

QuantIFERON-TB Gold Plus (QFT®-Plus) et tuberculose latente

L. Arlettaz, N. Troillet, E. Dayer, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

À l'ICH, le QuantIFERON-TB Gold Plus remplace depuis quelques mois le QuantIFERON-TB Gold; c'est l'occasion de rappeler quelques points importants concernant son utilisation pratique. Cette version a récemment obtenu l'approbation de la US Food Drug Administration.

Le QFT®-Plus est un IGRA, acronyme de «Interferon-Gamma Release Assay». Il permet l'évaluation *in vitro* de l'immunité cellulaire anti-tuberculeuse. La quantité d'interféron-gamma produite par les lymphocytes du patient, mis en présence d'antigènes spécifiques de la tuberculose, est dosée dans le surnageant de culture.

Un test positif indique **uniquement** que le patient a été en contact avec *M. tuberculosis*. Il ne permet pas de distinguer entre une infection active, une tuberculose latente ou encore un ancien contact avec le germe, mais sans infection latente (pas de germe vivant).

Principe du test

Le prélèvement sanguin est effectué au cabinet médical dans quatre tubes spéciaux fournis (kit à disposition sur demande). La pré-analytique est essentielle à l'obtention de résultats fiables car il s'agit d'une analyse sur des cellules vivantes *ex vivo*.

La même quantité de sang complet doit être mise dans chaque tube (1ml), pour assurer un nombre comparable de lymphocytes. Après le prélèvement, **les tubes doivent être mélangés 10x** (sans les secouer) afin de solubiliser les antigènes spécifiques présents sur les parois du tube. Les prélèvements, conservés à température ambiante sont acheminés au laboratoire **au maximum 24h après la prise de sang**. Après un jour d'incubation, le surnageant (plasma) est prélevé pour la quantification de l'interféron-gamma produit par les lymphocytes stimulés dans chaque tube, par ELISA.

Le tube violet (Mitogen) contient un agent mitogène qui va stimuler la majorité des lymphocytes à produire de l'interféron-gamma (**contrôle positif**). Une quantité élevée confirme la présence de lymphocytes vivants et « activables » dans les prélèvements (voir image jointe).

Le tube gris (Nil) ne contient aucun antigène (**contrôle négatif**). La quantité d'interféron mesurée doit être minimale (bruit de fond). Cette valeur est indicative de l'activation spontanée des lymphocytes.

Le tube vert (TB1) contient deux des trois antigènes présents auparavant dans le QFT®Gold, à savoir ESAT-6 et CFP-10. L'antigène TB7-7 a été retiré du test. Ces antigènes stimulent les lymphocytes T CD4⁺ mémoires spécifiques de mycobactéries du complexe tuberculeux.

Le tube jaune (TB2) contient ESAT-6 et CFP-10 et des antigènes supplémentaires optimisés pour stimuler les lymphocytes T CD8⁺.

Indications

Le QFT®-Plus est indiqué comme examen de dépistage pour le personnel médical exposé à la tuberculose, pour identifier les patients à risque de réactivation (immunodéprimés ou avant l'introduction d'immunosuppresseurs) et pour des enquêtes d'entourage après diagnostic d'un cas de tuberculose active.

Les antigènes utilisés sont spécifiques pour les mycobactéries du complexe tuberculeux (*M. tuberculosis*, *M. africanum* et *M. bovis*). Contrairement au PPD (utilisé pour le Mantoux), ces antigènes ne sont pas partagés avec le BCG et avec la plupart des autres souches de mycobactéries non tuberculeuses (à l'exception de *M. marinum*, *M. kansasii* et *M. szulgai* qui peuvent donner des faux-positifs). Le QFT®-Plus permet donc le dépistage de la tuberculose latente même après la vaccination par BCG, alors que le Mantoux serait faussement positif.

Les IGRA ne doivent pas être utilisés pour le diagnostic des tuberculoses actives. En effet, le QFT®-Plus ne distingue pas de manière fiable une tuberculose latente d'une forme active. La sensibilité est faible pour la tuberculose active en raison de l'anergie temporaire variable.

Avantages du QFT®-Plus par rapport au QFT® Gold

Pour l'instant il existe peu de littérature comparant les deux tests. D'après le fabricant, le QFT®-Plus offre une meilleure sensibilité en général et il est moins dépendant du nombre de lymphocytes CD4⁺, surtout grâce à l'ajout d'antigènes spécifiques pour les CD8⁺. Par ailleurs, une stimulation préférentielle des CD8⁺ (donc du tube TB2) détecterait mieux les tuberculoses actives et diminuerait préférentiellement après traitement.

Plus de cent personnes, Mantoux positifs, ayant eu un contact avec des patients tuberculeux, ont été testées en parallèle avec les deux versions du test(1). La corrélation entre les deux tests est bonne (Cohen's k: 0,8), avec une meilleure sensibilité pour le QFT®-Plus. De plus, les auteurs constatent que la réponse spécifique CD8⁺ est significativement plus élevée chez les individus avec une TB active que chez les patients avec TB latentes. Si ces résultats sont significatifs en terme de groupes, ils paraissent pour l'instant difficilement utilisables dans la pratique pour un individu donné (overlap entre les populations).

Plus de 10 études contrôlées montrent les avantages de la nouvelle version, avec des perspectives nouvelles pour la stratification du risque de réactivation et la réponse au traitement. Les études de population sont en cours.



Interprétation des résultats équivoques

Indéterminé : si le contrôle positif (mitogen) revient négatif, cela signifie que le tube contenant du mitogène n'a pas induit de production d'interféron par les cellules du patient. Le test ne peut pas être interprété et il doit être répété. Cela survient en cas de lymphopénie importante et chez des patients immunodéprimés (typiquement si le prélèvement a été effectué au cours d'un traitement de stéroïdes à hautes doses). Des problèmes pré-analytiques liés au prélèvement peuvent aussi en être la cause (mauvaise conservation des cellules dans les échantillons).

Indéterminé : si le contrôle négatif (nil) revient positif, cela signifie que les lymphocytes non-stimulés produisent spontanément de l'interféron (bruit de fond important). Le test ne peut pas être interprété et il doit être répété après quelques semaines. Cela survient dans certaines maladies infectieuses, auto-inflammatoires ou auto-immunes, avec stimulation étendue des lymphocytes dans la phase aiguë.

Si le résultat est rendu « faiblement positif », cela signifie que la production d'interféron-gamma est dans la zone grise, entre 0.35 et 2 UI/mL pour au moins un des deux tubes TB1 ou TB2. La stimulation lymphocytaire est faible et proche du seuil, mais formellement, selon les recommandations, le test peut être considéré comme positif; les quantités d'interféron > 1 UI/mL sont habituellement reproductibles.

Références

- [1] L. Barcellini et al. First evaluation of Quantiferon-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J* 2016;48(5):1411-1419
- [2] Tuberculose en Suisse, l'essentiel en bref. Novembre 2014 / 1ère révision de la version abrégée.
- [3] T. Prezzemolo et al. Functional signatures of human CD4 and CD8T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol* 2014;5:180
- [4] D. Menzies. IFN-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection. *UpToDate* version 42, last update Jan 25, 2017. ECDC GUIDANCE
- [5] Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf

Personnes de contact

Dr Lionel Arlettaz
Dr Eric Dayer, PD
Prof. Nicolas Troillet

lionel.arlettaz@hopitalvs.ch
eric.dayer@hopitalvs.ch
nicolas.troillet@hopitalvs.ch