 40 à 90 %, en fonction de la politique vaccinale des pays, selon la prévalence des infections par mycobactéries non tuberculeuses, la spécificité diminuant quand le risque d'infection par des mycobactéries non tuberculeuses augmente (13).

II.1.4.2.1 Réaction croisée avec des mycobactéries non tuberculeuses

Les infections par des mycobactéries non tuberculeuses (notamment les mycobactéries du complexe *M. avium*) positivent l'IDR. Ces mycobactéries non tuberculeuses induisent généralement une réaction immunitaire se traduisant par une induration de petit diamètre. Aussi, le choix du seuil de positivité de l'IDR est important pour déterminer la probabilité qu'une réaction positive soit liée à une infection par *M. tuberculosis*, ou soit liée à une réaction croisée avec des mycobactéries non tuberculeuses. Lors des infections par mycobactéries non tuberculeuses, il a été constaté que les réactions cutanées à la tuberculine avaient des diamètres d'induration variant de 5 à 14 mm, les diamètres compris entre 5 et 9 mm semblant plus fréquents que ceux compris entre 10 et 14 mm. Des études épidémiologiques réalisées aux États-Unis ont montré une augmentation de l'incidence des infections par les mycobactéries du complexe *M. avium* (14,15). Pour pallier ces réactions faussement positives, l'utilisation d'un second test cutané utilisant comme substrat antigénique *M. avium* a fait l'objet de publications (16). L'idée était de réaliser un test cutané avec *M. avium* si le test classique à la tuberculine donnait une positivité comprise entre 10 et 14 mm. La mise en évidence d'une réactivité à l'égard de *M. avium* (positivité \geq 5 mm) chez les patients testés permettait de conclure à une infection par mycobactéries non tuberculeuses, et de ne pas proposer de traitement préventif de la tuberculose.

II.1.4.2.2 Réaction croisée avec le BCG

La vaccination par le BCG positive l'IDR. Environ 2 à 3 mois après vaccination, le diamètre d'induration de l'IDR est ≥ 5 mm. La positivité est parfois forte, avec un diamètre d'induration ≥ 10 mm pendant les premières années qui suivent le BCG. C'est pour cela que l'IDR est considérée comme non contributive pour faire le diagnostic de la tuberculose-infection latente dans les 10 ans qui suivent la vaccination (17). Le diamètre d'induration diminue au cours du temps. Au-delà de 10 ans après la vaccination, une IDR ≥ 10 mm est considérée comme « le témoin d'une rencontre avec le bacille tuberculeux sauvage dans 90 % des cas » (17).

II.1.4.2.3 L'effet amplificateur (ou *boost effect*)

Chez la plupart des personnes, la capacité de développer une réaction cutanée positive persiste toute la vie. Cependant, l'induration peut disparaître dans certains cas. Si la tuberculine est injectée à des patients infectés et dont la réaction cutanée a disparu, le diamètre d'induration de l'IDR peut être de petite taille, voire absent. Si l'IDR est refaite, il y a une accentuation de la réponse immunitaire locale. Cet effet appelé le *boost effect* ou « effet amplificateur », peut être mal interprété comme étant une positivité *de novo* de l'IDR (pseudo conversion). L'effet amplificateur est particulièrement fréquent chez les personnes exposées à d'autres mycobactéries que *M. tuberculosis* ou chez les personnes vaccinées par le BCG (18).

II.1.5. L'interprétation de l'IDR

L'interprétation de l'IDR doit tenir compte des antécédents de vaccination par le BCG, de l'état immunitaire du patient, de l'âge, et de l'effet amplificateur. L'interprétation est différente selon que l'IDR est réalisée chez des adultes ou chez des enfants. De cette interprétation parfois délicate peut dépendre la mise en route d'un traitement ou de la simple surveillance.

Le groupe de travail du CSHPF propose d'interpréter l'IDR, lorsqu'il existe une notion de contexte avec enquête autour d'un cas de tuberculose, en fonction des situations suivantes (10) :

- absence de toute information sur les antécédents de vaccination par le BCG ;
- absence de vaccination par le BCG ;
- chez les sujets vaccinés par le BCG ;
- chez les patients infectés par le VIH.

La méthode d'élaboration de ces recommandations n'est pas donnée.

II.1.5.1. IDR et infection tuberculeuse récente

Avec ou sans antécédent de vaccination par le BCG, l'infection tuberculeuse récente se traduit par un virage tuberculitique. Le virage tuberculitique correspond à une augmentation de diamètre de l'IDR entre deux tests réalisés à trois mois d'intervalle (17). La définition s'applique à deux cas de figure. Dans le premier cas, la première IDR est négative (< 5 mm), et la deuxième IDR doit avoir un diamètre d'induration ≥ 10 mm. Dans le second cas, la première IDR a un diamètre d'induration ≥ 5 mm, et le diamètre d'induration de la deuxième IDR doit avoir augmenté de plus de 10 mm. La découverte d'une « réactivité à la tuberculine » chez le sujet contact implique de rechercher activement une tuberculose-maladie. La méthode d'élaboration de cette recommandation n'est pas donnée.

II.1.5.2. IDR et tuberculose-infection latente chez l'adulte

Une circulaire de la Direction générale de la santé de 2004 (19) reprend des tableaux d'aide à l'interprétation de l'IDR établis par le groupe de travail du CSHPF, lorsqu'il existe une notion de contexte avec enquête autour d'un cas, uniquement pour la décision thérapeutique (traitement de la tuberculose-infection après avoir éliminé une tuberculose-maladie). La méthode d'élaboration de ces recommandations n'est pas donnée.

Selon la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), le diagnostic de tuberculose-infection latente ne doit pas être considéré que dans le cas d'une situation clairement démontrée d'une exposition à un cas de tuberculose pulmonaire (20). Le diagnostic de tuberculose-infection latente est posé chez une personne cliniquement asymptomatique avec une radiographie pulmonaire normale et une positivité de l'IDR ≥ 15 mm chez le sujet vacciné par le BCG, et ≥ 10 mm chez le sujet non vacciné (ou dont la vaccination est incertaine). Ces seuils de positivité de l'IDR peuvent être abaissés à ≥ 10 mm et ≥ 5 mm, respectivement, chez les patients infectés par le VIH, lorsque le risque d'infection est majoré du fait de l'exposition à un cas de tuberculose pulmonaire cavitair ou fortement bacillifère. La méthode d'élaboration de cette recommandation n'est pas donnée.

Selon les recommandations de l'ATS (5), l'IDR se lit selon trois seuils de positivité différents (≥ 5 mm, ≥ 10 mm, ≥ 15 mm) pour augmenter la sensibilité et la spécificité du test pour le diagnostic de tuberculose-infection latente (voir paragraphe « seuil de positivité de l'IDR » ci-dessus).

II.1.5.3. IDR et tuberculose-infection latente chez l'enfant

Une circulaire de la Direction générale de la santé de 2004 (19) reprend des tableaux d'aide à l'interprétation de l'IDR établis par le groupe de travail du CSHPF, uniquement pour la décision thérapeutique (traitement de la tuberculose-infection après avoir éliminé une tuberculose-maladie) chez l'enfant de moins de 15 ans. La méthode d'élaboration de ces recommandations n'est pas donnée.

Selon les recommandations de la SPLF pour la prise en charge de la tuberculose en France (21), il existe deux seuils diagnostiques du Tubertest®, en fonction du niveau de risque d'infection de l'enfant exposé. Chez l'enfant exposé, vacciné par le BCG, asymptomatique, avec radio de thorax normale, le diagnostic d'infection tuberculeuse latente doit être posé devant une induration ≥ 15 mm quel que soit le contexte, ou ≥ 10 mm en présence de très fort risque de contamination, comme notamment la notion d'un contact étroit avec un patient ayant des cavernes, et/ou fortement bacillifère. En l'absence de vaccination par le BCG, le diagnostic doit être proposé chez tout enfant exposé dont l'IDR est ≥ 10 mm. Dans les situations à très fort risque (contact étroit avec un patient ayant des cavernes, et/ou fortement bacillifère), un seuil de 5 mm doit être considéré comme positif. La méthode d'élaboration de ces recommandations n'est pas donnée.

Selon les recommandations établies par un groupe d'experts sous l'égide de l'*American Academy of Pediatrics* (12), il est recommandé de ne pas faire d'IDR pour les enfants à faible risque. Des facteurs de risque doivent être recherchés à partir d'un questionnaire. Ce questionnaire permet d'établir s'il existe un risque d'exposition à la maladie ou un risque de progression vers la tuberculose. S'il existe au moins un facteur de risque, il est recommandé de faire une IDR. L'IDR se lit selon trois seuils de positivité différents (≥ 5 mm, ≥ 10 mm, ≥ 15 mm) pour augmenter la sensibilité et la spécificité du test. Ces recommandations, validées par l'*American Academy of*

Pediatrics, ont été élaborées par des experts sur les données issues de la littérature et des travaux non publiés, après évaluation critique de l'ensemble des résultats et de discussion.

II.1.5.4. IDR et vaccination BCG

Les modifications de la politique vaccinale BCG en France, telles que recommandées par le groupe d'experts du CSHPF, et diffusées par la Direction générale de la santé dans une circulaire de 2004 (19), pourraient simplifier les règles d'interprétation de l'IDR. Ces recommandations demandent le maintien d'une vaccination obligatoire par le BCG, mais la suppression de l'obligation de revaccination. L'interprétation de l'IDR devrait être facilitée par l'absence de BCG récent. La méthode d'élaboration de ces recommandations n'est pas donnée. Par ailleurs, il est recommandé la suppression des tests tuberculiques de contrôle systématique, et le maintien des IDR dans certaines conditions. La conclusion du texte est que « l'IDR ne doit plus être utilisée pour mettre en évidence la réaction d'hypersensibilité retardée induite par le BCG ».

En 2005 et 2006, un débat est en cours en France sur la vaccination par le BCG (22-25). Il porte sur deux points :

- les préparations vaccinales disponibles ; depuis janvier 2006 le vaccin par multipuncture (Monovax®) n'est plus disponible sur le marché. Il était plus facile à administrer, mais la quantité de préparation vaccinale injectée n'était pas toujours identique ; le seul vaccin actuellement disponible (BCG SSI®) est un vaccin intradermique plus difficile à réaliser (en particulier chez le nourrisson), avec un conditionnement non adapté (aiguille trop longue pour les enfants), et qui de plus utilise une souche (« Copenhague ») *a priori* plus réactogène (enquête de pharmacovigilance en cours à l'Afssaps) ;
- les personnes à vacciner : l'Académie nationale de médecine et le Conseil national de pédiatrie se sont plutôt prononcés contre la vaccination généralisée à l'ensemble de la population (22,23) ; le Comité consultatif national d'éthique et le CSHPF restent plutôt attachés à cette vaccination (24,25) ; néanmoins tous convergent vers la nécessité de renforcer les moyens de dépistage et de prise en charge de la tuberculose.

Ce débat n'est pas clos. Il devrait être enrichi par la publication prochaine du rapport du Comité d'élaboration du programme national de lutte contre la tuberculose, et par les conclusions d'une audition publique sur la vaccination organisée par la Société française de santé publique.

