



Diagnostic moderne de l'infection tuberculeuse : mesure de l'interféron- γ

Rev Med Suisse 2006 ; 2 : 1042-7

F. Lurati Ruiz
R. Audran
A. Harari
F. Spertini

Drs Floriana Lurati Ruiz,
 Régine Audran, Alexandre Harari
 et Pr François Spertini
 Service d'immunologie et allergie
 CHUV, 1011 Lausanne
 floriana.lurati@chuv.ch
 regine.audran@chuv.ch
 alexandre.harari@chuv.ch
 francois.spertini@chuv.ch

Specific interferon- γ assays : a modern tool for tuberculosis diagnosis

Compared with the tuberculin skin test, the antigen-specific interferon- γ assays, using a combination of two antigens ESAT-6 and CFP-10, has higher specificity for the diagnosis of latent tuberculosis, better correlation with exposure to *M. tuberculosis*, no cross-reactivity due to BCG vaccination and less towards non-tuberculous mycobacterial infection. Fewer false positive results in uninfected persons avoid the costs of unnecessary therapy and its possible side effects. In low endemic areas, interferon- γ assays are useful in addition of diagnostic algorithm for individuals with suspected tuberculosis. Further studies are required to evaluate the utility of the interferon- γ assays in specialised subgroups of patients (immunocompromised, young children, patients with extrapulmonary disease,...) and as a marker of disease activity.

Comparés au test cutané tuberculique, les tests sanguins à l'interféron- γ , utilisant des peptides spécifiques (ESAT-6 et CFP-10), ont une meilleure spécificité pour le diagnostic de la tuberculose latente, une meilleure corrélation avec l'exposition au *M. tuberculosis*, pas de réactions croisées avec le BCG et moins avec les mycobactéries non tuberculeuses. Le faible nombre de faux positifs chez des individus non infectés permet d'éviter les coûts et les possibles effets secondaires d'un traitement inutile. Dans les zones de faible endémie, ils sont un outil complémentaire pour le diagnostic d'une tuberculose active. Des études supplémentaires sont nécessaires pour établir leur utilité dans certains sous-groupes de patients (immuno-déprimés, enfants, manifestations extra-pulmonaires...) et comme marqueurs d'activité de la maladie.

INTRODUCTION

En 2003, l'OMS a annoncé 8,8 millions de nouveaux cas de tuberculose dans le monde, dont presque la moitié présentait une forme infectieuse active ayant conduit à 1,7 million de morts.¹ Chez la plupart des individus infectés par le *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), les défenses immunitaires contrôlent l'infection qui reste latente (LTBI), asymptomatique et non transmissible. Dans environ 10% des cas, l'infection peut se réactiver et causer une tuberculose active (TB). Le risque de réactivation est plus élevé chez les enfants, chez les immunodéficients et

durant les deux ans qui suivent l'infection. On estime qu'un tiers de la population mondiale est atteint d'une infection latente ce qui constitue un énorme réservoir. Dans les pays en voie de développement, le diagnostic et le traitement rapide des patients avec une TB (diagnostiqués sur la base d'un examen d'expectoration) sont actuellement les éléments principaux pour le contrôle de la maladie. En Suisse, où la prévalence est basse, la stratégie pour le contrôle de la tuberculose est de mettre en place un programme de dépistage efficace ciblant des populations à haut risque (migrants, sidéens, personnel exposé, enquête d'entourage...), afin d'identifier et traiter les individus avec une LTBI. La tuberculose se prête bien à ce type de dépistage en raison d'une longue période de latence, et l'existence d'un traitement (chimio prophylaxie) qui permet de réduire le risque de réactivation de 75%, induisant une nette diminution de la morbidité et de la mortalité liées à l'infection active.^{2,3} Néanmoins, il est actuellement difficile de prédire exactement quels sont les sujets avec une infection latente et quand ils vont développer une infection active.

Dans ce papier, nous allons parler des nouvelles méthodes de dépistage disponibles.

