

4

Dispositifs et programmes de dépistage de l'infection

Alors qu'il est accessoire dans l'aide au diagnostic de la tuberculose (TB) en tant que maladie, le test tuberculinique est l'outil diagnostique principal pour authentifier l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*. Cet outil est le seul actuellement disponible pour la détection de la TB infection et cette détection joue un rôle central dans la compréhension de la dynamique de l'épidémiologie au sein d'une communauté. Dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, il est utilisé pour définir les populations à risque de développer une TB maladie et donc pour indiquer une chimioprophylaxie. Cette dernière correspond à un complément indispensable dans les mesures de lutte contre la dissémination de la TB maladie, en particulier dans les pays à faible endémicité et lorsque la vaccination par le BCG n'est plus ou pas pratiquée (États-Unis, Pays-Bas, Suède...).

Modalités de dépistage des tuberculoses infection

Deux systèmes de dépistage, aux fréquences et aux modalités d'exécution variables, sont employés : l'un actif pour la détection des sujets contacts autour d'un malade atteint de TB maladie active, et l'autre passif pour le dépistage des populations à risque. En ce qui concerne ce dernier système de dépistage, plusieurs études mesurant l'impact et le rapport coût-bénéfice indiquent la nécessité d'un dépistage ciblé le plus possible vers les individus infectés les plus à risque de progresser vers la TB maladie. La valeur et la robustesse de ces différentes études dépendent de celles du test lui-même et de l'observance des individus appelés à être traités.

Il faut signaler les grandes variabilités des résultats obtenus selon le nombre de personnes convoquées pour l'application du test, ayant reçu le test, dont le test a été lu et interprété, ayant été sélectionnées pour le traitement chimioprophylactique, et, enfin, ayant suivi le traitement recommandé. Une étude récente faite en Ouganda chez des patients VIH positifs infectés par *M. tuberculosis* montre que seulement 3 % des personnes initialement recrutées ont achevé leur chimiothérapie préventive (Aisu et coll., 1995). Une autre

étude récente faite en Finlande signale que 56 % des individus contacts pour qui une infection avait été diagnostiquée ont eu une chimiothérapie complète (Marks et coll., 2000).

Valeurs diagnostiques et variabilités du test tuberculinique

Le test tuberculinique a une valeur diagnostique importante qui n'est plus à souligner. Il est sensible, spécifique⁴ pour le diagnostic de la TB infection, bien qu'il montre certaines variabilités liées au test lui-même (intrinsèques) et liées à l'hôte testé (extrinsèques). Le résultat diagnostique doit être confronté aux valeurs prédictives positive et négative en fonction des populations ciblées.

Variabilités intrinsèques

Les variabilités intrinsèques (liées au test lui-même) de la sensibilité et la spécificité du test tuberculinique dépendent de la standardisation du produit utilisé, de son application et de sa lecture. La lecture interprétative suivant une classification simplifiée en positif et négatif pour les besoins opérationnels va dépendre des algorithmes édictés par les comités nationaux de lutte contre la tuberculose en fonction des populations ciblées et des caractéristiques environnementales. La qualité de la lecture et sa reproductibilité résultent d'une part de la technique de lecture et d'autre part de la formation du lecteur (Sokal, 1975). L'appréciation quantitative du ou des diamètres d'induration doit être exigée, afin de ne pas se rapporter d'emblée à une interprétation intégrant une lecture au plus proche des valeurs bornes : 5, 10, 15 mm (tableaux 4.I et 4.II). Cette dernière approche a été démontrée comme faisant la part la plus grande aux faux-positifs et faux-négatifs. L'arrêt de la commercialisation du Monotest dans un proche avenir devra être pris en compte pour la formation des médecins aux bonnes pratiques de la réalisation du test tuberculinique par l'injection intradermique.

De manière générale chez l'adulte, la primovaccination par le BCG est suffisamment ancienne pour ne pas interférer dans l'interprétation de l'intradermoréaction (IDR). Dans les circonstances présentées dans le tableau 4.II, plus l'IDR est positive, plus elle est en faveur d'une TB infection récente et doit inciter au traitement.

4. La sensibilité d'un test diagnostique est la proportion de sujets classés malades par le test parmi les sujets réellement atteints par la maladie (le test a une bonne sensibilité s'il entraîne peu de « faux-négatifs »). La spécificité est la proportion de sujets classés non malades par le test parmi les sujets non atteints par la maladie (le test a une bonne spécificité s'il entraîne peu de « faux-positifs »).