II.1.6. Indications de l'IDR

En France, les indications de l'IDR ont été définies par le groupe d'experts du CSHPF, et diffusées d'abord par la Direction générale de la santé dans une circulaire de 2004 (19), puis par l'Institut de veille sanitaire en 2006 (25), comme suit :

- vérification de l'absence de tuberculose avant une primo-vaccination, sauf chez les nourrissons de moins de trois mois ;
- enquête autour d'un cas de tuberculose ;
- aide ponctuelle au diagnostic de tuberculose ;
- test de référence dans le cadre de la surveillance des membres des professions à caractère sanitaire ou social exposés à la tuberculose (énumérés dans les articles R. 112-1 et R. 3112-2 du Code de la santé publique).

Jusqu'en 2004, la seconde indication pour faire une IDR était l'étude de la réaction d'hypersensibilité induite par la vaccination par le BCG. Cette dernière indication n'est plus retenue, en France, depuis 2004. La méthode d'élaboration de ces recommandations n'est pas donnée.

Aux États-Unis, l'ATS (5) préconise de ne pas faire d'IDR aux personnes à faible risque d'infection par *M. tuberculosis*, mais d'identifier les personnes à risque de développer une tuberculose qui pourraient bénéficier d'un traitement en cas de diagnostic de tuberculose-infection latente. Ces personnes doivent avoir soit une probabilité élevée de faire une infection récente, soit un risque élevé de progression vers la tuberculose active. La méthode d'élaboration de ces recommandations n'est pas donnée.

II.2. Les tests de détection de l'IFN γ

Deux tests dont le but est de pallier les limites de l'IDR ont récemment été commercialisés : QuantiFERON-TB® et le T-SPOT.TB®.

II.2.1. Principe

Ces tests permettent de mettre en évidence *in vitro* une réponse immunitaire à l'égard de *M. tuberculosis*. Après stimulation par des protéines mycobactériennes, les lymphocytes T spécifiques de *M. tuberculosis* synthétisent des cytokines de type TH1, notamment de l'IFN γ . La détection de l'IFN γ est la base de ces nouveaux tests. Le substrat antigénique utilisé pour stimuler les lymphocytes T a changé au cours du temps. Initialement, la tuberculine PPD a servi de support antigénique. Par la suite, le choix des antigènes à utiliser, a découlé de l'avancée des connaissances issues du séquençage complet *M. tuberculosis* grâce à la biologie moléculaire. Deux protéines d'intérêt ont ainsi été identifiées : *Early Secreted Antigenic Target 6 kDa protein* (ESAT-6) et *Culture Filtrate Protein 10* (CFP-10). ESAT-6 et CFP-10 sont des protéines de petite taille (< 10 kDa), codées par la région RD1 (RD1 pour *region of difference 1*) du génome de *M. tuberculosis*. Les gènes codant pour ESAT-6 et CFP-10 ne sont pas présents dans le génome du BCG, ni dans la plupart des mycobactéries non tuberculeuses, mais existent dans le génome de *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum*. Par ailleurs, il existe une homologie d'identité d'ESAT-6 de 36 % au niveau protéique par rapport à *M. leprae*. D'autres gènes d'intérêt de *M. tuberculosis* ont été décrits. Un gène localisé dans la région RD11 du génome de *M. tuberculosis* code pour une protéine appelée TB7.7. Ce gène serait spécifique du génome de *M. tuberculosis*.

II.2.2. Les tests ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*)

Le test QuantiFERON-TB® (*Cellestis Limited, Australie*) est un système de dosage sur sang total. Le sang est prélevé sur tubes héparinés. Les cellules mononucléées du sang périphérique sont incubées avec des protéines de *M. tuberculosis* ou des protéines contrôles. Après incubation pendant la nuit, puis centrifugation, le plasma est décanté. L'IFN γ sécrété est quantifié par technique immuno-enzymatique (ELISA). Le résultat, donné en pg/ml ou UI/ml d'IFN γ , doit cependant être rendu de façon qualitative (positif, négatif ou indéterminé). Le test a évolué au cours du temps (26). Trois versions successives ont été commercialisées (*tableau 1*) :

- dans le premier test QuantiFERON-TB Tuberculine PPD®, les aliquotes de 1ml de sang total prélevé sur tube hépariné étaient répartis dans des plaques 24 puits ; le dosage de l'IFN γ était effectué après incubation durant la nuit des cellules mononucléées du sang périphérique avec des protéines de *M. tuberculosis* (tuberculine PPD), des protéines de *M. avium* (*M. avium* PPD), le témoin négatif ou le témoin positif (mitogène) ;

- dans le deuxième test QuantiFERON-TB Gold®, la tuberculine PPD a été remplacée par les peptides ESAT-6 et CFP-10 ; par ailleurs, le système de détection de l'ELISA a été amélioré pour rendre le test plus sensible ;
- la version actuelle du test QuantiFERON-TB Gold In Tube® est une version où la stimulation antigénique des cellules se fait directement dans le tube de prélèvement de sang (prélèvement sur trois tubes différents) ; dans le premier tube, le support antigénique est un mélange de peptides ESAT-6, CFP-10 auquel le peptide TB7.7 a été ajouté ; les deuxième et troisième tubes contiennent respectivement le contrôle négatif et le contrôle positif (mitogène).

II.2.3. Le test ELISPOT (*enzyme-linked immunospot*)

Le test T-SPOT.TB® qui s'appelait précédemment CLINISPOT-TB® (*Oxford immunotec*, Royaume-Uni) est une technique ELISPOT dont le principe est de mesurer les réponses cellulaires dirigées contre un antigène donné, en quantifiant le nombre de lymphocytes T produisant une cytokine d'intérêt. Le test T-SPOT-TB® détecte l'IFN γ sécrété par les lymphocytes T spécifiques d'ESAT-6 et CFP-10 (*tableau 1*). À partir de sang total prélevé sur tube hépariné, les cellules mononucléées du sang périphérique sont isolées, comptées (suspension finale à une concentration de $2,5 \times 10^5$ cellules par 100 μ l) avant d'être mises en contact avec ESAT-6 et CFP-10 au niveau d'une plaque dont les puits contiennent un anticorps de capture anti-IFN γ . Les lymphocytes T synthétisant de l'IFN γ sont repérés (spots bleu foncé) et comptés. Le résultat est rendu en nombre de lymphocytes T sécrétant de l'IFN γ (cellules formant un spot).

Le *tableau 2* présente les deux différences principales entre ces deux tests.

Tableau 1. Antigènes utilisés dans les deux tests sécrétant de l'IFN γ .

| | QuantiFERON-TB Tuberculine PPD® | QuantiFERON- TB Gold® | QuantiFERON-TB Gold In-tube® | T-SPOT.TB® |
|---------------------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|------------|
| Tuberculine PPD | + | | | |
| <i>M. avium</i> PPD | + | | | |
| ESAT-6 | | + | + | + |
| CFP-10 | | + | + | + |
| TB7.7 | | | + | |

Tableau 2. Différences entre les deux tests.

| | QuantiFERON® | T-SPOT.TB® |
|--|--|---|
| « Préparation » de départ | Sang total | Isolement préalable des cellules mononucléées |
| Système de détection de l'IFN γ | Mesure par ELISA de l'IFN γ sécrété, mais résultat qualitatif | Mesure par ELISPOT des cellules sécrétant de l'IFN γ |

II.2.4. Avantages et désavantages des tests de détection de l'IFN γ par rapport à l'IDR

Ces nouveaux tests présentent les avantages suivants :

- pas de deuxième consultation pour interpréter le résultat du test ;
- tests permettant de faire la différence entre infection par *M. tuberculosis* et vaccination par le BCG ;
- possibilité de discriminer une infection par *M. tuberculosis* d'une infection par *M. avium* ;
- pour le test T-SPOT TB®, chez les patients infectés par VIH, le test serait valide même en cas d'immunodépression avec CD4+ < 200 cellules/ μ l, vu l'ajustement de la concentration cellulaire effectué au début de l'analyse (27).

Par contre, ils présentent les inconvénients suivants :

- tests techniquement plus difficiles à réaliser que l'IDR ; les deux tests nécessitent un laboratoire équipé avec un matériel défini, avec du personnel formé ;
- risque théorique de résultat faussement positif, les gènes codant pour ESAT-6 et CFP-10 existant dans le génome de *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum* ;
- risque possible de réaction croisée avec *M. leprae* ;
- pour le test QuantiFERON-TB®, le résultat est indéterminé lorsque le témoin positif contrôle (mitogène) n'est pas validé ; chez les patients sous immunosuppresseurs, ce type de résultat serait obtenu dans 20 % des cas (28).

III. CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE

Les tests de détection de l'IFN γ (technique ELISA et technique ELISPOT) dans le cadre du diagnostic de la tuberculose ne sont pas actuellement inscrits à la NABM.

Ces deux tests ont obtenu un marquage CE par automarquage.

Une préparation de tuberculine est actuellement disponible sur le marché en France, et est prise en charge par l'Assurance maladie (Tubertest®) ; elle a reçu un avis favorable de la Commission de la transparence (29).

IV. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES

Le test de détection de l'IFN γ a été identifié dans deux des quatre nomenclatures consultées (tableau 3). Il est à noter une divergence entre les deux nomenclatures à l'égard de l'immunodépression (retenue dans la nomenclature australienne, exclue dans la nomenclature américaine).

Tableau 3. Comparaisons avec les nomenclatures étrangères.

| Nomenclature | Code | Libellé |
|-------------------------|-------|---|
| Américaine (CPT 2005)* | 86480 | <i>Tuberculosis test, cell mediated immunity measurement of gamma interferon antigen response</i> |
| Australienne (MBS 2006) | 69471 | <i>Test of cell-mediated immunity in blood for the detection of active tuberculosis or atypical mycobacterial infection in an immunosuppressed or immunocompromised patient</i> |
| Belge (2005) | | Non identifié |
| Québécoise (2005) | | Non identifié |

* : Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* a émis une autorisation de commercialisation pour QuantiFERON-TB® (30) : « aide à la détection d'une infection par *M. tuberculosis* » ; dans cette autorisation, il est précisé que ce test ne doit pas être utilisé en cas de « défaillance » du système immunitaire (SIDA, leucémie, certains diabètes, et les patients transplantés), chez les patients sous traitement immunosuppresseur, chez les enfants de moins de 17 ans, et chez les femmes enceintes.

ÉVALUATION

La méthode proposée par la Haute Autorité de santé (cf. *annexe I*) pour évaluer le service attendu d'un acte est fondée sur :

1. l'analyse critique des données la littérature scientifique
2. la position des professionnels réunis dans un groupe de travail.

I. ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

I.1. Recherche documentaire

I.1.1. Sources d'informations

Base de données bibliographiques consultées :

- *Medline* (NLM, États-Unis) ;
- *Pascal* (INIST, France) ;
- *HTA Database* (INAHTA, international)
- *Cochrane Library* (Wiley Interscience, États-Unis) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (AHRQ, États-Unis) ;
- Catalogue et index des sites médicaux francophones (CHU Rouen, France) ;

Autres sources :

- Haute Autorité de santé ;
- Bibliothèque Lemanissier ;
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ;
- Institut de Veille Sanitaire ;
- Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France ;
- *Organising Medical Networked Information* ;
- Société de pneumologie de langue française ;
- *Guidelines International Network* ;
- Organisation Mondiale de la Santé ;
- *UK National Health Services* ;
- *National Institute for Clinical Excellence* ;
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* ;
- Agence de santé publique du Canada ;
- *Agency for Healthcare Research and Quality* ;
- *Centers for Disease Control and prevention* ;
- *National Institute of Health* ;
- *Alberta Medical Association Guidelines* ;
- *CMA Infobase* ;

- *American Thoracic Society* ;
- *New Zealand Guidelines Group* ;
- *National Coordinating Centre for Health Technology* ;
- *European Information Network on New and Changing Health Technologies*.

I.1.2. Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour *Medline*), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens. Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Le *tableau 4* présente la stratégie et les résultats de la recherche en terme de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée.

Tableau 4. Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

| Type d'étude/sujet Termes utilisés | | Période | Nombre de références |
|---|---|---------------------|-------------------------|
| Recommandations | | 01/2000- 07/2006 | Pu : 4 |
| Étape 1 | (Tuberculosis/blood OU Tuberculosis/diagnosis OU Tuberculosis/immunology OU Tuberculosis/prevention and control OU Mycobacterium tuberculosis/analysis OU Mycobacterium tuberculosis/chemistry OU Mycobacterium tuberculosis/immunology OU Mycobacterium tuberculosis/isolation and purification) ET (Interferon Type II/analysis OU Interferon Type II/biosynthesis OU Interferon Type II/blood OU Interferon Type II/diagnostic use OU Interferon Type II/immunology OU Interferon Type II/isolation and purification OU Interferon Type II/secretion OU Antigens, Bacterial/analysis OU Antigens, Bacterial/biosynthesis OU Antigens, Bacterial/blood OU Antigens, Bacterial/diagnostic use OU Antigens, Bacterial/immunology OU Antigens, Bacterial/isolation and purification) | | |
| ET Étape 2 | Practice Guideline OU Guideline OU Health Planning Guidelines OU Consensus Development Conferences OU Consensus Development Conferences OU Consensus Development Conference, NIH | | |
| Méta-analyses, revues de littérature | | 01/2000- 07/2006 | Pu : 46 |
| Étape 1 ET Étape 3 | Meta analysis OU Review literature OU Review | | |
| Essais contrôlés randomisés | | 01/2000- 07/2006 | Pu : 116 |
| Étape 1 ET Étape 4 | Controlled Clinical Trial OU Randomized Controlled Trial OU single-blind Method OU Double-blind Method OU Random Allocation OU Comparative Study | | |

Tableau 4 (suite). Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

| Type d'étude/sujet Termes utilisés | | Période | Nombre de références |
|---------------------------------------|--|---------------------|-------------------------|
| Essais contrôlés | | 01/2000- 07/2006 | Pu : 156 |
| Étape 1 ET Étape 5 | Clinical Trial OU Case-Control Studies OU Restrospective Studies OU Comparative Study | | |
| Études de cohortes | | 01/2000- 07/2006 | Pu : 37 |
| Étape 1 ET Étape 6 | Cohort Studies OU Longitudinal Studies OU Follow-Up Studies OU Prospective Studies | | |
| Littérature française | | 01/2000- 07/2006 | Pa : 15 |
| Étape 7 | [(Tuberculosis (titre)) OU Mycobacterium tuberculosis (titre/résumé) OU Mycobacterium tuberculosis) ET (diagnos*(titre) OU diagnosis) ET (dosage* OU assay* OU test ou tests OU testing)(titre/résumé)] OU tuberculose latente | | |
| Diagnostic de la tuberculose | | 01/2000- 07/2006 | Pu : 88 |
| Étape 8 ET Étape 2 | (Mycobacterium tuberculosis ET Diagnosis) OU tuberculosis/diagnosis Practice Guideline OU Guideline OU Health Planning Guidelines OU Consensus Development Conferences OU Consensus Development Conferences OU Consensus Development Conference, NIH | | |
| Noms commerciaux des tests | | 01/2000- 07/2006 | Pu : 46 |
| Étape 9 | T-SPOT OU QuantiFERON OU (Elispot ET tuberculosis) | | |
| Nombre total de références obtenues | | | 508 |

Pu : Pubmed (Medline) ; Pa : Pascal ; * : troncature.

I.2. Recommandations étrangères

En Suisse, la Commission « Interféron-gamma pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse » de la Ligue pulmonaire suisse, à l'intention des ligues pulmonaires cantonales, médecins cantonaux, pneumologues et spécialistes concernés (31) recommande durant une période intermédiaire de confirmer les tests tuberculiques positifs par un test sanguin, et d'utiliser le test sanguin d'emblée chez les sujets immunodéprimés. Cette recommandation doit être intégrée dans la nouvelle version du « Manuel de la Tuberculose » diffusé par l'Office fédéral suisse de la santé publique.

Les tests sanguins ont *a priori* les mêmes indications que le test tuberculique, soit le dépistage de l'infection tuberculeuse chez les personnes :

- récemment exposées à un cas de tuberculose (enquêtes d'entourage) ;
- porteuses d'un test tuberculique positif d'origine indéterminée ;
- porteuses d'une anomalie radiologique suspecte de tuberculose ;
- immunodéprimées (dans le cadre du screening initial) ;
- avant la prescription d'un traitement immunosuppresseur (transplantation, anti-TNF α) ;
- suspectes de tuberculose (enfants, formes extrapulmonaires).

La méthode d'élaboration de ces recommandations n'est pas donnée.

Au Royaume-Uni, les recommandations de 2005 du *National Collaborating Centre for Chronic Conditions* en collaboration avec le *National Institute for Health and Clinical*

Excellence (32) ont été élaborées par des experts sur les données issues de la littérature et des travaux non publiés, après évaluation critique de l'ensemble des résultats et discussion. La méthode utilisée pour l'élaboration du document est parfaitement décrite. Pour faire le diagnostic de tuberculose latente, il est recommandé de faire une IDR selon le *Green Book*. Si l'IDR est positive ou si l'IDR n'est pas fiable, il est possible de réaliser un test de détection de l'IFN γ si ce dernier est disponible. Si le test de détection de l'IFN γ n'est pas concluant, le patient doit être dirigé vers un médecin spécialisé (recommandation de grade D et de niveau de preuve 4, c'est-à-dire basé sur l'opinion d'experts).

Les experts recommandent la mise en place d'études complémentaires pour déterminer si les tests de détection de l'IFN γ rendent plus de service aux patients que l'IDR.

Aux États-Unis, les recommandations de 2005 du *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) (33,34) ont été élaborées par des experts en fonction de données issues de la littérature et des travaux non publiés, après une évaluation critique de l'ensemble des résultats et discussion. Ces recommandations ne sont pas assorties d'un grade ou d'un niveau de preuve. Les indications du test sont les suivantes : faire le test dans les mêmes indications que l'IDR, celles-ci comprenant les enquêtes d'entourage, l'étude chez les migrants récents ayant été vaccinés, le *screening* du personnel de santé. Le test peut être utilisé à la place, et non pas, en plus du test cutané. Si le résultat du test est positif, il faut rapidement prendre le patient en charge, de la même façon qu'avec une IDR positive. La majorité des personnes saines ayant un test négatif ont peu de risque d'avoir une infection par *M. tuberculosis*. Cependant, les personnes ayant eu un contact récent avec des patients atteints de tuberculose active doivent avoir un test de confirmation 8 à 10 semaines après le début de l'exposition. En l'absence d'informations, le moment propice pour effectuer un test QuantiFERON doit être le même que celui pour faire une IDR. Durant la période de prophylaxie (traitement pour la « présumée » tuberculose latente), il est recommandé de répéter le test 8 à 10 semaines après l'exposition. Un résultat indéterminé doit amener à refaire le test chez une personne à risque élevé de contamination par *M. tuberculosis*. Comme avec une IDR négative, un résultat de QuantiFERON® négatif ne permet pas d'exclure une infection par *M. tuberculosis* chez les adultes ayant une immunodépression sévère, chez les enfants de moins de 5 ans, ou chez les patients traités par anti-TNF α , les conséquences à prendre en compte un résultat faussement négatif pouvant être particulièrement graves. Enfin, les programmes de contrôle de la tuberculose peuvent faire appel à ce test.

Le test ELISPOT commercialisé sous le nom de T-SPOT.TB® n'a pas donné lieu à des recommandations, ce dernier n'ayant pas eu d'autorisation de commercialisation aux États-Unis.

Le CDC a d'ores et déjà prévu de diffuser une mise à jour de ces recommandations.

| |
|---|
| <p>En conclusion, trois recommandations de 2005 ont été identifiées dans la littérature. Deux ont été réalisées selon la méthode habituelle (analyse de la littérature et travail d'un groupe d'experts). Les conclusions de ces deux recommandations sont néanmoins sensiblement différentes : alors que les recommandations américaines préconisent une utilisation du test dans les mêmes indications que l'IDR, les recommandations anglaises sont beaucoup plus réservées, et positionnent le test seulement comme une possibilité lorsque l'IDR n'est pas fiable ou en confirmation d'une IDR positive.</p> |
|---|

I.3. Performances diagnostiques de l'acte

Les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité, et valeurs prédictives) des tests de détection de l'IFN γ sont difficiles à évaluer. En dehors de la réponse cutanée à la tuberculine, il n'existe pas de méthode pour déterminer si une personne a une tuberculose-infection latente ou non, donc il n'existe pas de *gold standard* pour établir la performance de ces tests. La comparaison des résultats des tests de détection de l'IFN γ avec ceux de l>IDR n'est pas satisfaisante, au vu des propres limites de l>IDR (voir partie *contexte*). En l'absence de *gold standard*, les auteurs des différentes études ont donné des estimations de performances diagnostiques des tests sur la base suivante :

- pour la spécificité, par des études chez les personnes sans facteur de risque identifié d'exposition à *M. tuberculosis*, qu'elles aient été vaccinées ou non par le BCG ;
- pour la sensibilité, par des études chez les patients ayant une tuberculose-maladie confirmée pour évaluer la sensibilité des tests pour la tuberculose active, mais aussi souvent en remplacement d'études pour évaluer la sensibilité des tests pour la tuberculose-infection latente ;
- corrélation entre les tests de détection de l'IFN γ et l>IDR chez les personnes à risque de contamination par *M. tuberculosis* (sujets contacts et personnels de santé).

I.3.1. Le test ELISA QuantiFERON®

Dans une littérature abondante, seules les études réalisées avec les tests commercialisés ont été retenues.

I.3.1.1. Spécificité

Huit séries de cas ont été identifiées dans la littérature (*tableau 5*). Elles ont inclus entre 39 et 358 sujets (N total = 966) considérés comme « négatifs ». Dans sept séries de cas, il n'existait pas de facteur de risque d'infection par *M. tuberculosis* ; dans la dernière série de cas (35), les sujets étaient des sujets sains, mais appartenant à une communauté à prévalence élevée pour la tuberculose.

