

# Apport des tests de quantification de la libération d'interféron gamma par les lymphocytes T sensibilisés pour le diagnostic des infections tuberculeuses

Cécile Beauvillain<sup>a</sup>, Pascale Jeannin<sup>a</sup>, Gilles Renier<sup>b</sup>, Alain Chevailler<sup>a,\*</sup>

## RÉSUMÉ

L'intradermoréaction cutanée à la tuberculine, couramment utilisée depuis un siècle pour le diagnostic d'infection tuberculeuse, présente de nombreux inconvénients. De nouveaux tests diagnostiques ont été récemment introduits. Ils mesurent soit la production d'interféron- $\gamma$  dans le sang total, soit le nombre de lymphocytes T producteurs d'interféron- $\gamma$  après stimulation *in vitro* par des protéines spécifiques de *M. tuberculosis*, absentes du BCG et de la plupart des mycobactéries atypiques. Le gain en spécificité permet de réduire les résultats faux positifs chez les sujets vaccinés, évitant ainsi le coût de chimioprophylaxies inutiles et potentiellement toxiques. Le gain en sensibilité, identifiant les infections tuberculeuses latentes parmi les sujets ayant une IDR faussement négative, permet d'accroître les performances diagnostiques dans les populations les plus à risques de progresser vers la tuberculose maladie, à savoir les patients immunodéprimés. L'évaluation de ces tests doit désormais se focaliser sur certains points qui restent à préciser : leur sensibilité chez l'enfant et le sujet immunodéprimé, leurs valeurs prédictives positive et négative et l'interprétation de leur variation éventuelle au cours du temps, que les patients soient traités ou non.

**Tuberculose – infection tuberculeuse latente – intradermoréaction à la tuberculine – interféron gamma.**

## 1. Introduction

La tuberculose est l'une des plus sérieuses menaces sanitaires mondiales avec deux millions de décès et plus de huit millions de nouveaux cas par an [1]. C'est la première cause de morbidité (plus d'un tiers de la population mondiale, estimation fondée sur les résultats des tests cutanés à la tuberculine) et de mortalité infectieuse [2].

**a** Université d'Angers – IFR132 – Inserm U564

**b** Université d'Angers – UPRES EA 3142

Laboratoire d'immunologie et d'allergologie

Centre hospitalier universitaire d'Angers

1, rue Larrey

49933 Angers cedex 9

\* Correspondance

AlChevailler@chu-angers.fr

## SUMMARY

### New tools for the diagnosis of tuberculosis using T cell based interferon gamma assays

The tuberculin skin test used to detect latent *Mycobacterium tuberculosis* infection has many drawbacks. New diagnostic assays have recently been introduced. There are two commercial kits available : the QuantiFERON test and the T-SPOT-TB assay. The former quantitatively measures the amount of interferon  $\gamma$  released by effector T cells after a 16-24 hours exposure of whole blood to *M. tuberculosis* specific antigens. The T-SPOT-TB assay is designed to count the number of effector T cells producing interferon  $\gamma$  after stimulating purified peripheral blood mononuclear cells with the same specific antigens overnight. Higher specificity will reduce false-positive assay results in BCG-vaccinated people, thus avoiding the costs associated with unnecessary chemoprophylaxis and its associated toxicity. More true-positive results in infected people would increase the rate of diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in the most vulnerable populations before progression to active disease, namely immunocompromised patients. Some controversial issues need longitudinal studies to be resolved: sensitivity in children and immunocompromised patients, the positive and negative predictive values of these blood assays and interpretation of possible changes in test results over time, the subjects being treated or not.

**Tuberculosis – latent tuberculosis infection – tuberculin skin test – interferon gamma released assays.**

La maladie intéresse principalement les adultes jeunes (15-45 ans) qui, économiquement, sont les individus les plus productifs.

Dans les pays développés, grâce à une politique de prévention structurée, associant vaccination par le bacille de Calmette et Guérin (BCG), réseaux de surveillance et chimiothérapie antituberculeuse, l'incidence de la maladie a diminué au vingtième siècle à partir des années cinquante. Cependant, elle a réaugmenté au début des

article reçu le 24 septembre, accepté le 22 décembre 2008.

© 2009 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

## Abréviations

<b>BK</b>	: bacille de Koch
<b>CFP-10</b>	: culture filtrate protein 10
<b>DosR</b>	: dormancy regulon
<b>ELISA</b>	: enzyme linked immunosorbent assay
<b>ELIspot</b>	: enzyme linked immunospot
<b>ESAT-6</b>	: early secretory antigenic target 6
<b>HAS</b>	: Haute Autorité de Santé
<b>IDR</b>	: intradermoréaction
<b>INF</b>	: interféron gamma
<b>ITL</b>	: infection tuberculeuse latente
<b>MDR</b>	: multidrug resistance
<b>NICE</b>	: National Institute of Health and Clinical Excellence
<b>PPD</b>	: purified protein derivative
<b>STIC</b>	: soutien aux thérapeutiques innovantes et coûteuses
<b>TIGRA</b>	: T cell-based IFN $\gamma$ release assays
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: tumor necrosis factor
<b>TU</b>	: test unit
<b>VIH</b>	: virus de l'immunodéficience humaine
<b>XDR</b>	: extensive drug resistance

années quatre-vingt lors de l'explosion de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), atteignant une phase de plateau au milieu des années quatre-vingt dix [3]. En France il est encore trop tôt pour évaluer les éventuelles conséquences de la levée de l'obligation vaccinale en 2005 sur l'incidence de la maladie.

