

Colloque : « Performances et intérêt potentiel des nouveaux tests immunologiques in vitro dans le diagnostic de la tuberculose »

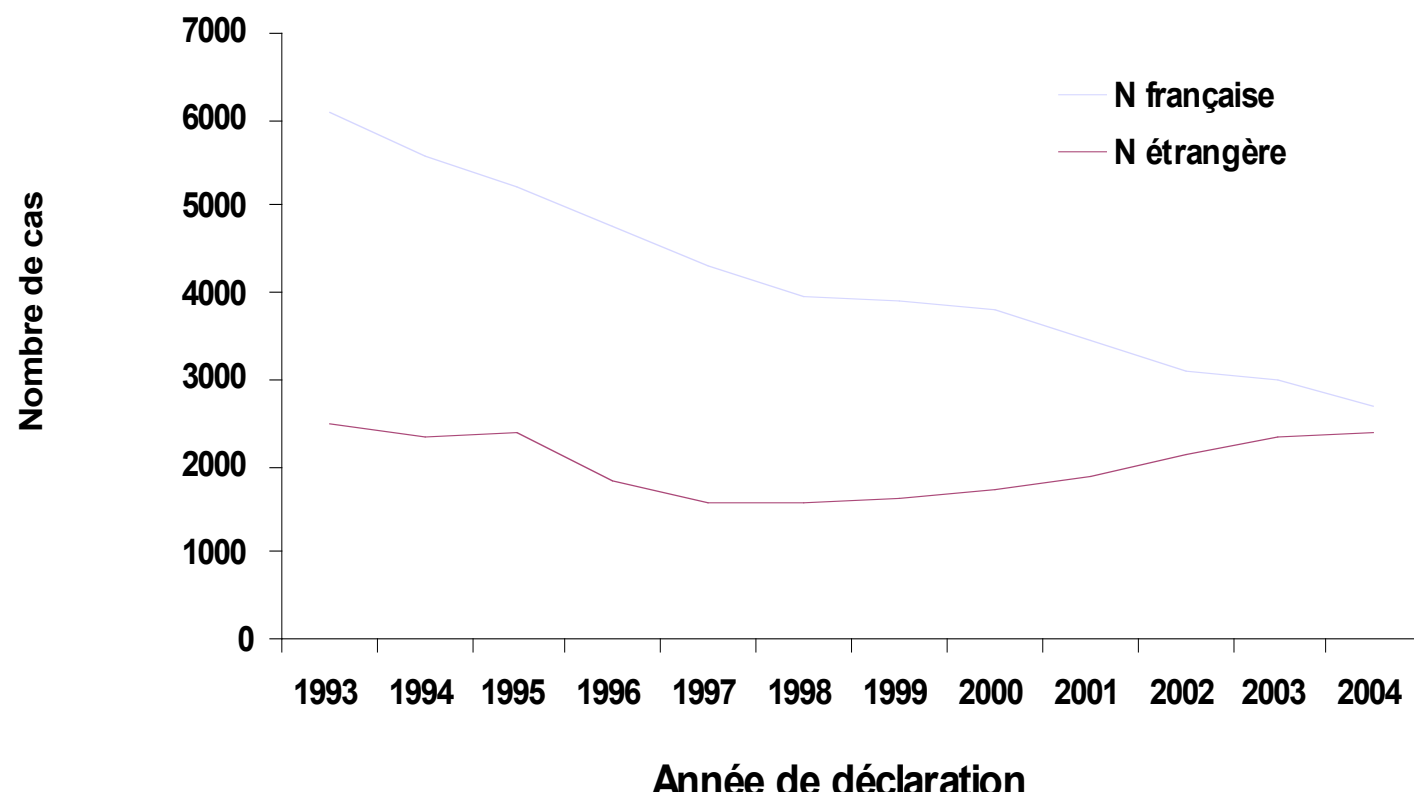
Organisé par le Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance aux Antituberculeux et le Service d'Immunologie Tissulaire et Cellulaire (Pitié Salpêtrière, IFR 113),
en collaboration avec le Département des maladies transmissibles de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS)

Programme

- Tuberculose et populations – D. Che (InVS)
- Besoins en matière de diagnostic de tuberculose
 - Tuberculose maladie – N. Véziris (CNR)
 - Tuberculose infection – C. Delacourt (Pédiatrie, CHIC)
- Bases rationnelles des tests immunologiques in vitro – G. Carcelain (Immunologie cellulaire, CH UPMC)
- Méta-analyse des résultats cliniques (tuberculose malaide et tuberculose infection) – JL Herrmann (Bacteriologie, CHU R. Poincaré) et F Antoun (DASES, Paris)
- Questions auxquelles les études n'ont pas encore permis de répondre
 - En terme d'infection tuberculeuse – E. Cambau (CNR)
 - En terme imunologiques - G. Carcelain (Immunologie cellulaire, CH UPMC), D. Emilie (Immunologie, CHU A. Bécclère)
- Conclusion et perspectives – V. Jarlier (CNR)

Nombre de cas de tuberculose par nationalité

France métropolitaine, 1993-2004



Les données de population

- Immigrés originaires de pays avec incidence élevée (1999 – INSEE)
 - d'Afrique Sub-saharienne ~ 400 000
 - d'Asie ~ 550 000
 - d'Europe (hors UE) ~ 570 000
- Entrée long séjour ~ 133 454 (2004 – ANAEM)
- Professionnels de santé ~ 250 000 infirmier(e)s, 210 000 AS, ... (DREES)
- Personnes traitées par anti-TNF ~ 24 000 – 30 000 (2004 – Afssaps)
- Personnes sans domicile fixe ~ 86 000 (2001 - Insee)
- Personnes en prison ~ 58 344 (01/2006 - Ministère justice)
- Personnes avec un infection à VIH (étude année 2000) ~ prévalence en France 88 300

	Malade	Non Malade	
Test +	A	B	A+B
Test -	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	A+B+C+D= N

Valeur prédictive

VPP : pourcentage de malades parmi les personnes trouvées positives par le test

$$VPP = A/(A+B)$$

VPN : pourcentage de non malades parmi les personnes trouvées négatives par le test

$$VPN = D/(C+D)$$

$$VPP = \frac{p \text{ Se}}{p \text{ Se} + \underbrace{(1-p)(1-Sp)}} \quad \quad \quad VPN = \frac{(1-p) Sp}{(1-p) Sp + \underbrace{p (1-Se)}}$$

Besoins pour le diagnostic de la tuberculose maladie

1. Accélérer le diagnostic
2. Améliorer le diagnostic de la tuberculose à culture négative
3. Consolider l'expertise médicale pour une maladie de moins en moins fréquente

1. Accélérer le diagnostic avant la culture

- Diagnostic clinique (Catanzaro, JAMA 2000) et diagnostic radiologiques (Balabanova, BMJ 2005 et Zellweger IJTLD 2006) pas suffisants pour affirmer la maladie
- Examen microscopique des prélèvements respiratoires positif (M+) dans environ 50 à 60% des cas à culture positive (20% chez les enfants).
- Dans les autres cas (M0), il faut attendre la culture...
- Déception pour les tests basés sur la détection par PCR car VPP insuffisante quand les prélèvements sont M0

Diagnostic clinique de la tuberculose pulmonaire

- Evaluation clinique de la probabilité de tuberculose (Catanzaro, JAMA 2000)

Probabilité clinique de tuberculose	N	N vrais malades
Haute	46	40 (87%)
Intermédiaire	68	20 (29%)
Faible	224	12 (5%)

⇒ Diagnostic clinique insuffisant

Apport des tests d'amplification génique pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire à examen microscopique négatif

Se = 72% Sp = 96%	Malade	Pas malade
Prévalence = 5%	5	95
PCR +	3,6 (5x0.72)	3,8 (95x0.04)
PCR -	1,4 (5x0.28)	91,2 (95x0.96)

$$\text{VPP} = 3,6 / (3,6 + 3,8) \\ = \mathbf{49\%}$$

$$\text{VPN} = 91,2 / (91,2 + 1,4) \\ = \mathbf{98\%}$$

Tuberculose à culture négative

- 15 à 20% des tuberculoses pulmonaires ne sont pas confirmées bactériologiquement (Frieden Lancet 2003).
- Confirmation bactériologique du diagnostic dans 50% des cas de méningites (Cailhol IJTLD 2005, Hooker IJTLD 2003)
- Miliaire tuberculeuse (50 à 55% culture positive)
- 50% des pleurésies tuberculeuses sont à culture négative.

Impact de l'expertise hospitalière sur les performances diagnostiques de la tuberculose

	TB pour 10 000 admissions			P
	0,2-3,3	3,4-9,9	>10	
N hôpitaux	7	7	2	
N patients	79	223	127	
Dg initial erroné	56%	58%	16%	<0.0001
Délai traitement > 7 jours	43%	35%	12%	<0.0001
Décès	23%	12%	6%	<0.0001

