

Les nouveaux tests diagnostiques



J. Maugein

CHU de Bordeaux

Les tests diagnostiques

■ Tuberculose maladie

- clinique et radiologie

- Mise en évidence de *M. tuberculosis*

 - amplification génique (peu sensible)

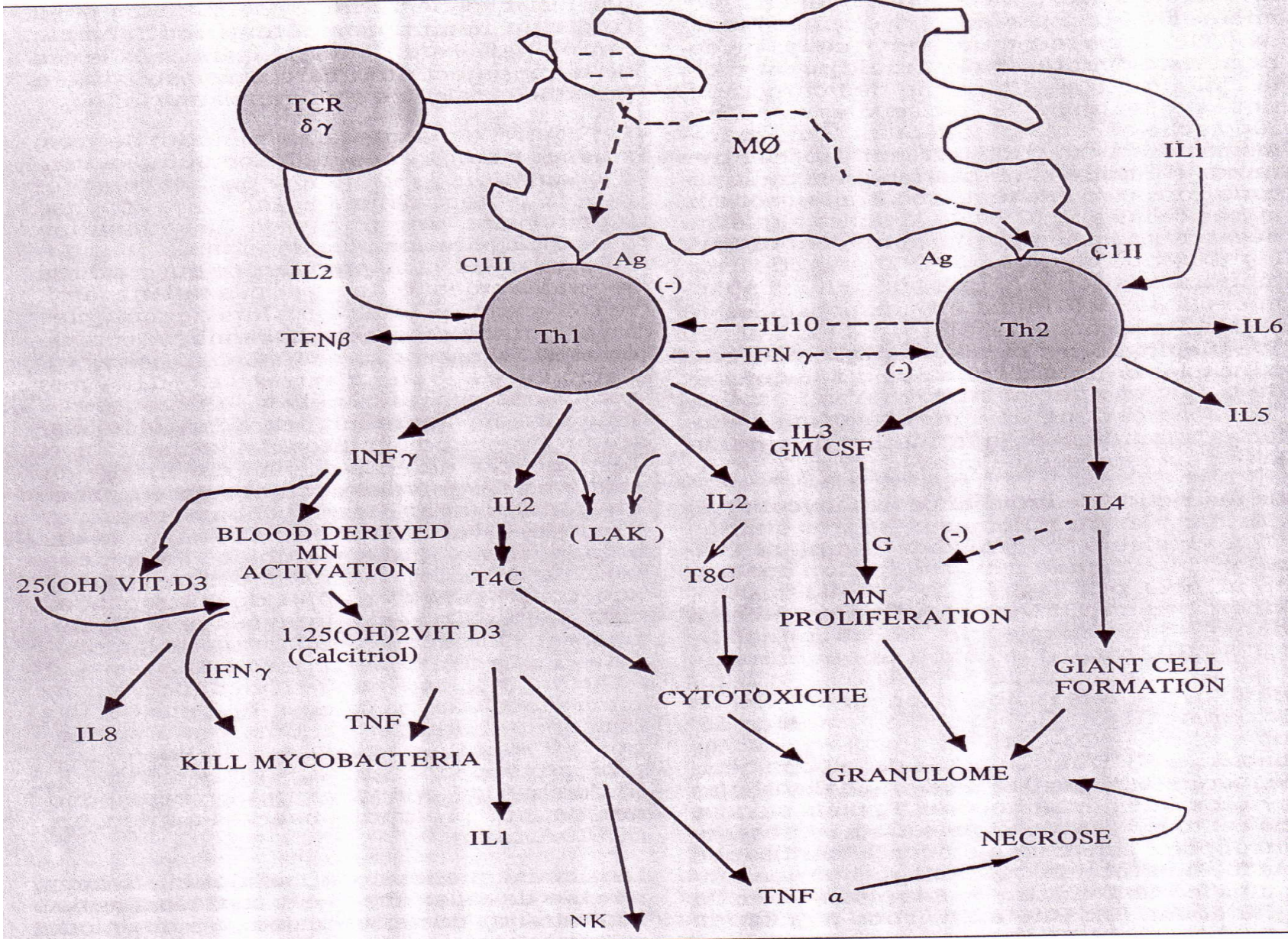
 - culture

 - Difficulté dans les formes extra-pulmonaires

■ Tuberculose infection

- Intradermoréaction à la tuberculine

 - manque de spécificité (BCG et MNT)