La co-infection par le VIH, la malnutrition, l'insalubrité sont autant de facteurs aggravants de l'épidémie. Il faut y ajouter l'apparition dans les années 1990 d'une multirésistance (MDR pour « multidrug resistance ») de certaines souches aux antibiotiques anti-mycobactériens due à des mutations que désormais la biologie moléculaire peut identifier plus rapidement que ne le font les cultures classiques [4, 5]. Depuis 2005, cette résistance a franchi un pallier et on parle désormais de souche XDR (pour « extensive or extreme drug resistance ») : il s'agit de souches résistantes non seulement à l'isoniazide et à la rifampicine (ce qui définit les souches MDR), mais aussi aux fluoroquinolones et à au moins un des antibiotiques injectables suivants : capréomycine, kanamycine et amikacine. Elles sont retrouvées, principalement en Afrique mais aussi en Asie, par foyers épidémiques chez des sujets co-infectés par le VIH, avec une mortalité proche de 100 % [6, 7].

Les sujets au contact d'un patient infecté par *Mycobacterium tuberculosis* vont développer une réponse immunitaire. Ce n'est qu'au bout d'un délai plus ou moins variable (mois ou année selon le statut immunitaire de l'individu) qu'environ 10 % développeront une tuberculose maladie avec une probabilité maximale dans les deux premières années [8]. Différents facteurs influencent cette progression : l'âge, le sexe, les statuts immunitaire et nutritionnel, le diabète, le tabac [9].

La prise en charge de la maladie tuberculeuse dans une perspective de santé publique dépend de l'incidence de la maladie dans la population. En pays de forte endémie, qui sont souvent aussi des zones de moindre développement des structures sanitaires, la priorité est à la détection

et au traitement des sujets bacillifères. La situation est différente dans les pays de faible incidence, qui, le plus souvent, bénéficient de structures sanitaires fonctionnelles : la priorité est à la détection des infections tuberculeuses latentes (ITL) qu'un traitement adapté doit stopper dans leur progression potentielle ultérieure vers une tuberculose maladie. Le dépistage peut se concentrer sur des populations à risque [9], telles que les détenus, les professionnels de santé ou les immigrants en provenance de pays à forte incidence de tuberculose, ces derniers ayant un risque de développer la maladie multiplié par un facteur de 9,5 [10]. Depuis près d'un siècle, ce dépistage repose sur les tests cutanés à la tuberculine, qui souffrent de certaines imperfections, faible spécificité chez les sujets vaccinés par le BCG et faible sensibilité chez les sujets immunodéprimés [11]. Avec une meilleure compréhension de la réponse immunitaire cellulaire anti-mycobactéries, de nouveaux tests de quantification de la libération d'interféron gamma (IFN) par les lymphocytes T sensibilisés sont apparus depuis quelques années.

L'objet de cette revue est, après un bref rappel sur l'infection tuberculeuse humaine, son agent pathogène et la réponse anti-infectieuse qu'il déclenche, de présenter ces nouveaux tests, leur apport à la prise en charge des patients, les points en suspens et les perspectives des prochaines années.

## 2. *Mycobacterium tuberculosis*

Les mycobactéries sont des bactéries gram-positives qui appartiennent au genre *Actinomyces* [12]. Le complexe tuberculeux comprend *Mycobacterium tuberculosis* (ou bacille de Koch [BK]), *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii* et *Mycobacterium microti* [13]. Les principales caractéristiques de ces bactéries sont [12] :

- bacille acido-alcoolo-résistant ;
- aérobie obligatoire, expliquant le tropisme pulmonaire ;
- croissance aux températures modérées (25 – 41 °C) ;
- absence de spores ;
- pathogène intracellulaire obligatoire qui infecte les macrophages et est capable d'y survivre à l'état quiescent, répliquatif ou non. Parmi les 4 000 gènes de *M. tuberculosis*, on en a identifié 48, regroupés dans une région appelée DosR (pour dormancy regulon), activement transcrits au cours de l'ITL et favorisant la survie intracellulaire [8] ;
- croissance lente (temps de doublement de 12 à 20 heures).

Dans les années quatre-vingt dix, le séquençage du génome de *M. tuberculosis* a permis d'identifier plusieurs régions, baptisées régions de différence (de RD1 à RD16) [14] qui sont délétées dans la plupart des autres mycobactéries, notamment le BCG et les mycobactéries atypiques. En ce qui concerne la région RD1, pour le BCG, cette délétion est la conséquence des repiquages de la souche de *M. bovis* ayant conduit à l'atténuation de la virulence. Trois protéines d'intérêt y sont codées : ESAT-6 pour early secretory antigenic target 6, CFP-10 pour culture filtrate protein 10, et TB7.7. ESAT-6 et CFP-10 sont sécrétées par les mycobactéries qui se répliquent *in vitro* et *in vivo*, avec un taux en corrélation, dans des modèles animaux,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7660802>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7660802>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)