Greenaway, AJRCCM 2002

Exposition



*Diagnostic
précoce*

Infection tuberculeuse

Prévention



Caractère latent

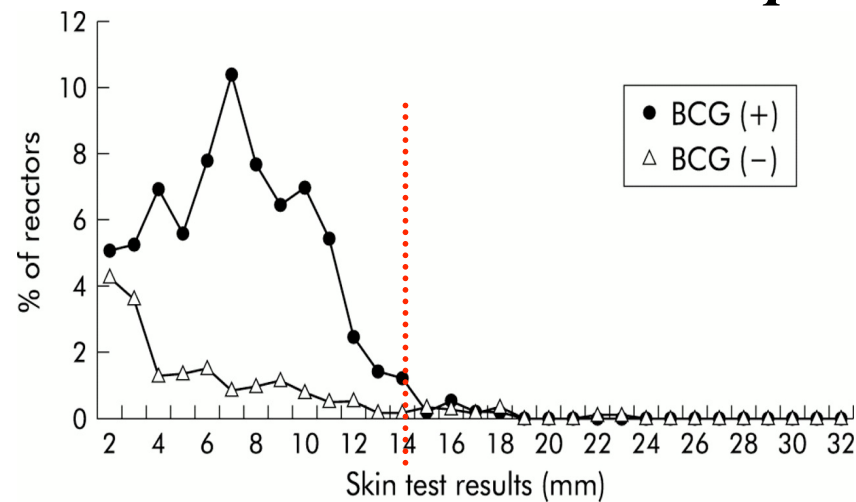
**Progression rapide
vers maladie**



**Réactivation
ultérieure**

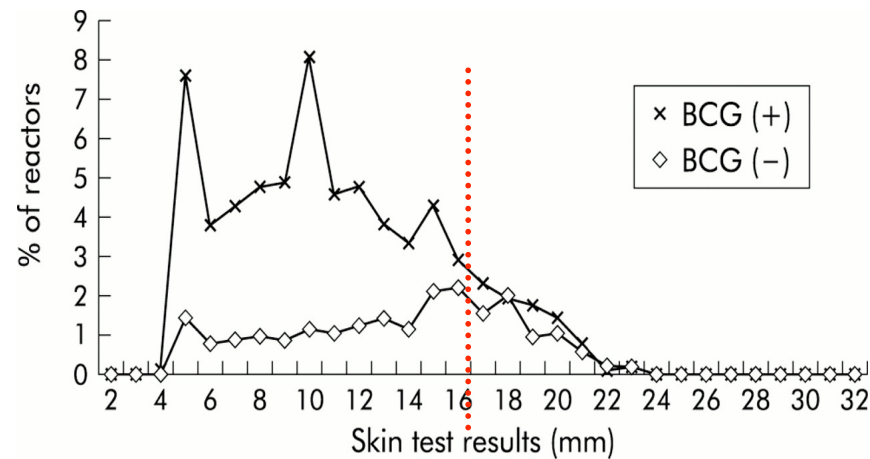
PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE L'IDR

Impact du BCG



5 TU PPD

**576 BCG + vs 1145
BCG -**



2 TU RT 23

2880 BCG + vs 1425 BCG -

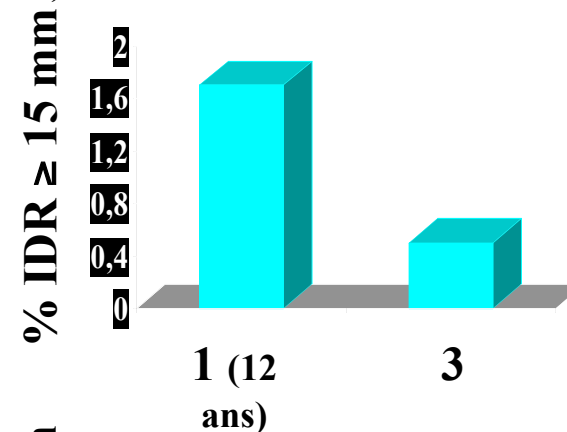
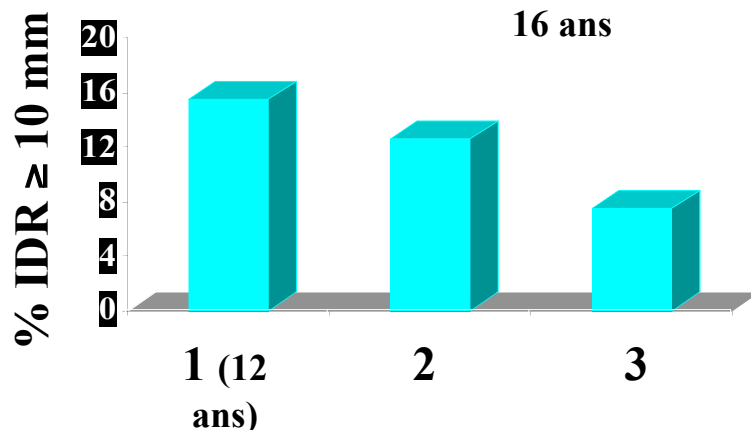
SPECIFICITE DE L'IDR CHEZ L'ENFANT

1. Chee (AJRCCM 2001) : 266005 enfants BCG à naissance, revaccinés à 12 ans si < 10 mm

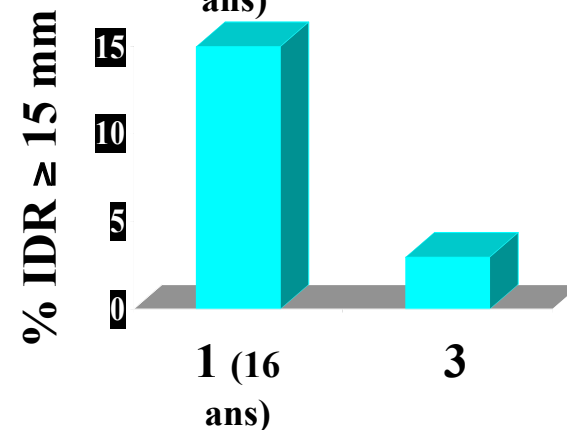
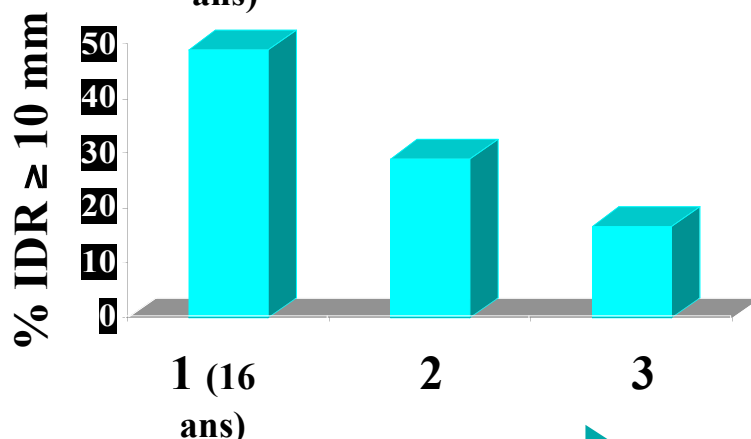
2. Wang (Thorax 2002) : méta-analyse enfants < 15 ans

3. Menzies (ARRD 1992) : 1175 enfants testés à 16 ans

BCG
nourrissons



BCG 2-5 ans ou
revaccination
(1)



Enfant monovacciné avant 2 ans



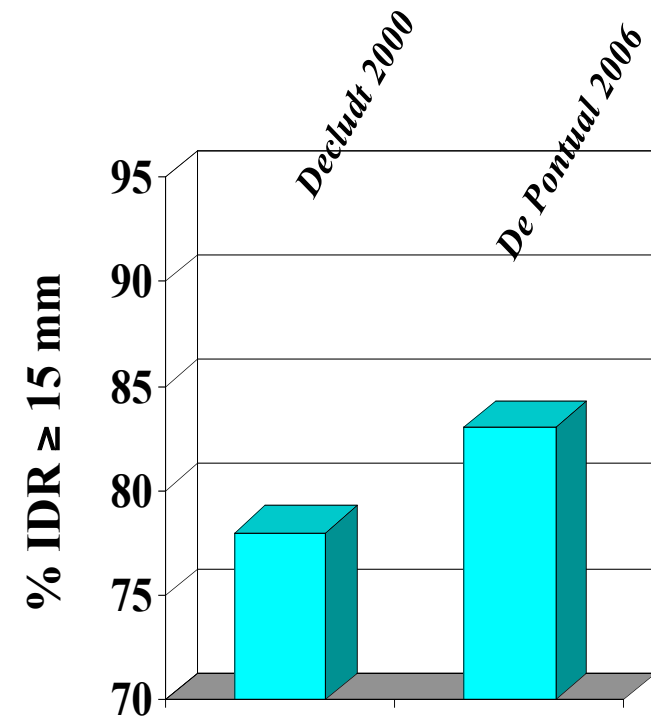
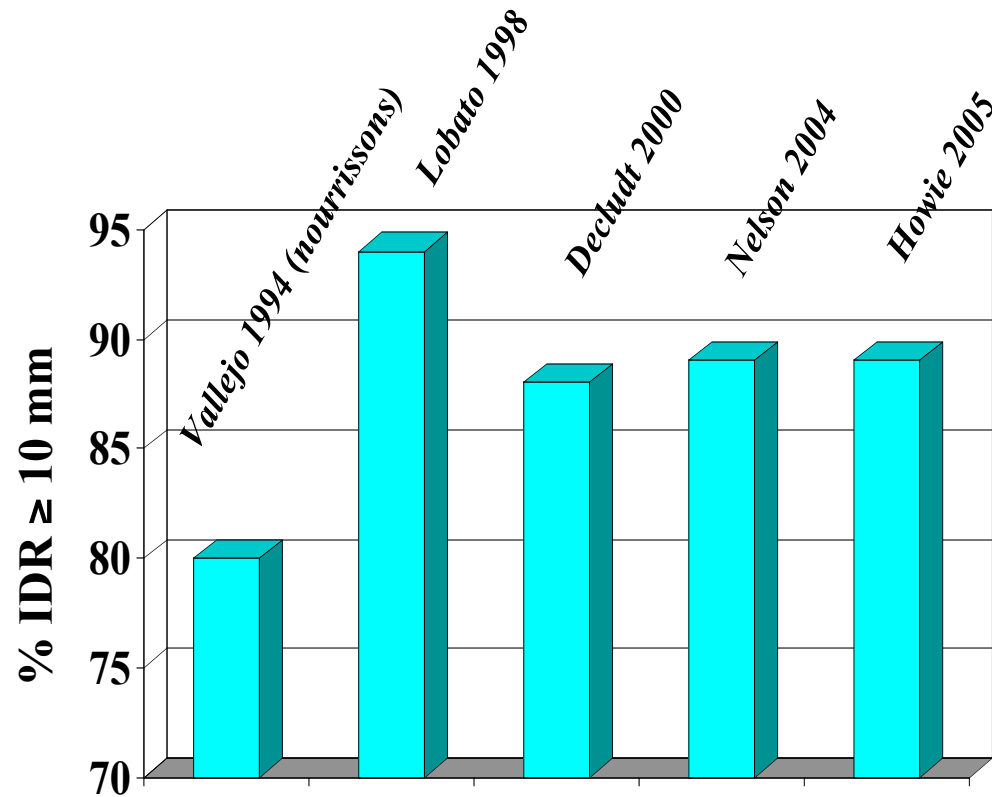
≥ 10 mm : ≈ 85%

