

QFT NEWS

Août 2009

« Changing the way the world looks at TB »

Les thèmes à la une

Zoom sur : le tour d'horizon du 2ème « Global Symposium on IGRAs » (page 1)

Les nouvelles directives portant sur l'utilisation du test IGRA (page 5)

Les traductions de la notice d'utilisation sont désormais disponibles en ligne (page 5)

Zoom sur : Les tests IGRA dans la pratique

Une lueur d'espoir.

C'est ce que le dernier rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) donne à la communauté mondiale de la « TB ». En effet, au cours de la dernière année, le nombre de cas de tuberculose—aussi bien les nouveaux que ceux qui existent déjà—a baissé. Cette régression n'est pas uniquement significative à l'échelon numérique—si l'on considère l'objectif explicite du « StopTB Partnership » (Association pour l'arrêt de la progression de la tuberculose) qui consiste à réduire l'incidence et à diminuer de moitié la prévalence et le taux de mortalités d'ici à 2015 -, elle l'est aussi à l'échelon local. Chacune des six régions définies par l'OMS a réussi à faire baisser la prévalence et le taux de mortalité, et cinq d'entre elles ont nettement élaguer les taux d'incidence.

Loin d'être insignifiantes, ces victoires ne prétendent pas pour autant éclipser toute préoccupation. Bien que le taux général des nouveaux cas de tuberculose a chuté, ce déclin correspond en réalité à un taux de moins de 1% par an et le nombre absolu des cas de tuberculose continue à augmenter en même temps que la population mondiale. Par ailleurs, le taux de détection des cas de tuberculose a atteint les 63% en 2007—un grand effort certes, mais un effort qui ne répond pas à l'objectif fixé des 70%. Les résultats européens sont

particulièrement préoccupants : l'Europe est la seule région définie par l'OMS qui n'est pas arrivée à faire baisser le taux d'incidence (le taux est resté virtuellement inchangé). C'est ainsi que l'Europe a rallié l'Afrique pour devenir la seconde région des trois définies par l'OMS, estimées avoir failli à l'objectif de réduction des taux de prévalence et de mortalité d'ici à 2015. Néanmoins, ce sont peut-être les chiffres de la co-infection VIH/TB qui sont les plus alarmants (voir les **QFT News du mois de mai Mai** pour plus de détails). D'une manière générale, ces faits sont en réalité l'indication du long chemin qu'il nous reste à parcourir en matière de tuberculose.

Les stratégies du programme « StopTB » de l'OMS qui, rappelons-le, visent à augmenter le nombre de diagnostics et de traitements de la tuberculose (en commençant par mettre en application un contrôle de la tuberculose dans le cadre des soins de santé primaires, puis en faisant sa promotion et enfin en participant au développement des moyens diagnostiques), ont été reprises par plusieurs relais d'opinion clés au cours du récent « Global Symposium on Interferon-Gamma Release Assays » (IGRAs) (tests de libération d'interféron-gamma). Ce colloque sur les tests IGRA a eu lieu dans le cadre de la cinquième conférence annuelle européenne de la IUATLD ►

(International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) qui s'est tenue à Dubrovnik, en Croatie, du 30 mai au 1er juin. Le thème de cette manifestation était « Les tests IGRA dans la pratique ». Le programme était élaboré de façon à examiner d'une part, les évidences actuelles relatives à l'utilisation des tests IGRA au lieu de l'intradermoréaction (IDR) et d'autre part, les obstacles limitant le passage de l'un à l'autre. Quelques points clés issus des débats et des présentations tenues devant quelques 240 participants sont repris ci-dessous.

Valeur prédictive

Le fait que le test QFT soit plus spécifique que l'IDR et fasse preuve d'une sensibilité égale ou supérieure au niveau de la détection—aussi bien de la tuberculose active que latente—est désormais corroboré par de nombreuses évidences. Malgré cela, vu le manque de données issues d'études prospectives démontrant la compétence des tests IGRA à effectivement détecter les sujets dont l'état évoluera vers une infection tuberculeuse active, certains cliniciens hésitent encore à utiliser le test QFT et même les tests IGRA.