Tableau 4.1 : Aide à l'interprétation de l'intradermoréaction (IDR) uniquement pour la décision thérapeutique dans le cas d'une enquête autour d'un cas chez l'enfant de moins de 15 ans* (d'après le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2003)

Induration IDR	BCG < 10 ans	BCG ≥ 10 ans	Absence de BCG
< 5 mm	Pas de traitement	IDR négative Pas de traitement	Pas de traitement
Entre 5 et 9 mm	En faveur d'une réaction due au BCG Pas de traitement	IDR positive En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection Avis spécialisé	En faveur d'une tuberculose infection Traitement
Entre 10 et 14 mm	En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection Avis spécialisé	IDR positive En faveur d'une tuberculose infection Traitement	En faveur d'une tuberculose infection Traitement
≥ 15 mm	En faveur d'une tuberculose récente Traitement	IDR positive En faveur d'une tuberculose récente Traitement	En faveur d'une tuberculose récente

* il s'agit du traitement de la TB infection après avoir éliminé une TB maladie

Variabilités extrinsèques

Les variabilités extrinsèques (liées à l'hôte testé) de la sensibilité et de la spécificité du test tuberculinique sont liées à deux variables :

- l'environnement des patients infectés (rôle des sensibilisations antérieures par les mycobactéries non tuberculeuses et par la vaccination par le BCG) ;
- la capacité intrinsèque des individus à répondre à ce test (en fonction des pathologies sous-jacentes, des antécédents récents et des médicaments utilisés). Chez les sujets immunodéprimés, l'IDR peut être faussement négative. Son interprétation dépend du type, du degré et de la durée de l'immunodépression.

Une difficulté opérationnelle majeure est liée à la nécessité d'une lecture différée par rapport à l'injection. Suivant les populations étudiées, le rendement de la lecture par rapport à l'injection réalisée peut être aussi bas que 30 % (Kimura et coll., 1999). Des recherches pertinentes pour améliorer ces scores faibles ont été réalisées mais cette lecture retardée mobilise des moyens très importants, ce qui freine la bonne utilisation de ce test.

Valeurs prédictives

Les valeurs prédictives du test tuberculinique dépendent de la prévalence de l'infection diagnostiquée dans une population donnée. En dehors de son

Tableau 4.II : Aide à l'interprétation de l'IDR uniquement pour la décision thérapeutique chez une personne de 15 ans ou plus* (d'après le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2003)

Induration IDR	Dans le cas d'une enquête autour d'un cas	Profession exposée (embauche et surveillance)
< 5 mm	IDR négative	
	Tuberculose infection ancienne ou récente peu probable Pas de traitement	
Entre 5 et 9 mm	Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel**
	IDR positive	
Entre 10 et 14 mm	Réaction due au BCG ou tuberculose infection mais pas en faveur d'une infection récente Pas de traitement	
	Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel**
≥ 15 mm	IDR positive	
	TB infection probable Le contexte aide à définir l'ancienneté Le contexte en faveur d'une infection récente Traitement sinon	
	Surveillance à 3 mois	Surveillance fonction du risque du secteur professionnel**
	IDR positive	
	Tuberculose infection probablement récente Traitement	

* il s'agit du traitement de la TB infection après avoir éliminé une TB maladie ; ** avis du CSHPF du 15/11/2002. Pour les sujets immunodéprimés pour lesquels l'IDR peut être faussement négative, la décision est prise en fonction du type, du degré et de la durée de l'immunodépression.

utilisation accessoire comme appoint au diagnostic de la maladie, dans une très grande majorité des cas, le test tuberculinique est utilisé chez des personnes asymptomatiques dans le cas d'un dépistage massif au sein d'une population pour laquelle la prévalence est très faible. Dans la plupart des pays où elle a été évaluée, cette approche dite « universelle » présente un très faible rendement et un coût très important. Une approche plus ciblée a donc été proposée visant les populations les plus à risque, en fonction de la prévalence de la TB infection (risque annuel d'infection tuberculeuse) et de celle de la TB maladie (MacIntyre et coll., 2000). Plusieurs cibles majeures sont ainsi définies : les populations issues de l'émigration récente provenant de pays à haute endémicité tuberculeuse, les enfants d'âge scolaire (avec un sous-groupe pour les enfants issus de parents de la première catégorie), les patients ayant une pathologie favorisant la progression de la maladie après infection, les travailleurs exposés à l'infection du fait de leurs conditions de

travail. Ces populations à risque sont définies par leur taux d'incidence annuelle de la TB maladie par rapport à la population générale.