≥ 15 mm : > 98%

14 décembre 2006

C. Delacourt

SENSIBILITE DE L'IDR CHEZ L'ENFANT



**Tuberculose-
maladie de l'enfant**



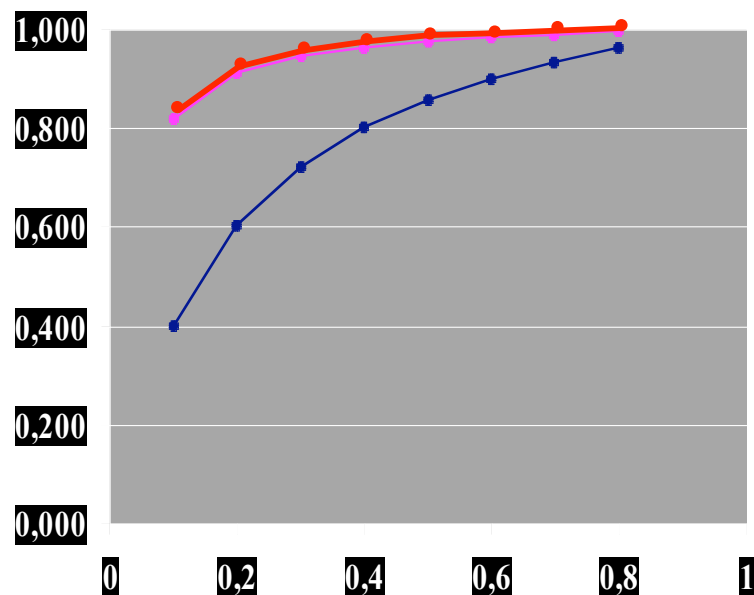
≥ 10 mm : ≈ 90%
≥ 15 mm : ≈ 80%

PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE L'IDR

$\geq 10 \text{ mm}$ ($sp=0,85$; $se=0,90$)

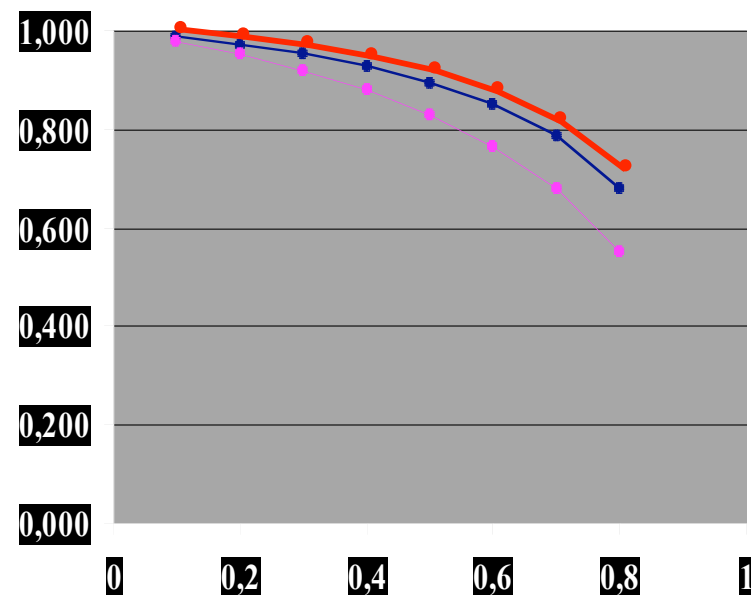
$\geq 15 \text{ mm}$ ($sp=0,98$; $se=0,80$)

VPP



Fréquence attendue de l'infection

VPN



Fréquence attendue de l'infection



Supprimer zone d'incertitude entre 10 et 15 mm



Supprimer les aléas liés à la technique

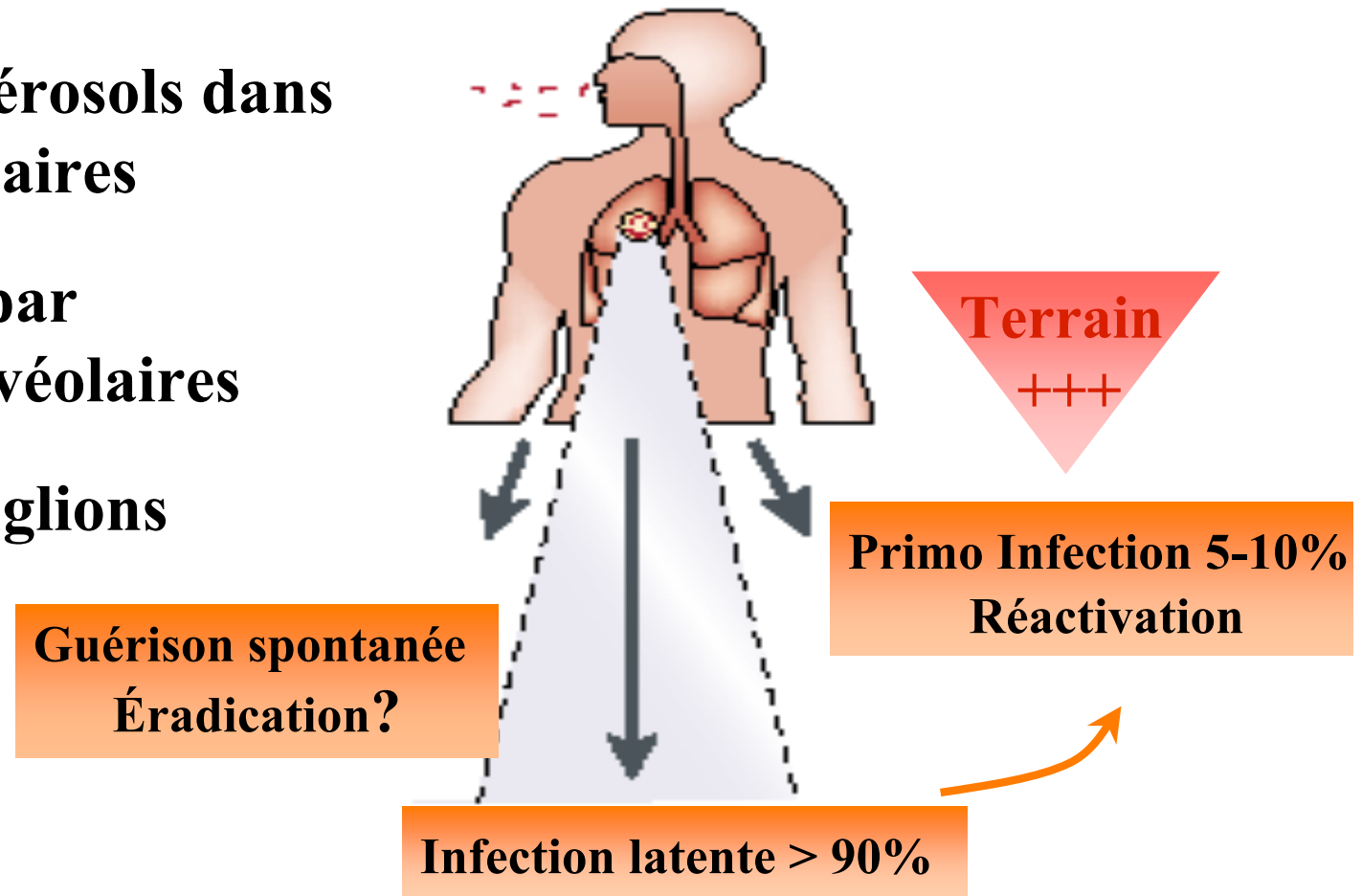
CONCLUSIONS

5 améliorations pour une démarche diagnostique optimale

- **Réponse positive précoce**
- **Réponse à faible coefficient de variation**
- **Test éliminant la zone d'incertitude 10-15 mm de l'IDR**
- **Meilleure spécificité que l'IDR (*vaccin tardif ou répété ++*)**
- **Différentiation infections anciennes et récentes**

Formes cliniques = balance entre le pathogène et les réponses immunitaires de l'hôte

- gouttelettes aérosols dans alvéoles pulmonaires
- phagocytose par macrophages alvéolaires
- cellules T ganglions drainants



- **Diagnostic difficile** : clinique, radiologie, bactériologique, IDR

Hypersensibilité retardée à la tuberculine

Réponse Mémoire aux antigènes mycobactériens

➤ La Tuberculine : le plus vieux des antigènes mycobactérien

- Koch's old tuberculin, 1891

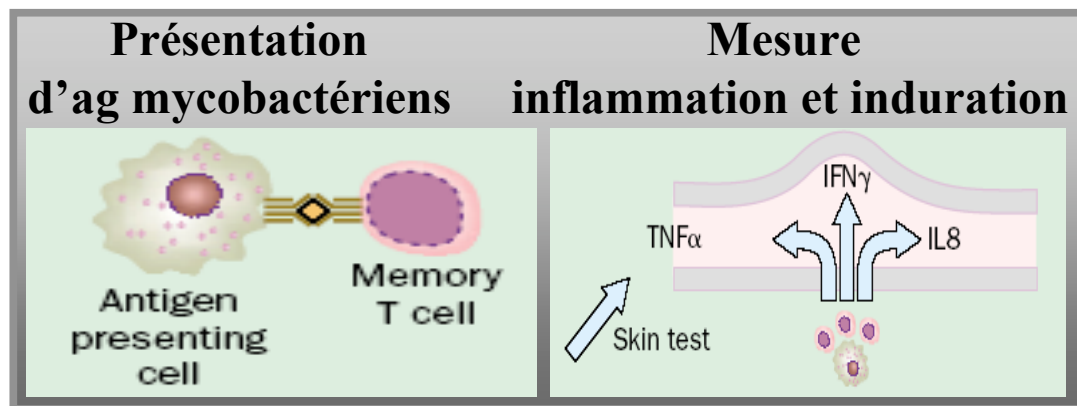
concentré de culture inactivé par la chaleur

- Tuberculin Purified Protein Derivative (PPD)

*concentré de culture en milieu sans protéines, soniqué, filtré, lots non standardisés
>200 ag partagés entre M tuberculosis, M Bovis, BGC, certaines M atyp*

➤ IDR : non spécifique+++, peu sensible, peu reproductible

(Enfants < 5 ans, immunodéprimés ...)