Selon les études, la spécificité du test QuantiFERON tuberculine PPD® allait de 73 à 97 %. Avec ESAT-6 et CFP-10, la spécificité du test QuantiFERON-TB Gold® allait de 96 à 98 %. La spécificité du test QuantiFERON-TB Gold In Tube® reste à déterminer (nécessité de confronter les résultats des études à venir).

Les premiers travaux ont évalué les performances du test QuantiFERON® utilisant la tuberculine PPD comme support antigénique. Les résultats concernant la spécificité de ce test par rapport à l>IDR et l'incidence de la vaccination sur QuantiFERON® se sont avérés contradictoires. Johnson *et al.*(36) ont étudié l'incidence de la vaccination par le BCG sur le résultat du test QuantiFERON tuberculine PPD® chez des étudiants en médecine ayant une IDR négative. Ils ont montré que la spécificité de 97 % du test QuantiFERON tuberculine PPD® avant vaccination diminuait lorsque le test était refait cinq mois après vaccination, la vaccination par le BCG induisant des résultats faussement positifs. Par contre, la spécificité, avant vaccination, de 100 % d'un test QuantiFERON ESAT-6® restait de 100 % après vaccination par le BCG, documentant l'intérêt de remplacer au niveau du test la tuberculine PPD par des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*.

En terme de comparaison des trois générations de tests QuantiFERON® (Tuberculine PPD, Gold et Gold in Tube), les résultats de Mahomed *et al.*(35) montrent qu'il existerait une discordance entre les tests, notamment entre QuantiFERON-TB Gold® et QuantiFERON-TB Gold in Tube®, avec une moindre performance de QuantiFERON-TB Gold in Tube®. L'interprétation des données de cette étude est cependant difficile, la population étudiée étant une population de sujets sains ayant été vaccinés à la naissance, vivant dans une communauté à prévalence élevée de tuberculose, pouvant donc être aussi étudiés pour le risque de tuberculose-infection latente.

Tableau 5. Résultats des séries de cas étudiant la spécificité du test ELISA QuantiFERON® chez des sujets sans facteur de risque d'infection par *M. tuberculosis*.

| Étude | Patients testés caractéristiques | N* | QuantiFERON® | | IDR | |
|-----------------------------------|--|-----|--------------------------------------|--------------------------------|--|--------------|
| | | | peptides | Spé† | tuberculine | Spé |
| Bellete <i>et al.</i> , 2002 (37) | sujets de Baltimore (États-Unis), sans antécédent d'exposition à <i>M. tuberculosis</i> | 52 | PPD | 85 % | 5 TU PPD SP‡ : ≥ 15 mm | 96 % |
| Fietta <i>et al.</i> , 2003 (38) | sujets sans antécédent d'exposition à <i>M. tuberculosis</i> , non vaccinés par le BCG | 42 | PPD | 92 % | 5 TU PPD SP : ≥ 10 mm | 95,2 % |
| Britton <i>et al.</i> , 2005 (39) | patients ayant une maladie pulmonaire non tuberculeuse | 100 | PPD | 73 % | 10 UI PPD SP : ≥ 10 mm | 73 % |
| Johnson <i>et al.</i> , 1999 (36) | étudiants en médecine * avant vaccination * après vaccination | 60 | PPD ESAT-6§ PPD ESAT-6§ | 97 % 100 % 80 % 100 % | 10 UI PPD | |
| Ravn <i>et al.</i> , 2005 (40) | sujets sains vaccinés | 39 | ESAT-6 CFP-10 | 97,4 % | | |
| Mori <i>et al.</i> , 2004 (41) | étudiants japonais vaccinés par BCG, à faible risque d'infection par <i>M. tuberculosis</i> | 216 | Peptides ESAT-6 CFP-10 | 98,1 % | 3 TU PPD SP : ≥ 10 mm | 35,4 % |
| Kang <i>et al.</i> , 2005 (42) | étudiants en médecine, à faible risque d'infection par <i>M. tuberculosis</i> | 99 | ESAT-6 CFP-10 | 96 % | 2 TU PPD SP : ≥ 10 mm | |
| Mahomed <i>et al.</i> , 2006 (35) | Sujets sains (Afrique du Sud), dans une communauté à prévalence élevée de tuberculose, vaccinés à la naissance | 358 | PPD TB gold TB gold in Tube | 40 % 62 % 44 % | 2 TU PPD SP : ≥ 10 mm SP : ≥ 15 mm | 19 % 48 % |

* : N = nombre ; † : Spé = spécificité ; ‡ : SP = seuil de positivité ; § : test QuantiFERON® modifié par les auteurs, avec remplacement de la tuberculine PPD du test par de l'ESAT-6 produit par d'autres fournisseurs que celui du test ; || : test QuantiFERON® modifié par les auteurs, avec remplacement de la tuberculine PPD du test par de l'ESAT-6 et CFP-10 produits par d'autres fournisseurs que celui du test.

1.3.1.2. Sensibilité

1.3.1.2.1 Chez les patients ayant une tuberculose-maladie

Sept séries de cas ont été identifiées dans la littérature (*tableau 6*). Elles ont inclus entre 19 et 129 patients (N total = 446) ayant une tuberculose-maladie confirmée par culture et donc considérés comme « positifs ».

Selon les études, la sensibilité du test QuantiFERON tuberculine PPD® allait de 63 à 91 %. Avec ESAT-6 et CFP-10, la sensibilité du test QuantiFERON-TB Gold® allait de 81 à 89 %. La sensibilité du test QuantiFERON-TB Gold In tube® est à déterminer.

Tableau 6. Résultats des séries de cas étudiant la sensibilité du test ELISA QuantiFERON® chez des patients ayant une tuberculose-maladie.

| Étude | Patients testés caractéristiques | N* | QuantiFERON® | | IDR | |
|-----------------------------------|---|-----|--------------------|--------|--------------------------------|--------|
| | | | peptides | Se† | tuberculine | Se |
| Bellete <i>et al.</i> , 2002 (37) | patients ayant une tuberculose active confirmée par culture | 21 | PPD | 71 % | 5 TU PPD SP‡ : ≥ 10 mm | 95 % |
| Fietta <i>et al.</i> , 2003 (38) | patients ayant une tuberculose active confirmée par culture | 57 | PPD | 91,2 % | 5 TU PPD SP : ≥ 5 mm | 64,9 % |
| Britton <i>et al.</i> , 2005 (39) | patients ayant une tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire | 129 | PPD | 81 % | 10 UI PPD SP : ≥ 10 mm | 89 % |
| Johnson <i>et al.</i> , 1999 (36) | patients ayant une tuberculose active | 48 | PPD | 63 % | 10 UI PPD | |
| | | | ESAT-6§ | 58 % | | |
| Ravn <i>et al.</i> , 2005 (40) | patients ayant une tuberculose active | 48 | ESAT-6 CFP-10 | 85 % | | |
| Mori <i>et al.</i> , 2004 (41) | patients ayant une tuberculose active confirmée par culture avec un traitement de moins d'une semaine | 118 | ESAT-6 CFP-10 | 89 % | 3 TU PPD SP : ≥ 5 mm | 65,8 % |
| Kang <i>et al.</i> , 2005 (42) | patients ayant une tuberculose active confirmée par culture | 54 | ESAT-6 CFP-10 | 81 % | 2 TU PPD SP : ≥ 10 mm | 78 % |

* : N = nombre ; † : Se = sensibilité ; ‡ : SP = seuil de positivité ; § : test QuantiFERON® modifié par les auteurs, avec remplacement de la tuberculine PPD du test par de l'ESAT-6 produit par d'autres fournisseurs que celui du test ; || : test QuantiFERON® modifié par les auteurs, avec remplacement de la tuberculine PPD du test par de l'ESAT-6 et CFP-10 produits par d'autres fournisseurs que celui du test.

Comme pour la spécificité, les premiers travaux comparant la sensibilité du test QuantiFERON tuberculine PPD® à la sensibilité de l'IDR ont donné des résultats contradictoires.

La sensibilité du test QuantiFERON® avec antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* n'est pas toujours supérieure à la sensibilité du test QuantiFERON tuberculine PPD®. Johnson *et al.* (36) ont comparé le test QuantiFERON tuberculine PPD® à un test QuantiFERON® modifié utilisant ESAT-6 comme support antigénique, chez des patients ayant une tuberculose active. La sensibilité du test utilisant ESAT-6 était légèrement inférieure à celle du test utilisant la tuberculine PPD. Cette différence de sensibilité a été rapportée à une possible anergie de la réponse immunitaire de certains patients au moment du test par les auteurs.

Le test QuantiFERON® pourrait être une aide au diagnostic de tuberculose extrapulmonaire, la forme extrapulmonaire étant de diagnostic plus difficile que la forme pulmonaire, car paucibacillère. Dans ce sens, l'étude de Ravn *et al.* (40) a montré que si la sensibilité du test était équivalente dans les groupes de tuberculose pulmonaire et de tuberculose extrapulmonaire, la sensibilité de QuantiFERON® (85 %) était supérieure à la sensibilité du microscope (42 %) et à celle de la culture (59 %).

I.3.1.2.2 Chez les sujets à risque d'infection par *M. tuberculosis*

Cinq séries de cas ont été identifiées dans la littérature (tableau 7). Elles ont inclus entre 48 et 726 sujets (N total = 1 327) à risque d'infection par *M. tuberculosis*, et considérés comme « positifs ».

La sensibilité du test QuantiFERON tuberculine PPD® était de 44 % chez les sujets non vaccinés. Avec ESAT-6 et CFP-10, la sensibilité du test QuantiFERON-TB Gold® allait de 44 à 53 %. La sensibilité du test QuantiFERON-TB Gold In Tube® allait de 9 % à 40 %.

Tableau 7. Résultats des séries de cas étudiant la sensibilité du test ELISA QuantiFERON® chez les sujets à risque d'infection par *M. tuberculosis*.

| Étude | Patients testés | | QuantiFERON® | | IDR | |
|-------------------------------------|--|-----|------------------------------|--------|---|---------------------------------------|
| | caractéristiques | N* | peptides | Se† | tuberculine | Se |
| Fietta <i>et al.</i> , 2003 (38) | sujets contacts à risque élevé d'infection : - vaccinés - non vaccinés | 66 | PPD | 51,5 % | 5 TU PPD SP‡ : \geq 5 mm | 64,9 % |
| | | 93 | | 44,1 % | | |
| Kang <i>et al.</i> , 2005 (42) | sujets contacts à risque | 48 | ESAT-6 CFP-10 | 44 % | 2 TU PPD SP : \geq 10 mm | 71 % |
| Brock <i>et al.</i> , 2004 (43) | sujets contacts à risque élevé non vaccinés | 45 | ESAT-6 CFP-10 | 53 % | 2 TU PPD SP : \geq 10 mm | 55 % |
| | sujets contacts à risque faible non vaccinés | 40 | | 5 % | | 5 % |
| Pai <i>et al.</i> , 2005 (44) | personnels de santé en Inde | 726 | ESAT-6 CFP-10 In tube® | 40 % | 1 TU PPD SP : \geq 10 mm | 41 % |
| Diel <i>et al.</i> , 2006 (45) | sujets contacts à risque faible, vaccinés | 157 | ESAT-6 CFP-10 In tube® | 9 % | 5 TU PPD SP : \geq 5 mm SP : \geq 10 mm | 70 % 32 % |
| | sujets contacts à risque faible, non vaccinés | 152 | | 12 % | | SP : \geq 5 mm SP : \geq 10 mm |

* : N = nombre ; † : Se = sensibilité ; ‡ : SP = seuil de positivité.