Développement de tests alternatifs

Les difficultés inhérentes, extrinsèques et intrinsèques, du test tuberculinique ont entraîné un regain dans le développement de méthodes alternatives. Ces approches visent à améliorer les conditions de réalisation de l'évaluation des réponses immunologiques à *M. tuberculosis*. Elles proposent la réalisation de tests strictement *in vitro*, ne nécessitant plus la visite secondaire de lecture. Il pourrait être envisagé des améliorations technologiques par l'automatisation des tests.

Deux approches majeures ont été privilégiées :

- l'évaluation des réponses des lymphocytes T spécifiques ;
- l'évaluation des réponses des lymphocytes B spécifiques.

Évaluation des réponses des lymphocytes T spécifiques

Ce test, alternatif au test tuberculinique classique, a reçu l'approbation pour sa commercialisation dans plusieurs pays, comme l'Australie et les États-Unis. Il s'agit d'un test commercialisé nommé QuantiFERON[®]-TB qui mesure la production d'interféron gamma (IFN- γ) à partir d'une culture de 16 à 24 heures d'un prélèvement sanguin mis en contact avec différents antigènes (PPD - *purified protein derivative* – *M. tuberculosis*, PPD *M. avium*), un mitogène (PHA – phytohémagglutinine –) ou du diluant (contrôle négatif).

De très nombreuses études ont été faites pour définir sa valeur diagnostique et les coefficients d'agrément avec le test cutané classique (Desem et Jones, 1998 ; Stretton et coll., 1998 ; Pottumarthy et coll., 1999 ; Bellete et coll., 2002). De ces études, il ressort que ce nouveau test *in vitro* possède de bonnes sensibilité et spécificité (voisines de 95 %), mais avec des coefficients d'agrément qui varient suivant les groupes d'individus testés (Black et coll., 2001) et la définition apportée à la classification des populations testées (risque faible, risque élevé, patients tuberculeux avec une forme active ou inactive) (Katial et coll., 2001). Il faut retenir que ce test, même s'il a obtenu un accord de mise sur le marché aux États-Unis, doit encore faire l'objet d'études pour devenir opérationnel dans le cadre de la lutte antituberculeuse (Hersh et coll., 2002). Enfin, ce test utilisant la tuberculine possède les mêmes inconvénients que le test cutané classique : il ne permet pas de différencier infection et sensibilisation antérieure par la vaccination par le BCG (Converse et coll., 1997 ; Sodhi et coll., 1997 ; Kimura et coll., 1999 ; Mazurek et coll., 2001 ; Black et coll., 2002).

Une approche dérivée de la précédente propose de remplacer la tuberculine purifiée par des antigènes plus spécifiques de *M. tuberculosis* (Sorensen et coll., 1995 ; Mustafa et coll., 2000), dans la mesure où ils ne sont produits que par le complexe *M. tuberculosis* et non par la plupart des MNT (mycobactéries non tuberculeuses), ni par les souches de BCG. La démarche vise à évaluer soit la production finale d'INF γ par un test Elisa comme précédemment (Brock et coll., 2001), soit le nombre de lymphocytes produisant de l'INF- γ *in vitro* par une technique de type Elispot (Ulrichs et coll., 2000a et b ; Lalvani et coll., 2001a) ou par cytométrie de flux (Tilley et Menon, 2000). De très nombreuses publications montrent l'excellente spécificité du test, avec une absence complète d'influence d'une sensibilisation par les MNT (Lein et coll., 1999 ; van Pinxteren et coll., 2000) ou par la vaccination par le BCG sur les résultats du test (Johnson et coll., 1999).

Cependant, sa sensibilité est variable : de 50 à 80 % chez les patients tuberculeux (Arend et coll., 2000a), avec une diminution marquée chez ceux présentant une pathologie pulmonaire sévère (Ravn et coll., 1999 ; Pathan et coll., 2001). Par ailleurs, des réponses très élevées ont été observées chez des sujets contacts dans des régions hautement endémiques pouvant évoluer vers la TB maladie (Lalvani et coll., 2001b ; Vekemans et coll., 2001 ; Cardoso et coll., 2002). Ce test décèle rapidement les contacts infectés dans une population à bas risque dans des études de dépistage actif autour de cas de TB maladie.