+ : virage chez non vacciné, >15 mm ou phlycténulaire chez vacciné

Quels sont les acteurs immunitaires Mis en place contre le BK?

➤ Localisation intracellulaire :

- Protection contre les anticorps
- Enveloppe robuste, contribue à survie dans **macrophage**
- Pas d'éradication : persistance dans l'hôte, vecteur de la pathogénicité

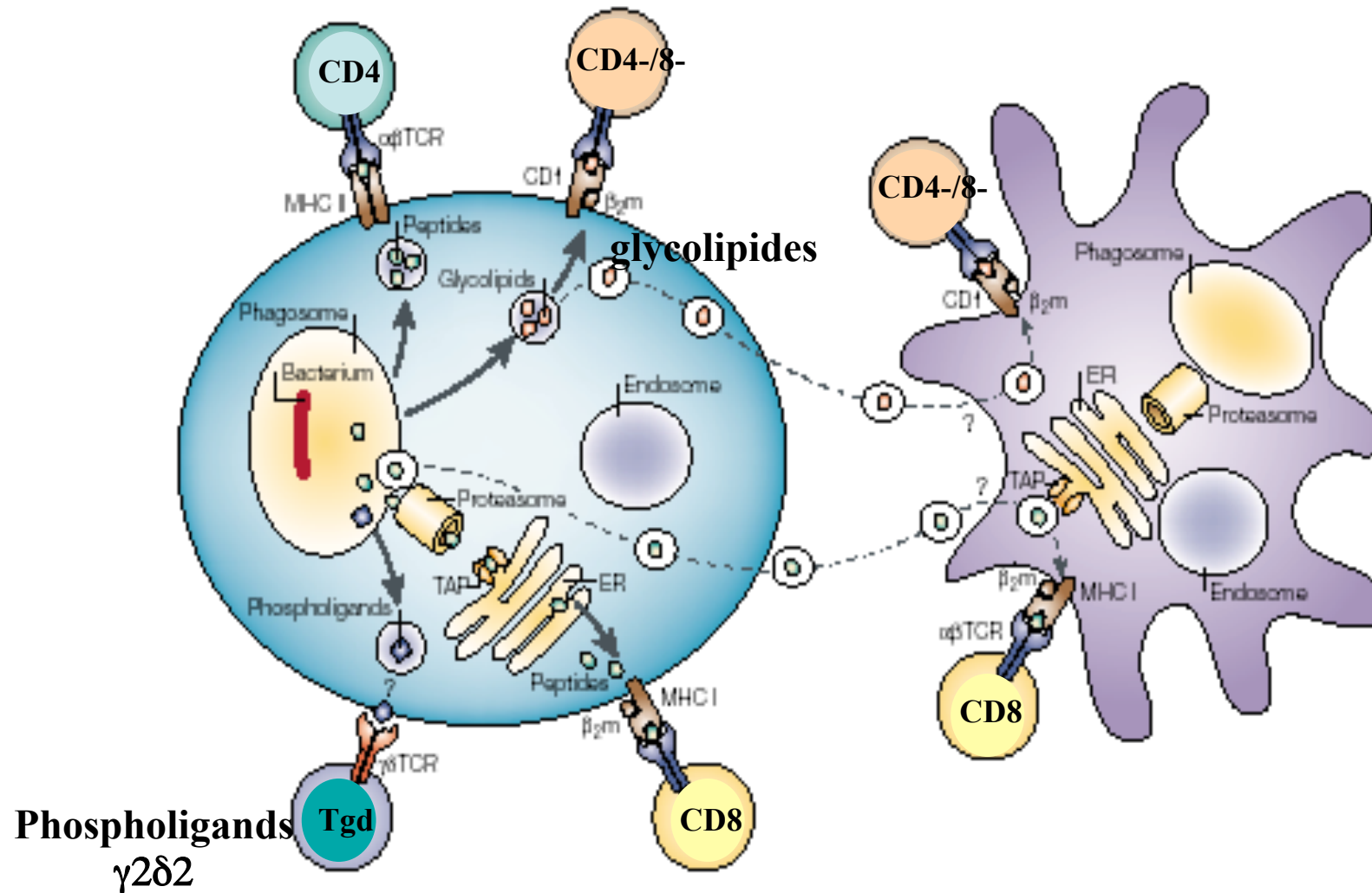
➤ Réponses immunes complexes encore mal décrites :

- faisant intervenir une grande variété de **cellules T différentes**
- Dirigées contre de nombreux antigènes

Activation de nombreuses variétés de cellules T

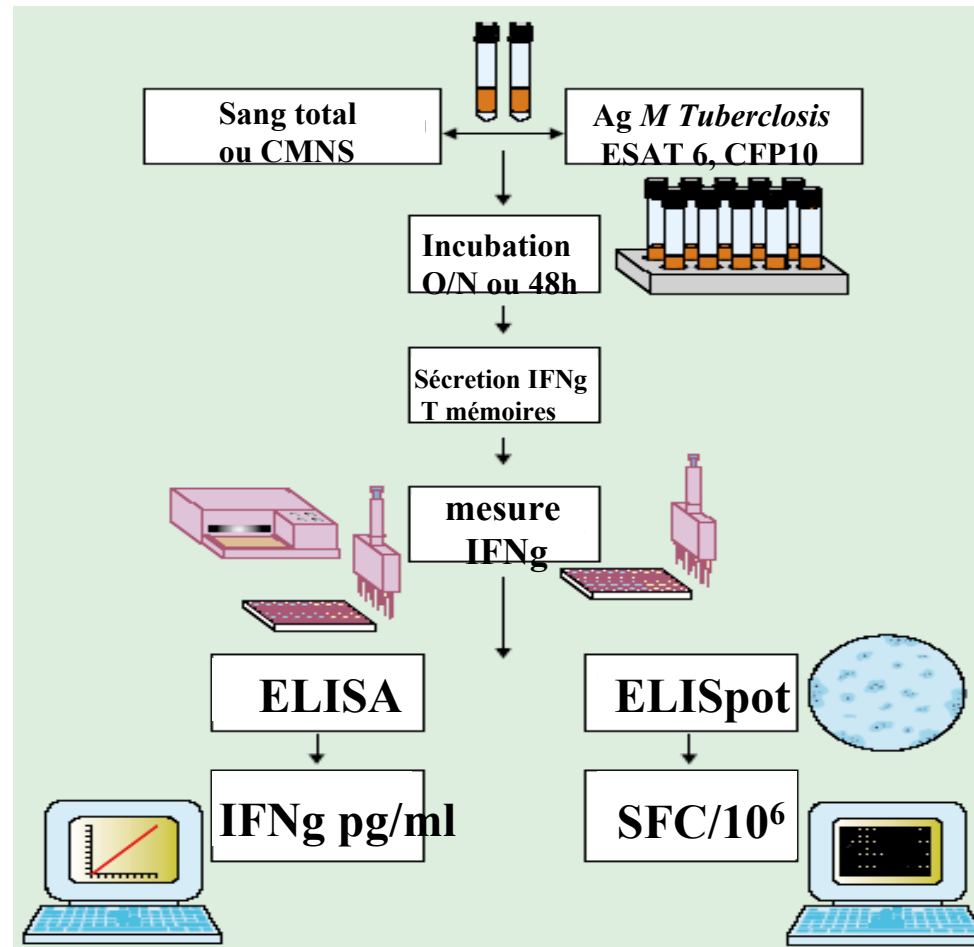
Macrophage infecté

Cellule dendritique



Les nouveaux tests immunologiques de la tuberculose

Alternatives in vitro à l'IDR : mesure de l'IFN γ secrété par les cellules T en réponse à une stimulation par des antigènes spécifiques



Les nouveaux tests immunologiques de la tuberculose disponibles dans le commerce, approuvés par la FDA, marquage CE

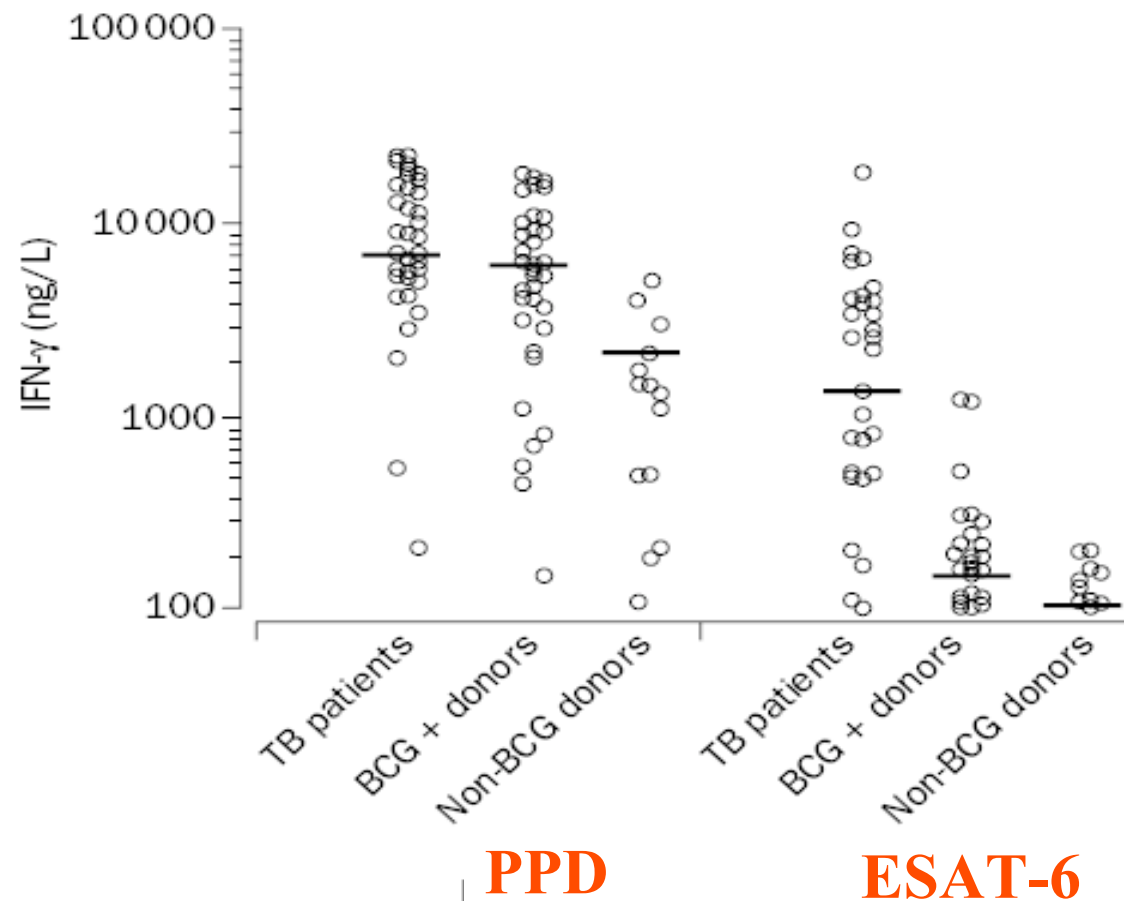
Antigènes : ESAT-6, CFP10 (RD1), peptides