TEST TUBERCULINIQUE DE MANTOUX

Jusqu'à récemment, le dépistage de la LTBI reposait sur le test cutané tuberculique de Mantoux (TCT). Le TCT, le plus ancien test diagnostique encore uti-



lisé, est basé sur la réaction d'hypersensibilité retardée en réponse au *purified protein derivative* (PPD), un mélange d'antigènes présents pour la plupart dans *M. bovis* BCG et plusieurs autres mycobactéries non tuberculeuses. La taille de la réaction cutanée au test est utilisée pour classer les individus selon leur degré de risque d'infection. La longue expérience avec le TCT a permis de comprendre son utilité et ses limites. Un avantage majeur est son coût modéré et qu'aucune infrastructure de laboratoire n'est nécessaire. Toutefois, le TCT a une mauvaise spécificité dans les populations vaccinées au BCG ou exposées aux mycobactéries non tuberculeuses,⁴ et sa sensibilité, estimée à 75-90%, peut être diminuée chez les individus immunodéprimés (par exemple sida, traitements immunosuppresseurs, malnutrition, diabète, tuberculose avancée, enfants en bas âge).⁵ De plus, l'administration et la lecture de ce test ne sont pas toujours aisées (grande variabilité d'interprétation du résultat inter- et intra-observateur), nécessitent un personnel entraîné, et deux visites à 48-72 heures d'intervalle. Malgré ces limitations, ce test est largement utilisé et son intérêt dans le diagnostic d'une LTBI ou d'une TB a été amplement étudié (tableau 1). Plusieurs études randomisées ont mis en évidence que le traitement d'une LTBI diagnostiquée sur la base d'un TCT positif a permis une diminution d'environ 60% du risque de développer une TB. Ceci est à la base de la stratégie de lutte contre la tuberculose adoptée par les pays développés.^{1,4,5}

LES NOUVEAUX TESTS SANGUINS DE DÉPISTAGE

Une infection à *Mtb* induit une forte réponse immune cellulaire médiée par les macrophages et les lymphocytes T helper régulée par des cytokines comme l'IFN- γ et le *tumor necrosis factor- α* .⁶

Les premiers tests sanguins utilisaient le PPD comme antigène de stimulation. Par contre, les tests sanguins actuels sont basés sur la détection d'IFN- γ produit par les lymphocytes T des individus sensibilisés à la tuberculose en réponse à des antigènes spécifiques de *Mtb* tels que ESAT6 (*early secretory antigenic target 6*) et CFP10 (*culture filtrate protein 10*). Ces protéines, codées par des gènes localisés dans la région RD1 (*region of difference 1*) du génome du *Mtb*, ont une meilleure spécificité que le PPD, car absentes du BCG et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses (à l'exception de *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, qui sont rarement responsables d'infections humaines et dans une moindre mesure de *M. leprae*) (tableau 1).^{7,8} Alors qu'une production élevée d'IFN- γ indique une infection tuberculeuse, elle ne permet pas de distinguer une LTBI d'une TB active. La technologie de ces tests in vitro est en constante évolution et beaucoup d'efforts sont actuellement en cours pour développer des antigènes toujours plus spécifiques valables pour le diagnostic et le développement de nouveaux vaccins.

Deux tests commerciaux sont actuellement enregistrés chez Swissmedic: T-SPOT-TB (Oxford Immunotec) et QuantiFERON-TB Gold (Cellestis Limited). Le premier consiste à stimuler les cellules mononucléées du sang périphérique

par ESAT6 et CFP10, et à quantifier par ELISpot, la fréquence de lymphocytes T qui sécrètent de l'IFN- γ . Le deuxième se pratique sur du sang total et mesure par ELISA la concentration d'IFN- γ dans le plasma, en réponse à ESAT6 et CFP10. Il n'y a actuellement pas d'étude comparative directe de la sensibilité et de la spécificité de ces deux techniques. Le temps d'incubation choisi pour ces tests est de 16-24 heures car, dans ce délai, seules les cellules T effectrices, activées par un récent contact avec l'antigène, peuvent sécréter de l'IFN- γ aussi rapidement. Des temps d'incubation plus longs pourraient induire une libération d'IFN- γ par les cellules T mémoires qui auraient rencontré l'antigène il y a plusieurs années (par exemple ancienne infection active ou latente traitée).⁹

