HAL
open science

Évaluation du test Quantiféron® TB Gold in Tube dans le dépistage des infections tuberculeuses latentes au Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse de Gironde en 2011-2012

Djasrabé Victor Nadjior

To cite this version:

Djasrabé Victor Nadjior. Évaluation du test Quantiféron® TB Gold in Tube dans le dépistage des infections tuberculeuses latentes au Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse de Gironde en 2011-2012. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00955789

HAL Id: dumas-00955789

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00955789

Submitted on 5 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE BORDEAUX 2-BORDEAUX SEGALEN
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2013 Thèse n°148

THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux le 19 décembre 2013 par

NADJIOR Djasrabé Victor
Né le 07/08/1984 à Donetsk

Evaluation du test QuantiFERON® TB Gold in Tube dans le dépistage des infections tuberculeuses latentes au Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse de Gironde en 2011-2012

Directeur de thèse : Mme le Docteur M.C. Receveur

JURY

M. le Professeur D. MALVY Président du jury

M. le Professeur J.F. MOREAU

Mme le Docteur O. PEUCHANT

M. le Docteur J.C. SOLOY

Mme le Docteur M.C. RECEVEUR

UNIVERSITE BORDEAUX 2-BORDEAUX SEGALEN
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2013 Thèse n°148

THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux le 19 décembre 2013 par

NADJIOR Djasrabé Victor
Né le 07/08/1984 à Donetsk

Evaluation du test QuantiFERON® TB Gold in Tube dans le dépistage des infections tuberculeuses latentes au Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse de Gironde en 2011-2012

Directeur de thèse : Mme le Docteur M.C. Receveur

JURY

M. le Professeur D. MALVY Président du jury

M. le Professeur J.F. MOREAU

Mme le Docteur O. PEUCHANT

M. le Docteur J.C. SOLOY

Mme le Docteur M.C. RECEVEUR

A Monsieur le Président du jury

Professeur Denis MALVY

Professeur des universités, praticien hospitalier

Discipline maladies infectieuses et tropicales.

Je vous remercie de nous faire l'honneur d'être le président du jury de cette thèse.

Veuillez trouver ici, l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Jean-François MOREAU

Professeur des universités, Praticien Hospitalier
Discipline immunologie et immunogénétique.

Merci de nous faire l'honneur de participer au jury et à l'évaluation de cette thèse.
Veuillez trouver ici, l'expression de notre respectueuse gratitude.

A mon Rapporteur de thèse

Madame le Docteur Olivia PEUCHANT

Maître de conférence universitaire, praticien hospitalier

Discipline bactériologie.

C’est un honneur de te compter parmi les membres de ce jury.

Sois assurée de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean-Charles SOLOY

Praticien libéral
Discipline médecine générale.

Je te remercie de l'intérêt que tu portes à l'évaluation de ce travail. Ta pédagogie, ta compétence et ton humanité ont été une source d'inspiration dans l'apprentissage de la médecine générale tout au long de mon internat.
Sois assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A ma Directrice de thèse

Madame le Docteur Marie-Catherine RECEVEUR

Praticien hospitalier

Disciplines pneumologie et maladies infectieuses et tropicales.

Je vous remercie de votre investissement et de votre aide. Votre patience et vos connaissances auront été essentielles.

Soyez assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Papa et maman,
Vous avez toujours été présents pour moi, merci pour tous les sacrifices qui m'ont permis d'en arriver là ;

A mes frères Greg et Cédric,
Votre soutien a été inconditionnel. Restons soudés dans les bons comme dans les mauvais moments ;

A Adeline,
Les mots me manquent pour décrire ce que tu représentes pour moi, j'ai vraiment de la chance de t'avoir rencontrée ;

A mes grand-parents, oncle, tantes et cousins en Ukraine,
Vous revoir a été une source de motivation, merci pour votre soutien ;

A mes oncles, tantes et cousins au Tchad,
Se rencontrer fut une réelle joie, votre enthousiasme a été incroyable ;

A « tata » Colette et aux familles Mode, Mianbere, M'baïtolom, Ngotar et Naguidengar,
Merci pour votre soutien, votre abnégation est un modèle ;

A Albert et Aline,
Je marche maintenant sur vos pas, vous avez été pour moi une source d'inspiration ;

A Caroline, André, Dominique, Stéphanie, Michel, Béatrice, Kassour, Maryam et Laura,
Je vous considère comme mes frères et sœurs, merci pour votre soutien ;

A Jérôme et Nathan
Merci pour ces soirées foot et votre bonne humeur ;

A Karen,
Dernière ligne droite avant ton arrivée dans le monde paramédical, cela serait « sympa » de bosser un jour ensemble…

A Nathalie et Fred,
Vous êtes comme une deuxième famille pour moi, vos suggestions auront été précieuses ;

A Steven,
Merci pour tous tes conseils et tes fameuses reformulations !

A Sossa,
Heureux d'être ton ami, j'ai hâte de voir ta thèse ;

A Joel,
Ce qui est sûr c'est que l'on ne s'ennuie jamais avec toi, tu as toujours le mot pour rire. Ne change rien…

A Gilles, Lisa, Alex, Cardu, François, Mathieu et Gaella,
Le temps passe mais on s'éclate toujours autant, ça promet… ;

A Johnny, Melissa, Djifa, Eyram, Christian, Yves, Ricky, Yannick et Raphaël,
Votre joie de vivre et votre amitié me motivent depuis toutes ces années…

A David, Patrice, Ventura, Garcia et Nanou,
Merci pour tous ces moments « sympas » et toutes ces soirées que l'on a eu la chance de partager ensemble entre Rennes, Nantes ou Bordeaux ;

A Alex, JP et Fatima,
Le hasard a fait que l'on se soit retrouvé à Bordeaux ! Merci pour votre soutien ;

A Yoan,
Très heureux d'avoir fait ta connaissance, tout aura débuté par ces fameuses soirées poker ! Essaye quand même de profiter du bassin avant ton « come back »…

A Julien et Cynthia,
Merci pour tous ces moments que l'on a eu la chance de partager durant nos stages…

A tous les membres du staff et de l'équipe de la « Lyonnaise de eaux »,
Toutes les émotions sportives que nous avons partagé ont contribué à maintenir la motivation nécessaire à la réalisation de ce travail ;

A toute l'équipe du CLAT Gironde,
Cette thèse reprend 2 ans de votre travail. Votre aide aura été précieuse, merci pour votre accueil et votre disponibilité ;

Table des matières

ABREVIATIONS……..14

1ère PARTIE : LA TUBERCULOSE……..…16

1.1 Epidémiologie de la tuberculose……...16
1.1.1 Dans le monde……16
1.1.2 En France……20
1.1.3 En Gironde……..23
1.2 Aspects organisationnels et administratifs……23
1.2.1 Maladie à déclaration obligatoire……...23
1.2.2 Le Réseau Tuberculose Gironde……23
1.2.3 Surveillance de la résistance aux anti-tuberculeux……24
1.3 La vaccination BCG……..25
1.3.1 Historique……...25
1.3.2 Perspective de nouveaux vaccins……26
1.4 Bactériologie et physiopathologie……26
1.5. Infection tuberculeuse latente……...29
1.5.1 Définition……29
1.5.2 Intradermo-réaction à la tuberculine (IDR)……30
1 .5.2.1 Historique……30
1.5.2.2 Immunologie……30
1.5.2.3 Indications……31
1.5.2.4 Contre-indications……32
1.5.2.5 Réalisation du test……32
1.5.2.6 Lecture……32
1.5.2.7 Effets indésirables……33
1.5.2.8 Interprétation……33
1.5.2.9 Performances de l'IDR……35
1.5.3 Tests "Interferon Gamma Release Assays" (IGRAs)……39
1.5.3.1 Présentation des tests IGRAs……...39
1.5.3.2 Immunologie……39

1.5.3.3 Technique……41
1.5.3.4 Résultats du QTF®……..43
1.5.3.5 Interprétation du QTF®……...44
1.5.3.6 « Zone grise »…..……45
1.5.3.7 Effet « booster » de l'IDR sur le QTF®……..45
1.5.3.8 « Conversion et réversion » du QTF®……46
1.5.3.9 Performance des tests IGRAs……..46
1.5.4 Concordance IDR/ IGRAs……..51
1.5.5 Comparaison IDR/ IGRAs……..51
1.5.6 Dépistage de l'ITL et recommandations……..……...52
1.5.6.1 Enquête autour d'un cas……...53
1.5.6.2 Professionnels de santé (et autres professionnels exposés)……55
1.5.6.3 Sujets infectés par le VIH……....56
1.5.6.4 Avant la mise sous anti-TNFα……56
1.5.6.5 Populations migrantes de pays de « forte incidence tuberculeuse »..…..57
1.5.7 Traitement de l'ITL……57
1.6 Risque de passage de l'ITL vers la tuberculose-maladie……..59
1.7 La tuberculose-maladie……60
1.7.1 Tuberculose-maladie pulmonaire……...60
1.7.2 Tuberculose-maladie extra-pulmonaire et tests IGRAs……..……...64

2ème PARTIE : ETUDE DE L'UTILISATION DU QUANTIFERON®TB GOLD IN TUBE PAR LE CENTRE DE LUTTE ANTI-TUBERCULEUSE DE LA GIRONDE……67

2.1 Objectifs de l'étude……67
2.1.1 Principal……..67
2.1.2 Secondaire……67
2.2 Matériel et méthode……...67
2.2.1 Population étudiée et critères d'inclusion……...67
2.2.2 Critères d'exclusion……68
2.2.3 Données recueillies……68

2.2.4 Critères de jugement……...70
2.2.5 Test statistique……71
2.3 Résultats……71
2.3.1 Données démographiques……...72
2.3.2 Caractéristiques des sujets-contacts……72
2.3.3 Séquence de dépistage……75
2.3.4 IDR……75
2.3.5 QTF®……..76
2.3.6 Résultats du dépistage……78
2.3.7 ITL et lieu de suivi……..79
2.3.8 ITL et traitement……79
2.3.9 ITL traitées……81
2.3.10 Facteurs influençant les résultats du QTF®……84
2.3.11 IDR positives et QTF®...……86

DISCUSSION……88

1 Rappel des principaux résultats et limites de l'étude……...……88
2 Comparaison des données du CLAT Gironde aux données de la littérature……89
2.1 QTF® positif et ITL……...89
2.2 QTF® négatif et dépistage négatif……92
2.3 QTF® ininterprétable……92
2.4 « Réversion » du QTF®…..……...93
2.5 Tuberculose-maladie……..93
3 Stratégie IDR+/- QTF® dans le dépistage de l'ITL……94
3.1 Sur le plan médical……94
3.2 Sur le plan économique……95

CONCLUSION……96

BIBLIOGRAPHIE……97

ANNEXES……104

ABREVIATIONS :

ARS : Agence Régionale de Santé

ATB : Antibiotique

Ac : Anticorps

BAAR : Bacille Acido-Alcoolo-Résistant

BK : Bacille de Kock

CD : Cluster of Differenciation

CFP10 : Culture Filtrate Protein 10

CI : Cas-Index

CLAT : Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histo-compatibilité

DO : Déclaration Obligatoire

ECBC : Examen Cyto-Bactériologique des Crachats

ED : Examen Direct

EMB : Ethambutol

ESAT 6 : Early Secretory Antigenic Target 6

FO : Fond d'œil

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

IDR : Intra-Dermo-Réaction

IL : Interleukine

INF γ : Interferon gamma

IGRAs : Interferon Gamma Release Assays

INH : Isoniazide

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

ISPED : Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement

ITL : Infection Tuberculeuse Latente

IdF : Île-de-France

Kg : Kilogramme

LBA : Lavage Bronchiolo-Alvéolaire

LT : Lymphocyte T

MDR-TB : Multi Drug Résistant-Tuberculosis

Mg : Milligramme

M. *tuberculosis* : *Mycobacterium tuberculosis*

M. bovis *: Mycobacterium bovis*

M. africanum *: Mycobacterium africanum*

Mm : Millimètre

OR : Odds Ratio

OFII : Office Français de l'Immigration

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PDV : Perdu De Vue

PIT : Primo Infection Tuberculeuse

PRZ : Pyrazinamide

QFT® : Quantiféron T.B Gold In Tube®

RMP : Rifampicine

RTG : Réseau Tuberculose Gironde

SC : Sujet-Contact

SM : Streptomycine

SDF : Sans Domicile Fixe

TGF β : Transforming Growth Factor β

UI : Unité Internationale

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

XDR : Extensively Drug-Resistance

1ère PARTIE : LA TUBERCULOSE

1.1 Epidémiologie de la tuberculose

1.1.1 Dans le monde

La tuberculose est un problème majeur de santé publique puisque près de 2 milliards de personnes dans le monde hébergent le germe, soit environ 30% de la population mondiale. Ainsi, l'OMS l'a déclarée urgence de santé publique en 1993. Elle est également l'une des cibles des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD). Des engagements politiques ont été mis en place par les états, de même qu'un soutien logistique pour le diagnostic bactériologique. L'approvisionnement régulier en antibiotiques de première ligne, le traitement des ITL, la vigilance concernant le succès des traitements, ainsi que l'organisation de programmes nationaux de contrôle de la tuberculose (NTPs), sont autant d'axes adoptés pour lutter contre la maladie. Ce sont les états qui enregistrent et rapportent les données sur la maladie. En 2012, 204 pays ont collaboré, soit environ 99% des cas de tuberculose-maladie à l'échelle mondiale. Des progrès ont d'ores et déjà été observés concernant la réduction de la morbi-mortalité du BK :

- En 2011, la réduction de la moitié des cas de tuberculose de 1990 avait déjà été atteinte, de même que l'inversion de la courbe de progression de l'épidémie. Ces objectifs avaient initialement été fixés pour 2015.

- L'accès aux soins s'est élargi puisque 51 millions de personnes ont été traitées avec succès contre la tuberculose, ce qui a permis de sauver 20 millions de vies entre 1995 et 2011.

- Les progrès réalisés dans la prise en charge conjointe du BK et du VIH ont permis d'épargner environ 1,3 million de vies entre 2005 et 2011.

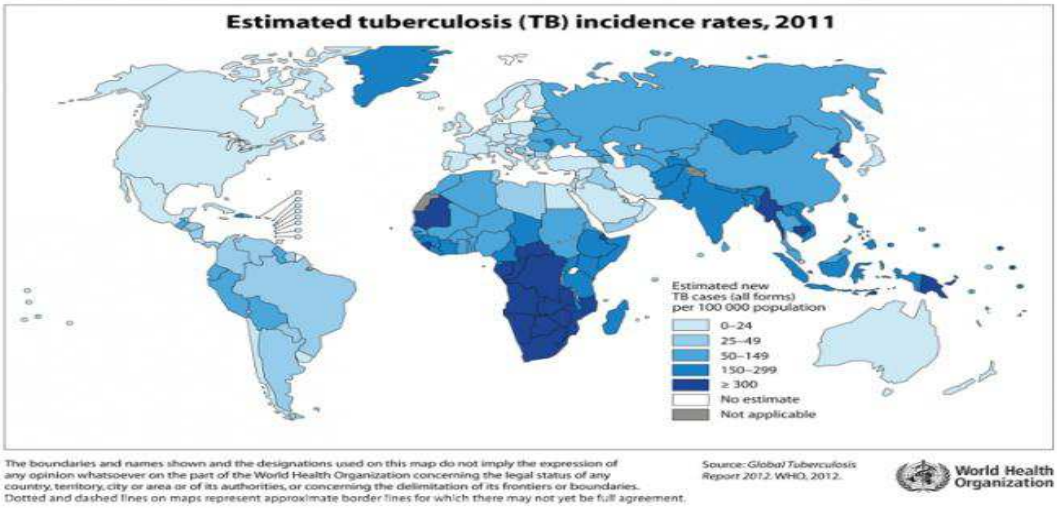
L'incidence de la tuberculose est donc en diminution depuis plusieurs années, elle a chuté de 2,2% entre 2010 et 2011. Elle était estimée en 2011 à 8,7 millions de nouveaux cas. La co-

infection tuberculose-VIH avait touché 1,1 million d'individus (13% des nouveaux cas). Cette co-infection représente 39% des cas de tuberculose (1).

Tout comme pour l'incidence de la maladie, la mortalité par tuberculose a sensiblement baissé depuis 1990 avec 41% de cas en moins. L'objectif OMS de réduire ce taux de 50% d'ici 2015 est en passe d'être atteint. La mortalité par tuberculose-maladie a touché 1,4 million d'individus en 2011. Les sujets séronégatifs VIH étaient près d'1 million et les séropositifs 430 000. La mortalité spontanée par tuberculose pulmonaire chez le sujet séronégatif VIH était de 70% en 10 ans lorsque l'ED était positif, alors qu'elle n'était que de 20% en 10 ans lorsque seule la culture était positive (2).

La répartition géographique du BK montre une nette prédominance pour l'Asie et l'Afrique (carte 1). En effet, l'Asie du Sud-Est et la région Pacifique-Ouest comptent environ 60% des cas de tuberculose mondiaux, dont 40% pour les seules Inde et Chine. L'Afrique compte, quant-à-elle, 24% des cas mondiaux mais présente le plus haut taux de mortalité. Ce continent regroupe environ 80% des cas de co-infection tuberculose-VIH (carte 2).

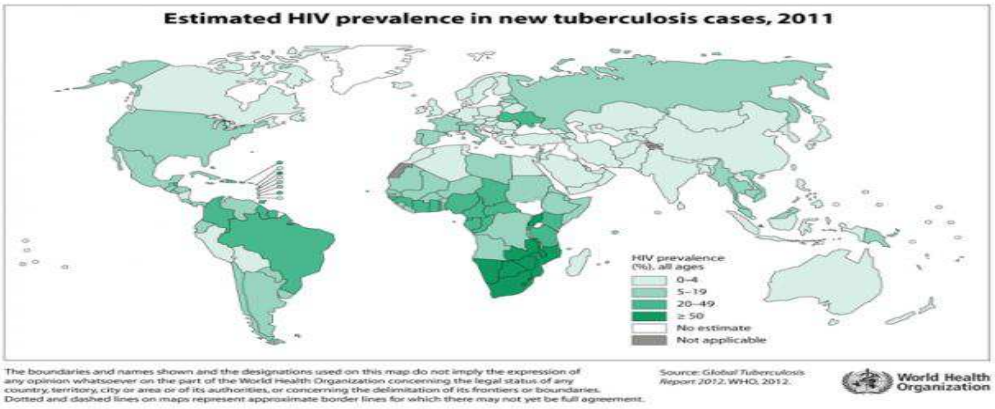
Carte 1 : Incidence de la tuberculose dans le monde en 2011.



En 2011, 69% des patients tuberculeux ont bénéficié d'une sérologie VIH en Afrique alors qu'en 2004 ils n'étaient que 3%. Plus largement dans le monde, la sérologie VIH n'était demandée que chez 40% de ces patients en 2011. Le taux de tri-thérapies anti-rétrovirales débutées en cas de co-infection tuberculose-VIH était de 48% en 2011 dans le monde.

Le nombre de patients séropositifs VIH ayant bénéficié du dépistage de l'ITL, après qu'une tuberculose-maladie ait été éliminée, a tendance à augmenter : 3,2 millions à travers le monde en 2011 contre 2,3 millions en 2010. Le nombre de patients séropositifs mis sous INH pour une ITL a également doublé entre 2010 et 2011. On comptait 500 000 cas en 2011. Cette avancée était essentiellement due aux efforts réalisés par l'Afrique du Sud.

Carte 2 : Estimation de la prévalence du VIH parmi les nouveaux cas de tuberculose en 2011.



L'Inde, la Chine, la Russie et l'Afrique du Sud regroupent à elles-seules 60% des souches MDR et XDR mondiales. Soixante mille cas de MDR-TB ont été recensés dans les 27 pays les plus fortement touchés par ces formes résistantes en 2011. On estime que seul 1 cas de BK résistant sur 5 est notifié (19%). Les formes multi-résistantes ne représentaient que 3,7% des nouveaux cas de tuberculose en 2011, alors qu'elles représentaient 20% des cas quand un traitement anti-tuberculeux avait déjà été suivi. Le diagnostic des souches MDR est facilité par la généralisation du test Xpert MTB/RIF® qui détecte une résistance à la RMP. Or une mono-résistance à cet ATB est exceptionnelle. Il s'agit donc dans la très grande majorité des cas de souches d'emblée multi-résistantes (c'est-à-dire résistantes à la RMP et l'INH). Entre décembre 2010 et juin 2012, 1,1 million de tests ont été diffusés à travers 67 pays.

Les enfants de moins de 15 ans représentaient environ 500 000 cas à travers le monde en 2011. On déplorait environ 64 000 décès cette même année (1). La tuberculose des 0-14 ans en Europe représentait 3035 cas à travers 27 pays de l'Union Européenne (auxquels étaient ajoutées l'Islande et la Norvège). Le taux de déclaration de tuberculose-maladie parmi les enfants de cette région était de 3,8/100 000 habitants en 2010. Il était en recul de 8,5% par rapport à l'année 2009. A l'âge de 1 an, le taux était le plus élevé (5,9/100 000 habitants) puis il baissait progressivement pour atteindre 2,6/100 000 habitants à 9 ans, avant de ré-augmenter

chez les jeunes adolescents. La tuberculose pédiatrique représentait 4,1% des cas de tuberculose-maladie Européens de 2010 (3).

A l'échelle mondiale, le taux de traitements mené avec succès parmi les nouveaux cas était de 85% en 2010 et de 87% parmi les patients avec expectorations positives, qui représentent la majorité des cas de tuberculoses-maladies pulmonaires.

Une nouvelle stratégie visant la réduction de la morbi-mortalité de la tuberculose à l'horizon 2015 a été fixée au milieu des années 1990. Le taux de mortalité devra être diminué de moitié par rapport à celui de 1990. Son coût global est estimé à 47 milliards de dollars. Les différents axes de travail définis par l'OMS sont les suivants :

- Améliorer le diagnostic et le traitement des tuberculoses non résistantes. L'objectif est fixé à 6,9 millions de cas diagnostiqués et traités par an en 2015, avec un taux de succès du traitement de 90%. Il faudra compter au minimum 149 pays possédant au moins un laboratoire pour 100 000 habitants. Ces derniers devront être munis de microscopes permettant de réaliser un ED.

- Améliorer le diagnostic et le traitement des tuberculoses résistantes. Un antibiogramme devra être réalisé pour toutes les tuberculoses-maladies antérieurement traitées, car elles sont possiblement MDR. Un objectif de 20% de bactériologies positives, pour les formes nouvellement diagnostiquées, a été fixé. Trente-six pays, sur les 22 pays à haute prévalence tuberculeuse et sur les 27 pays à haut taux de MDR-TB, devront bénéficier d'au moins un laboratoire pour 5 millions d'habitants. Ces derniers devront permettre une mise en culture des bacilles. Un taux de 100% de traitement devra être institué, ce qui devrait représenter environ 270 000 cas en 2015. Le taux de succès des traitements devra atteindre au moins 75%.

- Le diagnostic et le traitement des co-infections tuberculose-VIH devra être amélioré. Une sérologie VIH devra être pratiquée pour l'ensemble des patients tuberculeux. En cas de co-infection, tous ces patients devront être mis sous traitement anti-rétroviral. Inversement, les patients séropositifs VIH devront tous être dépistés vis-à-vis du BK. En cas de contact tuberculeux, un dépistage de l'ITL devra être effectué et la mise sous INH sera systématique si le diagnostic est confirmé (après avoir éliminé une

tuberculose-maladie).

- L'atteinte d'un taux d'au moins 50% de laboratoires répondant aux critères du « quality management system » est attendu pour 2015 (1).

1.1.2 En France

Au cours des siècles précédents, la tuberculose était une cause majeure de morbi-mortalité en France, comme dans le reste de l'Europe. Son incidence a régulièrement diminué depuis la fin du XIXème siècle, à l'exception des périodes des 2 guerres mondiales. Elle est passée d'environ 200/100 000 habitants en 1885, à 100/100 000 en 1938. A la fin des années 1980, elle était inférieure à 20/100 000 (4).

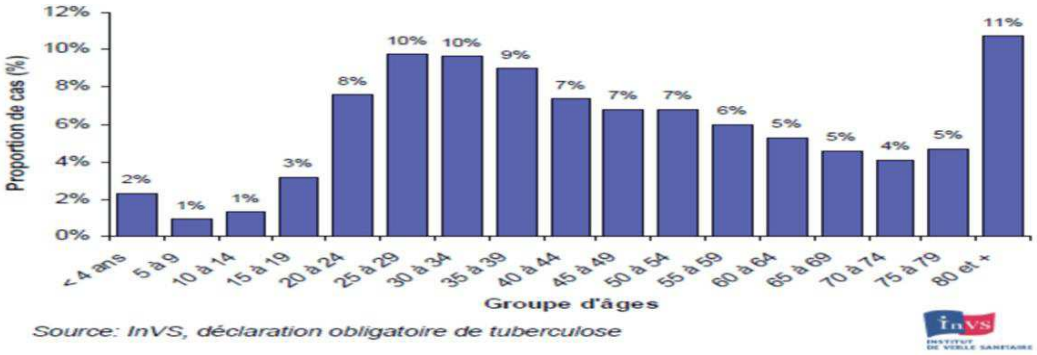
La loi de santé publique de 2004 avait fixé comme objectif une stabilisation de l'incidence de la tuberculose avec un seuil fixé à 6 cas pour 100 000 habitants. Le taux de succès thérapeutique était fixé à 85%. En 2007, le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) a été publié. L'obligation vaccinale des enfants par le BCG a été suspendue, au profit d'une forte recommandation de vaccination des enfants à risque. Depuis 2007, une déclaration obligatoire des issues de traitement est effective. De nos jours, la surveillance de la tuberculose est effectuée par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), par l'intermédiaire des déclarations obligatoires (DO). Ces dernières sont effectives depuis 1964 pour la tuberculose-maladie, et depuis 2003 pour les ITL des sujets de moins de 15 ans (5).

En 2010, 5187 cas de tuberculoses-maladies étaient déclarés, soit une incidence de 8,1 cas /100 000 habitants. La France est considérée comme un pays de faible incidence tuberculeuse. La répartition régionale montrait que les taux de déclaration les plus importants restaient en Île-de-France et en Guyane, avec respectivement 16,3 et 15,9 cas /100 000 habitants. L'incidence dans toutes les autres régions était inférieure à 10 cas /100 000 habitants, avec 4,7 cas/100 000 habitants en Aquitaine.

Les caractéristiques socio-démographiques de la tuberculose-maladie en France en 2010 montraient une répartition de 60% d'hommes pour 40% de femmes. L'âge médian était de 44 ans. Les moins de 14 ans représentaient 4,5% des cas, les 15-49 ans 53,3%, les 50-69 ans

22,6% et les plus de 70 ans 19,5%.

Figure 1 : Distribution des cas de tuberculose-maladie par groupe d'âge en France en 2010.



Dans 48% des cas, les sujets étaient nés en France et dans 52% à l'étranger. L'incidence pour les sujets nés à l'étranger était de 36,1 cas /100 000 habitants contre 4,1 cas /100 000 habitants pour ceux qui étaient nés en France. Le risque de tuberculose diminuait à mesure que l'ancienneté de l'arrivée en France augmentait. Ainsi, le taux de déclaration de la tuberculose chez les sujets arrivés en France depuis moins de 2 ans était de 230/100 000 habitants, contre 16,8/ 100 000 habitants chez les sujets présents depuis 10 ans et plus. Dans le sous-groupe des sujets nés en Afrique et arrivés en France depuis moins de 2 ans, le taux était bien plus élevé (408/100 000).

L'analyse du type de lieu de vie mettait en évidence une résidence en collectivité pour 14% des tuberculoses-maladies. Les sujets SDF représentaient 4,6% des cas, soit une incidence estimée à 155/100 000 habitants.

Le contexte du diagnostic était effectué dans le cadre d'un recours spontané au système de soins pour 74,5% des cas. Il était effectué dans le cadre d'une enquête autour d'un cas pour 6% des cas, lors d'un dépistage systématique pour 4,9%, et dans un autre contexte pour les 14,6% restants. On notait quelques différences en fonction des groupes d'âge. Chez les plus de 20 ans, il était surtout posé dans le cadre d'un recours spontané au système de soins (70% des cas). Chez les moins de 10 ans, le diagnostic était effectué dans 42,6% des cas dans le cadre d'une enquête autour d'un cas (4).

Une enquête réalisée dans le département du Bas-Rhin entre 2008 et 2010, a permis de dater à 10 ans le délai moyen entre le contact suspect et le diagnostic de tuberculose-maladie

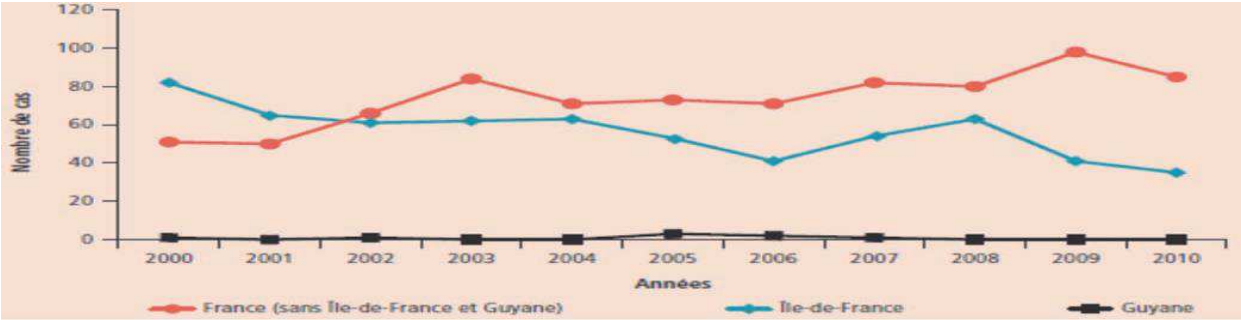
(6). Cela est beaucoup plus long que les délais habituellement retrouvés dans la littérature autour des cas bacillifères où il est admis qu'une tuberculose-maladie survient dans 80% des cas dans les 2 années qui suivent le contact (7).