- **Quanti-FERON-TB Gold in-Tube** (*Cellestis Limited, Canergie, Australia*)
- **T SPOT-TB** (*Oxford Immunotech, Oxford, UK*)

⇒ Avantages par rapport à l'IDR :

- Pas de seconde visite, résultats en 16-24 heures
- Pas de stimulation in vivo des réponses immunes (effet « booster » IDR)
- Reproductibilité test et réactifs
- Résultat objectif
- Contrôle + : mitogène, met en évidence des faux nég = test ininterprétable
- Spécificité +++ : populations BCG+, infectées par Mycobact atypiques

Spécificité : Antigène RD1 ESAT-6



Andersen et al. Lancet 2000

DIFFÉRENTS TESTS POUR LE DOSAGE DE L'INF γ

	QuantiFÉRON® Cellestis			T-SPOT.TB® Immunotech
Évolution des tests	1 ^{ère} génération	2 ^{ème} génération	3 ^{ème} génération	1 ^{ère} génération
Nom commercial	QF-TB®	QF-TB Gold®	QF-TB Gold InTube®	T-SPOT.TB®
Technique	ELISA	ELISA	ELISA	ELISPOT
Test réalisé sur	Sang complet	Sang complet	Sang complet	Cellules mononuclées circulantes
Antigènes	PPD	ESAT-6 CFP10	ESAT6 CFP10 Tub 7.7	ESAT-6 CFP10
Nature des antigènes	Protéines	Peptides	Peptides	Peptides
Contrôle positif	PHA	PHA	PHA	PHA
Contrôle négatif	PPD B / sérum ϕ	Nil	Nil	Nil
Résultats obtenus	16-24h	16-24h	16-24h	16-24h

AVANTAGES ET INCONVENIENTS

- **Pas de seconde consultation pour interpréter le résultat**
- **Différencie infection à *M. tuberculosis* d'une vaccination ou d'une infection à mycobactéries atypiques**
- **Validité chez le sujet VIH+ si ajustement de la population lymphocytaire.**
- **Mais**
 - **Différence technique :**
 - **Concentration de PHA : Notion de tests indéterminés**
 - **Meilleure mise en évidence d'une immunodépression (sujet à risque) ?**
 - **Cinétique d'évolution des marqueurs**
 - **Établissement du seuil de positivité:**
 - **nombre de spots pour T-SPOT.TB**
 - **0.35 vs 0,7 pour le QFT-G in Tube**
 - **Ne différencie pas tuberculose-infection de tuberculose-maladie**

RECOMMANDATIONS ETRANGERES

- **SUISSE**
 - **Confirmation par un test T-IFN γ des IDR positives**
 - **Utilisation d'emblée d'un test T-IFN γ chez les sujets immunodéprimés**
 - **Mêmes indications que l'IDR**
- **UK**
 - **Si l'IDR est positive : test cellulaire T-IFN γ**
 - **Si test non concluant : médecin spécialisé**
- **USA**
 - **Seul le QF-TB Gold est approuvé par la FDA**
 - **Remplace selon les mêmes indications l'IDR**

TESTS INTERFÉRON GAMMA – SENSIBILITÉ ⁽¹⁾

PAYS	Population	Age	Nombre	BCG	Sensibilité %	TESTS
JAPON <i>Mori</i>	Tuberculose Maladie	54	118	+	89 vs 65.8	QFT Gold vs IDR > 5 mm
	Sujets sains	20	216	+		QFT Gold vs IDR > 10 mm
ALLEMAGNE <i>Meier</i>	Tuberculose Maladie	51	72	10+	97.2 vs 89	TSPOT TB vs IDR > 5mm
	Sujets sains		12	29-		TSPOT TB
				45 ?		
AFRIQUE SUD <i>Liebeschuetz</i>	Tuberculose Maladie <u>Enfants</u>	4,2	133	+	83 vs 63	si IDR > 15 mm
					vs 65	si IDR > 10 mm
					vs 66	si IDR > 5 mm
	a) groupe VIH				a) 73 vs 36	ELISPOT (ESAT-6 et/ou CFP10) vs IDR > 15 mm
	b) groupe Malnutrition				b) 78 vs 44	ELISPOT (ESAT-6 et/ou CFP10) vs IDR > 5 mm si VIH +
	c) groupe âge < 3 ans				c) 85 vs 51	
ROYAUME UNI <i>Lalvani</i>	Tuberculose Maladie		47		96	ESAT-6
	Sujets sains		47	36/47 +		ESAT-6
	Tuberculose Maladie		26		69	IDR Heaf 2 (> 5 mm)

14 décembre 2006

F. Antoun et JL Herrmann

TESTS INTERFÉRON GAMMA – SENSIBILITÉ (2)

PAYS	Population	Age	Nombre		BCG	Sensibilité %	TESTS
ZAMBIE <i>Chapman</i>	Tuberculose Maladie	33	50	(78% VIH +)		90	ELISPOT (ESAT-6 et/ou CFP10)
		32		(22% VIH -)		100	
	Sujets sains (inf.endémique)		54 VIH -			69	
ROYAUME UNI <i>Lalvani</i>	Sujets sains	32	40		33/40 +		ESAT-6 et/ou CFP-10
INDE (Bombay) <i>Lalvani</i>	Tuberculose Maladie	33	50	(12 % VIH +)		80	ESAT-6
	Sujets sains (inf.endémique)	47	100			56	ESAT-6
						76	CFP-10
						80	ESAT-6 et/ou CFP-10

TESTS INTERFÉRON GAMMA – SENSIBILITÉ (3)

PAYS	Population	Age	Nombre		BCG	Sensibilité %	TESTS
ITALIE <i>Scapellini</i>	Tuberculose Maladie		29	(30% VIH +)		93.1	ELISPOT (ESAT-6 et/ou CFP-10)
	Sujets sains		32	(54 % VIH +)			ELISPOT (ESAT-6 et/ou CFP-10)
ITALIE <i>Ferrara</i>	Tuberculose maladie	43	24			70 vs 83 vs 58	QUANTIFERON TB GOLD in tube vs TSPOT TB vs IDR >5 mm
COREE SUD <i>Kang</i>	Tuberculose maladie	43	54		30/54	81 vs 78	QUANTIFERON TB GOLD in tube vs IDR >10 mm
	Sujet sains	25	99		93/99		
COREE SUD <i>Lee</i>	Tuberculose maladie	48	87		45/87	70 vs 96,6 vs 66,7	QFT G vs TSPOT vs IDR >10mm
	Sujets sains (Inc 63/105)	15	131		131/131		QFT G vs TSPOT vs IDR

SYNTHESE - SENSIBILITE DES TESTS T-IFN γ

- **Évaluation uniquement dans la tuberculose maladie**
- **QF-TB-Gold (48-118 patients) : 81 à 89%**
- **T-SPOT.TB : (47-72 patients) : 83 à 100%**
- **Pourquoi n'obtient-on pas 100% :**
 - **Origine géographique et ethnique des populations testées**
 - **Sévérité de la maladie**
 - **Notion de compartimentalisation de la réponse T**
 - **Notion de sidération de la réponse T**

TESTS INTERFÉRON GAMMA – SPÉCIFICITÉ ⁽¹⁾

PAYS	Population	Age	Nombre	BCG	Spécificité %	TESTS
JAPON <i>Mori</i>	Tuberculose Maladie	54	118	+		QFT Gold vs IDR > 5 mm
	Sujets sains	20	216	+	98 vs 35	QFT Gold vs IDR > 10 mm
ALLEMAGNE <i>Meier</i>	Tuberculose Maladie	51	72	10+		TSPOT TB vs IDR > 5mm
	Sujets sains		12	29-	92	TSPOT TB
				45 ?		
AFRIQUE SUD <i>Liebeschuetz</i>	Tuberculose Maladie Enfants	4,2	133	+		si IDR > 15 mm
						si IDR > 10 mm
						si IDR > 5 mm
	a) groupe VIH					ELISPOT vs IDR > 15 mm
	b) groupe Malnutrition					ELISPOT vs IDR > 5 mm si VIH +
	c) groupe âge < 3 ans					
ROYAUME UNI <i>Lalvani</i>	Tuberculose Maladie		47			ESAT-6
	Sujets sains		47	36/47 +	92	ESAT-6
	Tuberculose Maladie		26			IDR Heaf 2 (> 5 mm)
	Contacts		26			ESAT-6

TESTS INTERFÉRON GAMMA – SPÉCIFICITÉ ⁽²⁾

PAYS	Population	Age	Nombre		BCG	Spécificité %	TESTS
ZAMBIE	Tuberculose Maladie	33	50	(78% VH +)			ELISPOT (ESAT-6 et/ou CFP10)
Chapman		32		(22% VH -)			
	Sujets sains (inf.endémique)		54 VH -			69	ESAT-6 et/ou CFP10
ROYAUMEUNI	Sujets sains	32	40		33/40 +	100	ESAT-6 et/ou CFP-10
INDE (Bombay) Lalvani	Tuberculose Maladie	33	50	(12% VH +)			ESAT-6
	Sujets sains (inf.endémique)	47	100			56	ESAT-6
						76	CFP-10
						80	ESAT-6 et/ou CFP-10