À Dubrovnik, un compte rendu essentiel à ce propos, et pour lequel l'ensemble des données disponibles actuellement sur ce sujet ont été passées en revue, a été présenté par le docteur Roland Diel. Il est arrivé à la conclusion que le taux

de progression vers une tuberculose active est supérieur chez les sujets ayant une réponse positive au test IGRA que chez ceux ayant une réponse positive à l'IDR. En outre, le docteur Diel a démontré que les personnes en contact ayant une réponse positive à l'IDR et négative au test IGRA ont en réalité peu de chance de voir leur infection progresser en maladie active. Il en a donc conclu que « toutes les évidences actuelles confirment la valeur prédictive supérieure d'éventuelles progressions des tests IGRA » et que « l'utilisation des tests IGRA devrait être préférée par rapport à celle de l'IDR dans pratiquement toutes les situations » ([visionner la présentation](#)).

Une présentation faite par le docteur Maximilian Aichelburg ([visionner la présentation](#)) a démontré que lors d'une étude réalisée en Autriche sur une cohorte de 822 sujets séropositifs, 37 présentaient une réponse positive au test QFT, et que les trois sujets qui ont vu leur état évoluer vers une tuberculose active au cours du suivi d'une durée de deux ans, faisait précisément partie de ce sous-ensemble. Un autre exposé a rendu compte de la valeur prédictive du test QFT dans un milieu hautement endémique du Cap. Les données du docteur Hassan Mahomed et de ses collègues ont suggéré que dans un tel milieu, un test QFT récemment converti (semblable au cas de l'IDR) risque d'indiquer un plus haut risque de progression. D'autre part, ils ont suggéré l'existence éventuelle d'une relation entre la magnitude d'une réponse positive au test QFT et le risque de progression vers une tuberculose maladie/active ([visionner la présentation](#)).

Les tests IGRA dans la pratique

Toute modification touchant les pratiques médicales implique généralement la maîtrise préalable d'un nombre d'obstacles logistiques et financiers. C'est précisément le cas avec les tests IGRA : l'utilisation de l'IDR est à un tel point établie, que franchir le pas et adapter une technologie modernisée semble difficile pour certains. Le docteur L. Masae Kawamura, Directrice du département de contrôle de la tuberculose dans le service de Santé publique de San Francisco, a présenté une analyse clé, qui met en relief la manière dont son service a surmonté plusieurs obstacles afin ►

Le docteur Deborah Lewinsohn, professeur de faculté à l'université de médecine dans l'Oregon (Oregon Health and Science University), monte sur le podium à Dubrovnik, en Croatie pour débattre de l'utilisation des tests IGRA chez les enfants.



d'utiliser largement le test QFT (**visionner la présentation**). L'utilisation du test QFT a permis un déclin de plus de 60% du nombre de réponses positives lors du contrôle, ce qui a considérablement réduit le nombre de suivis. En dépit de ce nombre plus faible, aucun cas de tuberculose n'a été omis et ce, malgré un dépistage réalisé sur plus de 45.000 personnes à San Francisco depuis l'instauration du test QFT. Le docteur Kawamura a présenté une liste des éléments critiques à prendre en compte lors de la mise en application du test QFT : obtenir une autorisation politique, exercer une fonction de leader et de soutien qui favorise le changement, trouver les fonds nécessaires au lancement, et dans certains cas, triompher de la passivité régnant au sein du principe même du contrôle de la tuberculose que l'on retrouve dans certains milieux.