La proportion de tuberculoses-maladies pulmonaires, éventuellement associée à une autre localisation, était de 73%. Parmi ces formes pulmonaires, 52% avaient un ED microscopique positif. Lorsque l'ED était négatif ou inconnu, 54,4% avaient un résultat de culture positif. Au total, 76% des tuberculoses-maladies pulmonaires avaient un résultat bactériologique renseigné (soit par l'ED, soit par la culture). La proportion de cas de multi-résistance était de 1,4% en l'absence d'antécédent de tuberculose traitée, et de 7,7% lorsqu'un antécédent de tuberculose-maladie traitée existait. Plus largement, cette notion d'antécédent de tuberculose traitée était retrouvée chez 10,2% des patients (tuberculoses-maladies pulmonaires et extra-pulmonaires).

Les tuberculoses-maladies respiratoires non pulmonaires (pleurales ou ganglionnaires intra-thoracique) représentaient 15% des cas. Le taux de tuberculose strictement extra-respiratoires était de 12% et celui des formes sévères (méningites et les miliaires) était de 4,5% (4).

Deux cent trente-cinq cas de tuberculoses pédiatriques étaient répertoriés en 2010 : 115 chez les 5-14 ans, et 120 chez les moins de 5 ans (La tuberculose pédiatrique 2012). Elles représentaient 2,3% des cas totaux, contre 2,2% sur la période 2000-2005. Aucun cas de méningite tuberculeuse n'a été observé en 2010, et un seul cas de miliaire a été répertorié.

Figure 2 : Evolution du nombre de cas de tuberculose-maladie chez les enfants de moins de 5 ans en France (8).



La surveillance épidémiologique des tuberculoses résistantes a porté sur 1473 cas entre 1992 et 2010. Les formes résistantes se répartissaient comme suit : 81% n'avaient jamais été traitées, 6% avaient déjà reçu un traitement, et 13% avaient des antécédents douteux ou inconnus. Les 2 principaux facteurs qui influençaient la résistance étaient la notion d'antécédent de traitement anti-tuberculeux et le pays de naissance (9).

1.1.3 En Gironde

En Gironde le taux d'incidence du BK a diminué progressivement avec 2 baisses successives en 2004 et 2007, avant de remonter à 7,4 cas /100 000 habitants en 2010 (10). Un taux plus élevé était observé dans la ville de Bordeaux en 2008, avec 11,5 cas pour 100 000 habitants (11). La proportion de co-infections tuberculose-VIH dans le département est en nette baisse puisqu'elle passe de 19,5% en 1995 à 0,9% en 2010. La proportion de MDR-TB est stable depuis 2003. Elles ne représentaient que 0,85% des cas de tuberculoses-maladies en 2009 et 0% en 2010. La proportion de sujets tuberculeux nés à l'étranger était proche de la moyenne française en 2010 (45% des cas) (10). La proportion de sujets traités avec succès représentait 83% des cas en 2008 (sujets non décédés et n'ayant pas déménagé) (11).

1.2 Aspects organisationnels et administratifs

1.2.1 Maladie à déclaration obligatoire

En 1995, sur les 158 cas de tuberculose-maladie déclarés par le Réseau Tuberculose Gironde (RTG), 61% avaient fait l'objet d'une déclaration obligatoire (DO) (annexe). Ce taux s'était nettement amélioré au fil des années, car en 2008 93% en ont fait l'objet (11).

Par ailleurs, les fiches des issues de traitement n'étaient plus renseignées que dans 34% des cas en 2010 en Gironde, alors qu'elles l'étaient dans 74% des cas en 2009. Cette nette baisse peut directement être mise en rapport avec l'arrêt du financement du RTG par l'ARS depuis 2009 (10).

1.2.2 Le Réseau Tuberculose Gironde (RTG)

Par le passé, le recueil de données s'effectuait par un mode de registres entre 1995 et

2004, dont les principaux acteurs se réunissaient de manière informelle. La surveillance de la tuberculose en Gironde a été effectuée par le RTG de 2005 à 2008. Ce dernier était né d'un partenariat entre l'ARS, le CLAT, les services de bactériologie (en particulier ceux du CHU), les services hospitaliers du secteur privé, ainsi que les médecins libéraux qui prenaient en charge les sujets, et enfin l'université via l'ISPED, mais le financement de ce système et donc ipso facto son fonctionnement s'est interrompu fin 2008. Par ailleurs, un partenariat étroit entre le CLAT et le service de pédiatrie du CHU permet d'établir les DO pour les enfants présentant une ITL.

Depuis 2008, malgré tout, le CLAT s'est doté d'un outil informatique nommé SI-RTG développé par l'ISPED, et dont la base de données est alimentée par le CLAT lui-même pour les inclusions, et le laboratoire de bactériologie pour les données bactériologiques. Les données sont rentrées en fonction de la DO, et l'année de référence est celle du premier prélèvement bactériologique positif, ou celle de la date de début de traitement le cas échéant (11).

1.2.3 Surveillance de la résistance aux anti-tuberculeux

Elle est menée en France par 2 réseaux distincts mais complémentaires. D'une part, le réseau des laboratoires des CHU appelé « Azay-Mycobactéries », qui surveille chaque année depuis 1995, la résistance de *M.tuberculosis* aux anti-tuberculeux. Il travaille en collaboration avec le « centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux anti-tuberculeux », également appelé « CNR-MyRMA » qui officie depuis 1992. Il forme un réseau sentinelle qui recueille la sensibilité aux anti-tuberculeux de première ligne, ainsi que les caractéristiques cliniques et démographiques des patients. Les ATB étudiés sont l'INH, la RMP, l'EMB, ainsi que la SM. Les données concernant le PRZ ne sont pas recueillies, compte-tenu de la difficulté d'interprétation des tests de sensibilité à cet ATB. Les 2 types de surveillance concernent les tuberculoses à cultures positives. Les données recueillies sont adressées à l'INVS, ainsi qu'à l'organisme européen de surveillance des maladies (ECDC) qui les transmet à l'OMS (9).

1.3 La vaccination BCG

1.3.1 Historique

Le BCG a été mis en place au début du 20ème siècle par Calmette et Guérin à partir d'une souche virulente de *M. bovis*, agent pathogène du bovin et de l'homme (12). Il est le seul vaccin autorisé contre la tuberculose. Son efficacité dans la prévention des tuberculoses-maladies sévères de l'enfant est de l'ordre de 80%. Son efficacité sur les formes pulmonaires n'est que de 50%, elle a surtout été démontrée chez les sujets vaccinés dans l'enfance (13). Le manque de protection chez les adultes s'expliquerait par le fait que l'effet du vaccin soit limité dans le temps. En France, la vaccination par le BCG du nourrisson a été rendue obligatoire depuis 1949 (12).

La politique vaccinale a été modifiée récemment à 2 reprises en France. Tout d'abord, en janvier 2006 le vaccin par multipuncture Monovax® a été retiré du marché pour être remplacé par le BCG SSI®, administrable par voie intra-dermique. Cela a conduit à une baisse de la couverture vaccinale. Ensuite, en juillet 2007, la levée de l'obligation vaccinale des enfants par le BCG a été remplacée par une recommandation forte de vaccination des enfants dits « à risque» :

- ceux nés, ou dont au moins l'un des 2 parents est né dans un pays de « forte incidence tuberculeuse ».

- Ceux devant séjourner au moins un mois d'affilée dans un pays de « forte incidence tuberculeuse ».

- ceux résidant en Île-de-France, en Guyane ou à Mayotte.

- ceux ayant des antécédents familiaux de tuberculose.

- ceux présentant un des facteurs de risques suivants : précarité, conditions socio-économiques défavorables, contacts réguliers avec des adultes originaires de pays de forte endémie tuberculeuse.

Cette décision a été prise suite à une expertise qui estimait que la vaccination des seuls enfants à risque (moins de 15% des enfants français) pouvait éviter ¾ des cas de tuberculose qui, jusque-là, étaient évités par le BCG (8). Tout enfant dont les parents demandent la vaccination doit néanmoins pouvoir bénéficier du vaccin (13).

Depuis cette levée de l'obligation vaccinale, on note une baisse du taux de vaccination parmi les enfants à risque, puisque 57% d'entre eux avaient été vaccinés en 2005, alors que seulement 46% l'ont été en 2010. L'enquête réalisée en 2010 sur les enfants de moins de 5 ans (seule classe d'âge susceptible d'être touchée par la levée de l'obligation vaccinale) révélait une stabilité du nombre de cas de tuberculose-maladie par rapport à la période 2000-2005. Cela résultait conjointement d'une diminution du nombre de cas en région IdF, avec une augmentation des cas hors IdF. La couverture vaccinale en IdF était bonne bien qu'insuffisante (80% à l'âge de 9 mois), alors que celle des enfants à risque hors IdF était faible (32% en milieu libéral et 62% en PMI) (8).

1.3.2 Perspective de nouveaux vaccins

Aujourd'hui, 12 vaccins sont entrés dans les phases d'essais cliniques, dont 3 qui sont candidats pour remplacer le BCG. Il s'agit de souches recombinantes de BCG exprimant des gènes codant pour les antigènes mycobactériens : Ag85A, Ag85B et Rv3407 (12).

Toujours dans le domaine de la recherche, les vaccins thérapeutiques ont un effet « booster » d'immunité permettant d'améliorer la réponse à la chimiothérapie, et de réduire la durée de traitement chez les patients présentant une tuberculose-maladie. Ils permettent, lorsqu'ils sont utilisés avec le traitement anti-tuberculeux, de potentialiser la réponse TH1, et de diminuer la réponse TH2 (14).

1.4 Bactériologie et physiopathologie

- Bactériologie

La tuberculose est une maladie infectieuse due à un BAAR qui est aérobie stricte et qui appartient à la famille des mycobactéries. Il s'agit principalement de *M. tuberculosis*. Sa croissance est lente, une division se produit toutes les 20 heures (15). Le taux de mutants

spontanément résistants aux ATB est élevé, il est de 10^{-6} pour l'INH et de 10^{-7} pour la RMP. Ces mutations sont indépendantes entre elles et le taux de mutants résistants à ces 2 ATB dans une même caverne est de 10^{-5} (chaque caverne contenant en moyenne 10^{8} bacilles) (16). Le BK présente une sensibilité aux ultraviolets, et l'homme en est l'unique réservoir. Deux autres mycobactéries peuvent être responsables de la maladie :

- Dans les régions d'élevage, les bovidés peuvent être infectés par *M. bovis* qui est également transmissible à l'homme, mais il est moins pathogène que *M. tuberculosis*.

- En Afrique, sévit également un bacille de type intermédiaire, *M. africanum*, dont la pathogénicité est la même que *M. tuberculosis* (15).

La sélection de souches résistantes aux anti-tuberculeux est favorisée par un traitement mal prescrit ou bien mal suivi. Le patient tuberculeux porteur d'une souche devenue résistante (résistance secondaire ou acquise) peut alors contaminer son entourage. Les sujets de cet entourage peuvent développer à leur tour une tuberculose résistante. Il s'agit alors d'une résistance primaire. Des mutations peuvent toutefois s'accumuler au sein d'une même souche, au cours de plusieurs traitements successifs (1). On distingue les souches MDR et XDR :

- Les souches MDR présentent une résistance aux deux anti-tuberculeux de première ligne les plus efficaces, l'INH et la RMP.

- Les souches XDR sont résistantes aux anti-tuberculeux de 1ère et de 2ème ligne les plus efficaces. Ces derniers sont représentés par les fluoroquinolones, ainsi que les antibiotiques injectables tels que l'amikacine, la kanamycine ou la capréomycine (9).

➢ Physiopathologie

Après une transmission par voie aérienne, les mycobactéries se retrouvent dans les alvéoles pulmonaires où elles sont phagocytées par des macrophages. Elles s'y multiplient en inhibant la formation des phagolysosomes. D'autres macrophages et monocytes sont attirés et il se forme alors un foyer initial appelé « chancre d'inoculation ». Les bacilles sont drainés par les

macrophages vers les ganglions lymphatiques satellites à partir desquels se produit un essaimage lymphatique et sanguin. Lorsque les macrophages infectés se lysent, un grand nombre de bacilles est libéré. Les LT CD4 identifient les antigènes de *M. tuberculosis* et se transforment en LT spécifiques, avec une libération de lymphokines favorisant l'activation des macrophages (17). Habituellement, la réaction immunitaire aboutit à la formation d'un granulome épithélioïde et giganto-cellulaire avec nécrose caséeuse (15). Ce granulome est composé de macrophages activés avec des lymphocytes. La nécrose caséeuse, elle, est induite par la destruction des cellules saines environnantes par l'intermédiaire d'enzymes lytiques sécrétées par les macrophages activés. Elle peut se calcifier en cas de guérison et former le « complexe de Ghon » qui est visible à la radiographie (17).

La réponse inflammatoire à la stimulation antigénique par le BK est principalement médiée par les lymphocytes T CD4 via le CMH de type II. Une fois activés, ces lymphocytes permettent la médiation de l'inflammation via plusieurs profils :

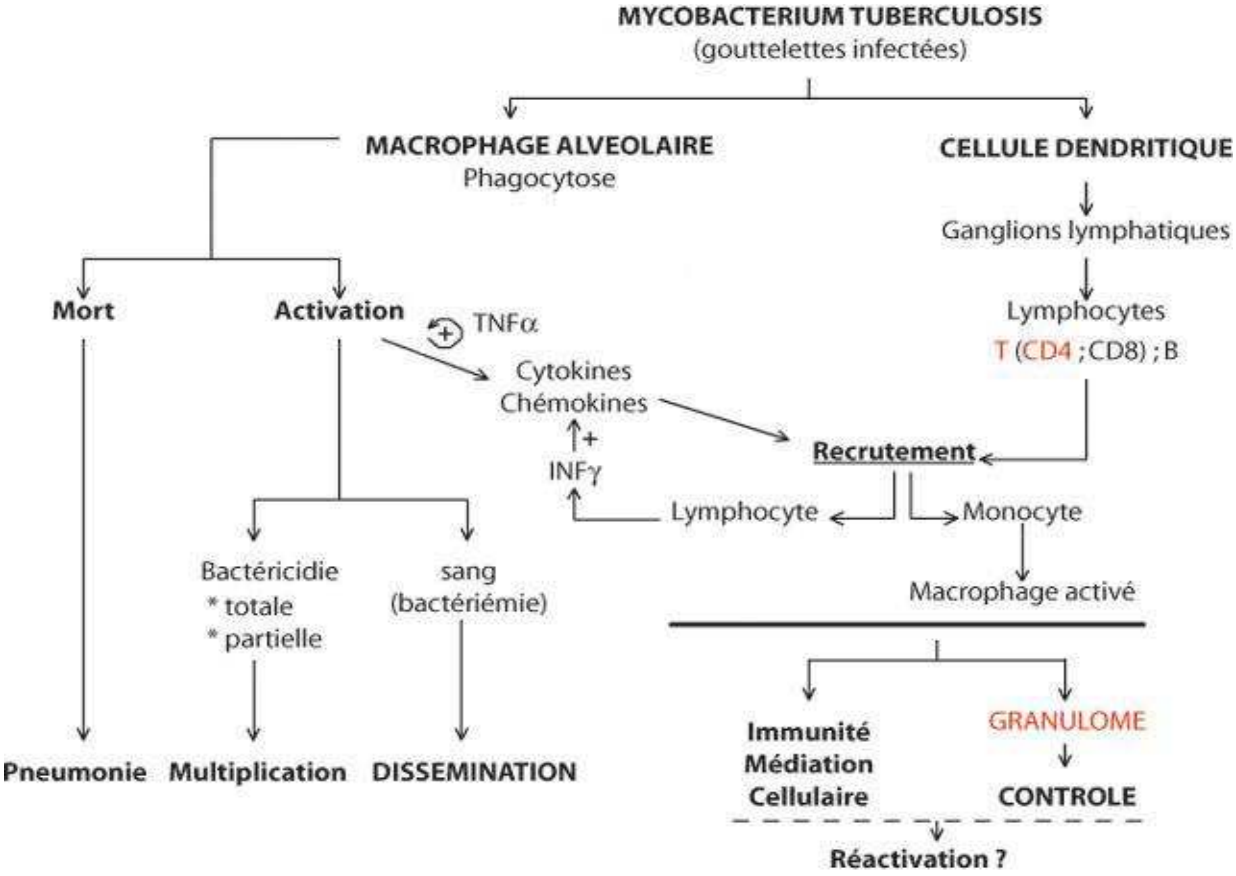
- La réponse TH1 qui est induite par l'IL 12, est à l'origine de la production d'INF γ, d'IL 2 et de TNF α. Ces cytokines sont à l'origine de l'activation intracellulaire microbicide des macrophages, ce qui initie et maintient la formation du granulome.

- La réponse TH2 qui est induite par l'IL4, produit l'IL5, l'IL10 et l'IL13 qui sont des cytokines importantes dans la réaction inflammatoire médiée par les anticorps.

Les LT CD8 sont activés par la présentation de peptides antigéniques par le CMH de classe I, et libère la granulysine qui a un pouvoir cytotoxique sur les compartiments intra et extracellulaires des mycobactéries.

La réponse humorale, elle, est insuffisante pour maîtriser l'infection. Des anticorps spécifiques de *M. tuberculosis* sont également synthétisés suite à la vaccination par le BCG. Ils peuvent être efficaces sur les rares mycobactéries extra-cellulaires de la caverne pulmonaire. La réaction d'opsonisation des mycobactéries peut améliorer leur phagocytose par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles (13).

Figure 3: tuberculose physiopathologie (18).



1.5. Infection tuberculeuse latente (ITL)

1.5.1 Définition

Une ITL correspond à l'infection par des bacilles tuberculeux viables, mais dont le métabolisme est ralenti, sans aucun signe clinique ni radiologique de tuberculose-maladie. La difficulté de la définition de l'ITL réside dans la date de la contamination, "récente ou ancienne", qui conditionne l'attitude thérapeutique (19). L'« incubation » varie de 1 à 3 mois, et l'infection est par définition asymptomatique et passe inaperçue.

La primo-infection tuberculeuse (PIT) peut-être asymptomatique ou se révéler par une symptomatologie avec fièvre peu élevée, amaigrissement, asthénie, érythème noueux, ou une kérato-conjonctivite phlycténulaire. Sur le plan radiologique on peut retrouver un complexe primaire avec une opacité nodulaire de 3 à 10 mm de diamètre, en rapport avec un chancre d'inoculation. Une adénopathie satellite peut également se voir (15). La difficulté actuelle est la confusion entre ITL et PIT. De nos jours, on aura tendance à traiter une PIT symptomatique

(cliniquement ou radiologiquement) comme une tuberculose-maladie, alors que le traitement de l'ITL est, par définition encore, un traitement préventif (13).

1.5.2 Intradermo-réaction à la tuberculine (IDR)

1.5.2.1 Historique

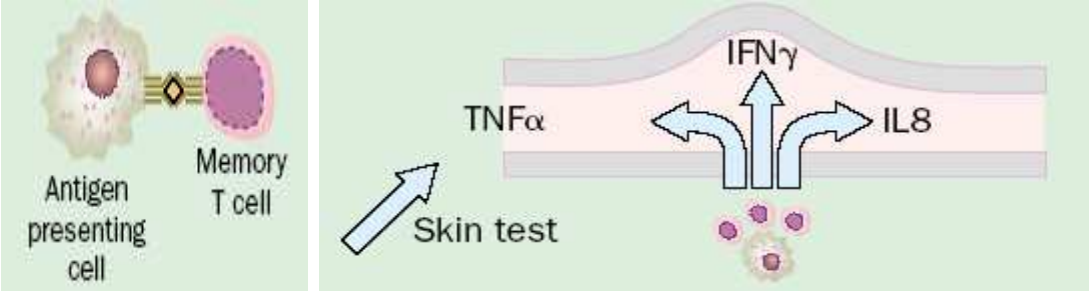
L'IDR, encore appelée test de Mantoux, est connue depuis plus d'un siècle. Elle a été découverte par Robert Koch, après l'isolement du bacille tuberculeux en 1882. En effet, il isola un filtrat de culture de *M. tuberculosis* qui provoqua une réaction cutanée, qu'il nomma « tuberculine ». Ce n'est qu'en 1932 que Seibert et Munday isolèrent le principe actif protéique de la tuberculine, permettant ainsi sa production industrielle (tuberculine DPP-Seibert). En raison des variations de résultats des tests tuberculiniques provenant de différentes préparations, la tuberculine RT23® fut produite à partir de cultures de 7 souches de *M. tuberculosis*. Elle deviendra la référence OMS, et la plupart des pays l'adopteront. En France, il s'agissait de la tuberculine Mérieux® qui a été utilisée jusqu'en 2005. Elle résultait de la culture de 3 souches de *M. tuberculosis* et d'une souche de *M. bovis*. Depuis, c'est l'IDR à 10 UI, elle-même remplacée par celle à 5 UI (Tubertest®), qui est utilisée (20). Ces dernières utilisent une tuberculine dérivée de protéines purifiées appelée DPP qui a été mise au point à partir d'une souche humaine de *M. tuberculosis* inactivée. Elle contient 200 antigènes qui sont partagés par *M. tuberculosis*, *M. bovis* et des mycobactéries atypiques. Elle se présente sous la forme d'une solution liquide prête à l'emploi (1 flacon contenant 10 doses tests de 0,1 ml). La présentation spéciale sous forme d'un test multipunctures, encore appelée Monotest®, est aujourd'hui abandonnée en raison de son manque de fiabilité. Il s'agissait d'une bague constituée de 9 pointes et recouverte d'un tubule contenant 0,05 ml de tuberculine DPP (21).

1.5.2.2 Immunologie

L'IDR explore in vivo l'hypersensibilité retardée induite par l'injection intra-dermique de composants antigéniques de *M. tuberculosis*. Cette réaction se positive suite à une infection par *M. tuberculosis*, ou bien suite à une vaccination par le BCG. Elle peut également se positiver suite à une infection par une mycobactérie atypique. Des lymphocytes T mémoires sont recrutés avant de se différencier suivant un profil TH1. Ils seront à l'origine de la sécrétion de l'INF γ, qui favorisera l'afflux de macrophages activés (5). Un afflux cellulaire local de LB,

de polynucléaires basophiles et éosinophiles accompagne les LT CD4 mémoires et les macrophages. Les kératinocytes prolifèrent dans la membrane basale épidermique et se chargent en CMH de type II à leur surface. Cela aboutit à la formation d'une papule indurée érythémateuse (21).

Figure 4 : Réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine (22).



1.5.2.3 Indications

Même si son indication première a toujours été le diagnostic des ITL, l'IDR a également été utilisée pour vérifier l'immunogénicité du BCG. Cependant cette pratique a été supprimée depuis 2002, date de la fin des revaccinations (5). De nos jours, les indications qui persistent sont :

- Chez l'enfant avant le BCG, si celui-ci est prescrit au-delà de 3 mois.

- Dans les enquêtes autour d'un cas réalisées au sein des centres de lutte anti-tuberculeuse où l'on n'est pas encore directement passé aux tests IGRAs.

- A l'embauche du personnel de santé, s'il n'y a pas de preuve de vaccination antérieure par le BCG.

Toutes les autres indications devraient être abandonnées, et notamment l'IDR ne devrait plus être pratiquée dans l'investigation d'une tuberculose-maladie (23).

1.5.2.4 Contre-indication

La seule contre-indication à la tuberculine est un antécédent de réaction allergique à l'un des composants du produit. L'application d'un patch de lidocaïne n'interagit pas avec l'IDR, son utilisation n'est donc pas contre-indiquée. L'IDR est également réalisable au cours de la grossesse (21).

1.5.2.5 Réalisation du test

La pratique de l'IDR a toujours été délicate. Sa réalisation est « opérateur-dépendante » (5). Une injection intradermique et exsangue de 0,1 ml d'antigène tuberculine PPD est réalisée sur la face antérieure de l'avant-bras, lors d'une première consultation médicale (20). Elle fait immédiatement apparaître une papule par soulèvement du derme, donnant un aspect « peau d'orange » qui témoigne d'une bonne réalisation technique. La tuberculine provoque localement une libération de plusieurs lymphokines qui donnent en 72 heures une infiltration localisée de la peau (21).

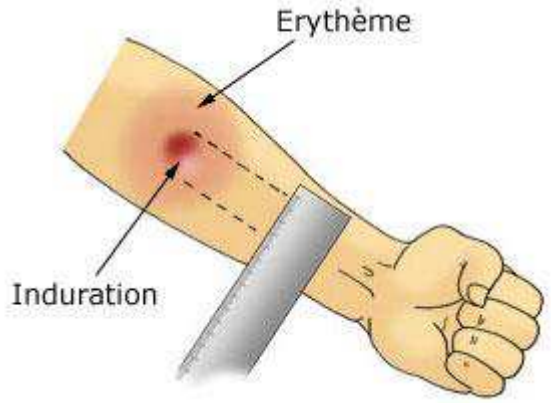
Image 1: Injection intra-dermique et formation d'une papule (24).

1.5.2.6 Lecture

Elle est également « opérateur-dépendante » et nécessite une seconde consultation à 72 heures de sa réalisation. Le diamètre de l'induration est à mesurer, et non celui de l'érythème qui n'a aucune signification particulière (5). La lecture peut être différée à 5 jours chez les sujets âgés pour lesquels la réaction d'hypersensibilité retardée peut se développer plus lentement. L'induration est mesurée transversalement par rapport au sens de l'injection, ses limites sont déterminées par la palpation et sont mesurées en millimètres à l'aide d'une règle

graduée. Le diamètre peut varier de 0 à 30 mm et la présence d'une vésicule témoigne d'une réaction locale exacerbée, le test est dit phlycténulaire (21).

Figure 5: Lecture de l'IDR (25).



1.5.2.7 Effets indésirables

Il peut se produire au niveau du site d'injection un érythème immédiat, mais également une douleur, un prurit, ou une simple gêne. Plus rarement, une vésiculation, une ulcération voire une nécrose peuvent se voir chez certains sujets très réactifs. Il a été rapporté de rares réactions allergiques systémiques se manifestant par un rash cutané immédiat ou dans les 24 heures suivant l'injection du produit (26).

1.5.2.8 Interprétation

La validité d'interprétation de l'IDR nécessite une technique parfaite (20). Le test est négatif lorsque l'induration est strictement inférieure à 5 mm. Il est positif lorsque l'induration est supérieure ou égale à 5 mm. Une IDR positive témoigne d'une ITL ou d'une réaction au BCG car le vaccin induit une induration supérieure ou égale à 5 mm dans les 3 mois suivant sa réalisation. Un diamètre supérieur ou égal à 10 mm peut se voir en cas de réaction fortement positive. Il diminue progressivement au fil du temps et en général, au-delà de 10 ans après la vaccination, l'IDR est inférieure à 10 mm. Le test également peut être positif :

- En cas d'infection par des mycobactéries atypiques. Le diamètre de l'induration est généralement inférieur à celui que l'on peut retrouver lors d'une infection à *M. tuberculosis*.

- En cas de tuberculose-maladie même si l'IDR n'est pas indiquée dans son investigation, elle est généralement positive.

Dans les zones de « forte incidence tuberculeuse », la majorité des IDR positives témoignent d'une infection à *M. tuberculosis*. Le test est considéré positif à partir de 5 mm de diamètre (21).

Dans les zones de « faible incidence tuberculeuse », les seuils utilisés pour considérer une IDR comme positive sont globalement plus élevés pour notamment deux raisons :

- Tout d'abord le risque relatif d'avoir une IDR positive suite à une infection par une mycobactérie atypique est plus élevé que dans les zones où l'incidence est forte. Une IDR comprise entre 5 et 9 mm est d'interprétation délicate dans ce contexte.

- Il faut également tenir compte de la couverture vaccinale par le BCG.

L'interprétation de l'IDR se fait donc comme suit :

- Chez l'adulte, en cas de contact avec un CI contagieux, le seuil de positivité est fixé à 15 mm. Il est ramené à 10 mm, en cas de contact étroit. Ces seuils permettent de faire abstraction d'une vaccination ancienne par le BCG.

- Chez l'enfant en l'absence de vaccination par le BCG, le seuil retenu est de 10 mm, mais il est ramené à 5 mm en cas de contact étroit. En cas de vaccination dans les 10 ans précédant l'IDR, il est fixé à 15 mm, et à 10 mm si le contact était étroit.

- En cas d'immunodépression, le seuil retenu est de 5 mm. Comme le risque de développer une tuberculose-maladie est plus élevé dans cette population, le traitement de l'ITL, qu'elle soit ancienne ou récente, est toujours préconisé (5).

Des variations intra-individuelles du diamètre d'induration peuvent exister, néanmoins une augmentation de 10 mm de ce diamètre lors de 2 IDR réalisées à 3 mois d'intervalle est significative d'ITL, il s'agit du virage tuberculinique (27).

L'IDR est négative chez les sujets n'ayant jamais été en contact avec *M. tuberculosis.* Toutefois le test peut aussi être négatif au cours d'authentiques ITL en cas :

- D'erreur technique (tuberculine altérée, injection trop profonde, lecture trop tardive, diamètre d'induration sous-estimé).

- De réalisation pendant la période pré-allergique en cas d'ITL ou de vaccination BCG (moins de 2 mois après l'ITL ou le vaccin).