Les modalités de réalisation du test (Elispot, mesure quantitative de la production d'INF γ), en fonction des différents antigènes utilisés (antigènes recombinants ou peptides), devront faire l'objet d'une standardisation afin de pouvoir comparer l'utilité de ce nouveau test à celle du test cutané classique (Arend et coll., 2000a et b, 2001a et b et 2002). Il semble bien que des études aillent dans ce sens, en particulier aux États-Unis, sous l'impulsion des *Centers for Disease Control* ; un test de seconde génération a été proposé (QuantIFERON-ESAT-6). Par ailleurs, des études opérationnelles devront servir à élaborer des guides d'utilisation pour le dépistage des TB infection et des recommandations pour la chimiothérapie préventive.

Évaluation des réponses des lymphocytes B spécifiques

Cette deuxième approche n'en est encore qu'à un stade de recherche clinique. Elle vise à évaluer le rôle que pourrait avoir la mesure quantitative du nombre de lymphocytes B circulants sécrétant des anticorps dans la surveillance des patients sous chimiothérapie curative, dans le diagnostic de la TB maladie, voire dans un contexte pré-symptomatique, pour évaluer la progression de la TB infection vers la TB maladie.

Deux méthodes ont été publiées : l'une utilise le dénombrement des lymphocytes B spécifiques par Elispot (Sousa et coll., 2000), l'autre évalue la production *in vitro* d'anticorps dans le surnageant de culture de cellules

mononucléaires du sang périphérique (PBMC) en l'absence d'antigène (Raqib et coll., 2003). Des résultats préliminaires très prometteurs, s'ils étaient confirmés, permettraient peut-être d'envisager un suivi régulier des patients à risque (contacts proches, personnes infectées par le VIH...) et de démontrer l'efficacité de cette approche prédictive pour cibler individuellement les patients à haut risque en vue d'un traitement prophylactique.

Modalités pratiques du dépistage

Le dépistage envisagé ici est le dépistage de la TB infection, qui repose sur la seule détection d'une réaction positive à la tuberculine chez des personnes ciblées. Le dépistage dit « universel », c'est-à-dire réalisé de façon non discriminée, dans des populations en fonction de l'âge (les enfants en début de scolarité, les adolescents, les adultes en pré-engagement professionnel), et lié à la revaccination par le BCG, n'est plus de mise, pour deux raisons : la suppression de la revaccination obligatoire et la faible valeur prédictive du test dans des populations vivant dans une région de faible endémie de tuberculose.

L'approche ciblée a été validée dans de nombreuses études aux États-Unis (Warren et coll., 2001), en Angleterre (Ormerod, 1998), en Australie (MacIntyre et coll., 2000), en Nouvelle-Zélande (Lowin et coll., 2000). Ce dépistage, ciblé sur une population appartenant à un groupe à haut risque de développer une TB maladie, peut être encore plus restreint par l'établissement d'une procédure détectant des sous-groupes à plus haut risque. Cela a été réalisé dans des groupes d'enfants scolarisés en Caroline du Nord par la mise en place et l'évaluation d'un questionnaire ainsi que l'établissement d'un score de risque (Froehlich et coll., 2001).

Ce dépistage concerne en fait deux approches complémentaires ciblant des populations différentes. La première est relative à l'enquête systématique menée dans l'entourage d'un nouveau cas de tuberculose. La seconde concerne le dépistage actif chez les personnes appartenant à une population à risque.

Dépistage des infections dans l'entourage d'un nouveau cas de maladie tuberculeuse

En France, ce dépistage fait partie des missions des services déconcentrés de lutte antituberculeuse au niveau des conseils généraux. Les modalités d'application de ce dépistage sont parfaitement décrites dans le texte « Synthèse et recommandations » du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF, 2003).

Ce dépistage actif représente une priorité, comme complément indispensable aux mesures de lutte contre la TB maladie. Cependant l'efficacité de ce

dépistage peut être mise en défaut pour plusieurs raisons : sa mise en application peut demander un délai ; le malade (cas index) peut refuser l'identification de ses contacts ; les contacts peuvent être difficiles à localiser. Une étude multicentrique nord-américaine récente a montré que 13 % des patients avec une tuberculose active n'avaient pas de contact identifiable et que 39 % des contacts identifiés ne souhaitaient pas poursuivre les différentes étapes du dépistage (absence de réponse aux convocations, absence de 2^e visite pour la lecture de l'IDR) (Reichler et coll., 2002). Un test en un seul temps pourrait résoudre en partie ces déficiences.