Comme prévu, pour que les tests IGRA soient appliqués, il faut donner la preuve que les tests fournissent un moyen précis qui prouve l'infection tuberculeuse. Toujours à Dubrovnik, des sessions supplémentaires ont mis en avant l'application des tests IGRA (généralement en les comparant à l'IDR) dans le cadre d'investigations de contacts, de dépistage du personnel hospitalier, de tests réalisés parmi les populations vulnérables—comme les sujets séropositifs et immunodéprimés, ainsi que chez les enfants. La plupart de ces présentations peuvent être visionnées sur le site web de la conférence : <http://www.igrasymposium.com/agenda.html>. Celles-ci permettent de mettre en lumière d'une part, la plus grande spécificité du test QFT par rapport à celle de l'IDR et d'autre part, la plus grande sensibilité des tests IGRA lors du dépistage de la tuberculose-infection. Ces conclusions reflètent d'ailleurs le sentiment général qui prévalait lors du symposium : le nombre d'évidences est suffisant pour adopter les tests IGRA sans plus attendre, car une utilisation de routine des tests IGRA permettra de continuer à élucider toutes les inquiétudes restantes concernant la performance du test.

Aspect pratiques et rapport coût-efficacité

Les aspects pratiques et le rapport coût-efficacité des tests IGRA ont fait l'objet de discussions détaillées à Dubrovnik, au cours desquelles la plus grande maniabilité, ainsi que la performance du test QFT en tube par rapport à l'IDR ont été soulignées à plusieurs reprises. Inversement, le caractère *impraticable* du test IDR a fait la une des débats. Il a été rapporté que, selon la population étudiée, entre 10 et 74% des tests IDR donnent des réponses « indéterminées ». Cela signifie que entre 10 et 74% des personnes, chez lesquelles un IDR a été réalisé, ne se représentent pas pour faire interpréter le résultat du test.

Mme Anja Schablon présente les données portant sur la valeur des tests IGRA lors du contrôle de l'entourage.

Les auteurs de deux exposés se sont penchés directement sur le rapport coût-efficacité du test QFT, qu'ils ont comparé avec celui de l'IDR. Le docteur Akiko Kowada a démontré que l'utilisation exclusive du test QFT lors du dépistage des contacts des sujets tuberculeux au Japon avait un meilleur rapport qualité/prix que soit l'IDR seul ou l'IDR suivi du test QFT (**visionner la présentation**). Parallèlement, il a indiqué que le test QFT utilisé exclusivement était la meilleure méthode de dépistage en matière de qualité-prix dans le cas du personnel hospitalier. Une seconde présentation faite par le docteur Kawamura a démontré les implications qu'a eues le test QFT sur le coût, lorsque ce dernier a remplacé l'IDR pour une quantité importante de dépistages réalisés dans le secteur de la santé publique et du personnel hospitalier à San Francisco (**visionner la présentation**). Elle a constaté qu'à San Francisco, dans le cadre du programme de contrôle de tuberculose du personnel hospitalier, l'utilisation du test QFT à la place de l'IDR avait, au bout d'une seule année, fait épargner pas moins de 101.648 \$ US. En s'appuyant sur l'estimation du montant *éparné*—entre 328.068 \$ US et 460.265 \$ US—par son équipe et par an, et sachant que cette épargne est directement liée à l'utilisation du test QFT à la place de l'IDR, le docteur Kawamura rapporte que dans le secteur de la santé publique, le test QFT « vaut la peine et permet même de faire des économies ».

Analysée sous une perspective longitudinale, la performance des tests IGRA fut un des autres sujets concrets du symposium. En présentant les résultats préliminaires, issus du dépistage de routine réalisé chez 1200 professionnels hospitaliers américains, le docteur Charles Daley de l'hôpital ►