Tableau 1. Avantages et inconvénients du test cutané tuberculinique et des tests sanguins à IFN- γ

| Avantages | Inconvénients |
|--|---|
| Test tuberculinique de Mantoux (TCT) | |
| <ul style="list-style-type: none">• Grande expérience• Economique (?)• Pas d'infrastructure nécessaire | <ul style="list-style-type: none">• Manque de spécificité (faux positifs chez individus vaccinés au BCG ou exposés aux mycobactéries non tuberculeuses)• Manque de sensibilité (faux négatifs chez immunodéprimés)• Mauvaise reproductibilité• Personnel entraîné pour administration et lecture correctes• <i>Cut off</i> variable (5, 10 ou 15 mm)• Deux visites nécessaires• Effet booster |
| Nouveaux tests sanguins à IFN-γ | |
| <ul style="list-style-type: none">• Plus spécifiques que TCT• Meilleure sensibilité chez l'immunodéprimé (?)• Simple prise de sang• Plus objectifs• Excellente reproductibilité• <i>Cut off</i> unique (positif/négatif)• Une visite suffit• Peuvent être répétés (absence d'effet booster) | <ul style="list-style-type: none">• Expérience encore limitée• Coûts• Infrastructure de laboratoire nécessaire |

UTILITÉ DES NOUVEAUX TESTS SANGUINS EN CLINIQUE

Les tableaux 2 et 3¹⁰⁻¹⁷ résument les résultats de quelques études comparatives entre TCT et tests à l'IFN- γ utilisant un «cocktail» d'antigènes RD1 (comme le T-SPOT-TB et le QuantiFERON-TB Gold) avec un temps d'incubation court (16-24 h), dans plusieurs populations. La sensibilité et la spécificité des tests à l'IFN- γ sont variables selon les études (sensibilité de 78 à 100%, spécificité de 89 à 100%).^{2,18} Néanmoins, un certain nombre de malades pourrait avoir un test faussement négatif (en particulier, en cas d'immunosuppression).¹ Ces différences peuvent s'expliquer, entre autres, par la variabilité de la prévalence de la maladie, les populations étudiées, les antigènes utilisés (PPD ou RD1), le type de test et la durée de stimulation.



Tableau 2. Exemples d'études (cas contrôle et enquêtes d'entourage) de comparaison entre TCT et tests à IFN- γ (ESAT-6 et CFP-10) pour la LTBI, sur différentes populations

QTF-G: QuantiFERON-Gold; TCT: test cutané tuberculique; ND: non déterminé; OR: risque de test positif par rapport au degré d'exposition; * $p < 0,001$, * $p=0,03$.

| Etude (auteur, année, design) | Population | Type de test utilisé Test positif (%) | Risque de test + selon exposition | Type de test utilisé Test positif (%) | Risque de test + selon exposition |
|---|--|---|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| Tuberculose latente | | | | | |
| Brock, 2004 Cas contrôle ¹⁰ | 53 sujets forte exposition (8 BCG) 72 sujets faible exposition (32 BCG) | TCT (>10 mm) BCG+: ND/BCG-: 56% BCG+: ND/BCG-: 10% | ND | QTF-G Total: 53%/BCG+: 50%/BCG-: 53% Total: 6%/BCG+: 6%/BCG-: 5% | ND |
| Kang, 2005 Cas contrôle ¹¹ | 273 sujets (220 BCG) • 99 exposition faible • 72 exposition occasionnelle • 48 exposition forte • 54 TB active | TCT (>10 mm) 51% 60% 71% 78% | OR: 1,52* | QTF-G 4% 10% 44% 81% | OR: 5,31* |
| Ewer, 2003 Enquête d'entourage ¹⁵ | 535 sujets (362 BCG) • 387 pas d'exposition connue • 47 exposition occasionnelle • 81 exposition régulière • 20 exposition forte | TCT (>10 mm) 20% 40% 51% 90% | OR: 2,33 ^x | ELISPOT 17% 38% 53% 100% | OR: 2,78 ^x |