- De réalisation chez une personne âgée car la réactivité à la tuberculine diminue avec l'âge. Au-delà de 70 ans, une IDR négative peut être observée pour 40% des ITL. Dans ce cas, il est recommandé d'effectuer une nouvelle IDR 2 semaines plus tard s'il s'agit d'un contact avec un CI bacillifère. Cela permet de réactiver l'hypersensibilité retardée qui peut se manifester par un gain de 6 mm du diamètre de l'induration, par rapport à la 1ère IDR. Cette réaction est appelée effet amplificateur ou encore effet « booster ».

- De réalisation au cours d'un état entraînant une anergie tuberculinique : infections virales (rougeole, oreillons, mononucléose infectieuse, grippe, VIH surtout quand le taux de LT CD4 est inférieur à 200/ mm^3), sarcoïdose, états cancéreux ou traitement immunosuppresseur, par exemple (21).

Nous n'avons pas présenté d'arbre décisionnel pour les sujets-contacts en fonction du résultat de leur IDR car lorsque cette dernière est positive, un test IGRA est réalisé, ce qui permet en général de conclure.

1.5.2.9 Performances de l'IDR

- Spécificité et sensibilité

L'IDR a comme principal inconvénient de manquer de spécificité. Cette dernière varie de 40 à 90% suivant les études. La sensibilité n'est pas très satisfaisante non plus, elle est estimée à environ 70%, avec des taux variant de 49 à 90% suivant les études. Chez l'enfant, elle est comprise entre 55 et 85%. Elle dépend également du seuil retenu : 5, 10 ou 15 mm selon le

contexte (5).

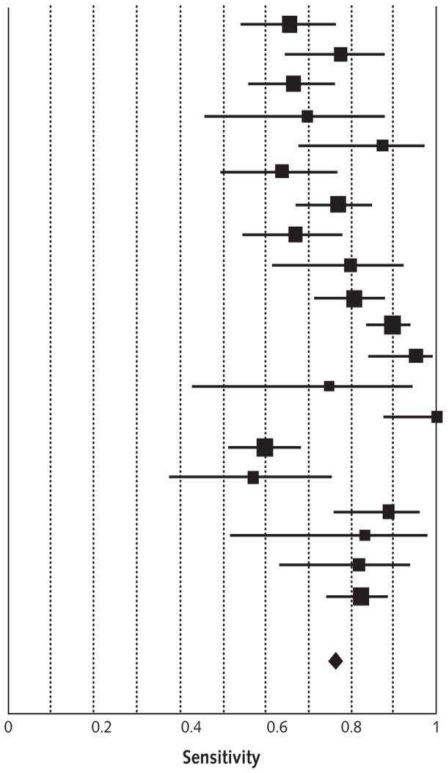
Une méta-analyse de 2008 concernant des populations immunocompétentes et sans facteurs de risque de tuberculose, donnent des pourcentages quelques peu différents (28). La spécificité a été évaluée à la fois dans des populations vaccinées et non vaccinées par le BCG.

- La sensibilité a été évaluée à 77% par 20 études (figure ci-dessous).

- La spécificité a été évaluée à 97% par 6 études menées au sein de populations non vaccinées par le BCG (figure ci-dessous).

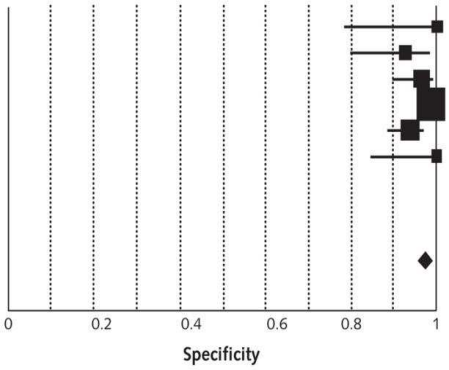
- La spécificité n'était plus que de 59% au sein de populations vaccinées par le BCG (6 études) (figure ci-dessous).

Figure 6: Méta-analyse évaluant la sensibilité et la spécificité de l'IDR dans des populations immunocompétentes et sans facteurs de risque de tuberculose (28).



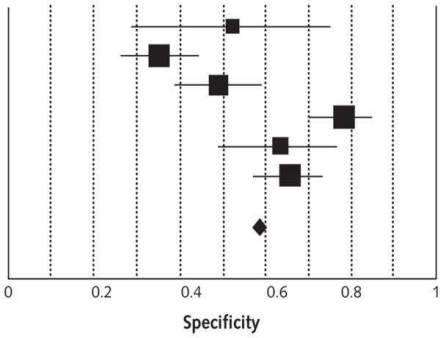
Study, Year (Reference)	Sensitivity (95% CI)	Patients, *n/n*
Mori et al., 2004 (7)	0.66 (0.54–0.76)	50/76
Kang et al., 2005 (10)	0.78 (0.64–0.88)	42/54
Lee et al., 2006 (11)	0.67 (0.56–0.76)	58/87
Ferrara et al., 2006 (12)	0.70 (0.46–0.88)	14/20
Dewan et al., 2007 (14)	0.88 (0.68–0.97)	21/24
Kobashi et al., 2006 (15)	0.64 (0.49–0.77)	32/50
Mazurek et al., 2007 (16)	0.77 (0.67–0.85)	74/96
Kang et al., 2007 (17)	0.67 (0.55–0.78)	45/67
Bua et al., 2007 (18)	0.80 (0.61–0.92)	24/30
Soysal et al., 2008 (19)	0.81 (0.72–0.88)	80/99
Tsiouris et al., 2006 (20)	0.90 (0.84–0.94)	131/146
Domínguez et al., 2008 (23)	0.95 (0.84–0.99)	40/42
Palazzo et al., 2008 (24)	0.75 (0.43–0.95)	9/12
Detjen et al., 2007 (25)	1.00 (0.88–1.00)	28/28
Kobashi et al., 2008 (26)	0.60 (0.51–0.68)	78/130
Kobashi et al., 2008 (28)	0.57 (0.37–0.76)	16/28
Meier et al., 2005 (29)	0.89 (0.76–0.96)	40/45
Jafari et al., 2006 (30)	0.83 (0.52–0.98)	10/12
Ozekinci et al., 2007 (33)	0.82 (0.63–0.94)	23/28
Dosanjh et al., 2008 (34)	0.82 (0.74–0.89)	98/119

Pooled sensitivity = 0.77 (0.71–0.82)
Chi-square = 92.77; $P < 0.001$
Inconsistency $I^2 = 79.5\%$



Study, Year (Reference)	Specificity (95% CI)	Patients, *n/n*
Brock et al., 2001 (35)	1.00 (0.78–1.00)	15/15
Brock et al., 2004 (36)	0.93 (0.80–0.98)	37/40
Taggart et al., 2006 (37)	0.96 (0.90–0.99)	78/81
Mazurek et al., 2007 (38)	0.98 (0.97–0.99)	535/544
Franken et al., 2007 (39)	0.94 (0.89–0.97)	136/145
Detjen et al., 2007 (25)	1.00 (0.85–1.00)	22/22

Pooled specificity = 0.97 (0.95–0.99)
Chi-square = 12.25; $P = 0.032$
Inconsistency $I^2 = 59.2\%$



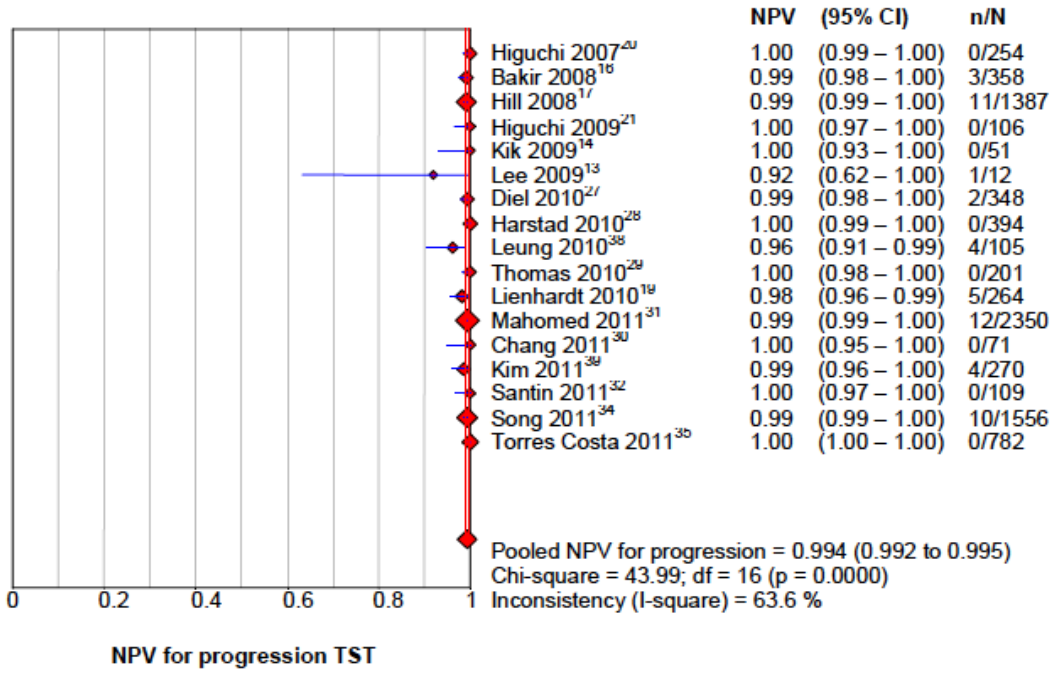
Study, Year (Reference)	Specificity (95% CI)	Patients, *n/n*
Brock et al., 2001 (35)	0.53 (0.29–0.76)	10/19
Mori et al., 2004 (7)	0.35 (0.27–0.45)	40/113
Kang et al., 2005 (10)	0.49 (0.39–0.60)	49/99
Lee et al., 2006 (11)	0.79 (0.71–0.85)	103/131
Kobashi et al., 2006 (15)	0.64 (0.49–0.77)	32/50
Soborg et al., 2007 (40)	0.66 (0.58–0.74)	92/139

Pooled specificity = 0.59 (0.46–0.73)
Chi-square = 55.69; $P < 0.001$
Inconsistency $I^2 = 91.0\%$

➢ Valeur prédictive négative (VPN) et valeur prédictive positive (VPP)

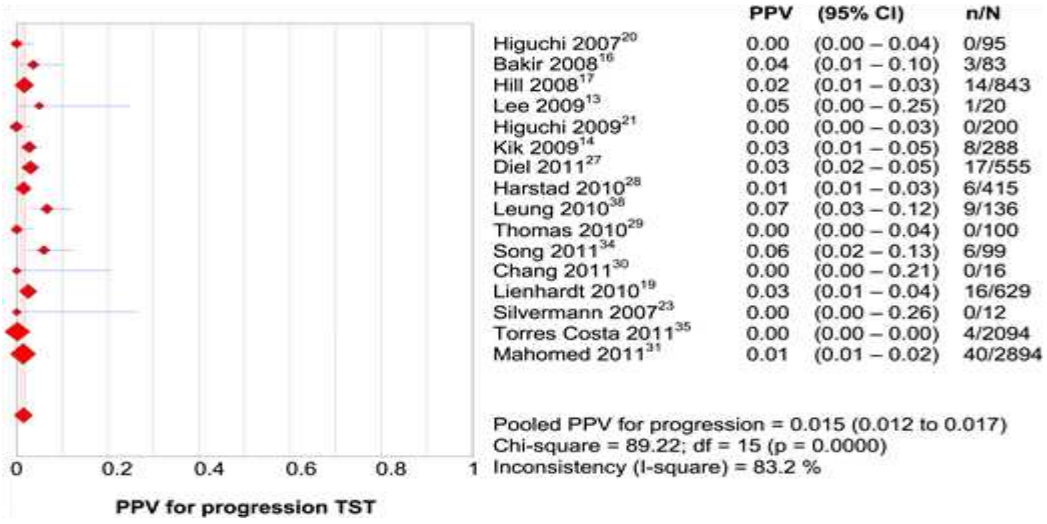
En 2012, Diel et ses collaborateurs ont évalué la VPN de l'IDR à 99,4% (99,2-99,5%) au travers d'une méta-analyse incluant 17 études (8618 sujets, 52 tuberculoses-maladies) (29).

Figure 7 : Méta-analyse évaluant la VPN de l'IDR.



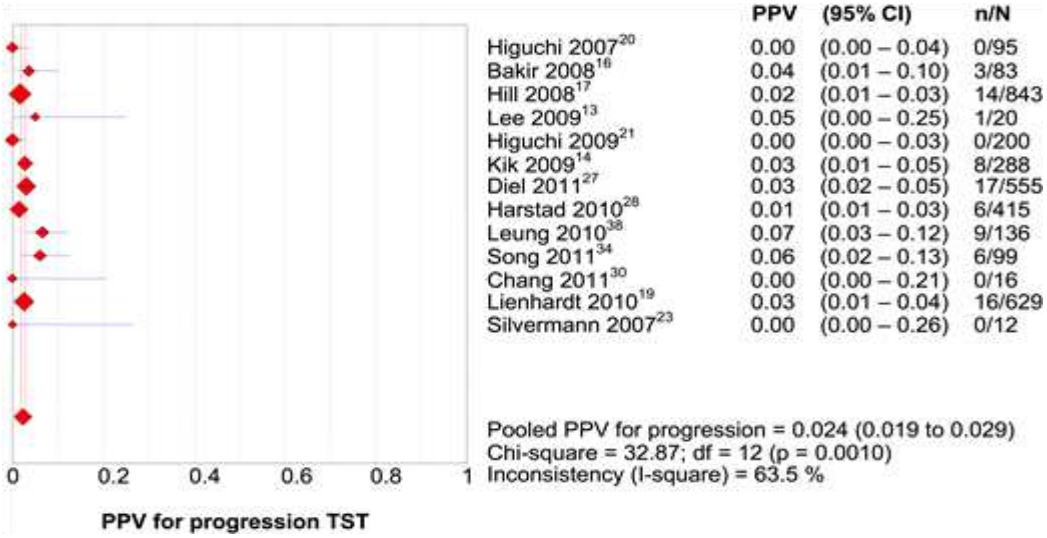
La VPP était de 1,5% (16 études, 124 tuberculoses-maladies sur 8479 sujets) (figure ci-dessous).

Figure 8 : Méta-analyse évaluant la VPP de l'IDR.



Dans le sous-groupe à haut risque tuberculeux (13 études, 80 tuberculoses-maladies sur 3391 sujets) la VPP passait à 2,4% (figure ci-dessous).

Figure 9 : Méta-analyse évaluant la VPP de l'IDR dans le sous-groupe à haut risque tuberculeux (29).



1.5.3 Tests « Interferon Gamma Release Assays » (IGRAs)

1.5.3.1 Présentation des tests

Les tests IGRAs sont d'apparition récente. Ils évaluent, in vitro et de façon standardisée, la première étape de la réaction immunologique d'hypersensibilité retardée à *M. tuberculosis*. Deux tests sont actuellement commercialisés, le test QuantiFERON TB® Gold In Tube (Cellestis Limited, Canergie, Australia) et le test T-SPOT.TB® (Oxford Immunotech, Oxford, UK) (5).

1.5.3.2 Immunologie

Les tests IGRAs permettent une mesure de la sécrétion d'INF γ par les lymphocytes T. Le premier test utilisait la tuberculine PPD comme substrat antigénique, il s'agissait du QuantiFERON®TB Tuberculine PPD. Trois nouveaux antigènes spécifiques du complexe *M. tuberculosis* ont progressivement remplacé cette tuberculine. Ils sont également partagés avec *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum*. Les 2 premiers antigènes sont ESAT 6 et CFP10 qui sont immuno-dominants puisqu'ils sont les cibles principales du système immunitaire cellulaire

de l'individu infecté par le BK. Ils sont codés par la région du génome RD1 de *M. tuberculosis*, qui n'est ni partagée avec le BCG, ni avec la plupart des mycobactéries atypiques. Ils sont utilisés dans les tests QuantiFERON® TB Gold et T-SPOT.TB®. En plus de ces 2 antigènes, l'antigène TB7.7, codé dans la région RD11 de la bactérie, a récemment été incorporé pour augmenter encore la sensibilité du test. Il s'agit du QuantiFERON® TB Gold In Tube (5). Le test « ELISPOT plus® » bénéficie, quant à lui, de l'incorporation supplémentaire de l'antigène Rv3879c. Il en résulte une augmentation de la sensibilité du test (30).

Figure 10 : Principe des tests IGRAs (24).

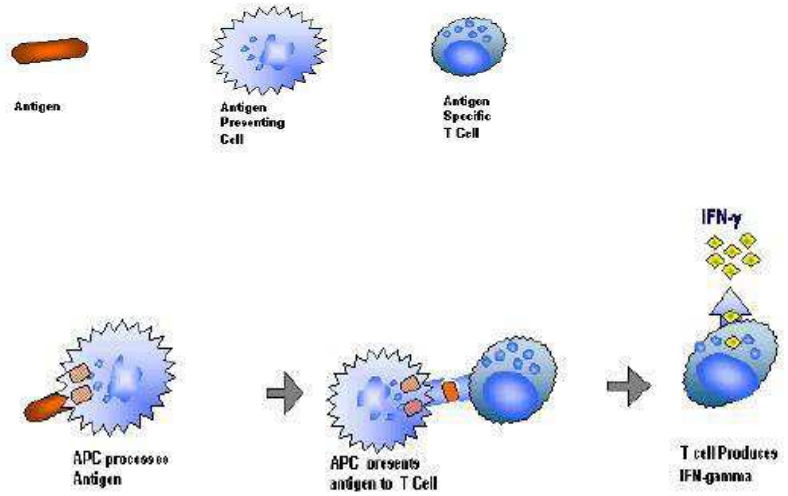


Tableau 1: Répartition des mycobactéries et des différentes souches BCG en fonction des antigènes ESAT 6 et CFP10 (22).

Complex Tuberculosis	Antigènes ESAT	Antigènes CFP
M tuberculosis	+	+
M africanum	+	+
M bovis	+	+
Souches BCG		
gothenburg	-	-
moreau	-	-
tice	-	-
tokyo	-	-
danish	-	-
glaxo	-	-
montreal	-	-
pasteur	-	-

Mycobactéries non -TB	Antigènes ESAT	Antigènes CFP
M abcessus	-	-
M avium	-	-
M branderi	-	-
M celatum	-	-
M chelonae	-	-
M fortuitum	-	-
M gordonii	-	-
M intracellulare	-	-
M kansasii	+	+
M malmoense	-	-
M marinum	+	+
M oenavense	-	-
M scrofulaceum	-	-
M smegmatis	-	-
M szulgai	+	+
M terrae	-	-
M vaccae	-	-
M xenopi	-	-

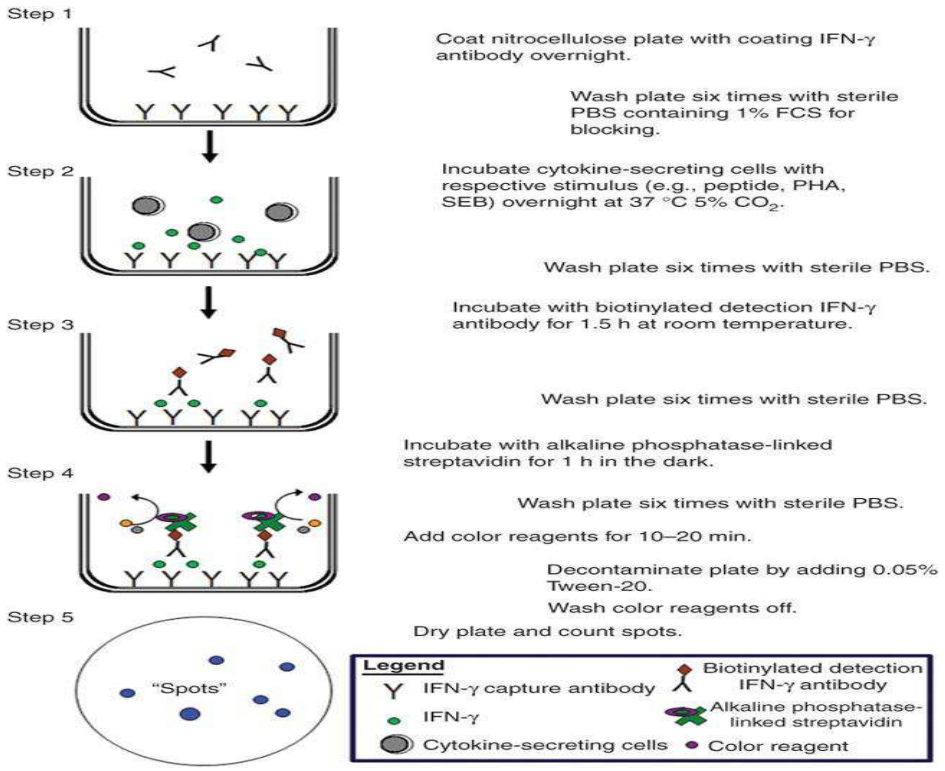
1.5.3.3 Technique

Les tests IGRAs doivent être réalisés à au moins 10 semaines du contact potentiellement infectant pour être interprétés. Ce délai correspond au temps nécessaire à la réalisation de la réaction immunitaire (31).

- Test T-Spot.TB®

Le test T-Spot.TB® est réalisé en laboratoire d'immunologie à l'aide d'un seul tube contenant 10 ml de sang total. Tout d'abord, les cellules mononuclées circulantes sont séparées, lavées puis comptées. L'incubation dure 18 heures, elle est réalisée en présence des antigènes ESAT 6 et CFP10, ainsi qu'avec la phytohémagglutinine (contrôle interne). Les cellules sont ensuite mises en contact avec un substrat et avec des anticorps anti-INF γ. La technique ELISpot consiste à comptabiliser tous les spots formés après incubation des cellules avec les antigènes spécifiques.

Figure 11: Etapes du test T-Spot.TB® (32).



Le résultat est positif si la différence des nombres de spots entre les puits ESAT 6 ou CFP 10 et le puit nul est supérieure ou égale à 6 (27).

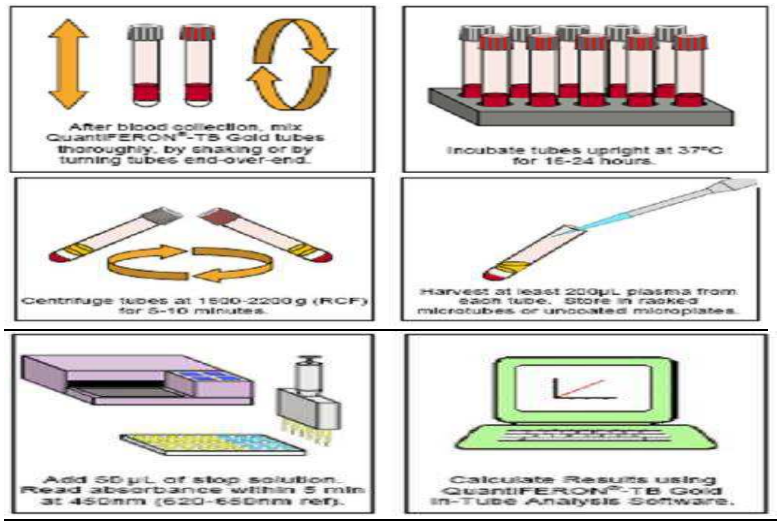
➢ Le test QuantiFERON® TB Gold In Tube (QTF®)

Le test QTF® est également réalisé à partir de sang total (3 ml de sang soit 1 ml par tube). Il fait l'objet d'un protocole de manipulation par les techniciens de laboratoire qui est bien établi par le fabricant, afin d'assurer la fiabilité des résultats. Les tubes doivent être vigoureusement secoués pendant 5 secondes car les antigènes ont été séchés sur les parois internes des tubes. L'interféron γ est dosé par la méthode ELISA, par une mesure de la densité optique et un calcul de sa concentration. Le résultat est exprimé en UI d'INF ɣ par millilitre de plasma. Trois tubes sont nécessaires à la réalisation du test. Le 1er correspond au « témoin négatif » (ou NIL), le second au « tube test » (ou tube antigène), et le dernier au « témoin positif » (ou tube mitogène). Deux étapes sont ensuite nécessaires :

- Une incubation des tubes à 37°C pour obtenir du plasma. Elle doit être réalisée dans les 16 heures suivant le prélèvement, pour une durée de 16 à 24 heures.

- Une centrifugation des tubes pendant 15 minutes (2000 à 3000 RCF), pour séparer les cellules du plasma. Ce dernier sera déposé sur la plaque ELISA du test. Les échantillons de plasma peuvent être stockés pendant 8 semaines, s'ils sont conservés à une température située entre 2 et 8°C. Une durée plus longue de conservation reste possible si les tubes sont conservés à moins de -20°C (33).

Figure 12 : Etapes du test QuantiFERON®TB Gold In Tube (34).



Les résultats du test sont disponibles en 24 à 36 heures (24).

1.5.3.4 Résultats du QuantiFERON®TB Gold In Tube

Lorsque le test QTF® est positif, le tube « contrôle nul » est négatif, et les tubes « antigène » et « mitogène » sont positifs.

Lorsqu'il est négatif, les tubes « contrôle nul » et « antigène » sont négatifs, avec un résultat du tube « mitogène » positif (35). Cela traduit une fréquence nulle ou basse de cellules mémoires spécifiques des antigènes testés.

Lorsqu'il est ininterprétable, il correspond :

- A un résultat du tube « contrôle nul » qui est positif. Dans ce cas il s'agit d'une activation in vivo du système immunitaire, induisant une sécrétion spontanée d'INF γ.

- A un résultat du tube « mitogène » qui est négatif. Il s'agit alors d'une incapacité du système immunitaire à développer une réponse lymphocytaire T fonctionnelle (5).

Tableau 2 : Tableau d'interprétation des résultats du QuantiFERON®-TB Gold In Tube (22).

Nul [UI/mL]	Antigène TB moins Nul [UI/mL]	Mitogène moins Nul [UI/mL][1]	Résultat QFT	Rapport/Interprétation
≤ 8,0	< 0,35	≥ 0,5	**Négatif**	Infection au *M. tuberculosis* Improbable
	≥ 0,35 et < 25% de la valeur nulle	≥ 0,5		
	≥ 0,35 et ≥ 25% de la valeur nulle	n´importe lequel	**Positif**[2]	Infection au *M. tuberculosis* probable
	< 0,35	< 0,5	**Indéterminé**[3]	Résultats sont indéterminés pour la réponse à l´antigène TB
	≥ 0,35 et < 25% de la valeur nulle	< 0,5		
> 8,0[4]	n´importe lequel	n´importe lequel		

1.5.3.5 Interprétation du QuantiFERON®TB Gold In Tube

Lorsque le test QTF® est positif, il s'agit :

- D'un « vrai positif » qui traduit la présence dans le sang de lymphocytes T mémoires spécifiques de *M. tuberculosis* en rapport avec un contage. Cependant, un test positif ne permet pas de définir l'ancienneté de l'infection, et ne distingue pas l'ITL de la tuberculose-maladie.

- Beaucoup plus rarement, il peut s'agir d'un « faux positif » qui traduit de rares cas de colonisations ou d'infections par des mycobactéries atypiques partageant les gènes ESAT 6 et CFP10 avec *M. tuberculosis*. Il s'agit de *M. kansasii*, *M. marinum* ou *M. szulgai*.

Lorsque le test QTF® est négatif, il s'agit :

- D'un « vrai négatif » qui signifie l'absence de contage par *M. tuberculosis*.

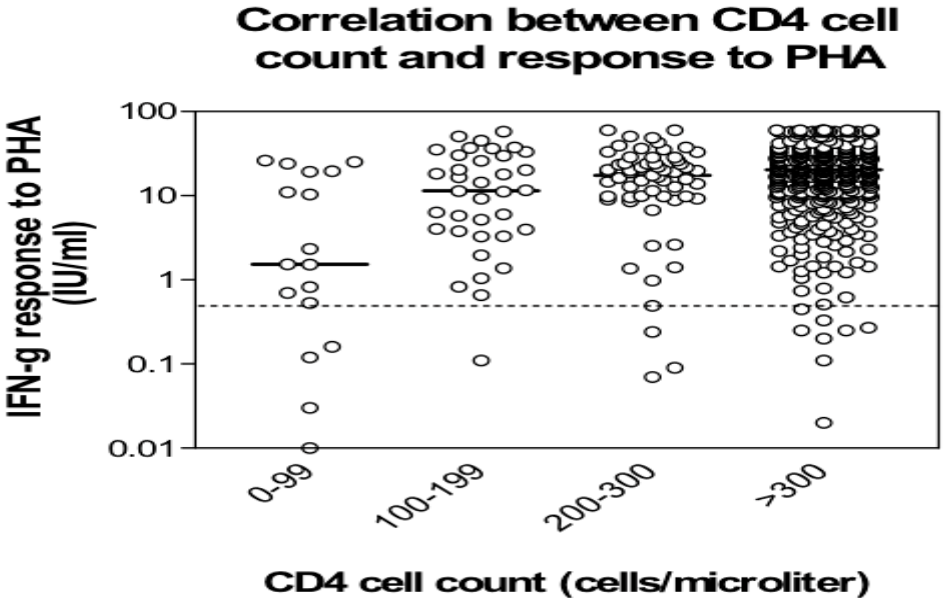
- D'un « faux négatif » qui peut être en rapport avec une exposition très ancienne à *M. tuberculosis*, associée à une diminution de la réponse mémoire effectrice. Il peut aussi s'agir d'une non réponse du système immunitaire du sujet : immunodépression ou modification du répertoire antigénique impliqué dans des réponses mémoires spécifiques. On peut l'observer au sein de certaines ethnies où les gènes du CMH peuvent être différents de ceux qui ont été étudiés pour mettre au point ces tests IGRAs.