TESTS INTERFÉRON GAMMA – SPÉCIFICITÉ (3)

PAYS	Population	Age	Nombre		BCG	Spécificité %	TESTS
ITALIE <i>Scarpellini</i>	Tuberculose Maladie		29	(30%VIH +)			ELISPOT (ESAT-6 et/ou CFP-10)
	Sujets sains		32	(54%VIH +)		87.5	ELISPOT (ESAT-6 et/ou CFP-10)
COREE du SUD <i>Kang</i>	Tuberculose maladie	43	54		30/54		QUANTIFERON TB GOLD in tube vs IDR >10 mm
	Sujet sains	25	99		93/99	96 vs 49	
ITALIE <i>Ferrara</i>	Tuberculose maladie	43	24				QUANTIFERON TB GOLD in tube vs TSPOT TB vs IDR >5 mm
CORREE du SUD <i>Lee</i>	Tuberculose maladie	48	87			51,70%	QFT G vs TSPOT vs IDR >10 mm
	Sujet sains (Inc. 63/10 ⁵)	15	131		100	91,6 vs 84,7	QFT G vs TSPOT

SPÉCIFICITÉ DES TESTS T-IFN γ

- Évaluées chez des sujets témoins sans facteur de risque d'infection à *M. tuberculosis*
- QF-TB-Gold (39 à 216 sujets) : 96 à 100%
- T-SPOT.TB (40 à 115 sujets) : 87.5 à 100%
- A exclure du débat les valeurs observées dans les :
 - Populations à forte endémie tuberculeuse
 - 60-80% des témoins testés avaient un test positif
 - 40% des personnels soignants avaient un test positif
- Cas Particuliers:
 - Population contrôle ou dites sujets sains :
 - facteurs de risque de contagé tuberculeux chez témoins présentant un test T-IFN γ positif
 - Témoins présentant une mycobactériose à *M. kansasii*

APPLICATIONS

Objectif 1

Dépister une TIL dans certains groupes à risque dans le but de la traiter :

- enquête autour d'un cas
- migrants dans pays à faible incidence
- personnel soignant

Résultats :

Tests IFN γ mieux corrélés au niveau du risque

Corrélation tests IFN γ – IDR 60 à 85 % d'autant plus que :

Population non vaccinée

Niveau de risque élevé

Cutt off IDR ≥ 10 mm

Contacts non I- déprimés

PLACE DANS LE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE MALADIE ?

- **Sensibilité équivalente dans les formes pulmonaires et extrapulmonaires (Ravn, 2005)**
- **Rôle diagnostique dans les formes paucibacillaires ou non documentées**
 - **Chez l'enfant (en cours d'évaluation)**
- **MAIS : ne différencie pas TB-infection de TB-maladie : présence de signes cliniques associés**
- **Importance de la cinétique de la réponse**
- **Importance de la notion de seuil**
- **Autres marqueurs associés ?**

INTERPRETATION

	IDR	IFN γ
Vaccinés BCG ou M. atypiques	Positif	Négatif
Contage <i>M. tuberculosis</i>	Positif	Positif

1. Pas de corrélation entre la production d'IFN γ et la protection
2. Aucune relation entre la réponse et l'efficacité vaccinale
3. Ne différencie pas un sujet sensible d'un sujet résistant
4. Ne différencie pas infection de maladie

INDICATIONS DES TESTS T-IFN γ (1)

- **Populations à faible endémie tuberculeuse (pays industrialisés), Enquête autour d'un cas**
 - Surtout si population vaccinée,
 - Absence de réaction croisée avec MNT
 - Meilleur dépistage des tuberculose-infections
- **Populations à haut risque d'être infectées**
 - Migrants : les enfants, +/- les jeunes adultes
- **Populations infectées à risque de développer une maladie**
 - Immunodéprimés (VIH)
 - Patients sous traitement immunosuppresseur (anti-TNF α ...)
 - Enfants dans un contexte à risque d'infection

Les espoirs pour avoir mieux que l'IDR

- avoir un test en un seul temps :
 - Plus rapide : pas vraiment car prélèvement au labo et résultat 24 à 48h après en fonction des possibilités biologiques
 - Positivité plus précoce par rapport au contage ?
- avoir un test plus spécifique : OUI
 - par rapport à la vaccination BCG
 - par rapport aux mycobactérioses => éventuels faux positifs dans les infections à *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai* qui représentent environ 200 cas par an en France
- avoir un test prédictif pour la chimiothérapie prophylactique : ssi indications pertinentes
- avoir un test positif quand l'IDR est négative ?

Quand faire ces tests? (indications)

T.SpotTB et Quantiféron Gold
= IDR in vitro sans influence du BCG

- Remplacer l'IDR?
 - ⇒ Suivre les recommandations IDR : CSHPF 2003, SPLF 2004, ATS 2000, CDC 2003, IUATLD, OMS
 - Tests limités à :
 - sujets exposés
 - Maladie sous-jacente (VIH, diabète, immunosupresseurs) à risque de progression vers la maladie
 - Pas chez personnes tout venant
 - Diagnostic d'une tuberculose maladie? extra-pulmonaire?
- Test complémentaire de l'IDR?
Pour quelle indication et population?

Etudes à faire dans chacune des populations choisies

- ⇒ Études médico-économiques, en particulier dans les indications du sujet sain exposé (enquêtes autour d'un cas et personnel exposé)
- ⇒ Etude de prédictivité de tuberculose : devenir des patients avec tests + et des patients avec tests –

Quand faire ces tests? (indications)

Diagnostic d'une tuberculose maladie

- Tuberculose grave
 - Disséminée
 - Méningite (80 cas en 2004)
 - Miliaire
 - Uvéite,...
 - Extrapulmonaire (1500 cas en 2004).

Ces formes sont souvent bactériologie-négative (paucibacillaires)
et IDR-négative (production d'IFN γ probablement faible)

⇒ Pas d'étude spécifique ou quelques sujets dans études non dédiées

Ces nouveaux tests sont ils un espoir pour les tuberculoses avec IDR négative?

Faux négatifs de l'IDR

- lié au test lui-même : lot, injection, lecture, effet de boost in vivo
=> ces faux négatifs vont disparaître avec les tests in vitro
- lié à l'hôte
 - immuno dépression, rougeole, vaccins...
 - Classiquement, l'IDR est négative dans les formes graves disséminées (miliaire et méningite)
=> Ces faux négatifs seront a priori les mêmes avec les tests in vitro car même base immunologique

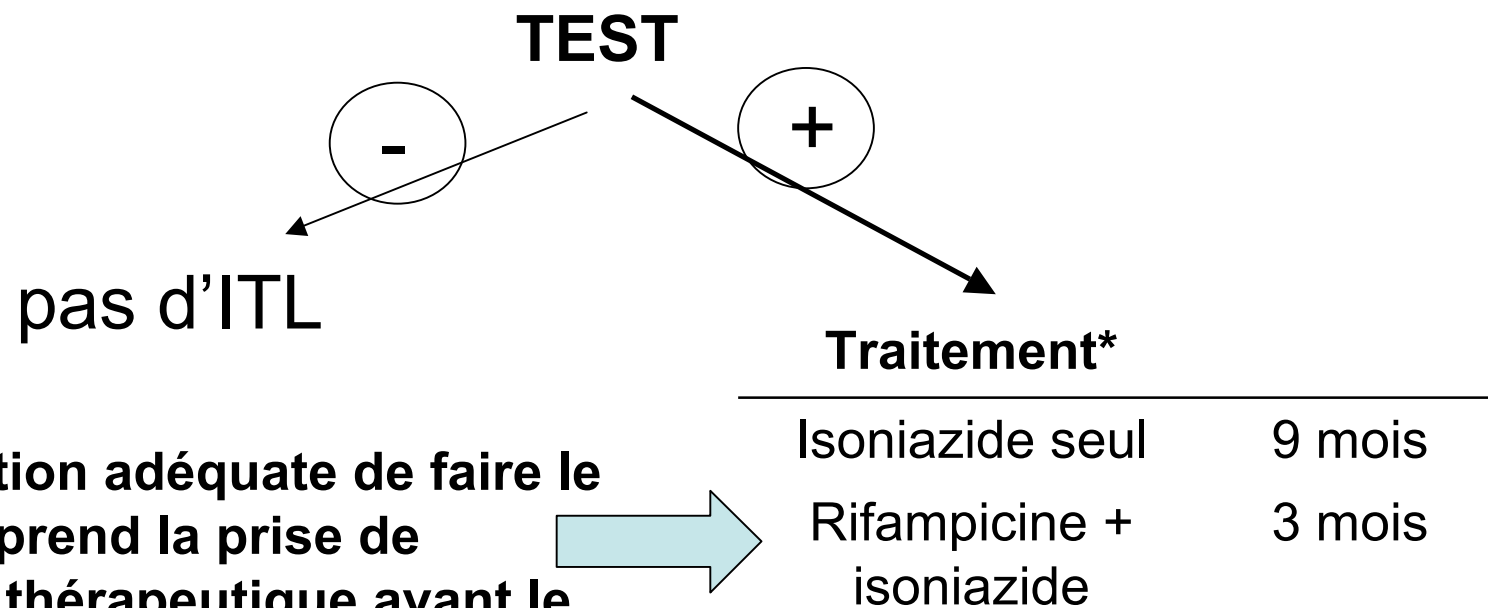
Synthèse des études à faire

- Court terme :
 - Cas de tuberculose disséminée et extra-pulmonaires
 - Cas dans épidémie de souches Beijing (ex-URSS, MDR en Allemagne)
 - Cas MDR
- Moyen terme :
 - Contacts de tuberculose en différenciant M+ et M0
 - Etudes médico-économiques par rapport à IDR
 - Études de gestion (transfert financier des services médicaux vers les laboratoires?)
- Long terme : Études d'efficacité de la stratégie « dépistage-traitement » avec suivi (apparition de cas de tuberculose) de cohortes
 - test + et IDR + traités
 - test – et IDR- non traités

Conséquences d'un test + = IDR+?