Chez les patients atteints de tuberculose latente (LTBI) (tableau 2)^{10,11,15}

En l'absence d'un *gold standard* pour le diagnostic de la LTBI, il est difficile d'estimer précisément la sensibilité et la spécificité d'un nouveau test. Plusieurs études ont évalué la sensibilité des tests basés sur la mise en évidence de la libération d'IFN- γ (proportion de patients avec une TB avec un test positif) et certaines ont également déterminé la sensibilité du TCT dans la même population. Par exemple, dans une large enquête d'entourage réalisée dans une école du Royaume Uni (tableau 2), les auteurs ont testé 535 étudiants avec le TCT et l'ELISpot. Ils ont comparé la corrélation de ces tests avec le degré d'exposition en tenant compte du status vaccinal au BCG. Malgré une bonne concordance entre les deux tests (89%), l'ELISpot était significativement mieux corrélé avec la proximité ($p=0,03$) et la durée ($p=0,007$) d'exposition au patient infecté par rapport au TCT. Le TCT était significativement plus souvent positif chez les étudiants vaccinés au BCG ($p=0,002$), alors que l'ELISpot n'était pas influencé ($p=0,44$). Les auteurs concluent que, par rapport au TCT, l'ELISpot permet une identification plus précise des sujets avec une infection latente.¹⁵

Chez les patients suspects ou atteints de tuberculose active (TB) (tableau 3)¹²⁻¹⁴

Parmi les patients traités pour une infection active, seulement environ 60% ont une confirmation microbiologique de la maladie. En particulier chez les enfants et les cas de tuberculose extrapulmonaire, les prélèvements microbiologiques peuvent être problématiques. De ce fait, dans la pratique clinique, le TCT est fréquemment utilisé comme un élément accessoire pour le diagnostic. Toutefois, dans environ la moitié des cas, il est inutile: si négatif, ceci peut être la conséquence d'une anergie (10-25% des cas); si positif, il faut tenir compte des faux positifs (selon les populations jusqu'à un tiers des cas).⁴ Dans les études, la sensi-

bilité des nouveaux tests sanguins est de 89-97% dans les cas de TB avérée (y compris les atteintes extrapulmonaires), mais ces tests sont négatifs dans les atteintes non tuberculeuses (tableau 3). En cas de suspicion de TB, l'obstacle majeur reste que ces tests ne permettent pas de différencier une maladie active d'une latente (donc non applicable dans les zones à forte endémie). Par contre, un test sanguin négatif pourrait pousser à rechercher un diagnostic alternatif.

Chez les patients immunodéprimés (tableau 3)^{16,17}

Dans les pays à haute prévalence de tuberculose, environ deux tiers des nouveaux cas sont co-infectés avec le VIH. Les individus co-infectés ont une survie réduite et ont un plus haut risque de développer des infections opportunistes. Le traitement d'une LTBI est recommandé car il réduit le risque de développer une tuberculose active.¹⁸ Chez les patients VIH positifs immunocompétents avec une TB, la sensibilité du TCT est de seulement 40-60% et diminue encore plus en cas d'immunodéficience.¹⁶

Quelques études cliniques ont montré que le T SPOT-TB aurait une meilleure sensibilité par rapport au TCT dans certains sous-groupes de patients immunodéprimés avec une TB (adultes VIH positifs,¹⁶ enfants VIH positifs,¹⁷ enfants mal nourris¹⁷). Toutefois, les données sur ce sujet sont encore fragmentaires.¹⁸ La commission de la Ligue pulmonaire suisse recommande d'utiliser d'emblée un test sanguin chez les sujets immunodéprimés.¹⁹

Utilité pour le suivi de l'activité de la maladie et l'efficacité du traitement antituberculeux