Lorsque le test QTF® est ininterprétable (selon les résultats du laboratoire), il peut s'agir :

- De sujets immunodéprimés, par exemple sous chimio ou corticothérapie au long court mais aussi de sujets dont l'âge est inférieur à 2 ans ou supérieur à 80 ans (5).

- D'erreurs techniques (35)

Figure 13: Impact du taux de LT CD4 sur le résultat du tube mitogène dans une étude réalisée auprès de 590 sujets séropositifs VIH (22).



Un test QTF® peut également être considéré comme ininterprétable si son résultat se situe dans la « zone grise » ou s'il est réalisé de manière trop précoce. Nous reviendrons plus largement sur ces deux aspects dans la partie matériel-méthode et dans la discussion.

1.5.3.6 « Zone grise »

Une « zone grise » semble en effet exister, ce qui a amené les praticiens du CLAT de Bordeaux, tout comme ceux d'autres centres, à contrôler ces QTF® qui peuvent être considérés à tord comme positifs ou négatifs (36).

Les « zones grises » ont été adoptées par les différents CLAT, d'un commun accord avec leurs laboratoires respectifs, mais de manière arbitraire. Elles regroupent les valeurs s'étendant de 0,2 à 0,7 UI/ml avec une valeur seuil de 0,35 UI/ml (37).

1.5.3.7 Effet « booster » de l'IDR sur le QuantiFERON®TB Gold In Tube

La spécificité du QTF® peut être affectée par une IDR, en raison d'une sensibilisation aux antigènes mycobactériens présents dans la tuberculine et mis en contact avec le système immunitaire au moment de l'IDR (27). L'effet « booster » de l'IDR sur le QTF® correspond à

une augmentation de la valeur de ce dernier suite à une IDR. Cet effet n'est retrouvé qu'en cas d'IDR positive (5). Il a été observé au cours de 5 études lorsque le QTF® était réalisé moins de 21 jours après l'IDR. Au-delà de 28 jours et jusqu'à 9 mois, aucun effet « booster » n'a été observé au travers de 4 études. Il ne concerne pas les tests réalisés le jour même de la lecture de l'IDR (22).

1.5.3.8 « Conversion et réversion » des tests IGRAs

Les notions de « conversion et de réversion » des tests IGRAs sont à prendre en compte dans leur interprétation. Pour le QTF®, la zone comprise entre 0,2 et 0,7 UI/ml est considérée comme une zone d'incertitude. Chez un même individu, une variation entre 2 QTF® en dehors des bornes précédemment citées est significative. Il en est de même pour les variations de plus de 30% de la valeur du QTF® (27). Une étude canadienne a mis en évidence un taux de « conversion » du QTF® à 5,3% à 1 an du 1er test, sans qu'aucune exposition au BK n'ait été observée. Elle a aussi observé un taux de « réversion » de 62% (38). Les interprétations qui peuvent être faites à partir des tests IGRAs doivent encore faire l'objet de prudence, et la recherche opérationnelle doit se poursuivre.

1.5.3.9 Performances des tests IGRAs

- Spécificité des tests IGRAs

La spécificité des tests IGRAs est comprise entre 88 et 99%, même dans une population vaccinée par le BCG (5).

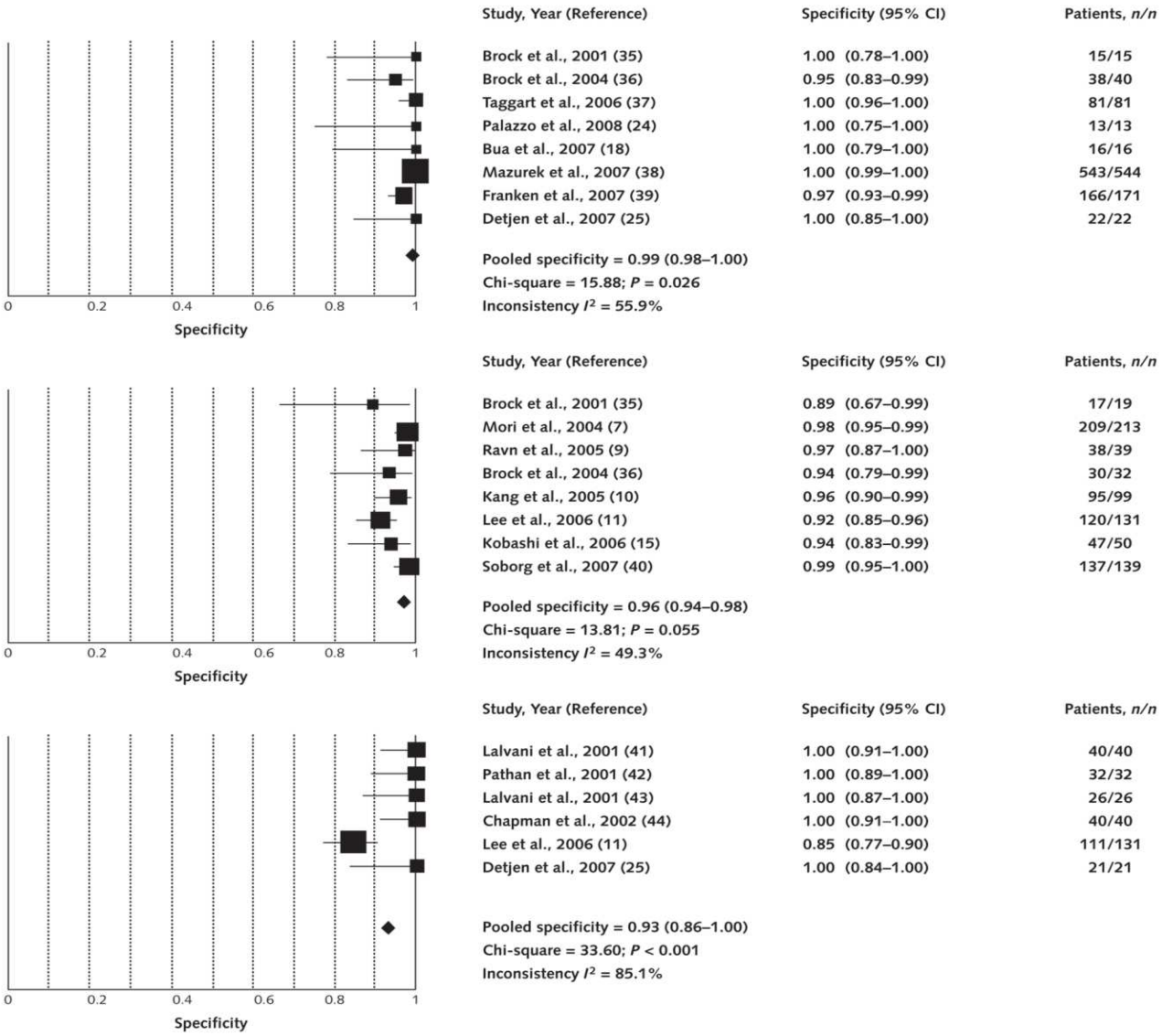
En 2008, Pai et ses collaborateurs ont évalué la spécificité de chaque test IGRA dans une méta-analyse à travers 38 études menées auprès de sujets immunocompétents, sans facteurs de risque de tuberculose (28):

- Spécificité de 99% avec les tests QuantiFERON®TB Gold et QuantiFERON®TB Gold In Tube. Ces sujets n'étaient pas vaccinés par le BCG (8 études) (figure ci-dessous).

- Spécificité de 96% avec les 2 tests précédents auprès de sujets vaccinés par le BCG (8 études) (figure ci-dessous).

- Spécificité de 93% avec le test T-SPOT.TB® à travers 6 études menées auprès de sujets vaccinés ou non par le BCG (figure ci-dessous).

Figure 14 : Méta-analyse évaluant la spécificité des tests IGRAs dans 3 situations : tests QTF® dans des populations vaccinées puis non vaccinées par le BCG, et test T-SPOT.TB® dans des populations vaccinées et non vaccinées (28).



➢ Sensibilité des tests IGRAs

Selon le HCSP (2011), la sensibilité des tests IGRAs est comprise entre 80 et 88%. Un test négatif ne peut donc exclure le diagnostic d'ITL (5).

Dans la méta-analyse de Pai, la sensibilité des tests IGRAs a pu être évaluée avec des

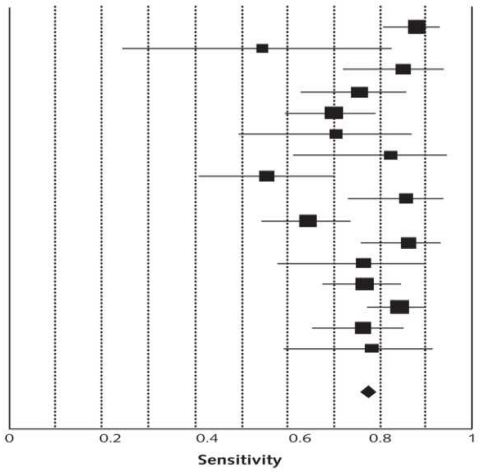
résultats quelque peu différents :

- La sensibilité du test QuantiFERON®TB Gold était 78% (16 études) (figure ci-dessous).

- La sensibilité du test QuantiFERON®TB Gold In Tube était de 70% (6 études) (figure ci-dessous).

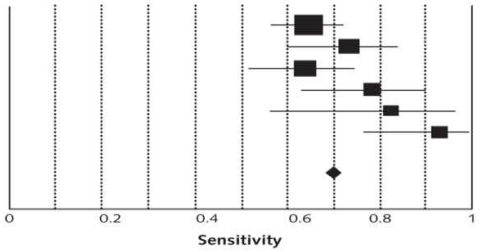
- La sensibilité du test T-SPOT.TB® était de 90% (13 études) (figure ci-dessous).

Figure 15 : Méta-analyse évaluant la sensibilité des tests IGRAs (28).



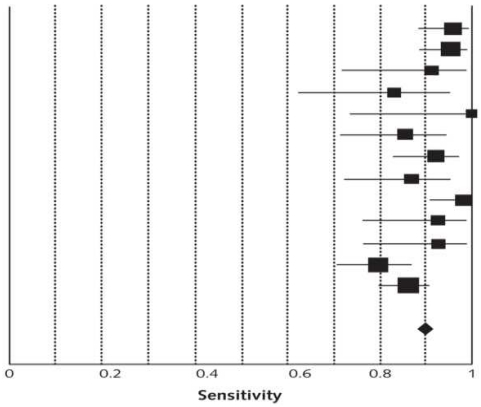
Study, Year (Reference)	Sensitivity (95% CI)	Patients, *n/n*
Mori et al., 2004 (7)	0.88 (0.81–0.93)	105/119
Ferrara et al., 2005 (8)	0.55 (0.23–0.83)	6/11
Ravn et al., 2005 (9)	0.85 (0.72–0.94)	41/48
Kang et al., 2005 (10)	0.76 (0.63–0.86)	44/58
Lee et al., 2006 (11)	0.70 (0.59–0.79)	61/87
Ferrara et al., 2006 (12)	0.71 (0.49–0.87)	17/24
Goletti et al., 2006 (13)	0.83 (0.61–0.95)	19/23
Dewan et al., 2007 (14)	0.56 (0.40–0.70)	25/45
Kobashi et al., 2006 (15)	0.86 (0.73–0.94)	43/50
Mazurek et al., 2007 (16)	0.65 (0.54–0.74)	62/96
Kang et al., 2007 (17)	0.87 (0.76–0.94)	58/67
Bua et al., 2007 (18)	0.77 (0.58–0.90)	23/30
Soysal et al., 2008 (19)	0.77 (0.68–0.85)	77/100
Kobashi et al., 2008 (26)	0.85 (0.77–0.90)	110/130
Nishimura et al., 2008 (27)	0.77 (0.66–0.86)	59/77
Kobashi et al., 2008 (28)	0.79 (0.59–0.92)	22/28

Pooled sensitivity = 0.78 (0.73–0.82)
Chi-square = 46.23; $P < 0.001$
Inconsistency $I^2 = 67.6\%$



Study, Year (Reference)	Sensitivity (95% CI)	Patients, *n/n*
Tsiouris et al., 2006 (20)	0.65 (0.57–0.72)	100/154
Pai et al., 2007 (21)	0.73 (0.60–0.84)	44/60
Adetifa et al., 2007 (22)	0.64 (0.52–0.75)	48/75
Domínguez et al., 2008 (23)	0.79 (0.63–0.90)	33/42
Palazzo et al., 2008 (24)	0.82 (0.57–0.96)	14/17
Detjen et al., 2007 (25)	0.93 (0.76–0.99)	26/28

Pooled sensitivity = 0.70 (0.63–0.78)
Chi-square = 15.24; $P < 0.001$
Inconsistency $I^2 = 67.2\%$



Study, Year (Reference)	Sensitivity (95% CI)	Patients, *n/n*
Meier et al., 2005 (29)	0.96 (0.88–0.99)	70/73
Lee et al., 2006 (11)	0.95 (0.89–0.99)	83/87
Goletti et al., 2006 (13)	0.91 (0.72–0.99)	21/23
Ferrara et al., 2006 (12)	0.83 (0.63–0.95)	20/24
Jafari et al., 2006 (30)	1.00 (0.74–1.00)	12/12
Domínguez et al., 2008 (23)	0.86 (0.71–0.95)	36/42
Kang et al., 2007 (17)	0.92 (0.83–0.97)	59/64
Wang et al., 2007 (31)	0.87 (0.73–0.96)	34/39
Janssens et al., 2007 (32)	0.98 (0.91–1.00)	57/58
Detjen et al., 2007 (25)	0.93 (0.76–0.99)	26/28
Ozekinci et al., 2007 (33)	0.93 (0.76–0.99)	26/28
Soysal et al., 2008 (19)	0.80 (0.71–0.87)	80/100
Dosanjh et al., 2008 (34)	0.86 (0.80–0.92)	128/148

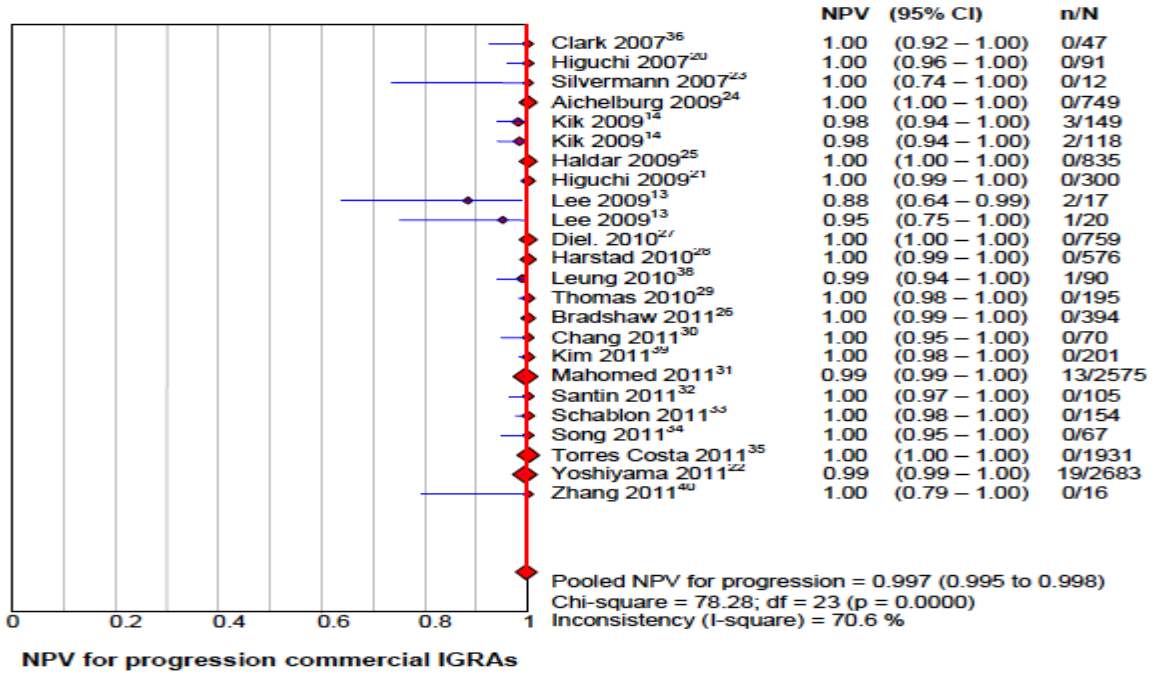
Pooled sensitivity = 0.90 (0.86–0.93)
Chi-square = 29.81; $P = 0.003$
Inconsistency $I^2 = 59.7\%$

➢ Valeur prédictive négative (VPN) des tests IGRAs

La VPN est évaluée par une surveillance de l'apparition d'une tuberculose-maladie sur 2 ans. Elle varie de 97 à 99% selon les études, dans les pays de « faible incidence tuberculeuse » (5).

En 2012, Diel et ses collaborateurs ont évalué la VPN des tests IGRAs à 99,7% à travers 22 études qui incluaient 12 154 sujets (QuantiFERON® Gold In Tube, Quantiferon® Gold et T-SPOT TB®). Quarante et un cas de tuberculose-maladie y avaient été rapportés (figure ci-dessous) (29).

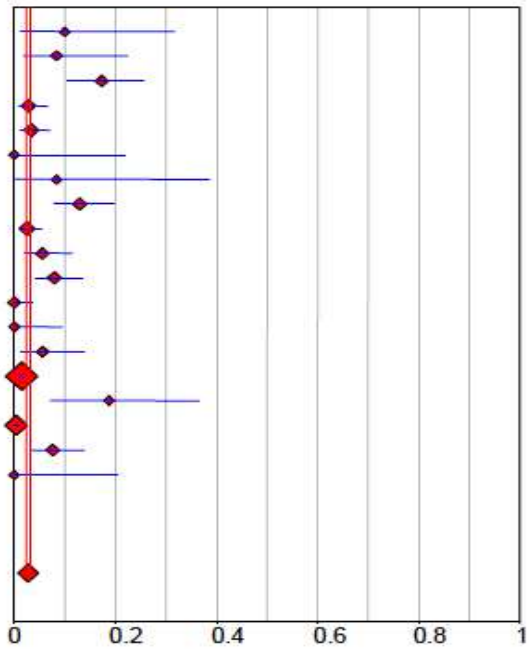
Figure 16 : Méta-analyse évaluant la VPN des tests IGRAs.



➢ Valeur prédictive positive (VPP) d'évolution de l'ITL vers la tuberculose-maladie des tests IGRAs

Dans la méta-analyse de Diel, la VPP des tests IGRAs était de 2,7% (QuantiFERON® Gold In Tube, Quantiferon® Gold et T-SPOT TB®). Elle a été évaluée à travers 17 études (5194 sujets) où 141 cas de tuberculoses-maladies ont été rapportés (figure ci-dessous).

Figure 17: Méta-analyse évaluant la VPP des tests IGRAs.



	PPV	(95% CI)	n/N
Clark 2007[36]	0.10	(0.01 – 0.32)	2/20
Aichelburg 2009[24]	0.08	(0.02 – 0.22)	3/36
Haldar 2009[25]	0.17	(0.11 – 0.26)	19/110
Kik 2009[14]	0.03	(0.01 – 0.06)	5/178
Kik 2009[14]	0.03	(0.01 – 0.07)	6/181
Lee 2009[13]	0.00	(0.00 – 0.22)	0/15
Lee 2009[13]	0.08	(0.00 – 0.38)	1/12
Diel 2010[27]	0.13	(0.08 – 0.19)	19/147
Harstad 2010[28]	0.03	(0.01 – 0.05)	6/238
Jonnalaggada 2010[37]	0.05	(0.02 – 0.11)	6/110
Leung 2010[38]	0.08	(0.04 – 0.13)	12/151
Thomas 2010[29]	0.00	(0.00 – 0.03)	0/107
Bradshaw 2011[26]	0.00	(0.00 – 0.09)	0/37
Kim 2011[39]	0.06	(0.02 – 0.14)	4/71
Mahomed 2011[31]	0.01	(0.01 – 0.02)	39/2669
Song 2011[34]	0.19	(0.07 – 0.36)	6/32
Torres Costa 2011[35]	0.00	(0.00 – 0.01)	4/945
Yoshiyama 2011[22]	0.08	(0.04 – 0.14)	9/119
Zhang 2011[40]	0.00	(0.00 – 0.21)	0/16

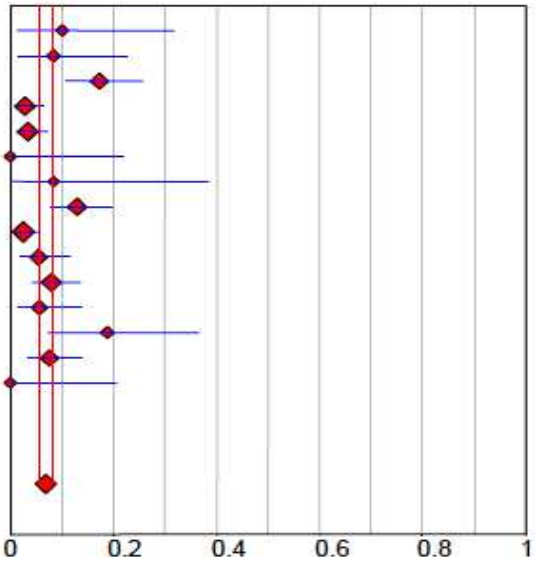
Pooled PPV for progression = 0.027 (0.023 to 0.032)
Chi-square = 171.38; df = 18 (p = 0.0000)
Inconsistency (I-square) = 89.5 %

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

PPV for progression commercial IGRAs

Dans le sous-groupe à haut risque tuberculeux, la VPP passait à 6,8% (15 études, 1436 sujets, 98 tuberculoses-maladies).

Figure 18 : Méta-analyse évaluant la VPP des tests IGRAs chez des sujets à haut risque tuberculeux (29).



	PPV	(95% CI)	n/N
Clark 2007[36]	0.10	(0.01 – 0.32)	2/20
Aichelburg 2009[24]	0.08	(0.02 – 0.22)	3/36
Haldar 2009[25]	0.17	(0.11 – 0.26)	19/110
Kik 2009[14]	0.03	(0.01 – 0.06)	5/178
Kik 2009[14]	0.03	(0.01 – 0.07)	6/181
Lee 2009[13]	0.00	(0.00 – 0.22)	0/15
Lee 2009[13]	0.08	(0.00 – 0.38)	1/12
Diel 2010[27]	0.13	(0.08 – 0.19)	19/147
Harstad 2010[28]	0.03	(0.01 – 0.05)	6/238
Jonnalaggada 2010[37]	0.05	(0.02 – 0.11)	6/110
Leung 2010[38]	0.08	(0.04 – 0.13)	12/151
Kim 2011[39]	0.06	(0.02 – 0.14)	4/71
Song 2011[34]	0.19	(0.07 – 0.36)	6/32
Yoshiyama 2011[22]	0.08	(0.04 – 0.14)	9/119
Zhang 2011[40]	0.00	(0.00 – 0.21)	0/16

Pooled PPV for progression = 0.068 (0.056 to 0.083)
Chi-square = 50.30; df = 14 (p = 0.0000)
Inconsistency (I-square) = 72.2 %

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

PPV for progression commercial IGRAs

1.5.4 Concordance IDR/ IGRAs

La concordance IDR/ IGRAs a été étudiée en Grèce auprès de 155 sujets dans le cadre du dépistage de l'ITL avant la mise sous anti TNF α. Tous avaient bénéficié à la fois d'un test QuantiFERON®TB Gold In Tube, d'un test T-SPOT.TB® et d'une IDR :

- La concordance entre l'IDR et le test QTF® était faible : 64% avec κ = 0,15. Les discordances les plus fréquentes étaient l'association IDR positives/ QTF® négatifs (41/56 résultats, 73%).

- La concordance entre IDR et le test T-SPOT.TB® était faible : 71% avec κ =0,34. Les discordances les plus fréquentes étaient l'association IDR positives/ T-SPOT.TB® négatifs (32/45 résultats, 71%).

- La concordance était à peu près satisfaisante entre les 2 tests IGRAs : 81% avec κ = 0,47 (39).

1.5.5 Comparaison IDR-IGRAs

Les avantages de l'utilisation de l'IDR sont :

- Un faible coût puisqu'il est estimé à 2,20 € (hors coût de consultation) (40).

- L'absence de nécessité d'infrastructure particulière à la différence des tests IGRAs (laboratoire, incubateur…).

Les tests IGRAs présentent plusieurs avantages comparés à l'IDR :

- Un simple prélèvement veineux réalisé au cours d'une seule et unique consultation est requis, ce qui permet de limiter le nombre de PDV. Les résultats sont disponibles en 24-36 heures. L'IDR nécessite 2 consultations, l'une pour sa réalisation et l'autre pour sa lecture à 72 heures.

- L'analyse est standardisée, avec un contrôle positif et un contrôle négatif, afin de s'assurer du bon fonctionnement du système immunitaire. L'IDR est opérateur dépendante.

- L'interprétation est objective alors que celle de l'IDR est subjective (la mesure du diamètre d'induration est souvent approximative).

- Les antigènes qu'ils utilisent ne sont pas contenus dans le BCG, ce qui leur confère une spécificité plus importante que l'IDR. Cette meilleure spécificité permet d'éviter des mises sous traitement inutiles (5).

- La sensibilité de ces tests est supérieure ou égale à celle de l'IDR.

- En cas d'immunodépression, il y a moins de faux négatifs qu'avec l'IDR.

- Ils peuvent être répétés autant de fois que nécessaire car il n'y a pas d'effet amplificateur, contrairement à l'IDR.

Tableau 3: Comparaison IDR/ IGRAs (24).

	IDR	Tests interféron γ
Contrôle interne	Non	Oui
Effet amplificateur	Oui	Non
Seconde visite	Oui	Non
Délai résultat	72 h	24 – 36h
Interprétation	Subjective	Objectif
Standardisation	Non	Oui

1.5.6 Dépistage de l'ITL et recommandations

En France, aucun dépistage de masse n'est recommandé concernant la tuberculose. Cependant, un dépistage ciblé de l'ITL lors d'enquêtes autour d'un cas contagieux et au sein des populations à risque est pratiqué.

1.5.6.1 Enquête autour d'un cas

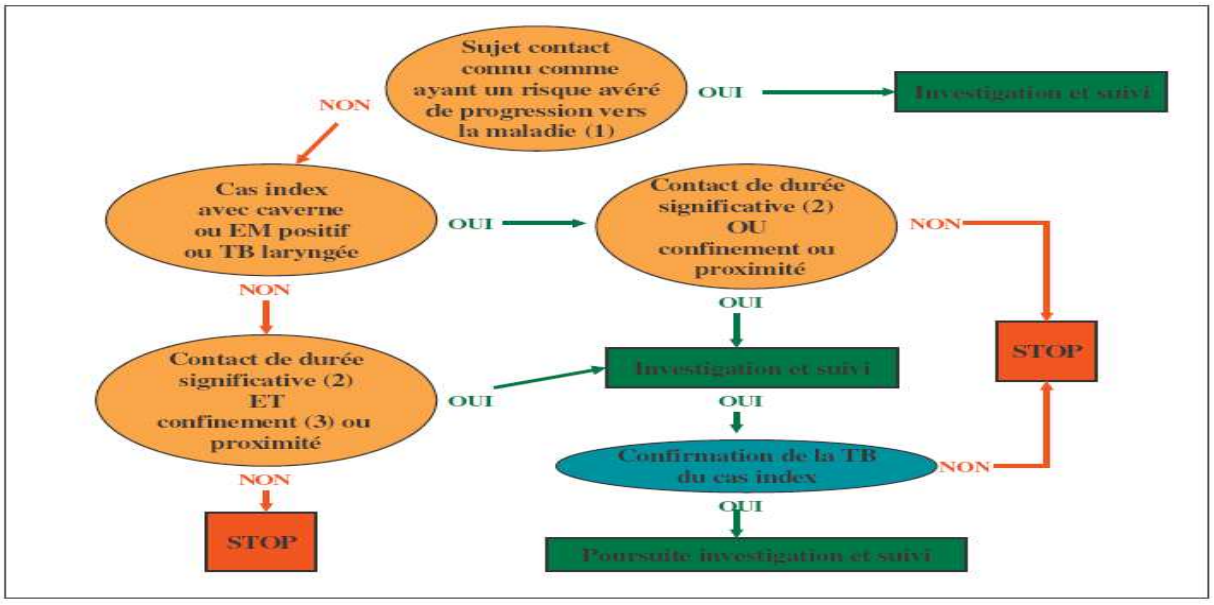
Le diagnostic de l'ITL fait l'objet d'un dépistage lors d'enquêtes autour d'un cas contagieux car l'incidence du BK dans cette population est très élevée (plus de 1000 cas/ 100 000 habitants). La DO constitue le point de départ de l'enquête. Elle est transmise au CLAT qui définit une liste de SC auprès du CI concerné.

Le dépistage des SC s'effectue comme suit : la 1ère consultation a lieu au temps T0 (mois qui suit la date de la DO) et la 2ème a lieu à T3 (3 mois après). Si le dépistage est négatif après ces 2 consultations et qu'il s'agit d'un contact « régulier ou occasionnel », il n'y a pas lieu de poursuivre. En cas de contact « étroit », une consultation supplémentaire est nécessaire à T12-18 (12-18 mois après la date de la DO). Chaque consultation se compose d'un interrogatoire, d'un examen physique et d'une radiographie thoracique à la recherche d'une tuberculose-maladie.

Une IDR et/ou directement un test IGRA est/sont réalisé(s) lors d'une consultation. Certains CLAT réalisent une IDR, suivie d'un QTF® lorsqu'elle est positive (c'est le cas au CLAT Gironde) tandis que d'autres réalisent un QTF® d'emblée.