AVANT de faire le test

- Décision de faire le test suivant les recommandations
- Décision thérapeutique en cas de test +



L' indication adéquate de faire le test comprend la prise de décision thérapeutique avant le test au cas où le résultat serait +

SPLF 2004, CSHPF 2003, CDC 2003

*Après exclusion de la tuberculose maladie

Juste prescription

- Indications strictement respectées des TST
(avoir pris la décision ttt avant de faire le test)
- Indicateur de juste prescription
 - Nombre de test par patient
 - Nombre de traitements (H ou HR) donnés par test positif
 - Nombre de test par indication
- Étude médico-économique test in vivo vs. test in vitro
- Raisonnable de limiter les tests
 - dans le cadre de protocoles avec fiche de recueil
 - Laboratoires experts avec contrôles de qualité
 - Hors nomenclature

Limites « immunologiques » des tests

- Effet du traitement ?
- durée de détection de ces réponses ?
- Aspect quantitatif des réponses ?
- souches n'induisant pas d'IFN- γ
- infection latente
- sensibilité des tests chez ID en particulier, RI

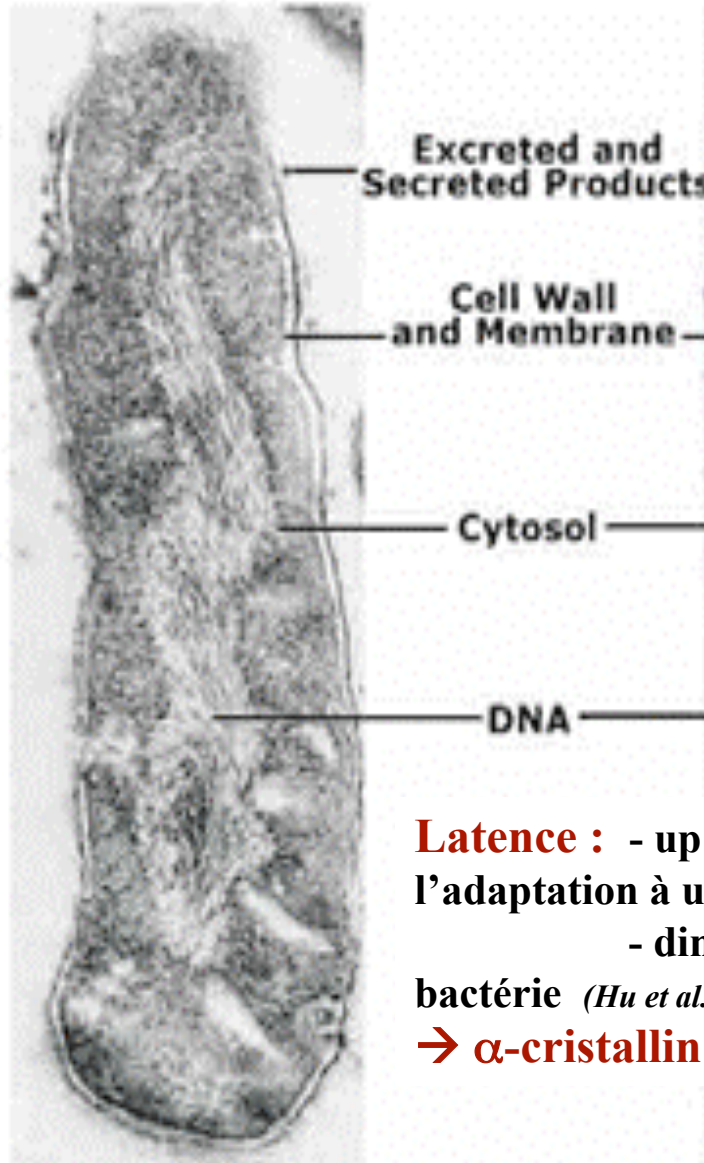
- Doser d'autres cytokines? Des marqueurs d'activation?
- Nécessité d'améliorer les ag cibles pour le dg des formes latentes
→ inclusion dans tests ag latences?

- Nécessité d'améliorer la sensibilité des tests?

Augmenter le panel des antigènes *MT*

Autres techniques (prolifération, ICS ...)

Les Antigènes de *M. tuberculosis*



CSU, USA

ESAT-6, CFP-10,
85B Ag, Apa, TB 10.4, TB 10.3

virulence

Man LAM

Ara LAM

Erp

virulence

Acr1

dormance

Latence : - up régulation de gènes de « latence » permettant l'adaptation à un environnement « hostile » (*Yuan et al. J Bacteriol. 1996*)
- diminués quand croissance exponentielle de la bactérie (*Hu et al. J Bacteriol. 1999*)

→ **α -cristallin 1 = HspX = Rv2031c = 16kD**

**Pourcentage d'infectés et de tuberculoses maladies
parmi les contacts âgés de 0 à 14 ans
selon le degré de positivité de la source de contagion**

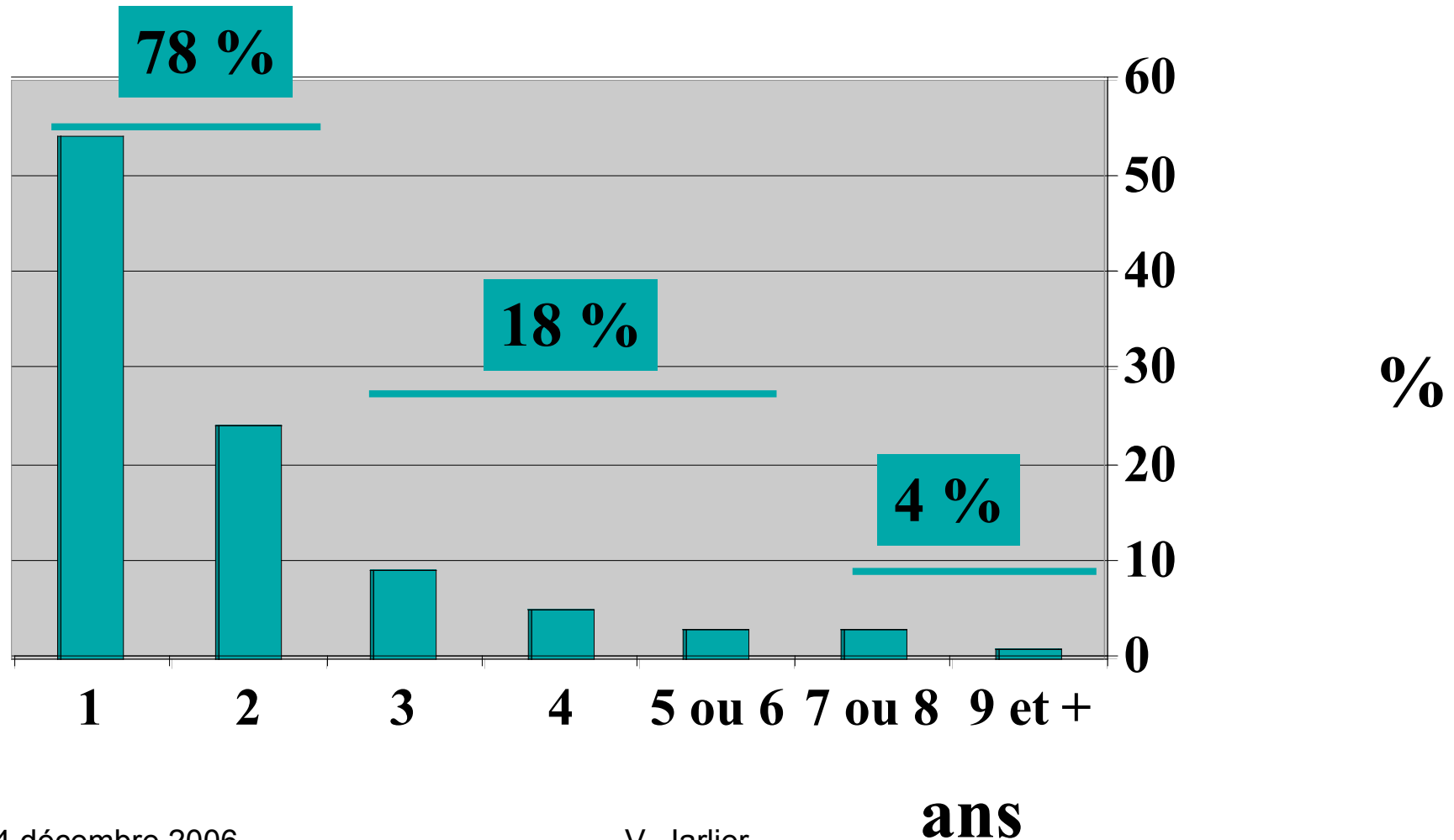
Source de contagion	infectés		malades/ infectés		Risque* cumulé
	%	RR	%	RR	
M+ C+	34	4-5	38	4	16-20
Mo C+	11	1	18	2	2
Mo Co	7	1	10	1	1

* ou index de contagion. (Grzybowski, Barnett, Styblo. Bull. IUAT 1975 ; 50 : 87-104)

Distribution des cas de tuberculose dans les pays industrialisés et leur rôle respectif dans la transmission

<u>Cas de tuberculose</u>		Index de	Rôle estimé dans
Type	proportion	contagion	la transmission
M+ C+	1/3	20	87 %
Mo C+	1/3	2	9 %
Mo Co	1/3	1	4 %

Distribution du délai (ans) de survenue de la tuberculose maladie après l'infection