Un autre problème, inhérent au test lui-même, est qu'il ne différencie aucunement les personnes à risque de développer une TB maladie active de ceux qui ne présentent pas ce risque à court ou à moyen terme. La définition des personnes appartenant au premier groupe devrait peut-être faire l'objet de consensus largement diffusés auprès des professionnels prenant en charge ces dépistages. L'appartenance des personnes détectées comme positive par l'IDR à des groupes à risque pourrait être considérée comme un des facteurs d'indication thérapeutique supervisée. Le développement et la validation de tests immunologiques prédictifs de la probabilité d'une répllication bactérienne non contrôlée (évaluation quantitative des lymphocytes B spécifiques circulants) pourraient peut-être répondre à cette problématique.

Plusieurs conditions doivent être formulées et mises en œuvre concernant l'application de cette approche de dépistage :

- une coordination réelle des différents acteurs pour qu'une enquête soit diligentée le plus rapidement possible après le signalement de tout nouveau cas de TB maladie ;
- un enregistrement des modalités de l'enquête et de ses résultats (positifs et négatifs) avec une notification officielle des TB infection détectées ;
- si le dépistage est positif, il doit obligatoirement être suivi d'une recherche systématique d'une TB maladie chez le patient détecté ;
- une supervision et un suivi effectif des chimiothérapies préventives, avec enregistrement du nombre de cas annuels et de l'efficacité de ce traitement ;
- la gratuité complète de la prise en charge pour les personnes entrées dans l'enquête.

Dépistage ciblé des populations à risque

Les populations à risque de développer une TB maladie après une TB infection sont en fait très hétérogènes. Elles comprennent des personnes appartenant à des groupes à risque et des personnes qui présentent individuellement des facteurs de risque. Les modalités de dépistage devront prendre en compte cette distinction. Le premier groupe est défini suivant les données épidémiologiques recueillies au niveau national, régional et départemental. Le deuxième groupe réunit des individus à risque qui présentent des entités pathologiques et/ou sont soumis à des thérapeutiques qui favorisent la survenue fréquente de réactivation des TB infection (tableau 4.III).

Tableau 4.III : Incidence ou risque relatif de TB maladie active chez des personnes présentant une IDR positive en relation avec des facteurs de risque (ATS/CDC, 2000)

Facteur de risque	Nombre de TB maladie/1 000 personnes an	Risque relatif
TB infection récente		
infection < 1 an	12,9	
infection 1-7 ans	1,6	
Infection par VIH	35,0-162	
Intoxication drogues majeures		
VIH séropositif	76,0	
VIH séronégatif	10,0	
Silicose	68	
Anomalies radiographiques (antécédent TB)	2,0-13,6	
Diabète		2,0-4,1
Insuffisance rénale chronique et hémodialyse		10,0-25,3
Gastrectomie		2-5
Transplantation organes		
rein		37
cœur		20-74
Cancer (tête et cou)		16

Comme cela est reconnu dans la plupart des pays à faible endémie de TB maladie, la majorité des personnes du premier groupe est constituée de migrants récents. Il a été parfaitement établi par plusieurs études publiées (anglaises, canadiennes, finlandaises, françaises...) qu'un excès d'incidence de 50 % de la TB maladie, voire plus, parmi les migrants récents était observé au cours des cinq premières années après leur arrivée dans le pays les accueillant. Il faut aussi noter que le taux d'incidence dans ces populations demeure largement plus élevé que dans la population accueillante et ceci plus de vingt ans après leur arrivée (McCarthy, 1984 ; Zuber et coll., 1997). De plus, un rebond d'incidence peut se produire chez ces migrants à la suite de voyages dans leur pays d'origine, comme l'a montré McCarthy dans des populations en provenance d'Asie et vivant à Londres (McCarthy, 1984).

Deux modalités de dépistage des groupes à risque sont envisagées : une modalité réglementaire et une modalité recommandée.

Dépistages réglementaires

Ils concernent les populations qui font l'objet d'une obligation de dépistage et qui relèvent des autorités compétentes. Il s'agit des étrangers autorisés à séjourner et à travailler en France et des personnes incarcérées pour la première fois. Si l'obligation est faite d'un examen clinique et d'un examen

radiographique, la réalisation d'une IDR à la tuberculine n'est pas actuellement inscrite formellement dans les textes. Ceci devrait être modifié. Les travailleurs exposés au risque professionnel de tuberculose rentrent dans cette catégorie et subissent l'ensemble des examens préconisés. Un environnement à risque de contact casuel avec des bacilles multirésistants pose la question du suivi et de la chimioprophylaxie. Il serait important de réfléchir et d'envisager le maintien de la primovaccination obligatoire dans ces populations à risque.