La difficulté de ce dépistage repose essentiellement sur le fait qu'il y ait de nombreux sujets perdus de vue (PDV). Ils sont environ 30%, selon les données du CLAT 75. Soit le patient refuse le dépistage ou ne s'y présente pas malgré des courriers de relance, soit il ne se présente pas à la lecture de l'IDR ou à la consultation suivante. Les tests IGRAs permettent de réduire le nombre de PDV comparé à l'IDR du simple fait de la diminution du nombre de déplacements nécessaires (5).

Figure 19 : Algorythme d'aide à la sélection des sujets-contacts exposés à un cas de tuberculose contagieuse (7).



(1) Risque de progression vers la maladie : appartenance à une classe d'âge à risque (moins de 5 ans, adolescents et personnes de plus de 75 ans), immunodépression, malnutrition, alcoolisme, tabagisme, toxicomanie, diabète, silicose, hémodialyse, traitement immunosuppresseur etc.

(2) Durée significative : une durée de contact est classiquement estimée comme significative à partir de 8 heures cumulées ou consécutives, mais il n'existe pas de seuil absolu (dès la 1ère heure dans certains cas). Elle est à moduler en fonction des autres critères (risque de progression vers la maladie, contagiosité du cas index, confinement et proximité)

(3) Confinement : dépend de la taille et de l'aération de la pièce et du nombre de personnes dans la même pièce.

La majorité des pays utilisent les tests IGRAs chez l'adulte à la recherche d'une ITL. Chez l'enfant à partir de 5 ans, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) ainsi que des pays comme le Canada, le Danemark, le Japon, la Suisse et la Corée du Sud, autorisent l'utilisation de ces tests seuls, ou en complément d'une IDR positive. Les 2 tests IGRAs peuvent être utilisés indifféremment. Le HCSP recommande l'utilisation de l'IDR pour les enfants de moins de 5 ans (5). Elle devra être réalisée le plus tôt possible et un second test sera à réaliser 2 mois plus tard (41). Les tests IGRAs ne sont pas recommandés dans cette tranche d'âge car de trop nombreux résultats ininterprétables ont été retrouvés. De plus, le risque accru de développement d'une tuberculose-maladie, combiné au peu de données prospectives plaident pour leur non utilisation. Chez les sujets âgés de plus de 80 ans, le HCSP recommande l'utilisation des tests IGRAs de préférence à l'IDR en cas de contact « étroit », car le fait de disposer d'un témoin positif augmente la bonne interprétation d'un test dans cette population en « immunoscénescence ». La recherche d'une tuberculose-maladie reste indispensable quelque soit l'âge.

1.5.6.2 Professionnels de santé (et autres professionnels exposés au BK)

Le dépistage de l'ITL est réalisé chez les professionnels de santé car l'incidence de la tuberculose est 2 à 3 fois supérieure dans cette population par rapport à celle de la population générale. Il n'est obligatoire que dans la fonction hospitalière et cela permet de protéger la collectivité hospitalière toute entière (patients hospitalisés et professionnels de santé y travaillant). Il permet également une protection individuelle en proposant une surveillance et/ou un traitement en cas d'ITL ou de tuberculose-maladie. Enfin, un dépistage positif peut faire l'objet d'une déclaration en maladie professionnelle (tableau n° 40), ouvrant droit à une protection médico-légale ainsi qu'à une indemnisation éventuelle.

Le dépistage s'effectue :

- A l'embauche, par un examen clinique auquel est associée une radiographie thoracique. Une IDR et/ou un test IGRA est/sont pratiqué(s). Ce dernier est utilisé dans cette indication depuis 2006.

- Puis, en cours d'activité hospitalière. La surveillance est stratifiée selon le niveau de risque d'exposition au BK :

    - Le risque est dit élevé lorsque le service accueille au moins 5 patients tuberculeux bacillifères par an. Il convient alors de réaliser cette surveillance tous les 18 mois, voire tous les 2 ans.

    - Le risque est dit intermédiaire lorsque le service accueille 2 à 4 patients tuberculeux bacillifères par an. Le délai de surveillance est à évaluer par le médecin du travail.

    - Le risque est faible lorsque le service accueille au plus un sujet tuberculeux par an. Dans ce cas, le dépistage se fait comme dans la population générale, c'est-à-dire dans le cadre d'une enquête autour du cas.

Au moment de l'embauche une IDR datant de moins de 3 mois reste obligatoire (arrêté du 13/7/04), malgré une positivité du test de plus de 90% (seuil : 5 mm). Il semblerait dorénavant

licite de coupler ce test à un test IGRA. Ce dernier pourrait servir de référence en cas de négativité pour un éventuel contage ultérieur.

Dans le cadre du personnel travaillant dans un service à risque, il serait licite de remplacer l'IDR par un test IGRA.

1.5.6.3 Sujets infectés par le VIH

Le dépistage de l'ITL chez les sujets séropositifs VIH se justifie par l'incidence particulièrement élevée du BK dans cette population. Elle est estimée à plus de 400/ 100 000 sujets séropositifs. Le traitement des ITL dans cette population, qu'elle soit « ancienne ou récente », contribue à diminuer l'incidence de la tuberculose.

Le dépistage doit faire partie du bilan initial de la découverte du VIH, surtout si le taux de LT CD4 est inférieur à 500/mm3. Il doit être répété si une exposition au BK a eu lieu. Les experts européens recommandent l'utilisation de l'IDR associée aux tests IGRAs. Le HCSP recommande, quant à lui, le dépistage par un des tests IGRAs, compte-tenu du fait que les résultats sont objectifs et chiffrés, et que leurs performances sont moins affectées que celles de l'IDR dans cette population. Si le résultat du test IGRA est négatif, et que le taux de LT CD4 est inférieur à 200/mm3, il faut utiliser l'autre test IGRA. Si ce dernier est également négatif, il faut répéter ces tests lorsque le taux de LT CD4 dépasse 200/mm3. En cas de test positif, le diagnostic d'ITL est alors posé et un traitement devra être initié après avoir écarté une tuberculose-maladie.

1.5.6.4 Avant la mise sous anti-TNFα

En cas d'ITL, les sujets traités par anti-TNF α ont un risque 20 fois plus important que la population générale de développer une tuberculose-maladie par réactivation d'une infection « ancienne ».

Le HCSP ainsi que la majorité des pays valident l'utilisation des tests IGRAs, soit d'emblée, soit dans le cadre d'une procédure en 2 temps couplée à l'IDR. Si une IDR a tout de même été réalisée, son seuil de positivité est fixé à 5 mm en l'absence de vaccination (ou si le vaccin date de plus de 10 ans). Si la vaccination date de moins de 10 ans, le seuil est fixé à 10

mm. Lorsqu'une ITL a été diagnostiquée chez ces sujets, elle doit être traitée au minimum 3 semaines avant d'initier les anti-TNF α.

1.5.6.5 Populations migrantes de pays de « forte incidence tuberculeuse »

Le dépistage prend son sens dans le fait que les tuberculoses-maladies des migrants sont essentiellement liées à une infection acquise dans le pays d'origine (rarement dans le pays d'accueil).

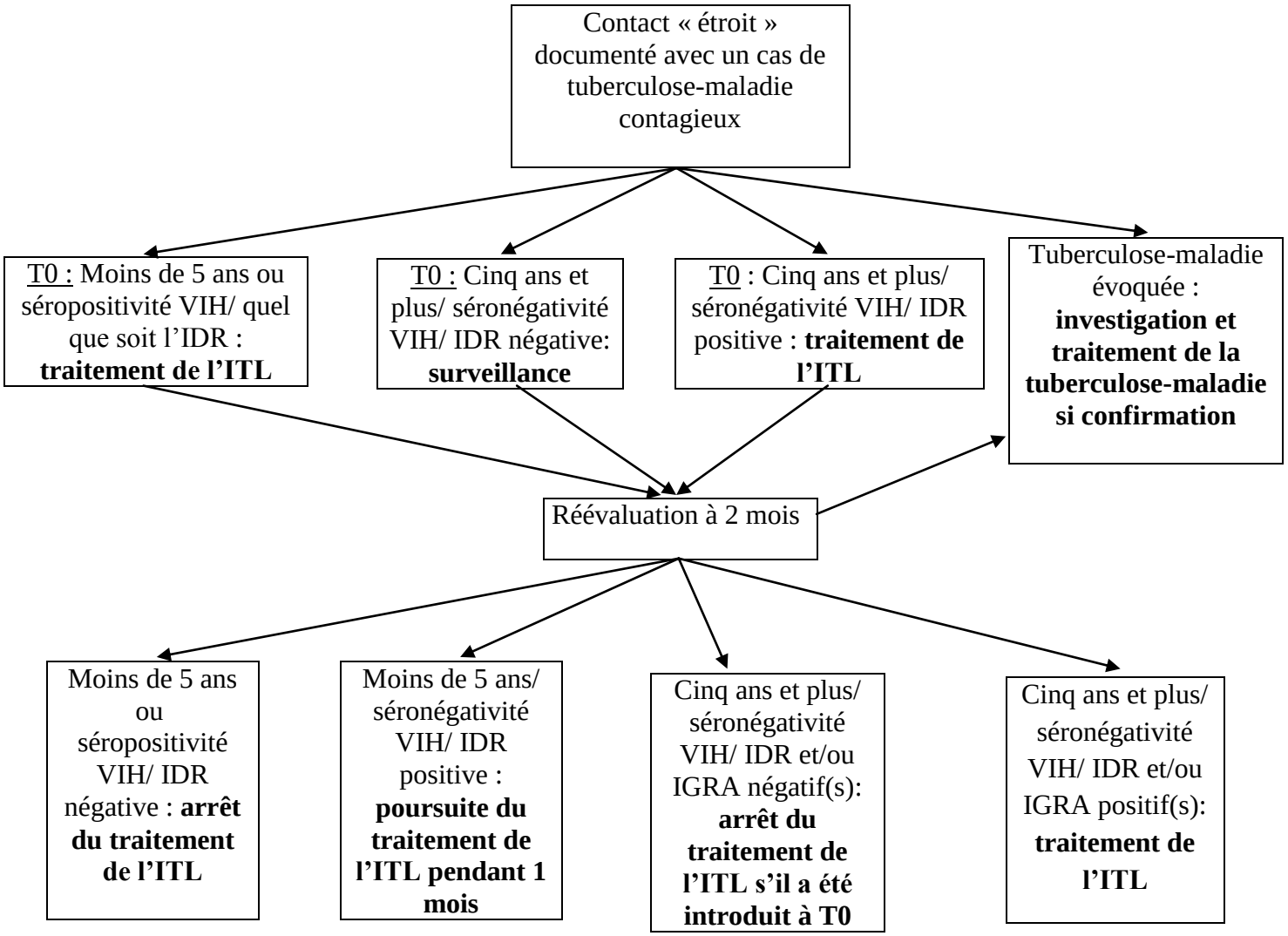
En France, le dépistage de l'ITL dans les populations migrantes concerne uniquement les enfants de moins de 15 ans alors que celui de la tuberculose-maladie concerne tous les migrants. Le HCSP recommande l'utilisation des tests IGRAs dans la tranche d'âge 5-15 ans. Les enfants de moins de 5 ans seront dépistés par une IDR. Un dépistage de 10 à 12 000 enfants par les CLAT pourrait permettre de traiter entre 200 et 500 ITL dans cette population. En Slovaquie et Australie le dépistage de l'ITL est réalisé pour tous les migrants alors qu'au Canada et aux USA, il n'est réalisé qu'en cas de pathologie favorisant la réactivation d'une ITL (5).

1.5.7 Traitement de l'ITL

L'intérêt du traitement de l'ITL réside dans le fait qu'il permet une guérison à l'aide de 2 molécules. Il s'agit de l'INH et de la RMP, elles peuvent être utilisées en monothérapie ou en association (19).

L'ITL n'est à traiter chez l'adulte que lorsque l'infection est « récente ». Tout enfant présentant une ITL doit être traité (5). Lorsqu'un enfant de moins de 5 ans a été exposé au BK mais qu'il ne présente pas d'arguments pour une ITL (IDR négative à T0), il doit tout de même bénéficier d'un traitement. La seconde évaluation à 2 mois permet de statuer sur la réalité ou non de l'ITL. En revanche, à partir de 5 ans et en cas d'IDR négative à T0 (sans aucun argument pour une tuberculose-maladie), aucun traitement n'est requis avant la réévaluation à 2 mois avec une seconde IDR et/ou un test IGRA (42).

Figure 20: Arbre décisionnel dans le cadre de l'enquête autour d'un cas chez l'enfant ou chez le sujet séropositif VIH (41,42).



Trois schémas thérapeutiques peuvent être envisagés :

- L'INH en monothérapie, à la posologie de 5 mg/kg/jour, pendant 9 mois (5). Chez l'enfant (0-14 ans), la posologie de 10 à 15 mg/ Kg/ jour est requise pour 6 mois (41).

- L'association INH-RMP, à la posologie de 5mg/kg/jour et 10 mg/kg/jour respectivement, pour une durée de 3 mois.

- La RMP en monothérapie (10 mg/Kg/jour) pour une durée de 4 mois en cas de mono-résistance à l'INH. En cas de souches MDR, l'abstention thérapeutique est la règle, avec une surveillance rapprochée durant les 2 années suivant le contage.

L'association RMP-PRZ (10 et 20 mg/Kg/j respectivement) n'est plus recommandée en raison d'un taux inacceptable d'effets indésirables graves (hépatites fulminantes).

Ces schémas thérapeutiques sont aussi validés chez les sujets séropositifs VIH, en tenant compte de la contre-indication formelle de la RMP en cas d'utilisation d'un inhibiteur de la protéase.

L'observance du traitement est la clé de son efficacité et est favorisée par un raccourcissement de sa durée donc par la bithérapie INH-RMP à chaque fois que possible. Elle est également renforcée par le soutien de l'entourage du sujet, ainsi que par celui de l'équipe de santé référente. L'aide apportée par des médiateurs comme des interprètes peut s'avérer précieuse pour s'assurer d'une bonne compréhension (5).

Un test IGRA n'est pas recommandé en fin de traitement car la persistance d'un test positif ne témoigne en aucun cas d'un échec thérapeutique (27).

1.6 Risque de passage de l'ITL vers la tuberculose-maladie

Le risque de passage de l'ITL vers la tuberculose-maladie chez le sujet immunocompétent, est estimé à 10% chez l'adulte et à 40% chez l'enfant de moins de 1 an (5). Il est de 24% pour la tranche d'âge 1-5 ans et de 15% pour celle entre 11 et 15 ans (43).

Il convient néanmoins de préciser le caractère « récent ou ancien » de l'infection pour évaluer ce risque :

- L'ITL est dite « récente » lorsque le contage date de moins de 2 ans. L'évolution de l'ITL vers la tuberculose-maladie se fait dans la moitié des cas au cours de la première année suivant le contage (5% chez l'adulte). Un quart supplémentaire (2,5%) se produit au cours de la 2ème année. Ce sont bien les ITL « récentes » qui sont visées par le dépistage en vue d'un traitement.

- L'ITL est dite « ancienne » lorsque le contage date de plus de 2 ans (5). A l'avenir, les ITL diagnostiquées à l'aide d'un test IGRA utilisant l'antigène Rv2628 pourraient également être considérées comme « anciennes » (27). Seul 1/4 des ITL « anciennes »

évoluent vers une tuberculose-maladie. Elles ne seront donc à traiter que lors d'épisodes d'immunodépression, qui laissent craindre une réactivation du bacille en l'absence de traitement (5). Dans ce cas, le risque passe de 5% à 10% chaque année (24).

Une équipe Belge a proposé d'évaluer le risque de passage de l'ITL vers la tuberculose-maladie à l'aide d'un ratio entre 2 tests IGRAs. Les premiers tests étaient uniquement composés de l'antigène ESAT 6 (réalisé au début du dépistage) et les seconds uniquement de l'antigène HBHA (réalisé 1 an après). Une valeur élevée du test IGRA HBHA (et donc du ratio HBHA/ ESAT 6) était en faveur d'une guérison selon les auteurs, en raison d'une activité cytotoxique des LT spécifiques activés par cet antigène sur le BK (44).

1.7 La tuberculose-maladie

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964. Les DO doivent être réalisées dans les meilleurs délais afin d'être rapidement transmises à l'ARS (13). La tuberculose-maladie est définie par une symptomatologie clinique et/ou radiologique compatible avec une tuberculose, qui s'accompagne d'une décision de traitement, quel que soit les résultats des prélèvements bactériologiques concernant *M. tuberculosis*. La tuberculose-maladie « pulmonaire » est définie par l'atteinte par le BK du parenchyme pulmonaire, de l'arbre trachéo-bronchique ou du larynx. Les autres formes de tuberculose sont considérées comme « extra-pulmonaires » (4).

1.7.1 Tuberculose-maladie pulmonaire

La symptomatologie est généralement insuffisamment spécifique pour exclure d'emblée d'autres diagnostics. Cependant, l'association de fièvre, de sueurs nocturnes, d'altération de l'état général (amaigrissement), d'une toux depuis plus de 2-3 semaines (avec ou sans expectorations), de douleurs thoraciques et/ou d'hémoptysies, doit faire évoquer une tuberculose-maladie. La suspicion diagnostique est d'autant plus forte que le sujet présente des conditions sociales précaires ou que son lieu de naissance (le cas échéant, celui d'au moins un de ses 2 parents) se situe en zone de forte endémie tuberculeuse (45). Le dépistage et la vigilance doivent concerner prioritairement les enfants car seuls 50% d'entre eux présentant une tuberculose-maladie sont symptomatiques (43).

L’examen d’imagerie incontournable est la radiographie thoracique. Elle peut mettre en évidence des lésions excavées au sein de foyers de condensation pulmonaires, notamment aux apex, qui sont hautement évocatrices. Des adénopathies médiastinales, ainsi qu’un syndrome interstitiel peuvent être retrouvés (13). Un scanner thoracique peut être demandé devant des lésions suspectes afin de préciser les images et, potentiellement, la nature des lésions (45).

Dans tous les cas, des analyses bactériologiques doivent être pratiquées pour identifier le germe. Elles seront réalisées sur trois examens cyto-bactériologiques des crachats (ECBC), trois tubages gastriques et/ou un lavage broncho-alvéolaire (LBA) par fibroscopie bronchique.

- Il s’agit en premier lieu de l’examen direct (ED), dont la faible sensibilité est optimisée par l’utilisation de microscopes utilisant la technologie LED (light-emmitting diodes). Celle-ci permet une meilleure détection de BAAR que les microscopes traditionnels, à moindre coût au long terme. L'ED utilise les colorations de Ziehl-Neelsen (fuschine) ou l'auramine. Cet examen est peu spécifique car tous les BAAR ne sont pas du BK et est peu sensible car le seuil de détection est de 10^4 bacilles/ml (13). Chez l’enfant, l’examen n’est positif que dans moins de 20% des cas (43).

- Les prélèvements sont également mis en culture, ce qui permet de réaliser un antibiogramme si des bactéries du complexe *M. tuberculosis* sont mises en évidence. Cependant le délai de rendu de cet examen est long. Les cultures se font sur milieu de Loewenstein-Jensen (milieu solide) et cela implique une incubation de 3 à 4 semaines. Les cultures en milieu liquide (milieu MGIT) sont automatisées et permettent une réponse plus rapide en 7 à 10 jours (13). Chez l’enfant, la culture n’est positive que dans moins de 50% des cas (43).

Si l’ED est positif, un traitement sera prescrit d’emblée sauf si un germe résistant est suspecté.

Si l’ED est négatif, de nouveaux prélèvements seront effectués pour augmenter les chances d’obtenir un résultat positif en culture, avant d’entamer un traitement empirique. Chez l’enfant, l’évolution rapide vers une forme potentiellement grave incite à effectuer une démarche diagnostique et thérapeutique rapide (45).

Les sensibilités à l'INH, la RMP, le PRZ et l'ETM sont testées. En cas de résistance à l'un de ces ATB majeurs à l'antibiogramme, une confirmation par un test de biologie moléculaire doit être réalisée (9). Si un contact avec un germe MDR est documenté et que l'inoculum bactérien est élevé, une recherche par PCR des mutations spécifiques de *M. tuberculosis* habituellement responsables de résistances, est utile sans attendre les résultats de la culture. En effet, 96% des BK résistants à la RMP ont une mutation du gène rpoB. Le test X pert MTB/RIF® permet de mettre en évidence cette forme de résistance. Une absence de mutation ne permet pas d'exclure totalement une résistance.

Des ponctions pleurales ou ganglionnaires, possiblement écho-guidées, peuvent être une aide au diagnostic. Elles apportent du matériel nécessaire pour une biopsie à la recherche d'un granulome épithélioïde et giganto-cellulaire, pathognomonique du BK (45).

La transmission du BK se réalise par voie aérienne par l'intermédiaire des gouttelettes de sécrétions respiratoires, encore appelées gouttelettes de Pflügge. Elles sont émises par un patient tuberculeux bacillifère. Les tuberculoses contagieuses sont les tuberculoses-maladies pulmonaires, exceptionnellement les tuberculoses laryngées. Le risque de transmission est nettement supérieur chez les patients avec ED positif. Il faut au moins 5000 bacilles/ml de crachat pour qu'il y ait une probabilité « raisonnable » de les retrouver à l'ED de l'expectoration. Il en faut 10 000 pour obtenir une probabilité de 95% d'identifier un frottis comme étant positif. A contrario, un patient présentant un ED négatif, mais dont la culture est positive, n'est que peu contagieux. Ceux avec un ED positif sont de loin les sources de contagion les plus importants et sont la priorité des programmes de lutte contre la tuberculose (13). La tuberculose pédiatrique n'est qu'exceptionnellement bacillifère (43). La période de contagiosité est estimée à 2 mois avant le début de la toux. Lorsque cette date n'est pas connue, on considère que le patient était contagieux 3 mois avant que le diagnostic ne soit posé (46).

Un sujet-contact (SC) est défini comme une personne ayant passé au moins 8 heures en contact rapproché et/ou répété avec un malade contagieux. Le risque de transmission s'accroît considérablement en fonction de la proximité et du temps passé avec le sujet contagieux. On identifie (5):

- Les SC « étroits » qui sont les personnes vivant sous le même toit ou bien les personnes partageant la même pièce pendant de nombreuses heures par jour.

- Les SC « réguliers » qui sont les personnes partageant régulièrement le même lieu fermé.

- Les SC « occasionnels » qui sont les personnes partageant occasionnellement le même lieu fermé.

Tableau 4 : Type de contact en fonction du lieu (7).

CONTACT	Ecole	Entreprise	Prison
« Etroit »	Elèves ou professeur partageant la même classe	Collègue partageant le même bureau	Personne partageant la même cellule
« Régulier »	Personne fréquentant régulière-ment le même gymnase ou la même cantine	Collègue partageant régulièrement ses repas avec le CI	Personne fréquentant régulièrement le même atelier
« Occasionnel »	Autres (élèves de la même section)	Autres (collègues de bureau au même étage)	Autres (s'étant retrou-vé à l'infirmerie avec le CI)

En cas de suspicion de tuberculose-maladie pulmonaire, le patient doit être isolé et la chambre dans laquelle il séjourne doit être correctement ventilée. Le patient doit porter un masque chirurgical lorsque quelqu'un entre dans la pièce, et la personne qui rentre doit porter un masque FFP1. Les sorties du patient doivent être limitées pendant la période de contagiosité.

Il faut 3 prélèvements négatifs (à l'ED) réalisés à 1 jour d'intervalle avant de pouvoir lever cet isolement. En cas de forme MDR, l'isolement n'est levé qu'à la négativation de la culture. La PCR peut rester positive malgré la disparition des mycobactéries. Elle ne doit donc pas être prise en compte pour la levée d'isolement (45).

La miliaire tuberculeuse est une forme à part, elle correspond à la dissémination hématogène du bacille. La clinique est souvent marquée par une altération de l'état général, une fièvre et une dyspnée. Elle s'accompagne rarement d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe. L'imagerie thoracique est évocatrice, avec une atteinte interstitielle correspondant à la

constitution de multiples granulomes de la taille de grains de mil.

La question du traitement de la tuberculose-maladie ne sera pas abordée dans ce travail car nous nous éloignerions trop de notre sujet.

1.7.2 Tuberculose-maladie extra-pulmonaire et tests IGRAs

Les formes extra-pulmonaires représentent environ 25% des cas de tuberculose en France. On décrit par ordre de fréquence :

- La tuberculose ganglionnaire qui est représentée par une adénopathie, le plus souvent cervicale, unilatérale, volumineuse, pouvant fistuliser à la peau et laissant échapper un pus blanchâtre. Une exérèse pour examen anatomo-pathologique, ou une ponction pour analyse bactériologique peuvent être réalisées.

- La tuberculose osseuse, avec notamment la spondylodiscite tuberculeuse (mal de Pott). Elle est marquée préférentiellement par une atteinte du rachis dorsal inférieur, plus rarement le rachis cervical ou lombaire. Il peut se former des abcès froids para-vertébraux ou des lésions d'épidurite qui doivent faire craindre un risque de compression médullaire.

- Les méningites tuberculeuses sont évoquées devant un syndrome méningé. Elles doivent également l'être devant une hyponatrémie. Elles peuvent être associées ou non à une atteinte des paires crâniennes (rhombencéphalite) ainsi qu'à des abcès cérébraux, également appelés tuberculomes.

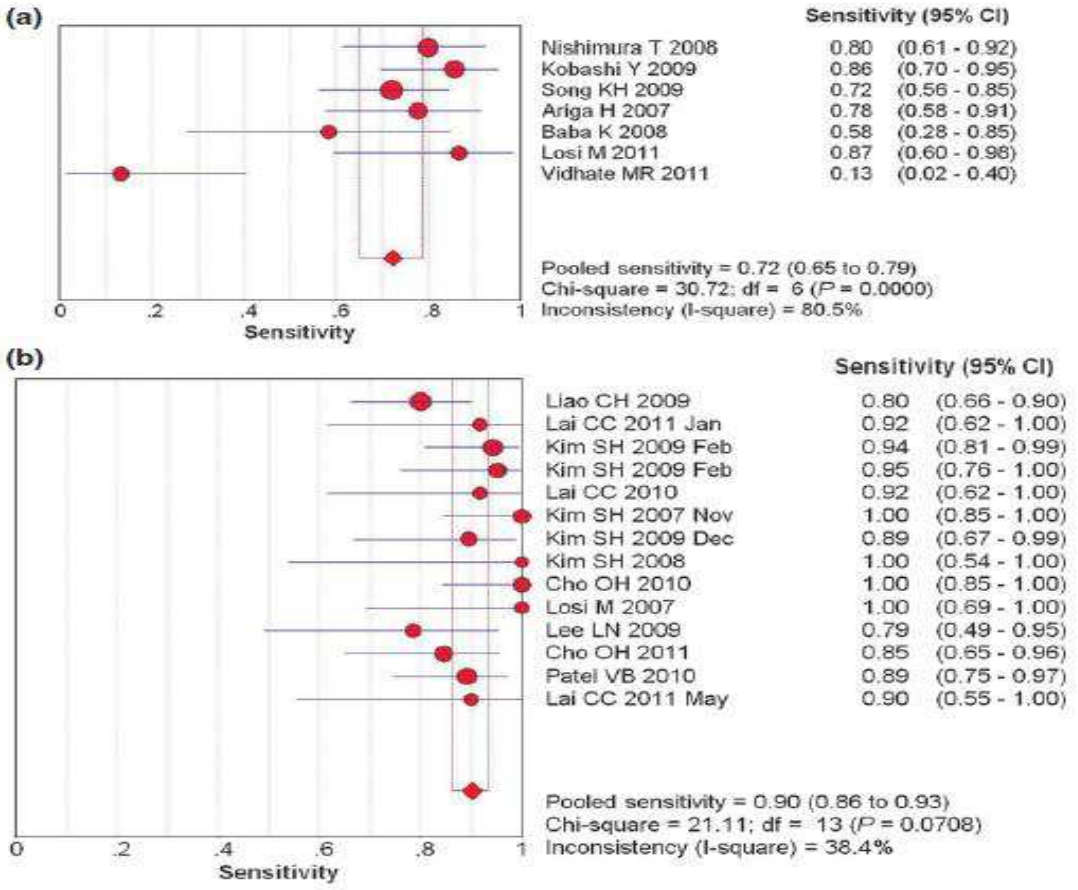
- La pleurésie tuberculeuse est encore parfois observée.

- Les formes cutanées, péricardiques, urogénitales, digestives, hépatiques, péritonéales, surrénaliennes restent rarissimes en France (13).

En 2012, Fan et ses collaborateurs ont réalisé une méta-analyse qui évaluait la sensibilité et la spécificité des tests IGRAs dans le diagnostic de tuberculose-maladie extra-pulmonaire (47).