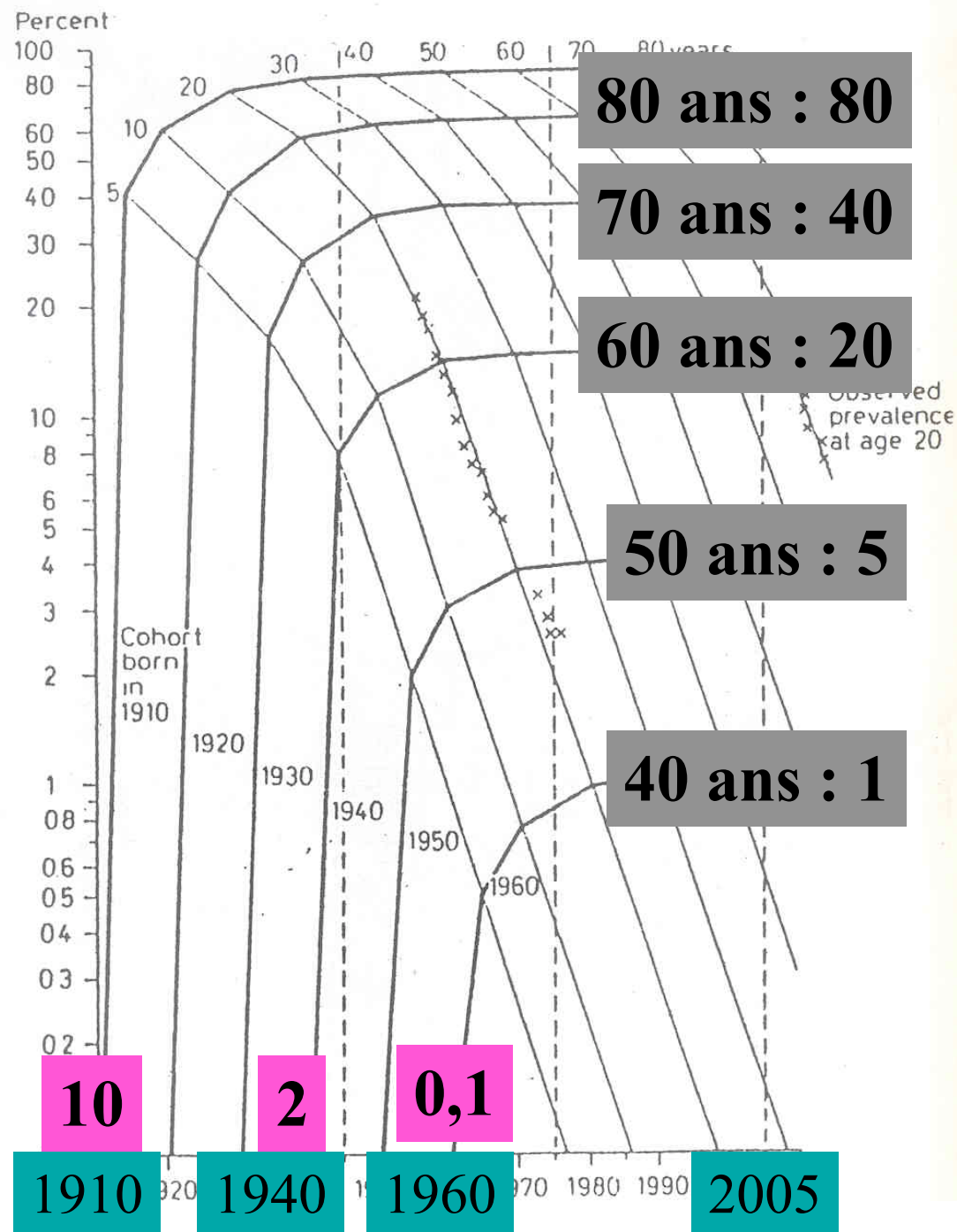
**Prévalence estimée
de la tuberculose infection
en 1945, 1975 et 2005
aux Pays bas
chez les personnes
Nées entre 1910 et 1960
(Styblo)**

**% infectés en 2005
dans chaque
cohorte d'âge**

**Taux annuel
d'infection (%)
une année donnée**

Année de naissance

14 décembre 2006



% infectés
à
20, 40, 60 ans
(1990 WHO)

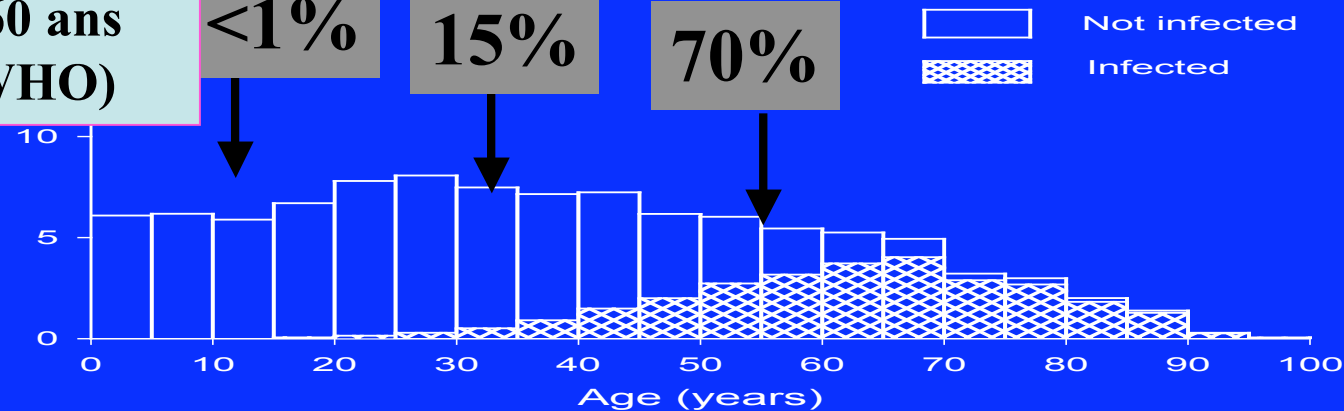
<1%

15%

70%

Faible prévalence (Europe ouest)

Per cent of total popu

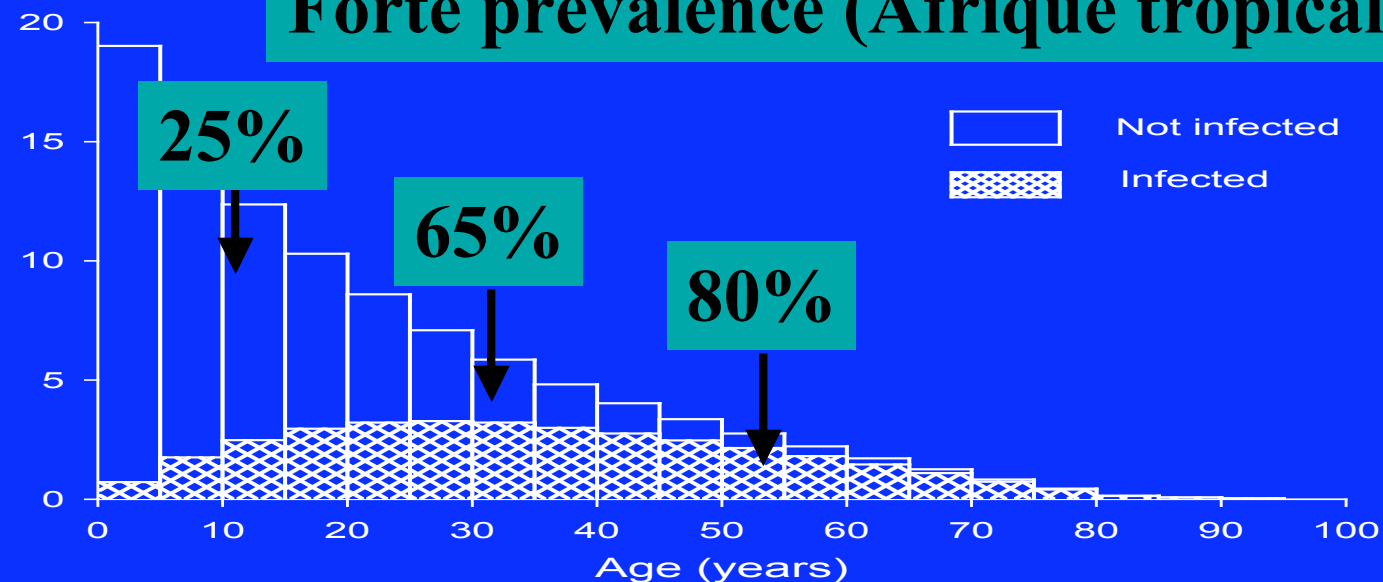


Data courtesy: ten Dam HG, World Health Organization, 1990

Age-specific Prevalence of Tuberculous Infection

Forte prévalence (Afrique tropicale/sud)

Per cent of total po



Data courtesy: ten Dam HG, World Health Organization, 1990

Efficacité du traitement de la tuberculose infection pour empêcher le passage à la tuberculose maladie

- INH 12 mois : 25 à 92 (compliance 90 %)
- INH « 3-6-12 » :
 - 21% 3 mois, 65% 6 mois, 75% 12 mois
 - compliance : 31%, 69%, 93%
- INH-RIF 3 mois HIV - : 41 % (48 % INH 6 mois)

ATS 2000

Conclusions

1. Toute méthode capable d'affirmer sans ambiguïté l'infection tuberculeuse est bienvenue
2. Bénéfice : enfant contact d'un cas contagieux lorsque la prise de décision thérapeutique n'est pas automatique (5-15 ans ?) (n.b. ce n'est pas une ITL)
3. Bénéfice : Immunodéprimés sévères infectés, quand il est possible de traiter efficacement
4. Bénéfice potentiel : adulte IC contact d'un cas contagieux si l'infection est toute récente (n.b. ce n'est pas une ITL)

Reste à démontrer le rendement et l'efficacité de l'approche (en ITT)

1. recherche des personnes potentiellement « bénéficiaires »
(ex. % d'enquête autour cas faites)
2. assignation des personnes dans groupes « bénéficiaires »
3. Application de la méthode
4. Résultat positif
5. Mise au traitement
6. Poursuite du traitement
7. Succès final du traitement

Si mise en place de la méthode

1. Évaluer le nombre de cas « bénéficiaire »
2. Evaluer le coût financier
3. Ré-organiser le système de soins en fonction
4. **Créer** les moyens financiers et humains (si méthode s'ajoute à l'arsenal actuel)
5. **Transférer** les moyens financiers et humains (si méthode remplace une méthode actuelle) : ex. méthode X biologique remplace méthode Y « clinique », transférer les moyens des services cliniques vers les laboratoires (pôles