Certaines populations, comme les étudiants d'origine étrangère, entrent dans le cadre réglementaire. Les enfants français issus de foyers d'origine étrangère ou pouvant séjourner plusieurs semaines dans le pays de leur famille à forte endémie tuberculeuse devraient aussi faire l'objet d'une surveillance appropriée dans le cadre de la médecine scolaire et universitaire.

Dépistages recommandés

Ils concernent certaines populations à risque particulier et n'entrant pas dans le cadre précédent : les personnes migrantes en position irrégulière quant à leur séjour en France, les personnes en situation de précarité sociale, les malades aux pathologies favorisantes. Concernant ces personnes, les centres de prise en charge des usagers de drogues, des alcoolodépendants et des sujets affectés de troubles mentaux pourraient être habilités à faire ce dépistage et à orienter les personnes présentant une infection récente vers un médecin prenant en charge la prophylaxie.

Plusieurs conditions doivent être formulées et mises en œuvre concernant l'application de ces approches pour les dépistages :

- la définition des groupes à risque est importante et doit être acceptée, en particulier lorsque le dépistage est recommandé et non réglementaire ;}
- il serait aussi important que les centres d'hébergement ou les foyers de migrants soient associés au dépistage des populations qu'ils hébergent. Il faudrait néanmoins en fixer les modalités et les relations conventionnelles avec les organismes de prise en charge ;
- ce dépistage doit être associé à une action ciblée et intensive pour s'assurer que, s'il y a prescription d'une chimiothérapie prophylactique, celle-ci soit effective ;
- si un dépistage est positif, il doit obligatoirement être suivi d'une recherche systématique d'une TB maladie chez le patient détecté ;
- une pédagogie adaptée, une supervision et un suivi effectif des chimiothérapies préventives, avec enregistrement des résultats annuels et évaluation de l'efficacité des traitements, doivent être mis en place ;
- la prise en charge des personnes entrées dans le dépistage doit être totalement gratuite.

En conclusion, il est évident qu'à court terme la suppression de l'obligation de revaccination et à plus long terme une possible suppression de la primo-vaccination généralisée des enfants par le BCG pourraient avoir comme bénéfice indirect (mais ceci pas avant une période de 12 à 20 ans) une libération des contraintes d'interprétation des résultats chiffrés de la réaction cutanée à la tuberculine dans la population née en France. Cependant, le problème continuera à se poser pour les populations à haut risque provenant des pays à forte endémie et chez lesquelles la vaccination par le BCG reste pratiquée. Ceci doit être considéré de façon pratique et non théorique, car la proportion des patients à risque issus de ces populations à dépister n'est pas négligeable. Il serait alors important de concevoir et entreprendre des études de validation des méthodes alternatives, et d'en proposer une mise en application après avoir décrit leurs réelles indications, leurs limites et leurs avantages en fonction des situations rencontrées.

BIBLIOGRAPHIE

AISU T, RAVIGLIONE MC, VAN PRAAG E, ERIKI P, NARAIN JP et coll. Preventive chemotherapy for HIV-associated tuberculosis in Uganda : an operational assessment at a voluntary counselling and testing centre. *AIDS* 1995, **9** : 267-273

AREND SM, ANDERSEN P, VAN MEIJGAARDEN KE, SKJOT RL, SUBRANTO YW et coll. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. *J Infect Dis* 2000a, **181** : 1850-1854

AREND SM, GELUK A, VAN MEIJGAARDEN KE, VAN DISSEL JT, THEISEN M et coll. Antigenic equivalence of human T cell response to Mycobacterium tuberculosis-specific RD1 encoded protein antigens ESAT-6 and CFP-10 and to mixture of synthetic peptides. *Infect Immun* 2000b, **68** : 3314-3321

AREND SM, OTTENHOFF TH, ANDERSEN P, VAN DISSEL JT. Uncommon presentations of tuberculosis : the potential value of a novel diagnostic assay based on the Mycobacterium tuberculosis-specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001a, **5** : 680-686

AREND SM, ENGELHARD AC, GROOT G, DE BOER K, ANDERSEN P et coll. Tuberculin skin testing compared with T-cell responses to Mycobacterium tuberculosis-specific and non-specific antigens for detection of latent infection in persons with recent tuberculosis contact. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001b, **8** : 1089-1096