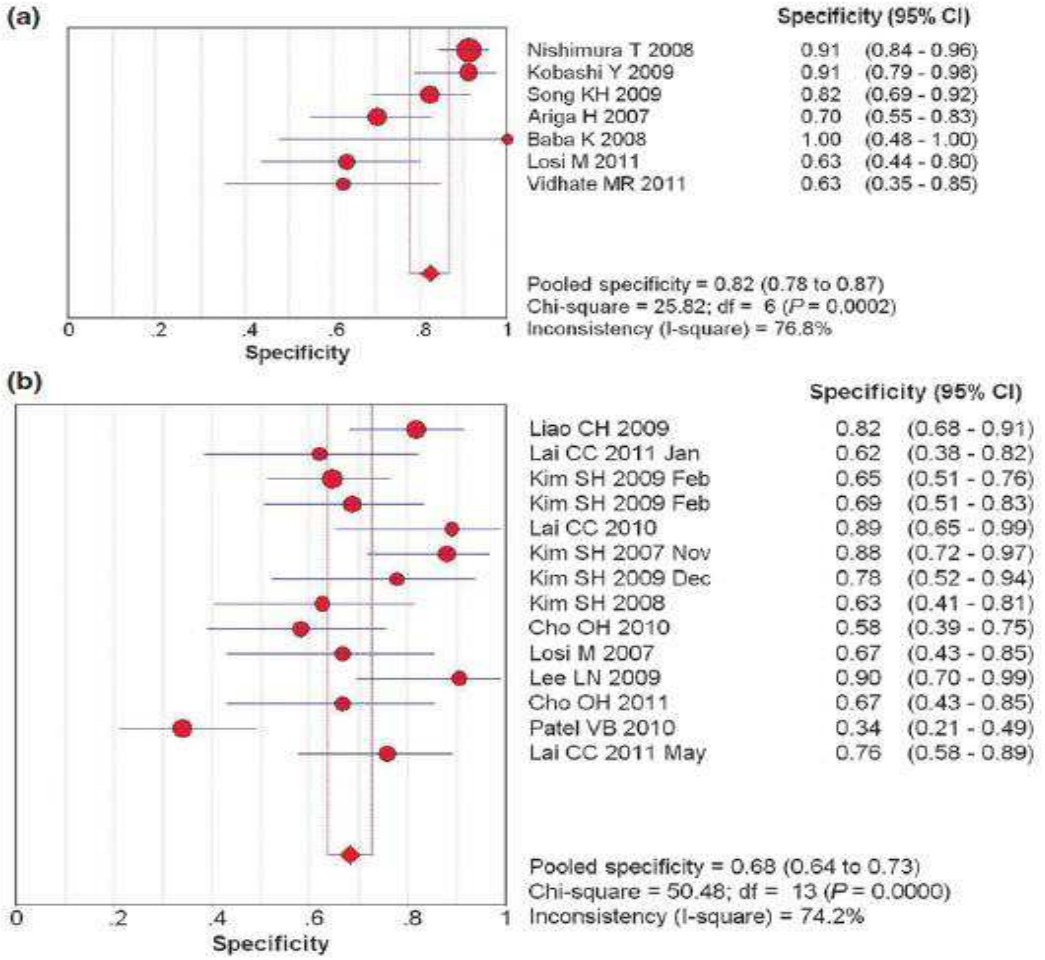
Leur travail a inclus 20 études et 1711 sujets provenant de pays de hauts niveaux socio-économiques pour la plupart (17 études). La sensibilité du test QuantiFERON®TB Gold In tube était de 72% (7 études) (figure ci-dessous). Celle du test T-SPOT.TB® était de 90% (14 études) (figure ci-dessous).

Figure 21: Méta-analyse évaluant la sensibilité des tests QuantiFERON®TB Gold In Tube et T-SPOT.TB® dans le diagnostic de tuberculose extra-pulmonaire.



La spécificité du test QuantiFERON®TB Gold In Tube était de 82% (7 études) et celle du test T-SPOT.TB® était de 68% (14 études) (figure ci-dessous).

Figure 22: Méta-analyse évaluant la spécificité des tests QuantiFERON®TB Gold In Tube et T-SPOT.TB® dans le diagnostic de tuberculose extra-pulmonaire (47).



Les tests IGRAs sont acceptés comme aide au diagnostic des tuberculoses-maladies extra-pulmonaires en France, au Canada, au Japon, en Suisse, en république Tchèque et en Slovaquie. Les recommandations européennes de 2011 vont également dans ce sens (5).

2ème PARTIE : ETUDE DE L'UTILISATION DU QUANTIFERON®TB GOLD IN TUBE PAR LE CENTRE DE LUTTE ANTI-TUBERCULEUSE DE LA GIRONDE

2.1 Objectifs de l'étude

2.1.1 Principal

Etudier la distribution des résultats du test QTF® lorsque l'IDR des sujets-contact (SC) est positive, et évaluation de l'apport du QTF® dans la décision thérapeutique des ITL.

2.1.2 Secondaire

Recherche de facteurs influençant le résultat du QTF®.

2.2 Matériel et méthode

2.2.1 Population étudiée et critères d'inclusion

Il s'agit de la population convoquée par le CLAT Gironde dans le cadre du dépistage des ITL au cours d'une enquête autour d'un cas. L'étude portait sur les sujets ayant bénéficié d'un test QTF® entre 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2012. Un ou 2 tests QTF® ont été réalisés selon les sujets.

Le dépistage se présentait comme suit :

- Consultation médicale au temps T0 si possible, et deuxième consultation à T3.
- A défaut, première consultation à T3.

Chaque consultation était accompagnée d'une radiographie thoracique et d'une IDR.

Trois cas de figure ont été identifiés :

- Si l'IDR était positive (ou virage tuberculinique), un test QTF® était réalisé.

- Parfois, des QTF® avaient été réalisés alors que l'IDR était négative.

- Enfin, certains QTF® ont été réalisés sans IDR préalable.

2.2.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de l'étude concernaient :

- Tous les sujets qui avaient bénéficié d'un test QTF® à la recherche d'une ITL, dans le cadre d'un dépistage ciblé dans une collectivité (foyer).

- Tous les sujets bénéficiant du dépistage par l'OFII des migrants de « pays de forte incidence tuberculeuse ».

- Tous les sujets ayant fait l'objet d'un dépistage dans un cadre professionnel hors professions de santé (police…).

- Tous les sujets ayant bénéficié d'un QTF® dans le cadre d'une enquête autour d'un cas strictement extra-pulmonaire, car par principe on ne pouvait pas parler de « recherche de cas secondaire ».

2.2.3 Données recueillies

La base de données utilisée pour recueillir les informations des CI et des SC était le logiciel SI-RTG®. Les données supplémentaires ont été recueillies au CLAT Gironde par l'étude des dossiers médicaux qui étaient répertoriés par année (celle de la date de la DO), et classés par le numéro du cas-index.

Les paramètres suivants ont été renseignés :

- L'âge en valeur absolue. Puis 6 tranches d'âge ont été définies: moins de 5 ans, 5-14 ans, 15-24 ans, 25-39, 40-59 et 60 ans et plus. Dans un 2ème temps, nous avons défini 2 tranches d'âge : 0-59 ans et plus de 60 ans.

- Le genre : masculin ou féminin.

- Appartenance au « groupe d'incidence tuberculeuse »: forte, moyenne ou faible. L'incidence forte est définie par un taux d'au moins 100/ 100 000 habitants. L'incidence faible est définie par un taux inférieur à 20/ 100 000 habitants et l'incidence moyenne entre 20 et 100/ 100 000 habitants (5). La répartition des SC dans les 3 groupes sus-cités a été réalisée en fonction de la naissance dans une zone géographique classée comme étant de forte, de moyenne ou de faible incidence tuberculeuse. Les sujets SDF ont été rattachés au « groupe de forte incidence tuberculeuse » car l'incidence du BK dans ce sous-groupe était de 155/ 100 000 habitants en France en 2010 (4).

- La notion de précarité ou non des sujets-contacts.

- La notion d' « antécédent en rapport avec le bacille tuberculeux ». Elle regroupe les sujets qui ont présenté une tuberculose-maladie antérieure, une ITL, ou un simple « contact non investigué » avec un sujet tuberculeux.

- Le type de contact est classé en « étroit, régulier ou occasionnel » comme nous l'avons défini dans la 1ère partie (48).

- La contagiosité est forte lorsque le CI présente un ED positif et/ou des cavernes à l'imagerie car ces dernières abritent un inoculum bactérien important (10^5 à 10^9). La contagiosité est faible lorsque l'examen direct est négatif et que l'imagerie thoracique ne retrouve pas de cavernes. Les miliaires tuberculeuses sont faiblement contagieuses (46).

- La notion d'immunodépression des SC regroupe les sujets séropositifs VIH, les sujets sous corticoïdes au long court ou sous immunosuppresseurs, les femmes enceintes ainsi

que les diabétiques sous insuline. Les diabétiques de type 2 sous antidiabétiques oraux sont considérés comme immunocompétents (49).

- La radiographie thoracique est considérée comme normale lorsqu'il n'y a aucune anomalie, ou arbitrairement ici, lorsque les anomalies ne sont pas rapportées à une tuberculose pulmonaire. Si des anomalies sont évocatrices de tuberculose, elle est alors classée en tuberculose-maladie.

- La localisation tuberculeuse du CI est définie par son caractère pulmonaire (y compris les miliaires). Elle était éventuellement associée à d'autres localisations : pleurale, péricardique, ganglionnaire intra et extra-thoracique, génito-urinaire, abdominale et neuro-méningée.

- La sensibilité ou non du BK aux anti-tuberculeux est enregistrée. Elle concerne les molécules suivantes : INH, RMP, PRZ, ETM et parfois les aminosides. Les données sont disponibles sur les DO.

- L'IDR est considérée comme positive à partir de 10 mm de diamètre d'induration de même qu'en cas de virage tuberculinique. L'IDR est considérée négative lorsque le diamètre d'induration est inférieur à 10 mm. Ceci est établi dans une population ayant été, pour la quasi-totalité, vaccinée par le BCG.

2.2.4 Critère de jugement

➢ Diagnostic d'ITL

Le diagnostic d'ITL était posé en cas de QTF® positif, quel que soit le résultat de l'IDR. Le mode d'interprétation du QTF® a déjà été donné dans les paragraphes 1.5.3.4 et 1.5.3.5.

➢ Diagnostic de tuberculose-maladie

Le diagnostic de tuberculose-maladie est posé en cas de symptomatologie clinique et/ou d'anomalies radiologiques évocatrices.

- Dépistage négatif

Le dépistage de l'ITL est négatif lorsque le QTF® est négatif. Cela concerne également le cas de figure où le QTF® est contrôlé négatif après un premier test ininterprétable.

Le dépistage de la tuberculose-maladie est négatif lorsqu'il n'y a aucune symptomatologie clinique et aucune anomalie radiologique évocatrice de BK.

- Sujets PDV

Les sujets PDV ont bénéficié dans un premier temps d'un rappel téléphonique et :

- soit ils ont pu être réintégrés dans un des groupes ci-dessus (ITL, tuberculose-maladie ou dépistage négatif)

- soit ils sont définitivement maintenus dans le groupe PDV de notre travail.

2.2.5 Test statistique

Un test Chi2 a été utilisé (analyses univariées). L'intervalle de confiance retenu était de 95%. Le logiciel utilisé était Epi Info 7®.

2.3 Résultats

Au total, 468 sujets ont été inclus dans l'étude. On compte 46 sujets exclus en raison d'un dépistage réalisé dans le cadre d'un foyer, organisé par l'OFII, ou dans un cadre professionnel. Trois sujets ont été exclus pour cause de bacillose strictement extra-pulmonaire. Le protocole habituel du CLAT Gironde a été respecté pour 401 sujets (IDR positive suivi d'un QTF®). Les 2 situations de dépistage hors protocole ont compté : 10 sujets qui avaient bénéficié d'une IDR négative et d'un QTF®, et 57 sujets qui avaient bénéficié d'un QTF® sans IDR préalable. Par ailleurs, 641 sujets ont participé au dépistage, ils ont bénéficié d'une IDR sans QTF®, raison pour laquelle ils n'ont pas été inclus dans l'étude.

2.3.1 Données démographiques

- Cas-index (CI) et sujets-contacts (SC)

On dénombrait 111 CI et 468 SC. Il y avait en moyenne 4,2 SC/ CI. La répartition était variable, s'étalant de 1 à 64 SC/ CI.

- Âge

La moyenne d'âge des SC de l'étude était de 37 ans, s'étalant de 11 à 82 ans.

- Il n'y avait aucun sujet dont l'âge était « inférieur à 5 ans » dans l'étude.
- La tranche d'âge « 5 -14 ans » regroupait 1,1% (5/468) des sujets.
- Celle incluant les « 15 -24 ans » 22,2% (104/448) des sujets.
- Celle incluant les « 25 -39 ans » 32,7% (153/468) des sujets.
- Celle incluant les « 40 – 59 ans » 37,6% (176/468) des sujets. Cette tranche d'âge était la plus représentée de l'étude.
- Celle incluant les « 60 ans et plus » regroupait 6,4% (30/468) des sujets (annexe tableau 5).

En scindant les SC en 2 groupes, on retrouvait 93,6% (438/468) des sujets dans le groupe « 5-59 ans », et 6,4% (30/468) des sujets dans le groupe « 60 ans et plus » (annexe tableau 6).

- Genre

La répartition des sujets en fonction du genre était de 59,2% (277/468) de femmes et 40,8% (191/468) d'hommes (annexe tableau 7).

2.3.2 Caractéristiques des sujets-contacts

- « Groupes d'incidence tuberculeuse »

Les SC se répartissaient dans les groupes correspondant à l'incidence de la tuberculose

dans leurs pays d'origine :

- « Groupe d'incidence tuberculeuse faible » dans 87,4% (409/468) des cas.
- « Groupe d'incidence tuberculeuse moyenne » dans 2,3% (11/468) des cas.
- « Groupe d'incidence tuberculeuse forte » dans 10,3% (48/468) des cas. Le Maroc, l'Algérie et la Russie étaient les 3 pays de naissance les plus fréquemment retrouvés dans les « groupes d'incidence tuberculeuse moyenne et forte » (annexe tableau 8).

➢ Mode de vie

La notion de précarité a été observée pour 0,4% (2/468) des sujets. On retrouvait 99,6% (466/468) des sujets qui ne présentaient pas de conditions de vie précaire.

➢ « Antécédent en rapport avec le BK »

Au total, 94,9% (444/468) des sujets n'ont pas eu de contact antérieur avec le BK. Donc 5,1% (24/468) des sujets restants ont déjà été en contact avec le germe. On retrouvait 3,9% (18/468) des sujets qui avaient eu un contact antérieur avec un sujet tuberculeux contagieux, mais ils n'avaient pas fait l'objet d'une enquête antérieure. Les sujets ayant déjà présenté une ITL antérieure représentaient 0,8% (4/468) des cas, et ceux ayant déjà présenté une tuberculose-maladie représentaient 0,4% (2/468) des cas (annexe tableau 9).

➢ Type de contact

Les résultats portent sur 465 SC dont le contact a pu être défini. En effet, les données concernant 3 SC n'étaient pas renseignées. Le dépistage est parfois réalisé hors CLAT et les sujets concernés ne bénéficient alors d'un dossier médical que si le QTF® est positif.

Pour 51,2% (238/465) des sujets, le contact était défini comme « étroit ». Il était « régulier » pour 33,3% (155/465) des sujets, et « occasionnel » pour 15,5% (72/465) (annexe tableau 10).

➢ Contagiosité

Les résultats portent sur les 443 SC pour lesquels les données concernant la contagiosité

du CI étaient disponibles. Vingt-cinq sujets (5,3%) n'avaient pas cette notion renseignée dans leur dossier (DO). Il pouvait s'agir de données non rapportées, ou de données non disponibles. En effet certains CI avaient été diagnostiqués dans leur pays d'origine, lieu où le contact s'est produit. Parmi les 443 sujets étudiés, 91,2% (404/443) avaient un CI présentant une tuberculose-maladie de forte contagiosité. On retrouvait 8,8% (39/443) des sujets pour lesquels le CI était peu contagieux (annexe tableau 11).

- Statut immunitaire

Les sujets-contacts étaient immunocompétents dans 97,9% (458/468) des cas et étaient immunodéprimés dans 2,1% (10/468) des cas. Parmi ces derniers, on comptait 0,4% (2/468) de femmes qui étaient enceintes (annexe tableau 12).

- Radiographie thoracique

Les résultats portaient sur 465 SC dont la donnée était disponible. Pour 3 SC, la radiographie a été réalisée hors CLAT et les résultats n'ont jamais pu être récupérés. Il s'agissait de dépistages réalisés sur des lieux de travail (Carrefour® et Mac Donald's®).

La radiographie thoracique était considérée comme normale pour 99,4% (462/465) d'entre eux. Pour 0,4% (2/465) des sujets, elle a été repoussée à après la grossesse, les résultats n'étaient pas disponibles au moment de l'étude. Enfin, 0,2% (1/465) des sujets ont présenté une tuberculose-maladie qui a été diagnostiquée à l'aide de cet examen (annexe tableau 13).

- Localisation du BK

La localisation de la tuberculose du cas-index était uniquement pulmonaire (y compris les miliaires) pour 85% (399/468) des sujets-contacts (annexe tableau 14). Les autres localisations tuberculeuses concernaient 15% (69/468) des SC :

- Pulmonaire et ganglionnaire pour 31,9% (22/69) des SC.
- Pleuro-pulmonaire pour 24,6% (17/69) des SC.
- Miliaire tuberculeuse avec une localisation neuro-méningée pour 17,4% (12/69) des SC.
- Pulmonaire et abdomino-pelvienne pour 17,4% (12/69) des SC.
- Pulmonaire et péricardique pour 4,3% (3/69) des SC.

- Pulmonaire avec une localisation au niveau du sein pour 2,9% (2/69) des SC.
- Pulmonaire et de localisation ORL pour 1,5% (1/69) des SC (annexe tableau 15).

➢ Résistance du BK

Les résultats ont porté sur 461 SC. Sept SC n'avaient pas cette information disponible :

- 4 sujets de la même famille avaient pour CI un patient en Russie
- 3 sujets pour lesquels il s'agissait de données manquantes dans le dossier.

Le BK était sensible aux anti-tuberculeux dans 98,7% (455/461) des cas. Pour 1,3% (6/461) des SC, le germe était résistant (annexe tableau 16).

On dénombrait 5 SC qui présentaient un contact avec un MDR-BK. Quatre SC avaient été en contact avec le même germe qui était résistant à l'INH et à la RMP, et 1 SC avait été en contact avec un germe à la fois résistant, à l'INH, à la RMP, ainsi qu'à l'EMB.

Un seul SC avait été en contact avec un germe résistant à la streptomycine®. Aucun SC n'avait été en contact avec un germe XDR.

2.3.3 Séquences de dépistage

Au total, 87,8% (411/468) des SC ont été dépistés par une IDR suivie d'un QTF®. Seuls 12,2% (57/468) des SC ont uniquement bénéficié d'un QTF® dans le cadre de leur dépistage (annexe tableau 17).

2.3.4 IDR

Les IDR étaient considérées comme positives pour 97,6% (401/411) des SC. Les IDR étaient négatives pour 2,4% (10/411) des SC (annexe tableau 18).

Les IDR positives regroupaient 93,5% (375/401) des IDR qui étaient initialement positives, et 6,5% (26/401) de virages tuberculiniques (annexe tableau 19).

2.3.5 QTF®

- Résultats définitifs des tests QTF®

Les QTF® étaient positifs pour 20,9% (98/468) des SC et négatifs pour 79,1% (370/468) (annexe tableau 20).

- QTF® positifs

Parmi les 98 (20,9%) QTF® considérés comme positifs, on distinguait :

- 94,9% (93/98) des QTF® qui étaient initialement positifs.
- 5,1% (5/98) des QTF® qui étaient considérés tout d'abord comme ininterprétables, puis contrôlés positifs (annexe tableau 21), dont :

  - 80% (4/5) des QTF® qui étaient initialement en « zone grise » (positifs selon le laboratoire).

  - 20% (1/5) des QTF® qui étaient initialement positifs, mais réalisés de manière « trop précoce » (annexe tableau 22).

Lorsque le QTF® est positif, le sujet est retenu comme présentant une ITL confirmée.

- QTF® négatifs

Parmi les 370 (79,1%) QTF® considérés comme négatifs, on distinguait :

- 97,3% (360/370) des QTF® initialement négatifs.
- 2,7% (10/370) des QTF® considérés d'abord comme ininterprétables, puis contrôlés négatifs (annexe tableau 23), dont :

  - 60% (6/10) des QTF® qui étaient initialement en « zone grise » (positifs selon le laboratoire).

  - 40% (4/10) des QTF® qui étaient initialement négatifs mais qui avaient été réalisés de manière « trop précoce » (annexe tableau 24).

Lorsque le QTF® est négatif, et en cas de contact « étroit », il convient de poursuivre la surveillance car une tuberculose-maladie est encore possible dans ce cas de figure, même si cela est beaucoup moins probable. La surveillance alors proposée consiste en une consultation à T12 avec une radiographie thoracique (annexe).

Soixante-huit sujets présentaient un contact « étroit » avec un QTF® négatif en 2011 :

- 20,6% (14/68) des sujets avaient été dépistés uniquement à T0.

- 52,9% (36/68) des sujets avaient été dépistés jusqu'à T3. Le dépistage était incomplet pour 73,5% des sujets (T0+ T3).

- 26,5% (18/68) des sujets avaient été dépistés jusqu'à T12. Le dépistage était complet.

Les sujets avec contact « étroit » et QTF® négatif en 2012 n'ont pas été pris en compte car leur dépistage était encore en cours.

S'il s'agit de contacts « réguliers ou occasionnels », un QTF® négatif permet d'arrêter le dépistage ainsi que la surveillance, à condition que la radiographie soit normale. Si elle est anormale, et/ou que le SC présente une symptomatologie respiratoire, une tuberculose-maladie doit alors être évoquée (annexe).

Cent quatre-vingt-douze sujets présentaient un contact « régulier ou occasionnel » avec un QTF® négatif en 2011 et 2012 :

- 4,7% (9/192) des sujets avaient été dépistés jusqu'à T0 uniquement. Le dépistage était incomplet.

- 95,3% (183/192) des sujets avaient été dépistés jusqu'à T3. Le dépistage était complet.

➢ QTF® ininterprétables

- Caractère interprétable ou ininterprétable des QTF®

Le QTF® était interprétable pour 96,8% (453/468) des sujets et il était ininterprétable dans 3,2% (15/468) des cas (en « zone grise » ou réalisé de manière « trop précoce »). Ces derniers ont donc été contrôlés (annexe tableau 25).

- Raisons des QTF® ininterprétables

Ces QTF® ininterprétables étaient pour 66,7% (10/15) d'entre eux en « zone grise », et pour 33,3% (5/15) d'entre eux réalisés de manière « trop précoce » (annexe tableau 26).

- QTF1®-QTF2®

Les QTF® ininterprétables ont tous été contrôlés à 8 semaines, puis reclassés parmi les résultats positifs ou négatifs :

- 33% (5/15) des sujets étaient initialement positifs, selon les normes du laboratoire, puis positifs au contrôle. Parmi eux, 4 sujets avaient un 1er QTF® en « zone grise » et 1 seul avait un QTF® réalisé de « manière trop précoce ».

- 40% (6/15) des sujets avaient un 1er QTF® positif, puis contrôlé négatif. Il s'agissait donc d'une « réversion » du QTF®. Tous avaient un 1er QTF® en « zone grise ».

- 27% (4/15) des sujets avaient un 1er QTF® négatif, puis contrôlé négatif. Ils étaient tous réalisés de « manière trop précoce ».

- Aucun sujet n'avait un QTF® négatif, puis contrôlé positif. Il n'y a donc eu aucun cas de « conversion » du QTF® (annexe tableau 27).

2.3.6 Résultats du dépistage

Au total, 78,9% (369/468) des sujets avaient un dépistage négatif et 20,9% (98/468) avaient un dépistage positif, signant donc une ITL. Une tuberculose-maladie avait été retrouvée chez 0,2% (1/468) des sujets. L'IDR de ce sujet était positive et son QTF® négatif (annexe tableau 28).

2.3.7 ITL et lieu de suivi

Les sujets qui présentaient une ITL ont été suivis au CLAT dans 63,3% (62/98) des cas (annexe tableau 29), ils se répartissaient comme suit :

- 77,4% (48/62) avaient une ITL traitée et suivie au CLAT.
- 9,7% (6/62) avaient une ITL non traitée malgré une « intention initiale de traiter ».
- 12,9% (8/62) avaient une ITL non traitée « sans intention initiale de traiter ».

Les sujets qui présentaient une ITL n'ont pas été suivis au CLAT dans 36,7% (36/98) des cas, ils se répartissaient comme suit :

- 38,9% (14/36) avaient une ITL puis ont été PDV.
- 19,4% (7/36) avaient une ITL et ont bénéficié d'une 1ère prescription du traitement puis ont été PDV.
- 41,7% (15/36) avaient une ITL traitée mais dont le suivi a ensuite été assuré par un médecin libéral.

2.3.8 ITL et traitement

➢ ITL traitées ou non

- 71,4% (70/98) des sujets présentant une ITL ont débuté un traitement de 3 mois par Rifinah®. Les sujets traités bénéficiaient d'une consultation à 1 et 3 mois pour s'assurer de l'observance du traitement et permettre le dépistage d'une éventuelle intolérance.

- 28,6% (28/98) des sujets présentant une ITL n'ont pas débuté de traitement (annexe tableau 30).

➢ ITL non traitées

Parmi les 28 SC qui avaient une ITL mais qui n'ont pas bénéficié du traitement :

- 21,4% (6/28) n'ont pas bénéficié du traitement malgré une « intention de traiter » de la

part des cliniciens (annexe tableau 31):

- 83,3% (5/6) ont refusé le traitement malgré une information médicale donnée en consultation. Parmi ces derniers, 80% (4/5) ont bénéficié d'un suivi radiologique et 20% (1/5) ont été PDV par la suite.

- 16,7% (1/6) n'ont pas débuté le traitement malgré une prescription médicale. Le sujet n'avait pas de couverture sociale et pensait devoir payer ses médicaments. Elle a été recontactée par téléphone dans le cadre de l'étude, à plus de 2 ans du contact. Elle déclarait ne présenter aucune symptomatologie clinique et n'était pas opposée au traitement au moment du diagnostic (annexe tableau 32).

- 28,6% (8/28) n'avaient « pas l'intention d'être traités » par les cliniciens. Ils ont donc bénéficié d'une surveillance radiologique:

  - 75% (6/8) avaient une infection tuberculeuse « ancienne » suspectée. Un contact avéré plus ancien que celui qui a justifié l'enquête en cours, a été identifié chez ces sujets. Il s'agissait également des sujets ayant vécu plusieurs années consécutives dans un pays de forte endémie tuberculeuse.

  - 12,5% (1/8) n'ont pas débuté le traitement en raison d'un risque d'interaction médicamenteuse (traitement à visée cardio-vasculaire).

  - 12,5 (1/8) n'ont pas débuté le traitement en raison d'une infection par un MDR-BK.

  - Aucun sujet n'a bénéficié d'une abstention thérapeutique avec surveillance radiologique en raison d'un âge avancé (annexe tableau 33).

- 50% (14/28) étaient PDV. Ils ne s'étaient pas présentés à la consultation médicale au cours de laquelle une décision thérapeutique devait être discutée. Ils avaient pourtant bénéficié d'un premier courrier, suivi d'un courrier de relance et enfin d'un appel téléphonique auxquels ils n'ont pas répondu.

La surveillance de la progression de l'ITL vers la tuberculose-maladie n'a pas pu être évaluée car la surveillance radiologique pendant 24 mois était encore en cours au moment de l'étude.

- ITL dont « l'intention initiale était de traiter »

On peut donc définir un groupe de sujets dont « l'intention initiale était de traiter » l'ITL, il représentait 90,5% (76/84) des sujets concernés :

- 92,1% (70/76) ont été traités.

- 7,9% (6/76) avaient une ITL non traités malgré une « intention initiale de traiter ».

Le groupe des ITL « sans intention initiale de traiter » représentait 9,5% (8/84) des SC avec ITL (hors sujets PDV). Ces sujets ont bénéficié d'une surveillance radiographique pendant 24 mois. Cet examen a été réalisé tous les 3 mois la première année, avec un dernier cliché à 24 mois du contact (annexe tableau 34).

2.3.9 ITL traitées

- Lieu du suivi

Au total, 68,5% (48/70) des sujets présentant une ITL traitée ont été suivis au CLAT et 21,5% (15/70) ont préféré être suivis par leur médecin traitant, ou bien un autre médecin libéral. Les sujets PDV après une 1ère prescription de Rifinah® représentaient 10% (7/70) des ITL traitées. Ils n'avaient donc pas réalisé leur consultation de suivi à 1 et 3 mois et n'avaient répondu ni aux courriers de relance, ni à un rappel téléphonique. On ignore s'ils ont poursuivi leur traitement ou s'il l'on arrêté prématurément (annexe tableau 35).

- Suivi du traitement

Parmi les 48 sujets présentant une ITL traitée au CLAT, 85,4% (41/48) ont poursuivi leur traitement pendant 3 mois complets sans intolérance. Les 12,5% (6/48) restants ont présenté une intolérance au traitement. Enfin, 2,1% (1/48) ont préféré débuter le traitement après l'accouchement, malgré l'absence de contre-indication à sa pratique durant la grossesse

(annexe tableau 36).

Les cas d'intolérance au traitement se répartissaient comme suit :

- 50% (3/6) des sujets ont été contraints d'arrêter le traitement précocément. Ils ont alors bénéficié d'une surveillance radiologique pendant 24 mois. Ils représentaient 6,25% (3/48) des sujets ayant débuté un traitement.

- 33,3% (2/6) des sujets ont présenté une intolérance au traitement ne justifiant ni un arrêt, ni une adaptation posologique. Le traitement a donc été complet.

- 16,7% (1/6) des sujets ont présenté une intolérance au traitement justifiant une adaptation posologique (annexe tableau 37).