national juif « National Jewish Hospital » à Denver, a comparé les facultés de reproductibilité et de répétabilité (c'est-à-dire conversions et reversions) des tests QFT et T-SPOT®.TB lors de leur utilisation durant des dépistages en série. Alors qu'aucune différence n'a pu être constatée entre les tests QFT et T-SPOT®.TB en termes de répétabilité sur une période de 6 mois, le test QFT a fait preuve d'une meilleure reproductibilité (QFT : 4% de résultats discordants vs. T-SPOT®.TB : 12%). Par ailleurs, au cours d'un suivi de six mois, les résultats positifs de l'IDR se sont transformés plus fréquemment inversement— c'est-à-dire en réponses négatives— que les résultats des tests IGRA, (IDR : 16/35 ou 46%; QFT : 22/67 ou 33%), rendant ainsi l'interprétation des résultats de l'IDR encore plus confuse. Une autre constatation intéressante est que l'IDR risque de booster le résultat d'un test IGRA réalisé ultérieurement (**visionner la présentation**). Cette observation a de lourdes implications pour les pays qui pourraient considérer une utilisation du test IGRA dans le but de confirmer une réponse positive au test IDR, puisqu'une telle séquence pourrait entraîner de fausses réponses positives pour le test IGRA.

Synthèse des thèmes portant sur la Surveillance

Dans son exposé, le docteur Madhukar Pai a présenté un résumé succinct des directives actuelles internationales (**visionner la présentation**). Entretemps, 16 pays ont au moins une directive ou instruction relative à l'utilisation du test QFT, mais le test QFT est utilisé dans beaucoup d'autres pays, dans lesquels aucune de ces directives n'a encore été approuvée. En général, ces directives indiquent une des trois stratégies portant sur le test : IDR suivie du test IGRA, IGRA uniquement, ou une option entre soit le test IGRA, soit l'IDR réalisé de manière exclusive.

Malgré un caractère conservateur compréhensible des directives nationales, de nombreuses nations semblent adopter rapidement et de manière universelle le test IGRA avec nombre de pays promouvant désormais les tests IGRA en tant que méthode « préférée » pour le diagnostic de la tuberculose latente. Cependant, dans la plupart des directives, il n'est pas encore recommandé de remplacer le test IDR par le test IGRA chez les enfants de moins de cinq (5) ans ; cela est dû en particulier au nombre limité d'études sur les tests IGRA qui ont été réalisées chez les très jeunes enfants.

Le directeur du département d'éradication de la tuberculose de la CDC (Center for Disease Control), le docteur Kenneth Castro, a présenté à Dubrovnik, via vidéo, l'ébauche de la mise à jour de la directive américaine de CDC, qui inclura dorénavant les tests IGRA en tant que méthode de test « préférée » non seulement chez les populations vaccinées au BCG, mais aussi chez les autres. Dans certains pays, comme le Japon, la valeur prédictive élevée et le bon rapport coût/efficacité du test QFT ont fait en sorte que ce dernier a été expressément adopté comme test de dépistage aussi bien chez le personnel hospitalier, que dans le secteur de la santé publique en cas d'enquêtes autour d'un cas de tuberculose.

En résumé, le deuxième « Global Symposium on IGRAs » a réussi à mettre l'accent sur la large panoplie d'évidences, désormais disponibles, prouvant le haut niveau d'exactitude dont font preuve les tests IGRA par rapport aux tests IDR. En outre, au cours des débats, les conditions nécessaires pour établir au mieux les tests IGRA dans la pratique ont été largement examinées. Les discussions de Dubrovnik ont permis d'insister sur la nécessité d'avoir une méthode précise, pratique et particulièrement efficace quant au rapport qualité / prix. En se basant sur les évidences présentées lors du symposium, il est clair que les tests IGRA et QFT en particulier sont des instruments de grande valeur qui améliorent largement les diagnostics de tuberculose et par conséquent, apportent un nouvel espoir aux patients et aux cliniciens qui se battent contre cette maladie.