Les études sur l'apport du test dans le diagnostic de tuberculose-infection latente ont ciblé les sujets ayant été en contact avec des patients ayant une tuberculose active. Chez les patients vaccinés, le test QuantiFERON-PPD® donnait, tout comme pour l'IDR, des réactions faussement positives vu l'utilisation de la tuberculine comme support antigénique, documentant, à nouveau, l'intérêt de remplacer la tuberculine PPD par des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* (38). Avec le test QuantiFERON ESAT-6 et CFP-10®, les résultats du test étaient associés au degré d'exposition à *M. tuberculosis*, alors que l'IDR était peu contributive puisque les patients avaient été vaccinés par le BCG (42).

Chez les sujets non vaccinés, la corrélation entre le test QuantiFERON-TB Gold® et l'IDR était de 94 % (43).

Enfin, Ravn *et al.*(46) ont rapporté le cas d'un patient avec IDR négative, mais avec un test QuantiFERON® (ESAT-6 et CFP-10) positif ayant développé une tuberculose active après avoir pris un traitement immunosuppresseur.

Deux publications à ce jour ont évalué la prévalence de la tuberculose-infection latente en comparant QuantiFERON-TB Gold In tube® (dernière version du test QuantiFERON) à l'IDR. Pai *et al.*(44) ont trouvé une bonne corrélation entre les deux tests (81 %), avec une prévalence de la tuberculose-infection latente d'environ 40 %, comparable avec les deux tests. Selon Diel *et al.*(45), il existerait une bonne corrélation entre les deux tests chez les sujets contacts non vaccinés, la corrélation entre le test QuantiFERON-TB Gold in Tube® et l'IDR étant de 89,5 % (IDR positive lorsque le diamètre d'induration \geq 5 mm) ou de 94,1 % (IDR positive lorsque le diamètre d'induration \geq 10 mm). Chez les sujets vaccinés, la corrélation entre les deux tests serait médiocre vu la positivité de l'IDR en cas de vaccination (45).

En conclusion, pour le test ELISA, la littérature identifiée comporte huit séries de cas (n total = 966) pour l'étude la spécificité ; elles ont été réalisées chez des personnes supposées ne pas avoir une tuberculose-infection latente. Avec ESAT-6 et CFP-10, la spécificité du test QuantiFERON-TB Gold® allait de 96 à 98 %. La spécificité du test QuantiFERON-TB Gold In Tube® reste à déterminer (nécessité de confronter les résultats des études à venir).

Pour la sensibilité, sept séries de cas, réalisées chez des patients ayant une tuberculose active ont été identifiées. La sensibilité du test QuantiFERON tuberculine PPD® allait de 63 à 91 %. Avec ESAT-6 et CFP-10, la sensibilité du test QuantiFERON-TB Gold® allait de 81 à 89 %. La sensibilité du test QuantiFERON-TB Gold In tube® est à déterminer. Chez les sujets à risque d'infection par *M. tuberculosis*, cinq séries de cas totalisant 1327 sujets, ont été identifiées dans la littérature. La sensibilité du test QuantiFERON tuberculine PPD® était de 44 % chez les sujets non vaccinés. Avec ESAT 6 et CFP-10, la sensibilité du test QuantiFERON-TB Gold® allait de 44 à 53 %. La sensibilité du test QuantiFERON-TB Gold In Tube® allait de 9 à 40 %.

Trois études ont porté sur la corrélation entre le test ELISA (1 étude pour l'avant dernière version, 2 études pour la dernière version) et l'IDR chez les sujets à risque d'infection ; dans ces trois études, entre 80 et 95 % des patients avaient deux tests positifs.

NB1 : Seules deux des études identifiées (47,48) renseignent sur la sécrétion d'IFN γ sous traitement. Une étude récente réalisée chez des professionnels de santé traités pour tuberculose-infection latente (IDR positive et test QuantiFERON-TB Gold in Tube® positif) a montré qu'après traitement (4 et 10 mois après l'arrêt de l'isoniazide), la sécrétion d'IFN γ restait élevée (47). Chez les patients ayant une tuberculose active, un traitement efficace altérerait la réponse IFN γ avec une diminution, voire une disparition (48).

NB2 : L'influence du génotype de *M. tuberculosis* sur la sécrétion d'IFN γ a été étudiée dans un seul des articles identifiés, où cette sécrétion était moins importante chez les patients ayant une tuberculose multirésistante que chez les patients ayant une tuberculose sensible au traitement (49).

I.3.2. Le test ELISPOT

I.3.2.1. Spécificité

À ce jour, aucune étude évaluant la spécificité du test commercialisé n'a été identifiée. Le choix des articles sélectionnés s'est donc fait sur les études réalisées avec des techniques ELISPOT proches du T-SPOT.TB® en terme de support antigénique. Trois séries de cas ont été identifiées dans la littérature (tableau 8). Elles ont inclus entre 40 et 115 sujets (N total = 228) sans facteur de risque d'infection par *M. tuberculosis* et considérés comme « négatifs ».

Selon les études, la spécificité du test ELISPOT allait de 31 à 100 %.

Tableau 8. Résultats des séries de cas étudiant la spécificité du test ELISPOT chez des sujets sans facteur de risque d'infection par *M. tuberculosis*.

| Étude | Patients testés | | ELISPOT | | IDR | Spé |
|-----------------------------------|--|----|------------------|--------|--|-----|
| | caractéristiques | N* | peptides | Spé† | tuberculine | |
| Lalvani <i>et al.</i> , 2001 (50) | sujets vaccinés par BCG, sans risque d'infection par <i>M. tuberculosis</i> | 26 | ESAT-6 | 100 % | Test Heaf 100.000 U/ml SP‡ : \geq 5 mm | NC§ |
| | patients contrôles sans rapport avec la tuberculose | 47 | | 92 % | | |
| Lalvani <i>et al.</i> , 2001 (51) | sujets britanniques vaccinés par BCG, sans risque d'infection par <i>M. tuberculosis</i> | 40 | ESAT-6 CFP-10 | 100 % | 1 TU PPD SP : \geq 10 mm | NC |
| Chapman <i>et al.</i> , 2002 (52) | adultes sains zambiens : - VIH ⁻ | 54 | ESAT-6 | 31,4 % | 5 TU PPD SP : \geq 10 mm | NI |
| | - VIH ⁺ | 21 | CFP-10 | 57,1 % | | |
| | adultes sains britanniques | 40 | | 100 % | | |

* : N = nombre ; † : Spé = spécificité ; ‡ : SP = seuil de positivité ; § : NC = non calculable (patients vaccinés) ; || : non interprétable (au vu des données présentées dans l'article).

Lalvani *et al.*(50) ont rapporté les résultats d'ELISPOT (peptide ESAT-6) et de tests cutanés (test de Heaf, multipuncture, avec de la tuberculine Evans Medical concentrée 100 000 unités/ml) de 26 sujets vaccinés par le BCG, sans risque d'exposition à *M. tuberculosis* et de 47 patients contrôles sans rapport avec la tuberculose. La spécificité de l'ELISPOT était de 100 et 92 % respectivement pour chaque groupe.

Les résultats de l'étude de Chapman *et al.*(52) peuvent être interprétés de deux façons. Selon les auteurs, le pourcentage élevé de réponses positives avec le test ELISPOT ESAT-6 et CFP-10 chez les adultes zambiens non infectés par le VIH serait l'indication d'une prévalence élevée de tuberculose-infection latente en Zambie. Une autre explication serait un nombre élevé de résultats faussement positifs pour la population testée.

I.3.2.2. Sensibilité

Peu d'articles ont évalué la sensibilité du test commercialisé. Le choix des articles sélectionnés s'est donc fait sur les études réalisées avec des techniques ELISPOT proches du T-SPOT.TB® en terme de support antigénique.

I.3.2.2.1 Chez les patients ayant une tuberculose-maladie

Quatre séries de cas ont été identifiées dans la littérature (*tableau 9*). Elles ont inclus entre 47 et 72 patients (N total = 226) ayant une tuberculose-maladie confirmée par culture, et donc considérés comme « positifs ».

Selon les études, la sensibilité du test ELISPOT allait de 83 à 100 %. La sensibilité du test commercialisé T-SPOT.TB® a été évaluée dans une seule étude à 97,2 % (53).

Tableau 9. Résultats des séries de cas étudiant la sensibilité du test ELISPOT chez les patients ayant une tuberculose-maladie.

| Étude | Patients testés | | | N* | ELISPOT | | IDR | |
|--|------------------|-----------|---|----|---------------------------------------|--------|--|------|
| | caractéristiques | | | | peptides | Se† | tuberculine | Se |
| Lalvani <i>et al.</i> , 2001 (50) | patients | ayant | tuberculose active confirmée par culture | 47 | ESAT-6 | 95 % | 1 TU PPD SP‡ : ≥ 5 mm | 69 % |
| Chapman <i>et al.</i> , 2002 (52) | patients | zambiens | VIH ⁺ avec tuberculose | 11 | ESAT-6 | 100 % | 5 TU PPD SP : ≥ 10 mm | |
| | patients | zambiens | VIH ⁺ avec tuberculose | 39 | CFP-10 | 90 % | | |
| Liebeschuetz <i>et al.</i> , 2004 (54) | enfants | africains | ayant une tuberculose confirmée | 57 | ESAT-6§ CFP-10§ | 83 % | 2 TU PPD SP : ≥ 15 mm | 63 % |
| Meier <i>et al.</i> , 2005 (53) | patients | ayant | une tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire | 72 | T-SPOT.TB® ESAT-6 CFP-10 | 97,2 % | 10 TU PPD Behring = 5 TU PPD standard | |

* : N = nombre ; † : Se = sensibilité ; ‡ : SP = seuil de positivité ; § : ELISPOT utilisant une protéine recombinante ESAT-6, et/ou un pool de peptides ESAT-6 et CFP-10.

Selon Chapman *et al.*(52), l'utilisation d'ESAT-6 et CFP-10 comme support antigénique améliorerait la sensibilité de l'ELISPOT (90 %) par rapport à l'utilisation de la tuberculine PPD (72 %), chez les patients VIH+ ayant une tuberculose active. Cependant, la spécificité de ce même test chez des adultes sains VIH+ n'était que de 52 %.