AREND SM, VAN MEIJGAARDEN KE, DE BOER K, DE PALOU EC, VAN SOOLINGEN D et coll. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with Mycobacterium marinum or M. kansasii. *J Infect Dis* 2002, **186** : 1797-1807

ATS/CDC (AMERICAN THORACIC SOCIETY/CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR* 2000, **49** (RR-6) : 1-51

BELLETE B, COBERLY J, BARNES GL, KO C, CHAISSON RE et coll. Evaluation of the whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in two study populations. *Clin Infect Dis* 2002, **34** : 1449-1456

BLACK GF, FINE PEM, WARNDORFF DK, FLOYD S, WEIR RE et coll. Relationship between IFN-gamma and skin test responsiveness to Mycobacterium tuberculosis PPD in healthy, non BCG vaccinated young adults in Northern Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, **5** : 644-672

BLACK GF, WEIR RE, FLOYD S, BLISS L, WARNDORFF DK et coll. BCG induced increase of interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and UK : two randomised controlled studies. *Lancet* 2002, **359** : 1393-1401

BROCK I, MUNK ME, KOK-JENSEN A, ANDERSEN P. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, **5** : 462-467

CARDOSO FL, ANTAS PR, MILAGRES AS, GELUK A, FRANKEN KL et coll. T-cell responses to the Mycobacterium tuberculosis-specific antigen ESAT-6 in Brazilian tuberculosis patients. *Infect Immun* 2002, **70** : 6707-6714

CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE (CSHPF). Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. *Rev Mal Respir* 2003, **20** : 7S1-7S105

CONVERSE PJ, JONES SL, ASTEMBORSKI J, VLAHOV D, GRAHAM NM. Comparison of a tuberculin interferon-gamma assay with the tuberculin skin test in high risk adults : effect of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997, **176** : 144-150

DESEM N, JONES SL. Development of a human gamma interferon enzyme immunoassay and comparison with tuberculin skin testing for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998, **5** : 531-536

FROELICH H, ACKERSON LM, MOROZUMI PA ; PEDIATRIC TUBERCULOSIS STUDY GROUP OF KAISER PERMANENTE, NORTHERN CALIFORNIA. Targeted testing of children for tuberculosis : validation of a risk assessment questionnaire. *Pediatrics* 2001, **107** : E4

HERSH A, VON REYN C, FORDHAM MD. Interferon assay compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis detection. *JAMA* 2002, **287** : 450-452 (letters)

JOHNSON PD, STUART RL, GRAYSON ML, OLDEN D, CLANCY A et coll. Tuberculin-purified protein derivative-, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after Mycobacterium bovis BCG vaccination and in patients with tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999, **6** : 934-937

KATIAL RK, HERSHEY J, PUROHIT-SETH T, BELISLE JT, BRENNAN PJ et coll. Cell-mediated immunity response to tuberculosis antigens : comparison of skin testing and measurement of in vitro interferon gamma production in whole-blood culture. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001, **8** : 339-345

KIMURA M, CONVERSE PJ, ASTEMBORSKI J, ROTHEL JS, VLAHOV D et coll. Comparison between a Whole-blood Interferon-gamma release assay (IGRA) and TST for the detection of tuberculosis infection among patients at risk for tuberculosis exposure. *J Infect Dis* 1999, **179** : 1297-1300

LALVANI A, PATHAN AA, MCSHANE H, WILKINSON RJ, LATIF M et coll. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001a, **163** : 824-828

LALVANI A, NAGVENKAR P, UDWADIA Z, PATHAN AA, WILKINSON KA et coll. Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis* 2001b, **183** : 469-477

LEIN AD, VON REYN CF, RAVN P, HORSBURGH CR JR, ALEXANDER LN, ANDERSEN P. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to Mycobacterium avium complex and those with pulmonary disease due to Mycobacterium tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999, **6** : 606-609

LOWIN A, SLATER J, HALL J, ALPERSTEIN G. Cost-effectiveness analysis of school based Mantoux screening for Tuberculosis infection. *Austr N Zel J Public Health* 2000, **42** : 247-253

MCCARTHY OR. Asian immigrants tuberculosis--the effect of visiting Asia. *Br J Dis Chest* 1984, **78** : 248-253

MACINTYRE CR, PLANT AJ, HENDRIE D. The cost-effectiveness of evidence-based guidelines and practice for screening and prevention of tuberculosis. *Health Econ* 2000, **9** : 411-421