Les nouveaux tests

- La réponse immunitaire cellulaire est la composante majeure de la réponse immunitaire, l'induction d'une réponse protectrice se traduisant par la synthèse de cytokines de type TH1, notamment d'interférons γ
- Les nouveaux tests sont des tests de **détection de la production d'interféron γ** par les lymphocytes T après stimulation par des protéines spécifiques de *M. tuberculosis*
 - 2 tests : T-SPOT.TB technique ELISPOT
QuantiFERON-TB Gold

QuantiFERON-TB Gold

■ Test en 3 étapes

- Prélever le sang total du patient (1ml/tube)
 - 1 tube contrôle nul (NIL)
 - 1 tube TB antigène (antigènes : ESAT-6, CFP-10, TB7.7)
 - protéines communes avec *M. marinum*, *M. kansasii* et *M. szulgai*
 - 1 tube contrôle mitogène (optionnel)
- Incubation 16 à 24 heures à 37°C
- Détection de l'IFN γ dans le plasma par méthode ELISA

■ Interprétation

- corrélation DO - UI/ml grâce à une courbe étalon
- test négatif si contrôle nul, TB antigène négatifs mais mitogène positif
- Test positif si contrôle nul négatif, TB antigène et mitogène positifs
- test ininterprétable si contrôle nul positif ou mitogène négatif

T-SPOT.TB

- **1 seul tube de 10 ml de sang total, permettant la séparation des cellules mononuclées circulantes**
- **Cellules lavées et comptées**
- **cellules incubées en présence d'ESAT-6, CFP-10 et phytohémagglutinine (contrôle interne) pendant 18 heures**
- **lavage des cellules**
- **anticorps anti-IFN γ et substrat**
- **La technique consiste à énumérer tous les spots formés après incubation des cellules avec les antigènes spécifiques**
- **Technique réalisable seulement dans les laboratoires d'immunologie**

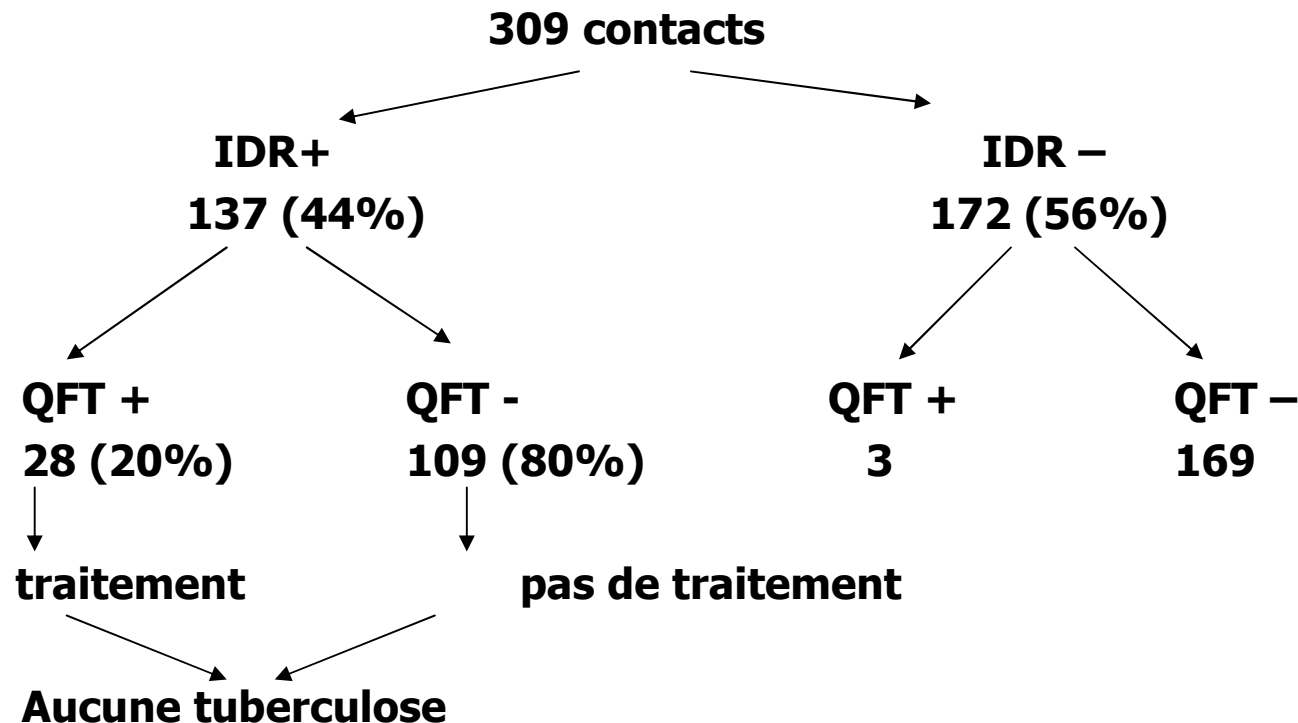
Recommandations de l'HAS



- **Diagnostic de tuberculose-infection latente pour réaliser l'enquête autour d'un cas, uniquement chez les adultes**
- **Lors de l'embauche, pour les professionnels de santé et ceux qui travaillent dans un service à risque, 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**
- **Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF α**