Carrara et coll. ont montré une négativation de l'IFN- γ ELISpot chez la plupart des patients après trois mois de traitement antituberculeux et que la persistance d'un test positif était corrélée avec la présence d'une maladie active prouvée microbiologiquement.^{20,21} Les nouveaux tests san-



Tableau 3. Exemples d'études (cas contrôlé) de comparaison entre TCT et tests à IFN- γ (ESAT-6 et CFP-10) pour la TB, sur différentes populations

QTF-G: QuantiFERON-Gold; TCT: test cutané tuberculique; ND: non déterminé; DT: durée du traitement antituberculeux lors de la réalisation des tests; fmal: absence de malnutrition, Fmal: forte malnutrition; * $p < 0,001$, # $p = 0,003$, $a_p = 0,06$, $b_p = 0,006$, $c_p = 0,001$, $d_p = 0,005$, $e_p = 0,002$.

| Etude (auteur, année, design) | Population | Sensibilité | Type de test utilisé | Spécificité | |
|---|--|---|---|-----------------------------|------------------------|
| Tuberculose active | | | | | |
| Lalvani, 2001 Cas contrôlé ²³ | 47 patients avec TB active, 29 DT: < 30 j (53% pulmonaire, 47% extrapulmonaire) 45 contrôles (36 BCG) | TCT 69%# | ELISPOT (ESAT-6 seul) | TCT ND | ELISPOT 91% |
| Mori, 2004 Cas contrôlé ¹³ | 118 patients avec TB active, DT < 7 j 216 contrôles (tous BCG) | TCT (> 5 mm) 66% (13-30 ans: 100%, > 80 ans 17%) | QTF-G 89% (13-30 ans: 89%, > 80 ans 80%) | TCT (> 10 mm) 35% | QTF-G 98% |
| Meier, 2005 Cas contrôlé ¹⁴ | 72 patients avec TB active, DT: 1-118 j (90% pulmonaire, 10% extrapulmonaire) 17 patients avec atteinte pulmonaire non TB | TCT 89% ^a | ELISPOT 100% ^a | TCT 64% | ELISPOT 100% |
| Tuberculose active ou latente chez les sujets immunodéprimés | | | | | |
| Chapman, 2002 Cas contrôlé ¹⁶ | 50 patients avec TB active (39 VIH+), DT: < 30 j 75 contrôles forte endémie (21 VIH+, 57 BCG) 40 contrôles faible endémie (33 BCG) | TCT ND VIH-: 80% ^b / VIH+: 36% ^b | ELISPOT VIH-: 100%/VIH+: 90% VIH-: 69% ^a /VIH+: 43% ^a (prévalence infection latente) | TCT ND | ELISPOT 100% |
| Liebschuetz, 2004 Cas contrôlé ¹⁷ | 133 enfants avec TB active, DT: < 28 j, (95% BCG) • 54: < 36 mois • 30: VIH+ • 59: malnutri | TCT (> 10 mm) Total: 63%* > 36 mois: 73%/ < 36 mois: 51% ^c VIH-: 70%/VIH+: 36% ^d fmal: 76%/Fmal: 44% ^e | ELISPOT Total: 83%* > 36 mois: 81%/ < 36 mois: 85% ^c VIH-: 85%/VIH+: 73% ^d fmal: 86%/Fmal: 78% ^e | TCT (> 10 mm) ND | ELISPOT ND |

guins pourraient donc constituer un outil supplémentaire pour le suivi des patients tuberculeux. La réalisation d'études prospectives à ce sujet est, encore une fois, indispensable.

CONCLUSION

Les tests sanguins ont a priori les mêmes indications que le TCT, à savoir le dépistage de l'infection tuberculeuse. La Ligue pulmonaire suisse recommande l'utilisation des tests sanguins dans les cas suivants:¹⁹

- Exposition à un cas de tuberculose (enquête d'entourage).
- TCT positif d'origine indéterminée.
- Anomalie radiologique suspecte de tuberculose.
- Screening initial chez les immunodéprimés.
- Avant la prescription d'un traitement immunosuppresseur (par exemple transplantation, anti-TNF- α).
- Suspicion de tuberculose (enfants, formes extrapulmonaires).