La notion d'intolérance regroupait tous les effets indésirables rapportés au traitement, ayant conduit ou non à l'arrêt de ce dernier :

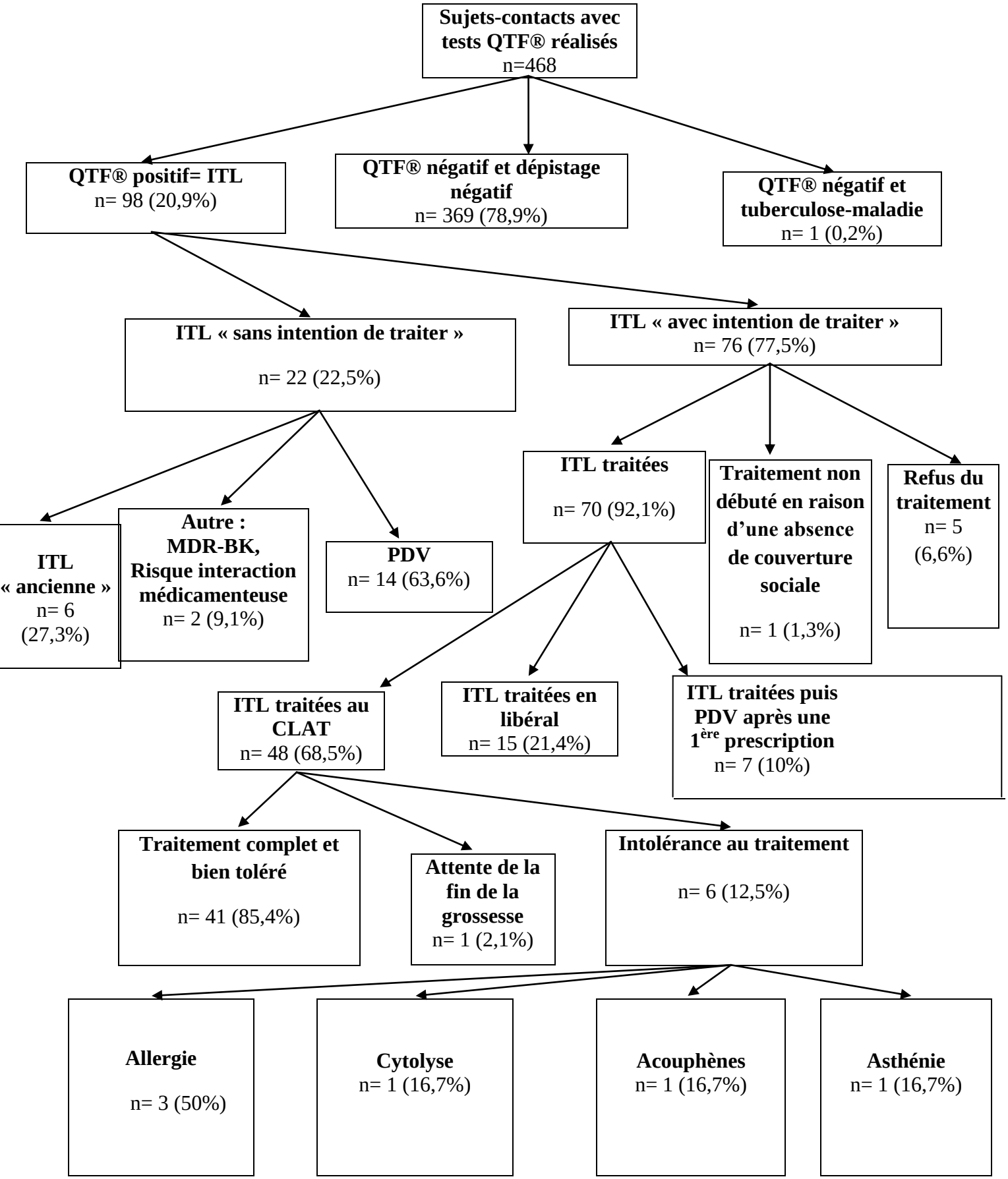
- Les manifestations allergiques rapportées au traitement concernaient 50% (3/6) des cas d'intolérance. Elles étaient mineures, à type de réactions cutanées uniquement. Cependant 2 sujets ont arrêté le traitement et ont bénéficié une surveillance radiologique. Le dernier sujet a pu poursuivre le traitement jusqu'à son terme, sans modification posologique.

- Un sujet (16,7%) avait une cytolyse hépatique justifiant une adaptation posologique du traitement.

- Un sujet (16,7%) avait présenté des acouphènes et a préféré arrêter le traitement. Il a bénéficié d'une surveillance radiologique.

- Un sujet (16,7%) avait présenté une asthénie. Le traitement a pu être poursuivi jusqu'à son terme (annexe tableau 38).

Figure 23 : Description du dépistage dans le cadre de l'enquête autour d'un cas au CLAT Gironde en 2011-2012.



2.3.10 Facteurs influençant les résultats du QTF®

- Âge et QTF®

Il y avait 20,1% des SC appartenant au groupe « 5-59 ans » qui présentaient un QTF® positif (88 sujets). Ce taux était de 33,3% dans le groupe « 60 ans et plus » (10 sujets).

Il n'y avait pas de différence significative concernant les taux de QTF® positifs entre ces 2 groupes (p= 0,085) (annexe tableau 39).

- « Groupes d'incidence tuberculeuse » et QTF®

Il y avait 16,4% des SC qui appartenaient au groupe originaire d'une zone de « faible incidence tuberculeuse » et qui présentaient un QTF® positif (67 sujets). Ce taux était de 52,5% chez ceux appartenant au groupe originaire d'une zone « d'incidence forte ou moyenne » (31 sujets).

Il y avait une différence significative concernant les taux de QTF® positifs entre ces 2 groupes, en faveur des sujets appartenant au groupe originaire d'une « zone d'incidence tuberculeuse forte ou moyenne » (OR= 5,65 ; p<0,0001) (annexe tableau 39).

- « Antécédent en rapport avec le BK » (contact antérieur, antécédent d'ITL ou antécédent de tuberculose-maladie) et QTF®

Il y avait 19,4% des SC n'ayant aucun « antécédent en rapport avec le BK », qui présentaient un QTF® positif (86 sujets). Ce taux était de 50% dans le groupe avec un « antécédent en rapport avec le BK » (12 sujets).

Il y avait une différence significative concernant les taux de QTF® positifs entre ces 2 groupes, en faveur des sujets ayant un « antécédent en rapport avec le BK » (OR= 4,16 ; p= 0,0007) (annexe tableau 39).

- Type de contact et QTF®

Il y avait 15,4% des SC présentant un contact « régulier ou occasionnel » avec le CI, qui avaient un QTF® positif (35 sujets). Ce taux était de 26,5% dans le groupe des sujets ayant eu un contact « étroit » (63 sujets).

Il y avait une différence significative concernant les taux de QTF® positifs entre ces 2 groupes, en faveur des sujets avec contact « étroit » (OR=1,97 ; p=0,0035) (annexe tableau 39).

- Contagiosité et QTF®

Il y avait 25,6% des SC avec QTF® positifs pour lesquels la contagiosité du CI était faible (10 sujets). Il y avait 19% des SC avec QTF® positifs pour lesquels la contagiosité du CI était forte (77 sujets).

Il n'y avait pas de différence significative concernant les taux de QTF® positifs entre ces 2 groupes (p=0,32) (annexe tableau 39).

Tableau 39: Evaluation du lien unissant un QTF® positif à chaque facteur (analyse univariée).

Facteurs	**SC QTF® positif**	**OR (IC=95%)**	**P**
Contagiosité :			
- Faible	10 (25,6%)	0,68 (0,32- 1,46)	NS (0,32)
- Forte	77 (19%)		
Âge :			
- 5-59 ans	88 (20,1%)	1,99 (0,9- 4,4)	NS (0,085)
- 60 ans et plus	10 (33,3%)		
Type de contact :			
- Régulier/ Occasionnel	35 (15,4%)	1,97 (1,25- 3,13)	0,0035
- Etroit	63 (26,5%)		
Antécédent en rapport avec le BK :			
- Non	86 (19,4%)	4,16 (1,81- 9,59)	0,0007
- Oui	12 (50%)		
Groupe d'incidence tuberculeuse :			
- Faible	67 (16,4%)	5,65 (3,18- 10,04)	<0,0001
- Intermédiaire ou forte	31 (52,5%)		

SC= sujets-contact/ OR= odds ratio/ IC= intervalle de confiance/ NS= non significatif.

2.3.11 IDR positives et QTF®

L'association IDR positive/ QTF® positif était retrouvée chez 23,2% (93/401) des sujets.

L'association IDR positive/ QTF® négatif était retrouvée chez 76,8% (308/401) des sujets.

- Apport du QTF® dans la décision thérapeutique

Le test QTF® couplé à l'IDR, dans le cadre de l'enquête autour d'un cas, peut permettre une modification de l'attitude thérapeutique, comparé à l'usage de l'IDR seule. On l'évalue par le nombre de sujets ayant évité un traitement. Cela correspond, en pratique, à l'association IDR positive/ QTF® négatif. Sans l'utilisation du QTF®, ces sujets se seraient vus proposer un traitement de l'ITL probablement injustifié. Dans l'étude, 308 sujets sont concernés par cette association. Cela a permis de leur épargner un traitement inutile de 3 mois par Rifinah®, avec

ses éventuels effets indésirables.

Pour les 93 sujets non concernés par cette association, il n'y a pas eu de modification de l'attitude thérapeutique puisque les QTF® confirmaient les résultats de l'IDR. Le diagnostic d'ITL était donc confirmé.

- Aspect médico-économique de la stratégie IDR +/- QTF® versus IDR seule

L'apport financier du QTF® dans le diagnostic des ITL a été évalué par le coût de chaque traitement évité, auquel ont été déduits les prix de chaque test.

Le prix de la boîte de 30 comprimés de Rifinah® est de 22,01 €. En moyenne, 2 comprimés par jour pendant 3 mois sont nécessaires pour chaque sujet traité, ce qui représente 6 boîtes au total. Le prix du traitement pour chaque sujet s'élève donc à 132,06 €. La sécurité sociale rembourse 65% du prix de ce dernier (85,84 €). Si l'on rapporte aux 308 sujets ayant évité le traitement grâce au QTF®, une somme de 40 674,50 € a été économisée sur les traitements, dont 26 438,40 € pour l'assurance maladie.

Il faut cependant déduire le prix de chaque test qui s'élève à 54 € (50). Il a été réalisé pour 401 sujets dans le cadre de la stratégie IDR +/- QTF®. Le prix pour ces tests s'élève à 21654 €.

Au total, 19 020,50 euros ont été économisés entre 2011 et 2012 par le CLAT Gironde en utilisant la stratégie IDR puis QTF®. Une somme de 12 363 € a été économisée par la sécurité sociale grâce à cette même stratégie de dépistage.

DISCUSSION

1 Rappel des principaux résultats et limites de l'étude

Le dépistage du CLAT Gironde a été réalisé à l'aide du test QTF® chez 468 sujets-contacts entre 2011 et 2012. Il a permis le diagnostic d'ITL dans 20,9% (98/468) des cas, celui de tuberculose-maladie dans 0,2% (1/468) des cas, et a établi un dépistage négatif pour 78,9% (369/468) des cas.

Un traitement a été instauré pour 71,4% (70/98) des ITL et 28,6% (28/98) n'ont pas été traitées. Les ITL traitées ont été suivies au CLAT dans 68,5% (48/70) des cas et dans 21,5% (15/70) en libéral. Parmi les ITL traitées, 10% (7/70) ont été PDV après une première prescription du traitement. La tolérance du traitement était bonne dans 85,4% (41/48) des cas, une intolérance a été observée chez 12,5% (6/48) des sujets traités. Seul un sujet (2,1%) avait décidé de ne pas débuter le traitement pendant sa grossesse malgré l'absence de contre-indication.

Un lien significatif a été mis en évidence entre un test QTF® positif et les notions de contact « étroit » (p= 0,0035), d' « antécédent en rapport avec le BK » (p= 0,0007) et de provenance d'un pays de « forte ou moyenne incidence tuberculeuse » (et/ou SDF) (p< 0,0001).

Le dépistage à l'aide la stratégie IDR +/- QTF® a permis d'éviter 308 traitements a priori inutiles.

Nous nous sommes appesantis ici sur les sujets ayant un QTF® positif. L'autre test de libération de l'interféron (T-Spot.TB®) n'a pas du tout été étudié en comparaison. Cela aurait pu être intéressant dans certains cas, notamment les cas inclus dans la « zone grise » ou les cas classés immunodéprimés.

Il s'agit ici d'une étude descriptive, rétrospective avec toutes les données manquantes que cela induit. Par exemple, il n'y a pas eu de QTF® chez les personnes ayant une IDR négative.

Nous avons évalué les résultats des IDR et des QTF® de façon qualitative, cela ne nous a

pas permis d'étudier les diamètres des IDR avec les valeurs des QTF®.

Les résultats n'ont pas pu être totalement exploités, du fait d'un effectif trop faible, notamment en fonction de la contagiosité du cas-index : 25,6% de sujets avec QTF® positifs avaient un cas-index à faible contagiosité mais ces cas-index ne représentaient que 8,1% (9/111) du total des cas-index. Avec de plus forts effectifs les résultats auraient probablement été différents.

2 Comparaison des données du CLAT Gironde aux données de la littérature

2.1 QTF® positif et ITL

Les tests QTF® étaient positifs pour 20,9% (98/468) des sujets-contacts de l'étude, taux presque similaire aux 20,8% (198/954) retrouvés dans une étude allemande réalisée à Hambourg entre 2005 et 2008 (51). Un taux plus faible de 14,6% (88/601) a été observé dans une enquête au sein des CLAT parisiens menée auprès de 601 SC en 2009. On peut expliquer cette différence par les modalités du dépistage. L'IDR précédait le QTF® pour 87,8% (411/468) des sujets-contacts de notre étude et était positive pour 85,7% (401/468) d'entre eux. Dans l'étude parisienne, un QTF® était réalisé pour tous les sujets-contacts sans qu'il n'y ait d'IDR préalable.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre le groupe d'âge des « 60 ans et plus » et celui des QTF® positifs (p= 0,085), cependant une tendance vers un lien entre ces 2 groupes semble exister [OR= 1,99, (0,9-4,4)]. L'étude parisienne a, elle, réussi à mettre en évidence ce lien de manière significative (p=0,006).

Dans notre étude, le taux de sujets appartenant au groupe originaire d'une zone de « faible incidence tuberculeuse » était de 87,4% (409/468), taux qui était bien supérieur aux 65,8% (360/547) retrouvés dans l'étude parisienne. Dans notre étude, le taux de sujets appartenant aux groupes originaires de zones « d'incidence tuberculeuse forte et moyenne » était respectivement de 10,3% (48/468) et 2,3% (11/468), taux inférieur à ceux retrouvés dans l'étude parisienne avec respectivement 24% (129/547) et 10% (58/547) dans ces mêmes groupes. Dans ces 2 études, la quasi-totalité des sujets appartenant aux groupes originaires de zones « d'incidence tuberculeuse forte ou moyenne » étaient nés dans des pays ayant un taux

d'incidence tuberculeuse correspondant. Les différences observées entre les 2 études peuvent être expliquées par une immigration plus faible en Gironde qu'à Paris. Il existe un lien significatif entre les sujets appartenant au groupe originaire d'une zone « d'incidence tuberculeuse forte et moyenne » et ceux ayant un test QTF® positif (p<0,0001). Cette association évoque une infection « ancienne » contractée dans le pays d'origine, plutôt qu'une infection « récente » dans le cadre de l'enquête en cours, d'où la difficulté parfois dans la décision thérapeutique : faut-il traiter ou pas ? Sachant que la seule proposition qui peut être faite est celle d'un traitement préventif avec un protocole de prise en charge relativement lourd pour de la prévention (52).

Dans notre étude, le taux de sujets ayant un « antécédent en rapport avec le BK » était de 5,1% (24/468), avec un « contact ancien non investigué » dans 75% (18/24) des cas. Ce taux faible est expliqué par le fait que ces sujets étaient pour leur grande majorité nés en France (pays de « faible incidence tuberculeuse »). De plus, le taux de sujets âgés de « plus de 60 ans » était faible (6,4%, 30/468), or l'incidence de la tuberculose dans cette tranche d'âge est élevée (30% des cas de 2010 en France) (4). On retrouve également un lien significatif entre le groupe avec un « antécédent en rapport avec le BK » et celui des QTF® positifs (p= 0,0007), ce qui évoque là aussi une ITL « ancienne ». Un traitement ne doit pas être envisagé en l'absence d'immunodépression (24).

Dans notre étude, le taux de sujets ayant eu un contact « étroit » était de 51,2% (238/465) alors que l'étude parisienne n'en retrouvait que 18% (101/469) car seuls les contacts « familiaux » avaient été pris en compte. Même si ces derniers représentent une grande partie des contacts « étroits », les contacts « scolaires, professionnels ou pénitentiaires », n'avaient pas été considérés dans leur étude alors qu'ils peuvent aussi être d'authentiques contacts « étroits » dans certaines circonstances. Dans notre étude, le groupe des contacts « étroits » étaient significativement associés au groupe des QTF® positifs (p=0,0035), comme cela avait été démontré dans l'étude parisienne où un lien plus fort avait été mis en évidence (p<0,0001). Cela est plutôt en faveur d'une ITL « récente » (en rapport avec l'enquête en cours) pour laquelle un traitement doit être envisagé.

Le taux de sujets-contacts appartenant au groupe de « forte contagiosité » était de 91,2% (404/443) dans notre étude alors qu'il n'était que de 67% (401/594) dans l'étude parisienne où seuls les ED positifs avaient été pris en compte. Notre étude incluait en plus des ED positifs les

cavernes radiologiques des CI dans le groupe de « forte contagiosité ». Nous n'avons pas retrouvé de lien significatif entre ce groupe et celui des QTF® positifs (p= 0,32) mais une tendance semble exister [OR= 0,68, (0,32-1,46)]. L'étude parisienne retrouvait, quant à elle, un lien significatif (p=0,041) (52).

Afin de discriminer de manière objective le caractère « récent » ou « ancien » d'une ITL, une équipe italienne a proposé de coupler le QTF® avec un test IGRA utilisant un antigène de latence appelé Rv2628 (méthode ELISA). L'étude a été réalisée auprès de 5 groupes : 16 sujets avec une ITL « ancienne », 23 sujets avec une ITL « récente », 15 sujets n'ayant jamais été exposés au BK, 50 patients présentant une tuberculose-maladie et 45 sujets ayant présenté une tuberculose-maladie traitée. Le groupe des ITL « anciennes » avait un taux d'IGRA Rv2628 significativement plus élevé que celui des autres groupes, et en particulier un taux 5 fois plus élevé que celui des ITL « récentes ». Cet antigène jouerait un rôle protecteur dans l'immunité cellulaire anti-BK et pourrait contribuer à améliorer la performance des tests IGRAs en permettant de classer une ITL en « ancienne » ou « récente » (53).

Le taux d'« ITL avec intention de traiter » était de 77,5% (76/98) dans notre étude contre 81% (463/705) dans une étude suisse menée auprès de 3582 SC suivis pendant 10 ans. Le taux de mise sous traitement parmi les « ITL avec intention de traiter » était de 92,1% (70/76) dans notre étude contre 81,1% (463/571) dans l'étude suisse. Le taux d'ITL suivies au CLAT Gironde avec un traitement complet était de 85,4% (41/48), alors qu'il n'était que de 67% (312/463) dans l'étude suisse. Le refus du traitement concernait 6,6% (5/76) des sujets pour lesquels il y avait une indication dans notre étude, contre 18,9% (108/571) dans l'étude suisse. En y intégrant les 68 sujets qui avaient débuté le traitement mais qui l'avaient arrêté prématurément de leur propre chef, le taux de refus de traitement dans l'étude suisse s'élevait à 30,1% (176/571). L'une des explications pourrait être que leur protocole de traitement était plus long que celui utilisé au CLAT Gironde, ce qui aurait pu décourager certains sujets (3 mois de Rifinah® selon notre protocole contre 6 mois d'INH selon le leur). Par contre, dans notre étude, le taux d'intolérance au traitement était de 12,5% (6/48), taux presque 2 fois plus important que les 6,9% (32/463) retrouvés dans la leur. Le taux de sujets PDV après une première prescription du traitement était de 10% (7/70) dans notre étude, taux presque similaire aux 11% (51/463) de l'étude suisse (54).

2.2 QTF® négatif et dépistage négatif

Le QTF® était négatif dans notre étude pour 78,9% (369/468) des sujets-contacts, taux presque similaire aux 79,2% (756/954) retrouvé dans l'étude de Hambourg (51). Un taux légèrement plus élevé de 85,2% (512/601) avait été retrouvé dans l'étude parisienne, cela peut être expliqué par le fait que leur population n'a pas été sélectionnée par une IDR positive, comme cela a été le cas pour une large majorité des sujets de notre étude (52).

En cas de QTF® négatif, et en l'absence d'arguments pour une tuberculose-maladie, le dépistage était négatif et complet pour 95,3% (183/192) des sujets dont le contact était « occasionnel ou régulier » dans notre étude. Il était négatif et complet pour seulement 26,5% (18/68) des sujets dont le contact était « étroit ». Il semble que le temps de dépistage T12 génère de nombreux sujets PDV, certainement du fait que la consultation soit éloignée du contact (oubli, consultation considérée comme non nécessaire par le sujet…). Un nouveau protocole a été proposé par le CLAT Gironde en septembre 2013 pour limiter ce phénomène, mais il n'a pas été autorisé par l'ARS car il était hors recommandations. Il visait à diminuer le nombre de consultations en favorisant le plus souvent possible un dépistage précoce à T3 (à 10 semaines), avec un temps T0 se limitant à une lettre d'information sans IDR de référence. La recherche du virage tuberculinique aurait alors été abandonnée. Le QTF® aurait été réalisé en cas d'IDR positive à T3 comme c'est le cas actuellement. Le protocole de dépistage radiologique restait le même (annexe).

2.3 QTF® ininterprétable

Le taux de QTF® ininterprétables était de 3,2% (15/468) dans notre étude, taux légèrement plus élevé que les 0,5% (3/637) retrouvés dans une étude menée auprès de 637 professionnels de santé du CHU de Nantes entre 2007 et 2011 (37). Cela contraste avec les résultats de l'étude parisienne où un taux à 20,5% (123/601) avait été retrouvé. La comparaison des différents types de résultats ininterprétables mettait en évidence :

- Un taux de tests « indéterminés selon les normes du laboratoire » nul dans notre étude et de 0,2% (1/601) dans l'étude parisienne. Ces taux extrêmement faibles (voir nul) peuvent être attribués au fait que les procédures de prélèvement et d'incubation des tubes étaient bien respectées. De plus, ces 2 études ont été réalisées avec des

prélèvements acheminés vers le laboratoire habituel avec lequel travaille chaque CLAT, ce qui limite le risque d'erreurs liées au protocole.

- Une différence importante pour les QTF® réalisés de manière « trop précoce ». Ils représentaient 1,1% (5/468) des QTF® de notre étude, contre 16% (94/601) dans l'étude parisienne.

- Une différence relativement importante pour les QTF® en « zone grise » a été observée entre notre étude et celle réalisée à Paris. En effet, notre étude ne dénombrait que 2,1% (10/468) de QTF® en « zone grise » contre 4,6% (28/601) pour l'étude parisienne, d'autant plus que la « zone grise » du CLAT Gironde était plus large que la leur sur l'année 2011. Elle incluait des valeurs comprises entre 0,35 et 1 UI/ ml et a ensuite été ramenée à 0,35-0,5 UI/ml en 2012. Cette « zone grise » de 2012 correspond à celle de l'étude parisienne pendant tout le long de leur enquête. Aucun standard pour définir cette « zone grise » n'est encore établi que ce soit au niveau national ou international. Par ailleurs le fabriquant n'admet pour l'instant pas cette « définition » (52).

2.4 « Réversion » du QTF®

Le phénomène de « réversion » du QTF® a été mis en évidence dans notre étude pour 54,5% (6/11) des QTF® contrôlés initialement positifs, taux proche des 61,5% (8/13) retrouvés dans une étude canadienne menée auprès de 258 professionnels de santé (38). L'étude nantaise a mis en évidence un taux de « réversion » un peu plus faible de 40% (4/10) lorsque le 1er QTF® était compris entre 0,35 et 0,7 UI/ ml. Le taux baissait de manière importante à 14% (1/7) lorsque le 1er QTF® était supérieur à 0,7 UI/ml. Dans une « zone grise » comprise entre 0,2 et 0,7 UI/ ml, l'interprétation du QTF® peut être hasardeuse. Une « guérison » spontanée dans le cas d'une authentique ITL ne peut être exclue en cas de « réversion » du test (37).

2.5 Tuberculose-maladie

Un seul cas (0,2%) de tuberculose-maladie avait été observé dans l'étude. Le sujet ne présentait aucune symptomatologie évocatrice mais c'est la radiographie thoracique qui a

permis le diagnostic. L'IDR était positive mais le QTF® était négatif. Cependant d'autres cas pourraient encore émerger dans les années à venir car tous les sujets n'avaient pas réalisé le temps de dépistage T12 au moment de l'étude et des cas secondaires peuvent encore survenir bien au-delà de ce délai de 12 mois, même si c'est plus rare. L'étude suisse a permis de mettre en évidence seulement 8 cas (0,2%) de tuberculose-maladie sur une durée de 10 ans, ce qui correspond au taux retrouvé dans notre étude (54).

3 Stratégie IDR+/- QTF® dans le dépistage de l'ITL

3.1 Sur le plan médical

Nous n'avons pas pu comparer dans cette étude, l'utilisation de la stratégie IDR +/- QTF®, avec la stratégie QTF® seul dans le cadre de l'enquête autour d'un cas. En effet, les sujets qui étaient ciblés par le dépistage n'ont pas tous bénéficié de ces 2 tests.

La stratégie IDR +/- QTF® a très largement été réalisée dans notre étude et a permis de mettre en évidence la discordance IDR positive/ QTF® négatif dans 76,8% (308/401) des cas. Ces sujets ont ainsi évité un traitement inutile de 3 mois (ainsi que ses éventuels effets indésirables).

Une étude néerlandaise a été réalisée auprès de 56 sujets avant l'initiation d'une biothérapie, et 16,1% (9/56) d'entre eux présentaient une ITL. Le diagnostic était posé soit sur la base de l'IDR, soit sur celle du QTF®. Parmi les 9 ITL, une seule (1,8% des sujets de l'étude) présentait la discordance IDR négative-QTF® positif (55). Dans une étude écossaise où tous les sujets avaient bénéficié des 2 tests, 5,6% (2/36) de ceux dont l'IDR était négative présentaient un QTF® positif associé. Cette situation avait été qualifiée de « changement de pratique » puisque ces sujets avaient pu bénéficier du traitement (56). Les résultats de l'étude nantaise incitent tout de même à la prudence avec la stratégie IDR+/- QTF® car un taux particulièrement élevé de 14% (15/107) d'IDR négatives associées à un QTF® positif avait été retrouvé. Par ailleurs, le taux de QTF® positif augmentait à mesure que le diamètre de l'IDR grandissait (18,7% avec une IDR entre 10 et 14 mm et 28,9% avec une IDR supérieure ou égale à 15 mm) (37).

3.2 Sur le plan économique

En supposant que l'ensemble des 308 SC concernés par la discordance IDR positive/ QTF® négatif auraient été traités, une économie de 19 020 € a pu être réalisée, comparé à la stratégie avec la seule IDR. Une méta-analyse réalisées au Royaume-Uni a montré que le rapport coût-efficacité dans l'enquête autour d'un cas était en faveur de la stratégie IDR/ IGRA (37 000 £) comparé aux stratégies utilisant l'IDR seule (48 000 £), ou l'un des tests IGRAs seuls (40 000£ pour le T SPOT® et 42 000£ pour le QTF®) (57). La stratégie choisie par le CLAT Gironde est donc, en l'état actuel de l'art, la plus médico-économiquement intéressante.

CONCLUSION

Le taux faible de QTF® ininterprétables de notre étude permet son utilisation en routine. Ce test permet dans la plupart des cas d'affirmer, ou bien d'exclure le diagnostic d'ITL, grâce à une spécificité supérieure à celle de l'IDR.

Parmi les sujets-contacts, l'appartenance au groupe « originaire d'une zone d'incidence tuberculeuse forte et moyenne », la notion d' « antécédent en rapport avec le BK » et celle de contact « étroit » avec le cas-index sont des facteurs significativement associés à un test QTF® positif. La mise sous traitement des ITL n'a de sens qu'en cas d'infection « récente » ou s'il s'agit d'enfants, car le risque d'évolution vers la tuberculose-maladie est plus important dans ces 2 cas. Le diagnostic d'ITL « récente » est évalué à l'aide d'un faisceau d'arguments dont fait partie la notion de contact « étroit ». On attribue volontiers aux ITL « anciennes » l'appartenance au groupe «originaire d'une zone d'incidence tuberculeuse forte et moyenne » et la notion d'« antécédent en rapport avec le BK » notamment. Cependant aucun de ces facteurs pris en compte de manière isolée ne permet de caractériser avec certitude une ITL comme étant « récente ou ancienne », et c'est à ce jour le recoupement de l'ensemble des données anamnestiques qui guide le clinicien. De nouveaux antigènes intégrés au QTF® sont actuellement à l'étude, ils ont pour but des discriminer de manière objective les ITL « récentes » des ITL « anciennes », point important dans la décision thérapeutique.

La stratégie de dépistage des sujets-contacts par IDR +/- QTF® a un rapport coût-efficacité favorable comparé à la stratégie IDR seule.

BIBLIOGRAPHIE

(1) The World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. Geneva : WHO. 2012. Consultable à l'URL: http://www.who.int

(2) MESSONNIER Vanina. Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux. Epidémiologie. Paris : université Pierre et Marie Curie, 2012, 161 pages.

(3) Sandgren A, Hollo V. La tuberculose chez les enfants en Europe en 2010. Bull Epidémiol Hebd. 2012 ; 24-25 : 297-300.

(4) Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2010. Bull Epidémiol Hebd. 2012 ; 24-25 : 285-287.

(5) Haut Conseil de Santé Publique. Tuberculose et test de détection de l'interféron gamma. Rapport du groupe de travail : HCSP. 2011. Consultable à l'URL: http://www.hcsp.fr

(6) Fraisse P. De quand date l'infection des tuberculeux ayant séjourné à l'étranger ? Bull Epidémiol Hebd. 2012 ; 24-25 : 301-302.