Enquête autour d'un cas

Diel R. Respiratory research 2006



- Même % d'IDR positives chez les non vaccinés que de QFT positifs parmi les vaccinés
- Population dans un pays à faible incidence de tuberculose et haute proportion de sujets vaccinés

Tuberculoses extrapulmonaires

- **Expérience bordelaise (résultats préliminaires)**
 - **étude sur 54 patients**

	BK +	BK – ATCD -	BK – ATCD -
QuantiFERON +	3	14	2
QuantiFERON -	1	23	0
QF ininterprétable	3	8	0

Sensibilité : $3/4 = 75\%$

spécificité : $23/39 = 59\%$

VPP : $3/19 = 16\%$

VPN : $23/24 = 96\%$

Les tuberculoses bactériologiquement documentées

■ 15 patients

- QuantiFERON positif : 9
- QuantiFERON négatif : 2
- QuantiFERON ininterprétable : 3

Sensibilité : $9/11 = 82\%$

VPP : $9/31 = 29\%$

VPN : $47/49 = 96\%$

Valeurs des tests

	NIL	AG	MIT	Résultats
Q+ - BK+	0.18	84.04	3.93	Positif
Q- - BK-	0.06	0.34	21.42	Négatif
Q- - BK+	0.10	0.35	3.97	Négatif
Q- - BK+	0.07	0.07	0.72	Negatif
QI- - BK+	0.16	0.27	0.26	Ininterprétable
QI- - BK+	0.13	0.27	0.19	Ininterprétable
QI- - BK+	0.07	0.14	0.14	Ininterprétable

Avant traitement anti TNF α

- **Objet : comparer l'IDR et test QuantiFERON**
- **27 patients dont 4 déjà sous traitement**
 - **19 tests QuantiFERON négatifs**
 - Parmi: 5 IDR positives
 - 3 IDR négatives
 - 8 IDR non renseignées
 - **6 tests QuantiFERON positifs**
 - Parmi: 5 IDR positives
 - 1 IDR négative (Neg très élevé, et sous anti TNF α)
 - **2 tests QuantiFERON ininterprétables**
- **Conclusion**

Des traitements pourraient être évités mais suivi des patients indispensable

Les questions posées

- La performance du test par rapport aux autres méthodes
- Les résultats chez les enfants et les immunodéprimés
- Impact d'une IDR à la tuberculine sur la sécrétion d'IFN γ (intensité, durée)
- Ce test est-il prédictif d'une progression vers la maladie active?
- Peut on trouver une différence dans la sécrétion d'IFN γ au cours de l'infection ou de la maladie

Evaluation du test

- **La performance du test par rapport aux autres méthodes**
 - **Pour la tuberculose maladie**
 - L'évaluation doit elle se faire vis-à-vis de la culture ou des patients traités? surtout pour les extrapulmonaires
 - **Pour la tuberculose infection latente**
 - Pas de «gold standard »
- **Etude chez les enfants (Detjen 2007)**
 - **73 enfants testés (22 tuberculoses, 23 non tuberculeux 22 MNT)**
 - **Spécificité 100%, sensibilité 93%, 6.8% indéterminé**
 - **Pas de différence entre QuantiFERON et T-SPOT**
- **Etude chez l'immunodéprimé**
 - **252 patients**
 - **résultats indéterminés dans 13% des cas et 28% pour ceux qui sont sous immunosuppresseurs**

Conclusion

- **Recommandations dans les autres pays**
 - Ces tests ont remplacé l'IDR aux Etats Unis
 - Ils sont recommandés si l'IDR est douteuse ou positive au Royaume-Uni
- **L'intérêt du test dans les enquêtes autour d'un cas est démontré par de nombreuses études**
- **L'intérêt du test avant un traitement anti TNFy ne pourra être évalué que dans le temps**
- **L'apport de ce test dans les localisations extrapulmonaires reste à évaluer**
- **Les études préliminaires bordelaises semblent montrer un intérêt du test pour sa **valeur prédictive négative****