

TUBERCULOSE LATENTE : INTERET DIAGNOSTIQUE DU QUANTIFERON®

Dr Maryam KALLEL-SELLAMI

Laboratoire d'immunologie, Hôpital La Rabta. Tunis. Tunisie.

La tuberculose (TB) est l'une des maladies les plus anciennement connues et qui reste jusqu'à présent, l'une des plus sérieuses menaces sanitaires mondiales. L'entrée en contact avec *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) n'entraîne pas automatiquement la TB maladie discernable par sa remarquable symptomatologie. En effet, cela ne survient que dans 10% des cas, une minorité éradique le pathogène et pour la plus grande majorité, l'infection demeure latente (**infection tuberculeuse latente, ITL**).

Suite à la récente expansion de l'utilisation des immunosuppresseurs et des biothérapies, notamment des anti-TNF α , dans les maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques, on a constaté un risque accru de réactivation de l'ITL au sein des malades suivant ce type de traitements et qui se manifeste sous formes extrapulmonaires (57%) et disséminées (24%). Ce risque dont l'estimation varie selon les études a tout de même atteint un seuil qui a incité les autorités sanitaires de la plupart des pays à exiger un bilan de dépistage de l'ITL avant la mise en route de ces biothérapies.

Depuis plus d'un siècle, l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine mise au point par Mantoux en 1910, a demeuré l'unique moyen disponible pour le diagnostic de l'ITL et continue à être le plus couramment utilisé. Cependant ce test présente de multiples limites : un manque énorme de standardisation s'ajoute au principal inconvénient du test qui réside dans sa mauvaise spécificité puisque ce test ne distingue pas entre une infection à MTB et celle due à des mycobactéries environnementales ou à la souche du BCG, ce qui cause dans les pays où les populations sont majoritairement vaccinées un énorme problème d'interprétation des résultats. Une baisse de la sensibilité de l'IDR est également observée quand il s'agit de sujets immunodéprimés (traitement immunosuppresseur, HIV, cancer..)

C'est ainsi qu'au début des années 2000, de nouvelles pistes ont été exploitées pour mettre en évidence de façon plus reproductible et surtout plus spécifique la réponse immunitaire vis-à-vis de MTB. De nouveaux tests, regroupés sous le terme générique de «tests de quantification de la libération d'interféron gamma (IFN- γ) par les lymphocytes T sensibilisés » (en anglais IGRAs ou TIGRAs : T cell-based IFN- γ Release Assays) ont été développés comme outils d'immunodiagnostic (*ex-vivo*) pour remplacer sinon suppléer l'IDR dans la détection de l'ITL. Les anciennes versions de ces IGRAs utilisaient le PPD comme stimulateur antigénique. Grâce au séquençage de la totalité du génome de MTB et les travaux de génomiques comparatives, on a pu isoler une région de différenciation (RD1) qui est spécifique à MTB et absente des mycobactéries non tuberculeuses et même de la souche du BCG. Deux antigènes codés par cette RD1, l'Early Secreted Antigenic Target (ESAT-6) et le Culture filtrate protein 10 (CFP-10) sont les nouveaux antigènes à la base de ces IGRAs.

Deux formes commerciales approuvées par la US Food and Drug Administration (FDA) sont disponibles, basées sur le même principe de stimulation des lymphocytes T sensibilisés mais qui diffèrent par le mode de détection et de quantification de la production d'IFN- γ . Le TSPOT.TB® est basé sur une technologie Elispot. Le QuantiFERON-Gold® dans sa plus

récente version en tube (QFT-GIT), est basé sur une simple technique ELISA qui mesure la production d'IFN- γ dans le surnageant des tubes au sein desquels a eu lieu l'incubation du sang total (contenant les lymphocytes T du patient) au contact d'antigènes spécifiques de MTB: ESAT-6, CFP-10 et TB7.7 (Rv2654).

Avec l'avènement de cette nouvelle famille de test dans le diagnostic de l'ITL, de nombreuses études ont rapporté une supériorité du QFT-GIT par rapport à l>IDR notamment en termes de spécificité. L'une des alternatives fréquemment utilisées dans la comparaison des deux tests passe par l'évaluation de la concordance des résultats des deux tests et de leurs associations d'une part avec les éléments pouvant influencer leurs performances et d'autre part avec les facteurs de risques. Cette approche a constitué le premier objectif de notre étude qui a comparé les performances respectives de l>IDR et du QFT-GIT au sein de malades souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dont une proportion était sous immunosuppresseurs.

Cette étude a porté sur 100 malades (61% sous immunosuppresseurs) et 54 témoins. Nous avons démontré la supériorité du QFT-GIT par rapport à l>IDR en termes de spécificité (chez les vaccinés au BCG) et de sensibilité (chez les immunodéprimés).

Par ailleurs nous avons étudié un polymorphisme au sein de l'intron 1 du gène de l'IFN- γ *INFG* (+874 T/A) (associé à la survenue de la TB maladie). Nous avons démontré une association entre le génotype de susceptibilité AA et le profil QFT+/IDR-.

Ainsi et en accord avec les données de la littérature, notre étude vient confirmer la meilleure performance du QFT-GIT par rapport à l>IDR. Ce test est d'ailleurs doué d'un certain nombre d'avantages :

- Une meilleure spécificité imputée aux antigènes utilisés (ESAT-6, CFP-10 et le TB 7.7) règle le problème rencontré avec l>IDR (PPD $\approx$ 200 antigènes) qu'est la réactivité croisée avec la souche du vaccin BCG et les mycobactéries non tuberculeuses.
- Une meilleure sensibilité et donc la moindre susceptibilité aux faux négatifs chez les malades sous immunosuppresseurs, permet également de détecter les cas d'ITL qui auraient éventuellement échappé au dépistage par l>IDR.

Au vu de l'absence d'algorithme décisionnel dans le diagnostic de l'ITL en Tunisie et en se basant sur les données de la littérature et surtout ceux de notre étude, nous avons proposé certaines recommandations quant à l'utilisation des deux tests:

- Chez les immunocompétents, on suggère l'utilisation de l>IDR en première instance pour isoler les sujets potentiellement positifs puis de vérifier ces résultats par un test QFT-GIT.
- Chez les immunodéprimés, comme les malades sous immunosuppresseurs notamment ceux candidats aux traitements anti-TNF- α , on conseille l'utilisation du QFT-GIT en première instance.
- Faire précocement, avant la prise d'immunosuppresseurs, un bilan de dépistage de l'ITL par un QFT-GIT aux malades ayant des formes sévères de la maladie inflammatoire chronique, pour réduire le taux de résultats indéterminés (QFT-GIT) et d'anticiper ce même bilan nécessaire avant la mise sous anti-TNF- α .

Ces recommandations restent à valider sur des études portant sur d'autres sous-groupes de patients (polyarthrite rhumatoïde, arthrite chroniques juvénile ...) et sur de larges populations de témoins (à différents délais de vaccination), afin d'aboutir à un consensus quant à l'utilisation du QFT-GIT chez nos patients tunisiens.

Références

- Gideon HP, Flynn JL. Latent tuberculosis: what the host "sees"? Immunol Res. 2011; 50 (2-3):202-12.
- Liote H, Liote F. Role for interferon-gamma release assays in latent tuberculosis screening before TNF-alpha antagonist therapy. Joint Bone Spine. 2011;78(4):352-7.