L'étude de Meier *et al.*(53) a montré que le T-SPOT.TB® avait une sensibilité de 97 % pour la tuberculose active. Cependant, une IDR avait été réalisée chez les patients en moyenne 10 jours avant le test. Les résultats obtenus sont donc à interpréter avec précaution, sachant que la tuberculine PPD contient de ESAT-6 et CFP-10.

I.3.2.2.2 Chez les sujets à risque d'infection par *M. tuberculosis*

Quatre séries de cas ont été identifiées dans la littérature (*tableau 10*). Elles ont inclus entre 26 et 535 sujets (N total = 744) à risque d'infection par *M. tuberculosis* et considérés comme « positifs ».

La sensibilité du test ELISPOT avec la tuberculine PPD était de 40 %. Avec ESAT-6 et CFP-10, la sensibilité du test ELISPOT allait de 19 à 100 %. La sensibilité du test commercialisé T-SPOT.TB® a été évaluée dans une seule étude à 22 % (55).

Tableau 10. Résultats des séries de cas étudiant la sensibilité du test ELISPOT chez les sujets à risque d'infection par *M. tuberculosis*.

| Étude | Patients testés | | ELISPOT | | IDR | |
|-------------------------------------|---|-----|-------------------------|--------|---|-------|
| | caractéristiques | N* | peptides | Se† | tuberculine | Se |
| Lalvani <i>et al.</i> , 2001 (50) | sujets contacts à risque élevé de tuberculose latente | 26 | ESAT-6 | 85 % | 1 TU PPD SP‡ : ≥ 5 mm | |
| Richeldi <i>et al.</i> , 2004 (56) | sujets contacts à risque de tuberculose latente | 92 | PPD | 40 % | 5 UI PPD SP : ≥ 5 mm | 4,5 % |
| | | | ESAT-6 CFP-10 | 18,5 % | | |
| Ewer <i>et al.</i> , 2003 (57) | étudiants contacts à risque de tuberculose latente - même classe que le patient - même année, classe différente - même école, contact possible seulement le week-end - étudiants sans contact <i>a priori</i> | 535 | ESAT-6§ CFP-10§ | | Test <i>Heaf</i> 100.000 U/ml = 10 TU | 90 % |
| | | | | 100 % | Mantoux | 51 % |
| | | | | 53 % | SP : ≥ 5 mm, 15 mm si vaccin | 40 % |
| | | | | 38 % | | 20 % |
| Zellweger <i>et al.</i> , 2005 (55) | sujets contacts à risque faible de tuberculose latente sujets contacts à risque élevé de tuberculose latente | 37 | T-SPOT ESAT-6 | 5 % | | 35 % |
| | | 54 | CFP-10 | 22 % | | 50 % |

* : N = nombre ; † : Se = sensibilité ; ‡ : SP = seuil de positivité ; § : ELISPOT utilisant une protéine recombinante ESAT-6, et/ou un pool de peptides ESAT-6 et CFP-10.

Chez les sujets à risque d'infection par *M. tuberculosis*, les résultats de sensibilité allaient de 22 (55) à 85 % (50). Dans l'étude de Zellweger *et al.*(55), les sujets contacts à risque élevé de tuberculose latente ayant une IDR positive, mais dont le résultat de T-SPOT.TB® était négatif étaient en fait des sujets vaccinés, documentant ainsi l'interférence du vaccin BCG dans l'interprétation de l'IDR, mais pas dans celle du T-SPOT.TB®.

L'utilisation de ESAT-6 et CFP-10 en remplacement de la tuberculine PPD permettrait une meilleure corrélation de l'ELISPOT avec l'exposition à *M. tuberculosis* (56). Enfin, plusieurs études ont rapporté que la corrélation entre les résultats de l'ELISPOT, la proximité du contact, et la durée du contact était meilleure que la corrélation de l'IDR avec ces mêmes éléments (50,56,57).

L'ELISPOT aurait une plus grande sensibilité que l'IDR pour le diagnostic de tuberculose active chez les enfants. Surtout, la sensibilité de l'ELISPOT ne serait pas dépendante du jeune âge (< 3 ans), de la co-infection avec le VIH, ni de la malnutrition, contrairement à l'IDR (54).

Les études analysées ne donnent pas le taux de corrélation entre les deux tests (*i.e.*, pourcentage de sujets avec deux tests positifs).

En conclusion, peu d'études (en regard du test ELISA) évaluant les performances diagnostiques du test ELISPOT ont été identifiées, en particulier avec le test commercialisé.

En terme de spécificité, trois séries de cas totalisant 228 sujets ont été identifiées dans la littérature ; elles ne portent pas sur le test commercialisé, mais sur des techniques proches du T-SPOT.TB® en terme de support antigénique. La spécificité du test ELISPOT allait de 31 à 100 %.

En terme de sensibilité, quatre séries de cas totalisant 226 patients ayant une tuberculose-maladie ont été identifiées dans la littérature. La sensibilité du test ELISPOT allait de 83 à 100 %. La sensibilité du test commercialisé T-SPOT.TB®, a été évaluée dans une seule étude à 97,2 %. Chez les sujets à risque d'infection par *M. tuberculosis*, quatre séries de cas totalisant 744 sujets, ont été identifiées dans la littérature. La sensibilité du test ELISPOT avec la tuberculine PPD était de 40 %. Avec ESAT-6 et CFP-10, la sensibilité du test ELISPOT allait de 19 à 100 %. La sensibilité du test commercialisé T-SPOT.TB® a été évaluée dans une seule étude à 22 %

II. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Douze professionnels (3 bactériologistes dont 1 de l'Afssaps, 2 immunologistes, 2 pneumologues, 1 rhumatologue, 1 infectiologue de l'InVS, 1 hépatogastroentérologue, 1 épidémiologiste, 1 thérapeute) ont participé au groupe de travail (cf. liste en annexe I).

II.1. Discussion

De façon unanime, les membres du groupe de travail voient un intérêt évident à l'utilisation des deux nouveaux tests QuantiFERON® et T SPOT®, en remplacement de l>IDR dans des indications précises chez l'adulte. Malgré une large utilisation depuis de très nombreuses années, l>IDR reste source de polémiques, surtout dans un pays comme la France où persiste la vaccination par le BCG. Aussi, l'apport de la détection d'IFN γ est indiscutable en terme d'amélioration de la spécificité du test par rapport à l>IDR (absence de réaction croisée avec le BCG) dans une stratégie de dépistage de la tuberculose-infection latente chez les personnes à risque d'infection par *M. tuberculosis*, vaccinées par le BCG : cas contact, professionnels de santé. Le problème est différent si on se place dans le cadre de la stratégie de diagnostic de la tuberculose-maladie. Le dosage de l'IFN γ n'est pas un élément prédictif de la survenue d'une tuberculose-maladie. Il n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de la tuberculose-maladie pulmonaire. Par contre, la détection d'IFN γ aiderait dans le diagnostic des formes extrapulmonaires de la tuberculose-maladie souvent difficiles à étiqueter.

Chez les enfants, la détection d'IFN γ n'est pas validée à l'heure actuelle. Des études complémentaires sont en attente.

La connaissance de l'histoire naturelle de l'infection par *M. tuberculosis* repose sur les données de l>IDR avec toutes les imperfections qu'on lui connaît. Il est possible que cette histoire naturelle soit à réécrire, au vu des futurs résultats fournis par le dosage de l'IFN γ . De même, une meilleure connaissance de la réponse immunitaire au cours de l'infection, et durant un traitement antituberculeux pourrait émerger (cinétique de la sécrétion d'IFN γ par les lymphocytes T spécifiques de *M. tuberculosis*).

La place de la détection d'IFN γ pour le dépistage de la tuberculose-infection latente a été discutée dans le cadre de situations cliniques particulières : patients infectés par le VIH, patients avant et pendant traitement par anti-TNF α , patients immunodéprimés (greffe de moelle osseuse, greffe d'organe, etc.). Chez les patients infectés par le VIH, le dépistage d'une tuberculose-infection latente a peu d'impact thérapeutique, le traitement antiviral permettant une restauration de l'immunité cellulaire. De plus, les résultats de ces tests peuvent être influencés par le niveau d'immunodépression des patients. Des études devront donc être réalisées pour valider les modalités techniques pratiques d'un tel dosage, en fonction du nombre de lymphocytes T CD4+ circulants. Chez les patients avant traitement par anti-TNF α , la détection d'IFN γ répond à l'indication générale d'une stratégie de dépistage de la tuberculose-infection latente chez des sujets à risque élevé de survenue de tuberculose-maladie par immunodépression induite. Le groupe de travail a estimé qu'il était raisonnable que cette détection soit réalisée avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF α , quelle que soit la maladie traitée, bien que les malades atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) soient plus jeunes, et à plus faible risque d'infection par *M. tuberculosis*, si on les compare aux patients plus âgés ayant une polyarthrite rhumatoïde par exemple. Après mise en route du traitement par anti-TNF α , il n'existe pas de données indiquant l'intérêt de doser l'IFN γ en suivi. Enfin, chez les patients immunodéprimés (greffe de moelle osseuse, greffe d'organe, etc.), des études restent à réaliser.

Il existe à l'heure actuelle deux tests commercialisés en France : le test QuantiFERON-TB Gold In-tube® (technique ELISA) et le test T-SPOT.TB® (technique ELISPOT). Ces tests ont un marquage CE obtenu par automarquage, et donc sans contrôle préalable de l'Afssaps. Ces deux tests ne sont pas comparables (détection de l'IFN γ dans le surnageant par technique ELISA *versus* numération des cellules sécrétant de l'IFN γ par technique ELISPOT), et peuvent donner des résultats discordants. Il serait donc souhaitable de réaliser une étude comparative sur un grand nombre de prélèvements, dans différentes situations cliniques. Par ailleurs, les résultats des deux tests sont qualitatifs. Il serait intéressant d'étudier si en plus d'un résultat qualitatif, le niveau de synthèse de l'IFN γ (résultat quantitatif) ne pourrait pas être un paramètre corrélé au degré d'exposition à *M. tuberculosis*. Enfin, le groupe de travail souhaite la mise en place d'un autre groupe de travail chargé de l'élaboration d'arbres décisionnels, après recueil d'un nombre suffisant de résultats.

II.2. Conclusion

Le groupe de travail retient l'utilisation de la détection de l'IFN γ dans quatre indications pour le diagnostic de la tuberculose-infection latente ; dans ces indications, le test IFN γ est proposé en remplacement de l'IDR :

- pour réaliser l'enquête autour d'un cas, uniquement chez les adultes (de plus de 15 ans) ; ces tests présentant une meilleure spécificité que l'IDR ; la conséquence est la possible mise en route d'un traitement antituberculeux préventif en fonction des autres éléments disponibles ; selon le groupe, cette indication représenterait environ 15 000 personnes par an ;
- pour les professionnels de santé lors de leur embauche, et pour ceux travaillant dans un service à risque, c'est-à-dire dans les mêmes conditions que celles préconisées par les recommandations sur l'IDR (cf. les articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du Code de la santé publique) ; la conséquence est la possible mise en route d'un traitement antituberculeux préventif en fonction des autres éléments disponibles ; le groupe estime également que la réalisation de ce test permettra un meilleur suivi des professionnels de santé (ces derniers ne se font plus faire d'IDR, connaissant ses limites) ; selon le groupe, cette indication représenterait environ 50 000 personnes par an ;
- pour aider au diagnostic des formes extrapulmonaires de la tuberculose-maladie souvent difficiles à étiqueter ;
- avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF α dans les mêmes conditions que les Recommandations de l'Afssaps (58) ; cette indication représenterait environ 3 000 cas par an.

