



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

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

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.