Le 2ème « Global Symposium on IGRAs » a été sponsorisé par Cellestis et la « Foundation for Innovative Diagnostics (FIND) ». Les présentations et posters du symposium sont disponibles en ligne à l'adresse suivante : www.igrasymposium.com/agenda.html ■

Nouveautés en bref

Nouvelles publications et mises à jour des directives

Nouvelles recommandations sur le contrôle de la tuberculose dans le cas de maladies auto-immunes (Allemagne)

Le « Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose » (comité central allemand de la lutte contre la tuberculose) a publié au mois de juin dernier les nouvelles directives portant sur le dépistage de la tuberculose chez les patients souffrant de maladies auto-immunes avant le traitement aux inhibiteurs du facteur de nécrose des tumeurs (TNF- α). Ces nouvelles directives, qui seront publiées dans l'édition du journal *Zeitschrift für Rheumatologie* (journal de rhumatologie) du mois de septembre prochain, recommandent non seulement d'exclure toute tuberculose-maladie, mais aussi de procéder à un dépistage de tuberculose-infection latente (ITL) en utilisant les tests de libération d'interféron-gamma (IGRA), *avant* d'entamer tout traitement inhibiteur du facteur nécrosant des tumeurs (TNF- α) chez un patient souffrant de maladie auto-immune. Dans les directives, il est également stipulé que l'intradermoréaction « est recommandée uniquement dans des situations exceptionnelles » parce qu'il faut s'attendre à de nombreux résultats faux-positifs ou faux-négatifs.

▷ Pour faire apparaître l'extrait complet en anglais, [cliquer ici](#).

Nouveau représentant européen autorisé

Medical Device Safety Service (MDSS) est le nouveau représentant approuvé de Cellestis en Europe. MDSS assistera Cellestis dans ses responsabilités de surveillance et de vigilance des produits. MDSS est membre correspondant d'EUCOMED.

Mises à jour des produits

Nouvelles traductions de la notice sur la toile

Pour sa clientèle internationale qui ne cesse de grandir, Cellestis a fait traduire la notice d'utilisation dans 25 langues. Afin de consulter les différentes traductions, il suffit de cliquer sur le bouton « Package Insert Translations » sur la page d'accueil de **Cellestis** (voir image ci-dessous) et de sélectionner le drapeau correspondant à la langue de votre choix. Les langues disponibles sont les suivantes :

allemand	français	portugais
anglais (non-USA)	grec	roumain
anglais (USA)	hongrois	russe
bulgare	italien	slovaque
croate	letton	slovène
danois	lituanien	suédois
espagnol	néerlandais	turc
estonien	norvégien	
finnois	polonais	



Calendrier des prochaines manifestations

Amérique du Nord / Amérique latine

Force Health Protection (FHP)	19–20 août	Albuquerque, USA
Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICCAC)	12–14 septembre	San Francisco, USA
Association of Occupational Health Professionals (AOHP)	16–19 septembre	Portland, USA

Europe / Moyen Orient / Afrique

Tuberkulosefortbildung	2–3 septembre	Coswig, Allemagne
European Respiratory Society (ERS) Annual Congress	12–16 septembre	Vienne, Autriche
Health Protection Agency (HPA)	14–17 septembre	l'université de Warwick, Grande-Bretagne
Najaarsdagen Reumatologie	17–19 septembre	Ede, Pays-Bas
61st Annual Meeting of the German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM)	20–24 septembre	Goettingue, Allemagne

Le calendrier des manifestations organisées par Cellestis peut être consulté sur Internet en [cliquant ici](#).

Si vous avez des questions ou désirez commenter les QFT-News, n'hésitez pas à nous contacter sur news@cellestis.com

Amérique du Nord / Amérique Latine

Cellestis Inc.

Courriel: customer.service@cellestis.com

Fax: +1 661 775 7479

Tél.: +1 661 775 7480 (en dehors des USA)

Numéro vert: 800 519 4627 (USA uniquement)

Europe / Moyen Orient / Afrique

Cellestis GmbH

Courriel: europe@cellestis.com

Fax: +49 6151 428 59 110

Tél.: +49 6151 428 59 0

Asie / Océanie

Cellestis International

Courriel: quantiferon@cellestis.com

Fax: +61 3 9571 3544

Tél.: +61 3 9571 3500