(7) Haut Conseil de Santé Publique. Enquête autour d'un cas de tuberculose : HCSP. 2006.

(8) Guthmann, J, Antoine D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, Che D. Impact épidémiologique de la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG et mesure de la couverture vaccinale. Bull Epidémiol Hebd. 2012 ; 24-25 : 288-291.

(9) Vesiris N, Jarlier V, Robert J. La résistance aux antituberculeux en France en 2009-2010. Bull Epidémiol Hebd. 2012 ; 24-25 : 291-293.

(10) BOUCHE Jérémie. Etat des lieux de la tuberculose en 2009 et 2010. Médecine

générale. Bordeaux : Université Bordeaux 2 Victor Ségalen, 2013, 81 pages.

(11) Receveur MC, Laville I, Texier-Maugein J, Normandin F, Manetti A, Salmi LR. La surveillance épidémiologique de la tuberculose en Gironde (France), 1995-2008 : de l'intérêt du travail en réseau. Bull Epidémiol Hebd. 2010 ; 49-50: 507-512.

(12) Bouchentouf R. Les actualités dans la tuberculose. J Fran Viet Pneu. 2012 : 03(08); 6-11.

(13) Ader F, Epaulard E, Etienne M, Faure K, Lacombe K, Launay O, et al. CMIT. Tuberculose. In E.Pilly: Vivactis Plus Ed; 2012: 338-343.

(14) Gupta A, Ahmad F, Ahmad F, Gupta U, Natarajan M, Katoch V, et al (2012). Efficacy of *Mycobacterium indicus pranii* Immunotherapy as an Adjunct to Chemotherapy for Tuberculosis and underlying Immune Responses in the Lung. PLoS ONE 7 (7): e39215. doi:10.1371/journal.pone.0039215.

(15) Gentilini M, Caumes E, Danis M, Richard-Lenoble D, Bégué P, Touze J, et al. Tuberculose. Medecine tropicale: Lavoisier Ed; 2012: 493-508.

(16) Lemaître N. Epidémiologie de la tuberculose et état de la résistance. 2009. Consultable à l'URL : http://www.infectio-lille.com

(17) Kindt T, Goldsby R, Osborne B. Immunologie. 6ème edition. New York: Dunod; 2007.

(18) Taytard A. Tuberculose physiopathologie. Respir [En ligne]. 2000 Février. Consultable à l'URL : http://www.respir.com

(19) Tattevin P. Traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL) au cours de l'infection VIH. 2011. Consultable à l'URL : http://www.infectiologie.com

(20) Salmon D, Bricaire F. Quelle est la place de l'IDR à la tuberculine? Presse Med. 2006 ; 35 : 1720-1722.

(21) Société de Pneumologie de Langue Française. L'intra-dermo-réaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine. Rev Mal Resp. 2003 (20) : 27-33.

(22) Bergot E. Interprétation et signification d'un test IGRA en pratique quotidienne. 2013. Consultable à l'URL : http://www.fondation-misericorde.fr

(23) Haute Autorité de Santé. Tubertest: 2008. Consultable à l'URL : http://www.has-sante.fr

(24) Delacour H. Place des tests interferon gamma dans l'exploration de la tuberculose-infection latente. Réunion des services de médecine-HIA Robert Picqué. 2008 Octobre.

(25) Taytard A. Tests cutanés tuberculiniques. Respir. 2000 mai. Consultable à l'URL : http://www.respir.com

(26) Haute Autorité de Santé. TUBERTEST, solution injectable, dérivé protéinique de tuberculine, solution injectable en flacon de 10 doses muni d'un bouchon (boîte de 1) solution injectable en flacon de 10 doses muni d'un bouchon (boîte de 10). 2003. Consultable à l'URL : http://www.has-sante.fr

(27) Fraisse P. Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, sujets immunodéprimés ou amenés à l'être). Rev Mal Resp. 2012 (29): 277-318.

(28) Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic Review: T-Cell-based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. Ann Intern Med. 2008; 149 (3): 177-184.

(29) Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive Value of Interferon-γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State. Chest. 2012; 142 (1): 63-75.

(30) Dosanjh D, Hinks T, Innes J, Deeks J, Pasvol G, Hackforth S et al. Improved Diagnostic Evaluation of Suspected Tuberculosis. Ann Intern Med. 2008 (148) : 325-

336.

(31) Larnaudie S. Recommandations sur l'utilisation des Tests Interféron. 2011. Consultable à l'URL : http://www.invs.sante.fr

(32) Streek H, Frahm N, Walker BD. The role of INF-γ Elispot assay in HIV vaccine research. Nature Protocols. 2009 (4): 461-469.

(33) Cellestis. QuantiFERON®-TB gold. Le test IFN-gamma sur sang total mesure de réponses aux antigènes peptidiques ESAT-6, CFP-10 & TB7.7. 2009. Consultable à l'URL : http://www.cellestis.com

(34) Delacourt C. Enfants exposés à un cas de tuberculose: qui dépister et comment? Consultable à l'URL: http://www.des-pneumo-idf.com

(35) Maugein J. Les nouveaux tests diagnostiques. Consultable à l'URL : http://www.cclin-sudouest.com

(36) Labrune E, Garnier L, Viel S, Pernot P, Bienvenu J, Bienvenu F, et al. Intêret de l'utilisation d'une zone d'incertitude pour l'interprétation du test QuantiFERON. JNI Clermont Ferrand 2012.

(37) Moucaut A, Nienhaus A, Courtois B, Nael V, Longuenesse C, Ripault B, et al. The effect of introducing IGRA to screen French healthcare workers for tuberculosis and potential conclusions for the work organisation. Journal of Occupational Medicine and Toxicology. 2013; 8:12.

(38) Zwerling A, Benedetti A, Cojocariu M, McIntosh F, Pietrangelo F, Behr M, et al. Repeat IGRA Testing in Canadian Health Workers: Conversions or Unexplained Variability? PLoS ONE 8(1): e54748. doi:10.1371/journal.pone.0054748.

(39) Vassilopoulos D, Tsikrika S, Hatzara C, Podia V, Kandili A, Stamoulis N et al. Comparison of two Gamma Interferon Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Tuberculosis Screening in a Cohort of Patients with Rheumatic Diseases Starting Anti-

Tumor Necrosis Factor Therapy. Clinical and Vaccine Immunology. 2011(18): 2102-2108.

(40) Atsou K, Deuffic-Burban S, Viget N, Melliez H, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Evaluation du coût-efficacité du quantiFERON-TB versus IDR dans le diagnostic de la tuberculose latente chez des personnes au contact d'un cas de tuberculose maladie. Consultable à l'URL : http://www.infectiologie.com

(41) Rutherford M, Hill P, Triasih R, Sinfield R, Van Crevel R, Graham S. Preventive therapy in children exposed to Mycobacterium tuberculosis: problems and solutions. Tropical Medicine and International Health. 2012 (17) : 1264-1273.

(42) Ligue pulmonaire suisse. Manuel de la tuberculose. 2012. Consultable à l'URL: http://www.tbinfo.ch

(43) Mora D. La tuberculose pédiatrique. Médecine et culture. 2012 : 2-13.

(44) Corbière V, Pottier G, Bonkain F, Schepers K, Verscheure V, et al. (2012). Risk stratification of Latent Tuberculosis Defined by Combinated Interferon Gamma Release Assays. PLoS ONE 7 (8): e43285.doi:10.1371/journal.pone.0043285.

(45) Van Vooren JP, Schepers K, Wanlin M. La tuberculose pulmonaire. Rev Med Brux. 2010 (31) : 260-266.

(46) CLIN sud-est. Conduite à tenir autour d'un cas de tuberculose en établissement de santé. 2010. Consultable à l'URL : http://cclin-sudest.chu-lyon.fr

(47) Fan L, Chen Z, Hao X, Hu Z, Xiao H. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. FEMS Immunol Med Microbiol. 2012; 65 (3): 456-466.

(48) Comité québécois sur la tuberculose. La tuberculose guide d'intervention. 2012. Consultable à l'URL : http://publications.msss.gouv.qc.ca

(49) Young Kim E, Eun Lim J, Ye Jung J, Young Son J, Jong Lee K, Wun Yoon Y, et al. Performance of tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for detection of tuberculosis infection in immunocompromised patients in a BCG-vaccinated population. BMC Infectious Diseases. 2009 (9) : 207-214.

(50) DIM CHRU Montpellier. Référentiel R.H.N. 2011. Consultable à l'URL : http://www.chu-montpellier.fr

(51) Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and Positive Predictive Value of a Whole-Blood Interferon-gamma Release Assay for Developing Active Tuberculosis. Am j Respir Crit Care Med. 2011; 183: 88-95.

(52) Fournier A, Antoun F, Collignon A, Muller G, Rouvier J, Ayache B, et al. Dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL) à Paris à l'aide d'un test interféron chez des sujets contact en 2009. Rev Mal Resp. 2012 ; 29 : 28-39.

(53) Goletti D, Butera O, Vanini V, Lauria F.N, Lange C, Franken K.L.M.C, et al. Response to Rv2628 latency antigen associates with cured tuberculosis and remote infection. Eur Respir J. 2010; 36: 135-142.

(54) Langensiold E, Herrman F, Luong B, Rochat T, Janssens J. Contact tracing for tuberculosis and treatment for latent infection in a low incidence country. Swiss Med WKLY. 2008; 138 (5-6): 78-84.

(55) Kwakernaak A, Houtman P, Weel J, Spoorenberg J, Jansen T, et al. A comparison of an interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in refractory inflammatory disease patients screened for latent tuberculosis prior to the initiation of a first tumor necrosis factor α inhibitor. Clin Rheumatol. 2011; 30: 505-510.

(56) Tiernan J, Gilhooley S, Jones M, Chalmers J, McSparron C, Laurenson I, et al. Does an interferon –gamma release assay change change practice in possible latent

tuberculosis? Q J Med. 2012 november; 106 (2): 139- 146.

(57) Nienhaus A, Schablon A, Costa J, Diel R. Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. BMC Health Services Research. 2011; 11: 247.

ANNEXES :

Tableau 5 : Distribution des sujets-contacts en fonction de 6 tranches d'âge.

Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
0-5 ans	0	0%
5-14 ans	5	1,1%
15-24 ans	104	22,2%
25-39 ans	153	32,7%
40-59 ans	176	37,6%
60 ans et plus	30	6,4%
Total	468	100%

Tableau 6 : Distribution des sujets-contacts en fonction de 2 tranches d'âge.

Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
5-59 ans	438	93,6%
60 ans et plus	30	6,4%
Total	468	100%

Tableau 7 : Distribution des sujets-contacts en fonction de leur genre.

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Féminin	277	59,2%
Masculin	191	40,8%
Total	468	100%

Tableau 8: Distribution des sujets-contacts en fonction des « groupes d'incidence tuberculeuse ».

Incidence tuberculeuse	Effectif	Pourcentage (%)
Faible	409	87,4%
Moyenne	11	2,3%
Forte	48	10,3%
Total	468	100%

Tableau 9 : Distribution des sujets-contacts en fonction de leurs « antécédents en rapport avec le BK ».

Antécédent	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
Non	444	94,9%
Contact antérieur	18	3,9%
Antécédent d'ITL	4	0,8%
Antécédent de tuberculose-maladie	2	0,4%
Total	468	100%

Tableau 10 : Distribution des sujets-contacts en fonction du type de contact avec le cas-index.

Type de contact	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
« Etroit »	238	51,2%
« Régulier »	155	33,3%
« Occasionnel »	72	15,5%
Total	465	100%

Tableau 11 : Distribution des sujets-contacts en fonction de la contagiosité de leurs cas-index.

Contagiosité	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
« Forte »	404	91,2%
« Faible »	39	8,8%
Total	443	100%

Tableau 12 : Distribution des sujets-contacts en fonction de leur statut immunitaire.

Statut immunitaire	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
Immunocompétent	458	97,9%
Immunodéprimé	10	2,1%
Total	468	100%

Tableau 13 : Distribution des sujets-contacts en fonction des résultats de leur radiographie thoracique.

Radiographie thoracique	Effectif	Pourcentage (%)
Normale	462	99,4%
Attente de la fin de grossesse	2	0,4%
BK	1	0,2%
Total	465	100%

Tableau 14 : Distribution des sujets-contacts en fonction de la localisation de la tuberculose.

Localisation	Effectif	Pourcentage (%)
Pulmonaire	399	85%
Pulmonaire + extra-pulmonaire	69	15%
Total	468	100%

Tableau 15 : Distribution des sujets-contacts en fonction de la localisation du BK (formes pulmonaires avec une seconde localisation extra-pulmonaire).

Localisation	Effectif	Pourcentage (%)
Pulmonaire + ganglionnaire	22	31,9%
Pulmonaire + pleurale	17	24,6%
Pulmonaire + neuro-méningée	12	17,4%
Pulmonaire + abdo-pelvienne	12	17,4%
Pulmonaire + péricardique	3	4,3%
Pulmonaire + sein	2	2,9%
Pulmonaire + ORL	1	1,5%
Total	69	100%

Tableau 16: Distribution des sujets-contacts en fonction de l'antibiogramme du BK.

Antibiogramme	Effectif	Pourcentage (%)
Sensibilité	455	98,7%
Résistance	6	1,3%
Total	461	100%

Tableau 17 : Distribution des sujets-contacts en fonction de leurs séquences de dépistage.

Séquence	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
IDR-QTF®	411	87,8%
QTF® seul	57	12,2%
Total	468	100%

Tableau 18 : Distribution des sujets-contacts en fonction de leurs IDR.

IDR	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
Positive	401	97,6%
Négative	10	2,4%
Total	411	100%

Tableau 19 : Distribution des sujets-contacts présentant une IDR positive.

IDR positives	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
IDR initialement positive	375	93,5%
Virage tuberculinique de l'IDR	26	6,5%
Total	401	100%

Tableau 20 : Distribution des sujets-contacts en fonction des résultats de leurs QTF®.

QTF®	**Effectifs**	**Pourcentage (%)**
Positif	98	20,9%
Négatif	370	79,1%
Total	468	100%

Tableau 21 : Distribution des sujets-contacts lorsque le QTF® est positif.

QTF® positif	Effectif	Pourcentage (%)
Initialement positif	93	94,9%
Ininterprétable	5	5,1%
Total	98	100%

Tableau 22 : Distribution des sujets-contacts avec un test QTF® ininterprétable puis contrôlé positif.

QTF® ininterprétables puis contrôlés positifs	Effectif	Pourcentage (%)
« zone grise »	4	80%
« Trop précoce »	1	20%
Total	5	100%

Tableau 23 : Distribution des sujets-contacts lorsque le QTF® est négatif.

QTF® négatif	Effectif	Pourcentage (%)
Initialement négatif	360	97,3%
Ininterprétable	10	2,7%
Total	370	100%

Tableau 24 : Distribution des sujets-contacts avec QTF® ininterprétables et contrôlés négatifs.

QTF® ininterprétables contrôlés négatifs	Effectif	Pourcentage (%)
« zone grise »	6	60%
« Trop précoce »	4	40%
Total	10	100%

Tableau 25 : Distribution des sujets-contacts en fonction du caractère interprétable ou ininterprétable des QTF®.

QTF®	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
Interprétable	453	96,8%
Ininterprétable	15	3,2%
Total	468	100%

Tableau 26 : Distribution des sujets-contacts avec QTF® ininterprétable.

QTF® ininterprétable	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
« Zone grise »	10	66,7%
« Trop précoce »	5	33,3%
Total	15	100%

Tableau 27 : Distribution des sujets-contacts qui ont bénéficié d'un QTF® de contrôle après un 1er QTF® ininterprétable.

QTF® ininterprétables	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
QTF® 1 positif - QTF® 2 positif	5	33%
QTF® 1 positif - QTF® 2 négatif= « réversion »	6	40%
QTF® 1 négatif - QTF® 2 négatif	4	27%
QTF® 1 négatif - QTF® 2 positif= « conversion »	0	0%
Total	15	100%

Tableau 28 : Distribution des sujets-contacts en fonction des résultats du dépistage.

Dépistage	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
Négatif	369	78,9%
ITL	98	20,9%
Tuberculose-maladie	1	0,2%
Total	468	100%

Tableau 29 : Distribution des sujets-contacts présentant une ITL (traitée ou non) en fonction de leur lieu de suivi.

ITL et lieu de suivi	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
Suivi au CLAT	62	63,3%
Non suivi au CLAT	36	36,7%
Total	98	100%

Tableau 30 : Distribution des sujets-contacts présentant une ITL en fonction de l'initiation ou non d'un traitement.

ITL	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
Traitement initié	70	71,4%
Traitement non initié	28	28,6%
Total	98	100%

Tableau 31 : Sujets-contacts avec ITL non traitées.

ITL non traitées	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
« Intention initiale de traiter »	6	21,4%
« Pas d'intention initiale de traiter »	8	28,6%
Perdus de vue	14	50%
Total	28	100%

Tableau 32 : Sujets-contacts avec ITL non traitée malgré une « intention initiale de traiter ».

Intention initiale de traiter	Effectif	Pourcentage (%)
Refus de traitement	5	83,3%
Absence de couverture sociale	1	16,7%
Total	6	100%

Tableau 33 : Sujets-contacts avec ITL non traitées et « absence d'intention initiale de traiter ».

Pas d'intention initiale de traiter	Effectif	Pourcentage (%)
ITL « ancienne »	6	75%
Risque d'intéraction médicamenteuse	1	12,5%
BK-MDR	1	12,5%
Total	8	100%

Tableau 34 : Distribution des sujets-contacts présentant une ITL (hors PDV), en fonction de la « décision initiale de traiter ».

ITL et « intention initiale de traiter »	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	76	90,5%
Non	8	9,5%
Total	84	100%

Tableau 35 : Distribution des sujets-contacts présentant une ITL traitée en fonction de leur lieu de suivi.

Lieu de suivi des ITL traitées	Effectif	Pourcentage (%)
CLAT	48	68,5%
Libéral	15	21,5%
PDV	7	10%
Total	70	100%

Tableau 36 : Distribution des sujets-contacts présentant une ITL traitée au CLAT en fonction de leur tolérance du traitement.

Traitement	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
Bonne tolérance	41	85,4%
Intolérance	6	12,5%
Non débuté en raison d'une grossesse	1	2,1%
Total	48	100%

Tableau 37 : Distribution des sujets-contacts présentant une intolérance au traitement.

Intolérance et traitement	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
Intolérance et arrêt précoce du traitement	3	50%
Intolérance mais poursuite du traitement sans adaptation posologique	2	33,3%
Intolérance mais poursuite du traitement avec adaptation posologique	1	16,7%
Total	6	100%

Tableau 38 : Distribution des sujets-contacts en fonction du type d'intolérance au traitement.

Type d'intolérance au traitement	**Effectif**	**Pourcentage (%)**
Allergie	3	50%
Cytolyse hépatique	1	16,7%
Acouphène	1	16,7%
Asthénie	1	16,7%
Total	6	100%

Déclaration obligatoire :

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	*Si notification par un biologiste*
Nom :	**Nom du clinicien :**
Hôpital/service	
Adresse	Hôpital/service
Téléphone	Adresse
Télécopie	Téléphone
Signature	Télécopie

cerfa 12210*01

Tuberculose

Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. **Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie,...)** au médecin inspecteur de la DDASS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.

Initiale du nom : ☐ Prénom : ..... Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance *(jj/mm/aaaa)* : ☐☐☐☐☐☐☐☐

Date de la notification : ☐☐☐☐☐☐☐☐

Code postal du domicile du patient : ☐☐☐☐☐ Nationalité : .....

Pays de naissance : ..... si né(e) à l'étranger, année d'arrivée en France : ☐☐☐☐

Profession de caractère sanitaire ou social : ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas si oui, précisez : .....

Résidence en collectivité : ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Si **oui**, laquelle : ☐ Etablissement d'hébergement pour personnes âgées ☐ Etablissement pénitentiaire

☐ Centre d'hébergement collectif (foyer social, de travailleur...) ☐ Autre, préciser .....

Sans domicile fixe : ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Date de mise en route du traitement : ☐☐☐☐☐☐☐☐

si diagnostic post-mortem, date du décès: ☐☐☐☐☐☐☐☐

si refus de traitement, date du diagnostic : ☐☐☐☐☐☐☐☐

Tuberculose

Critères de notification : cochez une des cases

☐ **Tuberculose maladie**

Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculosis prouvée par la culture

Cas probable : 1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et 2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

☐ **Infection tuberculeuse (primo-infection) chez un enfant de moins de 15 ans :**

IDR à 10U positive sans signes cliniques ni para cliniques (induration > 15mm si BCG ou augmentation de 10mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans) ou IDR phlycténulaire.

Antécédents

Vaccination BCG chez les enfants < 15 ans : ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Présence d'une cicatrice vaccinale : ☐ Oui ☐ Non

Antécédents de tuberculose traitée par antibiotiques : ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Si **oui**, année du dernier traitement : ☐☐☐☐

A remplir pour la tuberculose maladie

Localisation(s) de la tuberculose *(si plusieurs localisations, cocher toutes les cases correspondantes)*

☐ Pulmonaire ☐ Méningée ☐ Ganglionnaire hilaire ☐ Ganglionnaire autre

☐ Pleurale ☐ Ostéo-articulaire ☐ Génito-urinaire ☐ Autre, préciser : .....

Traitement immunosuppresseur thérapeutique : ☐ Oui ☐ Non si oui, lequel (corticoïdes, anti-TNF,..) .....

Bactériologie

Prélèvements respiratoires : ☐ Oui ☐ Non préciser le type de prélèvement : ☐ crachat, ☐ tubage, ☐ aspiration bronchique

Examen microscopique (BAAR) : ☐ Positif ☐ Négatif ☐ Inconnu ☐ Non fait

Culture : ☐ Positive ☐ Négative ☐ En cours ☐ Non faite

Autre technique : ☐ Positive ☐ Négative ☐ En cours préciser .....

Prélèvements d'autres origines : ☐ Oui ☐ Non préciser le type de prélèvement: .....

Examen microscopique (BAAR) : ☐ Positif ☐ Négatif ☐ Inconnu ☐ Non fait

Culture : ☐ Positive ☐ Négative ☐ En cours ☐ Non faite

Autre technique : ☐ Positive ☐ Négative ☐ En cours préciser .....

Antibiogramme en début de traitement :

Résistance à l'Isoniazide : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu à la Rifampicine : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu

Histologie

Histologie évocatrice : ☐ Oui ☐ Non ☐ En cours ☐ Non faite

Dépistage dans l'entourage

Dépistage réalisé : ☐ Oui ☐ Non

Demande d'intervention du Service de Lutte Anti-Tuberculeuse du Conseil Général : ☐ Oui ☐ Non

Si oui : veuillez contacter ce service au numéro suivant : .....

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R11-1, R11-2, R11-4, D11-1 du Code de la santé publique)
Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Lettre type du CLAT pour un dépistage négatif à T3 en cas de contact « étroit » :

Madame, Monsieur,

Votre test Quantiféron est négatif. Nous n'avons pas détecté de signe de contamination par la tuberculose.

Il n'y a pas lieu de mettre en route de traitement préventif.

Néanmoins, le contact « étroit » que vous avez eu avec la personne atteinte de tuberculose nécessite un dernier contrôle par une radiographie pulmonaire dans environ un an.

Dans l'intervalle, restez vigilants et n'hésitez pas à consulter en cas de modification de votre état de santé (fatigue, amaigrissement, sueur nocturne, toux rebelle).

Restant à votre disposition pour de plus amples renseignements, nous vous prions de recevoir, Madame, Monsieur, nos meilleures salutations.

Lettre type du CLAT pour un dépistage négatif à T3 en cas de contact « régulier ou occasionnel » :

Madame, Monsieur,

Votre test Quantiféron est négatif. Nous n'avons pas détecté de signe de contamination par la tuberculose.

Il n'y a donc pas lieu de prendre un traitement préventif.

Le dépistage systématique est terminé, néanmoins, restez vigilants et n'hésitez pas à consulter en cas de modification de votre état de santé (fatigue, amaigrissement, sueur nocturne, toux rebelle).

Restant à votre disposition pour de plus amples renseignements, nous vous prions de recevoir, Madame, Monsieur, nos meilleures salutations.

Proposition de modification protocole clat à l'essai pour les cas entrants à compter de septembre 2013

Les constats

:

Mauvaise observance des patients au protocole de dépistage utilisé actuellement : issu des recommandations nationales du CHSPT 2006 : « enquête autour d'un cas » ; essentiellement à cause de la lourdeur pour les usagers :

- T0 2CS à 3 jours d'intervalle avec RP et IDR plus ou moins Q à 8 semaines (2 à 3 déplacements)
- T3 2 CS à 3 jours d'intervalle avec RP et IDR plus ou moins Q à 4 semaines (2 à 3 déplacements)
- T12/18 RP de contrôle

Surdépistage des populations à faible risque de contamination mais à fort risque de panique/ sous dépistage des populations à fort risque et à faible potenciel de mobilisation

Appropriation par le Clat 33 du Quantiféron utilisé en deuxième ligne pour contrôler les IDR de plus de 10 mm et qui remplace avantageusement l'attente du virage tuberculinique attendu en cas de contamination et fort peu observé en pratique

Des Clat sont sortis de ces reco depuis l'utilisation du Quantiféron qui à modifié nos pratiques

Les enjeux

Respecter le fonctionnement du Clat à budget constant

Nous adapter aux besoins et aux possibilités des usagers tout en restant cohérents médicalement

Améliorer l'observance des patients en diminuant le nombre de consultation tout en ciblant les plus importantes sur le plan médical c'est-à-dire à T3.

T3 est le moment le plus favorable pour que des signes radiologiques apparaissent et qui laisse également le temps à notre immunité cellulaire de s'exprimer.
T0 n'étant le plus souvent qu'un temps de référence et d'information médicale.
Cette information médicale pourrait être délivrée différemment par courrier plus détaillé dans lequel l'existence de symptômes conduirait le patient à consulter très rapidement

Favoriser les temps d'info collectives.

Améliorer le suivi des enquêtes et des cas nécessitants une attention particulière

Proposition

Favoriser le plus souvent possible un T3 direct précoce à 10 semaines en informant correctement à T0 et si une CS est indispensable à T0 ne plus réaliser d'IDR de référence puisque notre protocole depuis le Quantif implique de controler les IDR sup à 10 mm à 2 mois du contage. On peut donc se passer de la recherche du virage
On diminue donc de 1à 2 CS à T0 pour se concentrer sur le T3 avec contrôle Q en 2e ligne
Dans le meilleur des cas cela pourrait permettre seulement 2 déplacements aux patients au lieu de parfois 5.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé :

Le test Quantiféron® (QTF®) permet le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente de façon plus spécifique que l'IDR dans l'enquête autour d'un cas, raison pour laquelle il est utilisé au Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse de Gironde en complément de l'IDR. Contrairement à l'IDR, il permet de discriminer une infection par le bacille tuberculeux, d'une vaccination par le BCG. L'étude présentée dans notre travail a été réalisée entre 2011 et 2012 chez 468 sujets-contacts dont 401 qui ont bénéficié d'un QTF® lorsque l'IDR était positive. Le QTF® était positif chez 98 sujets (20,9% de l'ensemble des sujets-contacts). Une tuberculose-maladie a été trouvée chez un seul sujet (0,2%). Le dépistage était négatif pour les 369 autres (78,9%). Quinze sujets avaient un test QTF® ininterprétable (3,2%). Parmi les sujets ayant un QTF® positif, 70 sujets (71,4%) ont bénéficié d'un traitement et une intolérance a été observée chez 6 d'entre eux (12,5%). Il existait un lien significatif entre un test QTF® positif et les notions de contact « étroit », d'« antécédent en rapport avec le bacille de Koch », et l'appartenance au groupe d'« incidence tuberculeuse forte ou moyenne ». L'association IDR positive/ QTF® négatif a permis d'éviter à 308 sujets un traitement d'infection tuberculeuse latente inutile, ainsi que ses éventuels effets indésirables. Une économie de 19 020 € a pu être réalisée grâce à la stratégie IDR +/- QTF®, comparé au dépistage qui aurait été réalisé avec la seule IDR.

Title :

QuantiFERON ® TB Gold In Tube test evaluation in detecting latent tuberculosis infection at the Anti-Tuberculosis Center of Gironde in 2011-2012.

Summary :

The Quantiferon® test (QTF ®) allows the diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) in more specific way than TST in the investigation around a case, that's why it is used at the Anti-Tuberculosis Center of Gironde in addition to TST. Unlike the TST, it allows the discrimination of LTBI and vaccination with BCG. The study presented in this work was achieved between 2011 and 2012 for 468 contact-subjects, including 401 who received a QTF® when TST was positive. The QTF® was positive for 98 subjects (20.9% of all subject-contacts). Active tuberculosis was found for only one subject (0.2%). The screening was negative for the other 369 (78.9%). Fifteen subjects had a QTF® uninterpretable test (3.2%). Among subjects with positive QTF®, 70 subjects (71.4%) received treatment and intolerance was observed with 6 of them (12.5%). There was a significant association between a positive QTF® test and concepts of "close" contact, "history in relation with the Koch bacillus", and belonging to the group of "high or medium tuberculosis incidence." The association "positive TST / negative QTF®" has prevented an unnecessary LTBI treatment and its potential adverse effects to 308 subjects. A saving of 19 020 € was made possible thanks to the TST + /- QTF® strategy, compared to screening that would have been achieved with only TST.

Discipline : Médecine générale

Mots-clés :

1 Quantiféron 3 Infection tuberculeuse latente

2 IDR 4 Sujet-contact

U.F.R. des sciences médicales. Université Bordeaux 2-Bordeaux Ségalen