D'autres indications potentiellement intéressantes ont été citées par le groupe de travail, mais faute de données suffisantes actuellement publiées, elles n'ont pas été encore retenues. Des études doivent être réalisées. Dans ce cadre, ont été cités :

- la valeur prédictive négative du dosage d'IFN γ dans le diagnostic différentiel des formes extrapulmonaires de tuberculose, devra être déterminée ;
- le suivi d'une tuberculose-infection latente traitée ou non (en discriminant les sujets vaccinés par le BCG des autres) ;
- le diagnostic et le suivi du traitement d'une tuberculose-maladie (la cinétique de la sécrétion de l'IFN γ n'est pas encore déterminée) ;
- l'utilisation du test chez les patients infectés par le VIH ;
- l'utilisation du test dans les groupes à risque d'infection par *M. tuberculosis*, de façon générale ;

- le dépistage de la tuberculose-infection latente chez les migrants en provenance de pays à prévalence élevée pour la tuberculose ;
- les indications chez les enfants (âgés de moins de 15 ans), notamment dans l'enquête autour d'un cas, dans le diagnostic de la tuberculose-infection latente et de la tuberculose-maladie.

Le groupe a également estimé que des études devraient être réalisées pour :

- avoir des résultats comparatifs avec les autres moyens de détection de *M. tuberculosis* (amplification génique, cultures, etc.) ;
- connaître les résultats des tests de détection de l'IFN γ en cas d'infection par *M. avium*, *M. marinum* ou *M. kansasii* ;
- connaître la concordance entre les deux tests de détection de l'IFN γ actuellement sur le marché dans les différentes situations cliniques ;
- connaître l'impact d'une IDR réalisée peu de temps avant le prélèvement sanguin ;
- avoir des données sur des résultats quantitatifs qui pourraient être corrélés avec le degré d'exposition au risque ;
- avoir des études longitudinales ;
- avoir des données de contrôle du marché et de réactovigilance ;
- avoir des données médico-économiques.

Pour ce qui est des conditions d'exécution des tests de détection de l'IFN γ , le groupe préconise :

- de bien respecter le délai maximum de 12 heures entre le prélèvement sanguin et son utilisation ;
- de bien garder le prélèvement sanguin à la température ambiante jusqu'à son utilisation ;
- de ne réaliser ces tests que trois mois après le début du contact connu ;
- la recherche de la réalisation d'une IDR récente (environ 1 mois) et de son résultat ; ces données doivent être connues du clinicien et du biologiste pour une interprétation optimale d'un test de détection de l'IFN γ .

ANNEXES

I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS

Selon l'article R. 162-52-1 du Code la sécurité sociale, l'avis de la Haute Autorité de santé (HAS) précise le service médical de l'acte. Ce service est évalué en fonction de :

- l'intérêt diagnostique ou thérapeutique de l'acte : basé notamment sur sa sécurité, son efficacité et sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- l'intérêt de santé publique de l'acte : fonction notamment de son impact sur la morbi/mortalité liée à la pathologie traitée, sur la qualité de vie des patients, sur le système de soins, sur les politiques et les programmes de santé publique ; l'intérêt de santé publique est aussi fonction de la gravité de la pathologie traitée, et de la capacité de l'acte à répondre à un besoin non couvert.

La méthode proposée par la HAS pour rendre cet avis est basée sur :

- l'analyse des données identifiées dans la littérature, et portant sur les critères cités ci-dessus ;
- l'avis sur ces mêmes critères émis par des professionnels réunis dans un groupe de travail.

1. Analyse des données identifiées dans la littérature

Une recherche documentaire est effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le chapitre « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées, ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, afin d'apprécier sa qualité méthodologique, et de lui affecter un niveau de preuve scientifique de la classification suivante :

Niveau de preuve scientifique (niveau I à IV)

| | |
|-----|--|
| I | Essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse, analyse de décision. |
| II | Essais comparatifs randomisés de faible puissance ou non randomisés, études de cohorte. |
| III | Études cas-témoins. |
| IV | Études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives. Études comparatives avec des biais. |

2. L'avis de professionnels réunis dans un groupe de travail

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur les actes, et pour proposer une liste d'experts de l'acte, de ses alternatives ou de la pathologie limitée, susceptibles de participer au groupe de travail. Ce dernier est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (CHU ou CHG, spécialistes libéraux) et de différentes localisations géographiques. Ce groupe se réunit une fois. Un rapport présentant l'analyse de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail avant la réunion, avec un questionnaire pour recueillir leur opinion avant la réunion. Lors de celle-ci, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise, et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant de mesurer le service médical de l'acte (voir ci-dessus), et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. Le compte-rendu de la réunion (discussion et avis final) est rédigé par la HAS, et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Un Chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail, et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse de la littérature et de l'avis des professionnels du groupe de travail, la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission évaluation des actes professionnels, estime le service médical de l'acte, et émet un avis quant à l'inscription de cet acte à la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie.

Trois cas de figure sont possibles :

- le service médical est estimé suffisant, l'avis est favorable pour l'inscription ;
- le service médical est estimé insuffisant, l'avis est défavorable pour l'inscription ;
- le service médical n'a pas pu être estimé, l'acte est considéré en phase de recherche clinique.

En plus de l'estimation du service médical de l'acte, l'avis de la HAS précise également (article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale) :

- l'indication de l'acte,
- sa place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique,
- l'amélioration du service médical de l'acte par rapport aux alternatives,
- l'estimation du nombre de patients potentiellement bénéficiaires de l'acte,
- l'appréciation des modalités de mise en œuvre, et des exigences de qualité et de sécurité,
- le caractère de gravité de la pathologie,
- si nécessaire l'objectif d'étude complémentaire pour mieux apprécier le service médical de l'acte.

II. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail s'est réuni le 6 juillet 2006. L'avis du groupe de travail présenté dans ce dossier a été validé par chacun de ses membres listés ci-dessous :

- Dr Delphine ANTOINE, épidémiologie, Institut de veille sanitaire, SAINT-MAURICE (94)
- Dr Fadi ANTOUN, Pneumologie, DASES - Mairie de Paris, PARIS (75)
- Pr Elisabeth BOUVET, Infectiologie, GH Bichat-Claude Bernard, PARIS (75)
- Dr Guislaine CARCELAIN, Immunologie, GH Pitié-Salpêtrière, PARIS (75)
- Dr Natacha CHARLIER-BRET, bactériologie, Afssaps (UECM-DIV-DEDIM), SAINT-DENIS (93)
- Pr Noëlle GENETET, Immunologie, CHU Ponchaillou, RENNES (35)
- Pr Philippe LAGRANGE, Bactériologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS (75)
- Dr Laurent PEYRIN-BIROULET, Hépatogastroentérologie, Hôpital Swynghedauw, LILLE (59)
- Pr Yves PIEMONT, Bactériologie, Laboratoire de bactériologie des HUS, STRASBOURG (67)
- Pr Gilles POTEL, Thérapeutique, CHU Hôtel-Dieu, NANTES (44)
- Pr Thierry SCHAEVERBEKE, Rhumatologie, CHU Pellegrin, BORDEAUX (33)
- Pr Dominique VALEYRE, Pneumologie, Hôpital Avicenne, BOBIGNY (93)

III. DÉCLARATIONS D'INTÉRÊT

Aucun des membres du groupe de travail n'a déclaré de conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

Littérature analysée

1. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006 ; 367 (9514) : 938-40.
2. Che D, Bitar D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2003. *BEH* 2005 ; 17 : 66-9.
3. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. In : Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, ed. *Harrison's principles of internal medicine*. 16 ed. New York : McGraw-Hill Medical Publishing Division ; 2005. p. 953-66.
4. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Traitement de la tuberculose-infection latente : vers un changement des pratiques en France. *Med Mal Infect* 2004 ; 34 (8-9) : 371-4.
5. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : S221-47.
6. Billy C, Peronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *Encycl Méd Chir Maladies infectieuses* 2004 ; 8-038-C-30.
7. Arriaga AK, Orozco EH, Aguilar LD, Rook GA, Hernandez Pando R. Immunological and pathological comparative analysis between experimental latent tuberculous infection and progressive pulmonary tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 2002 ; 128 (2) : 229-37.
8. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 365-70.
9. Stuart RL, Bennett N, Forbes A, Grayson ML. A paired comparison of tuberculin skin test results in health care workers using 5 TU and 10 TU tuberculin. *Thorax* 2000 ; 55 (8) : 693-5.
10. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine. *Med Mal Infect* 2004 ; 34 (8-9) : 358-63.
11. Delgado JC, Tsai EY, Thim S, Baena A, Boussioutis VA, Reynes JM, *et al.* Antigen-specific and persistent tuberculin anergy in a cohort of pulmonary tuberculosis patients from rural Cambodia. *Proc Natl Acad Sci États-Unis* 2002 ; 99 (11) : 7576-81.
12. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004 ; 114 : 1175-201.
13. Curley C. New guidelines : what to do about an unexpected positive tuberculin skin test. *Cleve Clin J Med* 2003 ; 70 (1) : 49-55.
14. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, *et al.* Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989 ; 321 (13) : 863-8.
15. Cox JN, Brenner ER, Bryan CS. Changing patterns of mycobacterial disease at a teaching community hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994 ; 15 (8) : 513-5.
16. Hersh AL, Tosteson AN, von Reyn CF. Dual skin testing for latent tuberculosis infection : a decision analysis. *Am J Prev Med* 2003 ; 24 (3) : 254-9.

17. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations. Saint-Maurice : Institut National de Veille Sanitaire ; 2003.
18. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1376-95.
19. Direction Générale de la Santé. Circulaire N° DGS/SD5C/2004/373 du 11 octobre 2004, relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG, et à la pratique des tests tuberculiques.
<http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/vaccins/circ_bcg111004.pdf> [consulté le 19-12-0006].
20. Cadranel J, Delacourt C. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis : clarification is necessary for application. *Rev Mal respir* 2004 ; 21 (2 Pt 1) : 255-8.
21. Société de Pneumologie de Langue française. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue française pour la prise en charge de la tuberculose en France. Conférence d'experts. Nice, Acropolis 23 janvier. *Rev Mal respir* 2004 ; 21 (3).
22. Bégué P. Avenir de la vaccination par le BCG en France. Paris : Académie Nationale de Médecine ; 2006.
23. Conseil National de Pédiatrie. Communiqué de presse du Conseil National de Pédiatrie (21 décembre 2005). Paris : CNP ; 2005.
24. Comité Consultatif National d'Éthique. Avis sur le dépistage de la tuberculose et la vaccination par le BCG. Paris : CCNE ; 2006.
25. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Calendrier vaccinal 2006 : avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (section des maladies transmissibles). 19 mai 2006. *BEH* 2006 ; (29-30) : 212-7.
26. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon- γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis : a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4 (12) : 761-76.
27. Dheda K, Lalvani A, Miller RF, Scott G, Booth H, Johnson MA, *et al.* Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS* 2005 ; 19 (17) : 2038-41.
28. Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, *et al.* Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 (5) : 631-5.
29. Commission de la Transparence. Tubertest, solution injectable, dérivé protéinique de tuberculine. Avis de la commission, 22 janvier 2003. AFSSAPS ; 2003.
30. Food and Drug Administration. QuantiFERON-TB. Summary of Safety and Effectiveness Data. 2001. <<http://www.fda.gov/cdrh/pdf/P010033b.pdf>> [consulté le 19-12-0006].
31. Ligue pulmonaire suisse, Commission "Gamma-Interféron pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse". Dépistage de l'infection tuberculeuse par test sanguin (Interféron Gamma) 2005. <http://upload.lung.ch/UploadedDocuments/1405_Document.pdf> [consulté le 19-12-2006].
32. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London : Royal College of Physicians ; 2006.

33. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR 2005 ; 54 (RR15) : 1-47.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using the QuantiFERON-TB gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR 2005 ; 54 (RR-15) : 49-55.
35. Mahomed H, Hughes EJ, Hawkridge T, Minnies D, Simon E, Little F, *et al.* Comparison of Mantoux skin test with three generations of a whole blood IFN- γ assay for tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis 2006 ; 10 (3) : 310-6.
36. Johnson PD, Stuart RL, Grayson ML, Olden D, Clancy A, Ravn P, *et al.* Tuberculin-purified protein derivative-, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and in patients with tuberculosis. Clin Diagn Lab Immunol 1999 ; 6 (6) : 934-7.
37. Bellete B, Coberly J, Barnes GL, Ko C, Chaisson RE, Comstock GW, *et al.* Evaluation of a whole-blood interferon- γ release assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in 2 study populations. Clin Infect Dis 2002 ; 34 (11) : 1449-56.
38. Fietta A, Meloni F, Cascina A, Morosini M, Marena C, Troupioti P, *et al.* Comparison of a whole-blood interferon- γ assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection. Am J Infect Control 2003 ; 31 (6) : 347-53.
39. Britton WJ, Gilbert GL, Wheatley J, Leslie D, Rothel JS, Jones SL, *et al.* Sensitivity of human gamma interferon assay and tuberculin skin testing for detecting infection with *Mycobacterium tuberculosis* in patients with culture positive tuberculosis. Tuberculosis 2005 ; 85 (3) : 137-45.
40. Ravn P, Munk ME, Andersen AB, Lundgren B, Lundgren JD, Nielsen LN, *et al.* Prospective evaluation of a whole-blood test using *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. Clin Diagn Lab Immunol 2005 ; 12 (4) : 491-6.
41. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, *et al.* Specific detection of tuberculosis infection : an interferon- γ -based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004 ; 170 (1) : 59-64.
42. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, *et al.* Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon γ assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. Jama 2005 ; 293 (22) : 2756-61.
43. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. Am J Respir Crit Care Med 2004 ; 170 (1) : 65-9.
44. Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiratta DK, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* infection in health care workers in rural India : comparison of a whole-blood interferon γ assay with tuberculin skin testing. Jama 2005 ; 293 (22) : 2746-55.
45. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forßbohm M, Schaberg T. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. Respir Res 2006 ; 17 (7) : 77-85.

46. Ravn P, Munk ME, Andersen AB, Lundgren B, Nielsen LN, Lillebaek T, *et al.* Reactivation of tuberculosis during immunosuppressive treatment in a patient with a positive QuantiFERON-RD1 test. *Scand J Infect Dis* 2004 ; 36 (6-7) : 499-501.
47. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Dheda K, *et al.* Persistently elevated T cell interferon- γ responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India : a preliminary report. *J Occup Med Toxicol* 2006 ; 1 : 7.
48. Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P, McShane H, Davidson RN, Pasvol G, *et al.* Direct *ex vivo* analysis of antigen-specific IFN- γ -secreting CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals : associations with clinical disease state and effect of treatment. *J Immunol* 2001 ; 167 (9) : 5217-25.
49. Fortes A, Pereira K, Antas PR, Franken CL, Dalcolmo M, Ribeiro-Carvalho MM, *et al.* Detection of *in vitro* interferon- γ and serum tumour necrosis factor- α in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Clin Exp Immunol* 2005 ; 141 (3) : 541-8.
50. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP, *et al.* Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 824-8.
51. Lalvani A, Nagvenkar P, Udwardia Z, Pathan AA, Wilkinson KA, Shastri JS, *et al.* Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis* 2001 ; 183 (3) : 469-77.
52. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, Pathan AA, Ewer K, Ayles H, *et al.* Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS* 2002 ; 16 (17) : 2285-93.
53. Meier T, Eulenbruch HP, Wrighton-Smith P, Enders G, Regnath T. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 ; 24 (8) : 529-36.
54. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay : a prospective cohort study. *Lancet* 2004 ; 364 (9452) : 2196-203.
55. Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S, de Senarclens B, Wrighton-Smith P. Contact tracing using a new T-cell-based test : better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005 ; 9 (11) : 1242-7.
56. Richeldi L, Ewer K, Losi M, Bergamini BM, Roversi P, Deeks J, *et al.* T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 (3) : 288-95.
57. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, *et al.* Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003 ; 361 (9364) : 1168-73.
58. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF. Saint-Denis : AFSSAPS ; 2005.

Nomenclatures françaises et étrangères

American Medical Association. Current Procedural Terminology 2005 (CPT 2005). Chicago (IL) : AMA ; 2005.

Australian government. Department of Health and Ageing. Medicare Benefits Schedule. 1 January 2006. <http://www9.health.gov.au/mbs/> [consulté le 28-02-2006].

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Classification Commune des Actes Médicaux. Version 2. Mise à jour 28/07/2005 http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/index_presentation.php?p_site=AMELI [consulté le 28-02-2006].

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Table Nationale de Biologie. Mise à jour du 01/02/2006 http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI [consulté le 28-02-2006].

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité. Nomenclature des prestations de santé. Mise à jour du 10/11/2005. <http://inami.fgov.be/care/fr/nomenclature/nomenclature-texte.htm> [consulté le 28-02-2006].

Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Manuel des médecins omnipraticiens. Mise à jour 52. Décembre 2005. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/100/000_complet_acte_omni.pdf [consulté le 28-02-2006].

Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. Mise à jour 62. Mars 2005. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/150/maj/maj62_acte_spec.pdf [consulté le 28-02-2006].

Union des Caisses Nationales de Sécurité Sociale. Nomenclature enrichie à l'usage des praticiens conseils. Paris : UCANSS ; 2000.

Union des Caisses Nationales de Sécurité Sociale. Nomenclature générale des actes professionnels des médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et auxiliaires médicaux. Nomenclature des actes de biologie médicale. Paris : UCANSS ; 2005.

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation : Dosage sanguin de l'Interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses

Libellé proposé par la HAS : Test de détection de la production d'Interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses

Classement NABM : non classé *Code :* non codé

Date de l'avis : 13 décembre 2006

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**.

1. Indications principales

- pour réaliser l'enquête (diagnostic de tuberculose-infection latente) autour d'un cas, uniquement chez les adultes (de plus de 15 ans) ;
- lors de leur embauche, pour les professionnels de santé, et pour ceux travaillant dans un service à risque (listés dans les articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du Code de la santé publique), c'est-à-dire dans les mêmes conditions que celles préconisées par les recommandations sur l'intradermoréaction (IDR) ;
- pour aider au diagnostic des formes extrapulmonaires de la tuberculose-maladie souvent difficiles à étiqueter ;
- avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF α dans les mêmes conditions que les recommandations de l'Afssaps de 2005.

2. Gravité de la pathologie

Le risque lié à la méconnaissance d'une tuberculose-infection latente est de laisser évoluer l'infection vers une tuberculose-maladie.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Acte diagnostique.

4. Place dans la stratégie diagnostique

En remplacement de l'IDR ; si le résultat du test est positif, la conséquence est la possible mise en route d'un traitement antituberculeux en fonction des autres éléments disponibles.

5. Amélioration du service attendu

Non déterminée.

6. Population cible

Estimée à 68 000 patients par an.

7. Modalités actuelles de mise en œuvre

- le rendu actuel est qualitatif ;
- test à ne pas utiliser chez l'enfant (de moins de 15 ans) ;
- test à ne pas utiliser en cas d'immunodépression ;
- test à ne réaliser que trois mois après le début du contact connu ;
- résultat à ne pas interpréter sans savoir si IDR n'a pas été réalisée dans le mois précédent ;
- test à réserver à des équipes médico-biologiques connaissant bien la pathologie dans ces différentes composantes.

8. Exigences de qualité et de sécurité

- bien respecter le délai maximum de 12 heures entre le prélèvement sanguin et son utilisation ;
- bien garder le prélèvement sanguin à la température ambiante jusqu'à son utilisation ;
- la réalisation de cet acte doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA).

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

Le service attendu et l'avis favorable de la HAS sont conditionnés au recueil obligatoire de données supplémentaires sur ce test.

La mise à disposition de ce test ne saurait en effet avoir lieu sans l'acquisition de nouvelles connaissances absolument nécessaires, au vu, d'une part, du peu de données actuellement disponibles sur ce test, et d'autre part, de l'enjeu de santé publique qu'il représente dans la prise en charge de la tuberculose. Cette acquisition de données nouvelles devrait recevoir le soutien des différents acteurs, en particulier : professionnels, pouvoirs publics et Assurance maladie. La nature de ces données et les modalités de leur recueil sont à définir précisément par ces acteurs. Parmi les données aujourd'hui manquantes, et qu'il serait intéressant d'obtenir, on peut notamment citer :

- définir plus précisément les indications, en particulier celle du diagnostic de la tuberculose pulmonaire quand la détection bactérienne est mise en défaut ;
- avoir des résultats comparatifs avec les autres moyens de détection de *M. tuberculosis* (amplification génique, cultures...) ;
- connaître les résultats des tests de détection de l'IFN γ en cas d'infection par *M. avium*, *M. marinum* ou *M. kansasii* ;
- connaître la concordance entre les deux tests de détection de l'IFN γ actuellement sur le marché ;
- avoir des données dans les différentes situations cliniques (en particulier enfant et infection à VIH) ;
- connaître l'impact d'une IDR réalisée peu de temps avant le prélèvement sanguin ;
- avoir des données sur des résultats quantitatifs qui pourraient être corrélés avec le degré d'exposition au risque ;
- avoir des études longitudinales ;
- avoir des données de contrôle du marché et de réactovigilance.

Ce test est à réévaluer dans deux ans.

10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Motif de proposition de modification de libellé

Ce test n'est pas un dosage sanguin à proprement parler. L'IFN γ est produit suite à une stimulation antigénique *in vitro* de lymphocytes T contenus dans un prélèvement sanguin.