MARKS SM, TAYLOR Z, QUALLS NL, SHRESTHA-KUWAHARA RJ, WILCE MA, NGUYEN CH. Outcomes of contacts investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162** : 2033-2038

MAZUREK GH, LOBUE PA, DALEY CL, BERNARDO J, LARDIZABAL AA et coll. Comparison of whole-blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection. *JAMA* 2001, **286** : 1740-1747

MUSTAFA AS, OFTUNG F, AMOUDY HA, MADI NM, ABAL AT et coll. Multiple epitopes from the Mycobacterium tuberculosis ESAT-6 antigen are recognized by antigen-specific human T cell lines. *Clin Infect Dis* 2000, **30** (suppl 3) : S201-S205

ORMEROD LP. Is new emigrant screening for TB still worthwhile ? *J Infect* 1998, **37** : 39-40

PATHAN AA, WILKINSON KA, KLENERMAN P, MCSHANE H, DAVIDSON RN et coll. Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in Mycobacterium tuberculosis-infected individuals : associations with clinical disease state and effect of treatment. *J Immunol* 2001, **167** : 5217-5225

POTTUMARTHY S, MORRIS AJ, HARRISON AC, WELLS VC. Evaluation of the tuberculin gamma-interferon assay : potential to replace the Mantoux skin test. *J Clin Microbiol* 1999, **37** : 3229-3232

RAQIB R, RAHMAN J, KAMALUDDIN AK, KAMAL SM, BANU FA et coll. Rapid diagnosis of active tuberculosis by detecting antibodies from lymphocyte secretions. *J Infect Dis* 2003, **188** : 364-370

RAVN P, DEMISSIE A, EGUALE T, WONDWOSSON H, LEIN D et coll. Human T cell responses to the ESAT-6 antigen from Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis* 1999, **179** : 637-645

REICHLER M, TAYLOR Z, CASTRO KG. Factors in tuberculosis contact investigations. *JAMA* 2002, **287** : 2944

SODHI A, GONG J, SILVA C, QIAN D, BARNES PF. Clinical correlates of the interferon-gamma production in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997, **25** : 617-620

SOKAL JE. Measurement of delayed skin-test responses. *N Eng J Med* 1975, **293** : 501-502

SORENSEN M, NAGAI S, HOUEN G, ANDERSEN P, ANDERSEN AB. Purification and characterization of a low molecular mass T cell antigen secreted by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1995, **63** : 1710-1717

SOUSA AO, WARGNIER A, POINSIGNON Y, SIMONNEY N, GERBER F et coll. Kinetics of circulating antibodies, immune complex and specific antibody-secreting cells in tuberculosis patients during 6 months of antimicrobial therapy. *Tuber Lung Dis* 2000, **80** : 27-33

STRETTON JA, DESEM N, JONES SL. Sensitivity and specificity of a gamma-interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, **2** : 443-450

TILLEY PA, MENON JN. Detection of *Mycobacterium*-specific interferon-gamma-producing human T lymphocytes by flow cytometry. *APMIS* 2000, **108** : 57-66

ULRICHS T, ANDING P, PORCELLI S, KAUFMANN SH, MUNK ME. Increased numbers of ESAT-6- and purified protein derivative-specific gamma interferon-producing cells in subclinical and active tuberculosis infection. *Infect Immun* 2000a, **68** : 6073-6076

ULRICHS T, ANDING R, KAUFMANN SH, MUNK ME. Numbers of IFN-gamma-producing cells against ESAT-6 increase in tuberculosis patients during chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000b, **4** : 1181-1183

VEKEMANS J, LIENHARDT C, SILLAH JS, WHEELER JG, LAHAI GP et coll. Tuberculosis contacts but not patients have higher gamma interferon responses to ESAT-6 than do community controls in The Gambia. *Infect Immun* 2001, **69** : 6554-6557

VAN PINXTEREN LA, RAVN P, AGGER EM, POLLOCK J, ANDERSEN P. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP10. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000, **7** : 155-160

WARREN DK, FOLEY KM, POLISH LB, SEILER SM, FRASER VJ. Tuberculin skin testing of physicians at a Midwestern teaching hospital : a 6 year prospective study. *Clin Infect Dis* 2001, **32** : 1331-1337

ZUBER PL, MCKENNA MT, BINKIN NJ, ONORATO IM, CASTRO FG. Long term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 1997, **278** : 304-307