A noter toutefois que les membres du Groupe de pédiatres infectiologues suisses et de la Société de pneumologie pédiatrique ont exprimé des réserves à ces recommandations car ils considèrent que les données actuelles concernant l'IFN- γ ne permettent pas, pour l'instant, de faire prévaloir ces tests chez l'enfant par rapport au TCT. En effet, chez les enfants non vaccinés par BCG, le TCT serait suffisamment informatif. De plus, la réponse immune à une infection ou à une vaccination dépend de l'âge, notam-

ment chez le nourrisson et le petit enfant et ceci s'applique aussi pour la sécrétion d'IFN- γ . L'utilisation des tests in vitro à l'IFN- γ n'est actuellement pas clairement documentée chez le nourrisson et non répertoriée selon l'âge.²² Cependant, une étude sud-africaine a montré que les tests à l'IFN- γ ont montré une sensibilité supérieure au TCT chez les enfants avec une tuberculose active.¹⁷ ■

Questions ouvertes

Des études supplémentaires seront nécessaires pour évaluer précisément la validité des nouveaux tests à l'IFN- γ dans certaines situations particulières:

- Temps de latence entre l'exposition à Mtb et l'apparition d'une positivité du test in vitro
- Performance des nouveaux tests dans des populations particulières (enfants < 5 ans, immunodéprimés, TB avancée...)
- Utilité des tests à l'IFN- γ pour le suivi de la réponse au traitement antituberculeux et pour la détection d'une réinfection après traitement antituberculeux
- Evaluation coût-bénéfice des nouveaux tests in vitro



Implications pratiques

- Un test à l'IFN- γ positif suggère une infection tuberculeuse mais ne permet pas de différencier une LTBI d'une TB. Face à un test positif, il est donc impératif de tenir compte du contexte clinique pour poser un diagnostic correct et choisir le traitement approprié
- Ces nouveaux outils diagnostiques ont l'avantage, par rapport au TCT, de mieux identifier les individus infectés par le Mtb et de les différencier des individus simplement vaccinés avec le BCG ou exposés à des mycobactéries non tuberculeuses
- Incontestablement, l'utilité de ces tests dépend de la prévalence de l'infection latente au Mtb dans une population donnée. Dans les régions non endémiques, ils pourraient faciliter les enquêtes d'entourage et mieux cibler l'indication à une chimioprophylaxie.¹⁵ De plus, pour un patient suspect de TB, ces tests pourraient constituer un outil additionnel pour l'établissement d'un diagnostic et par conséquent un traitement précoce. Par contre, dans les zones de forte endémie, la proportion élevée de LTBI ne permet pas d'utiliser ces tests pour le diagnostic d'une TB, mais peut néanmoins faciliter les études épidémiologiques²³
- Ils pourraient être utilisés pour le monitoring de l'efficacité du traitement antituberculeux (patient répondeur : test sanguin devient négatif)^{20,21}

Bibliographie

- 1 Whalen CC. Diagnosis of latent tuberculosis infection: Measure for measure. *JAMA* 2005;293:2785-7.
- 2 * Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
- 3 American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 2):S221-47.
- 4 Wang L, et al. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-9.
- 5 Huebner RE, Schein MF, Bass JB. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968-75.
- 6 Boom WH, et al. Human immunity to *M. tuberculosis*: T cell subsets and antigen processing. *Tuberculosis (Edinb)* 2003;83:98-106.
- 7 Geluk A, et al. Immunological crossreactivity of the *Mycobacterium leprae* CFP-10 with its homologue in *Mycobacterium tuberculosis*. *Scand J Immunol* 2004;59:66-70.
- 8 Arend SM, et al. 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;186:1797-807.
- 9 Dheda K, et al. Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005;5:324-5; author reply 325-7.
- 10 Brock I, et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9.
- 11 Kang YA, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293:2756-61.
- 12 Lalvani A, et al. Enumeration of T cells specific for RDI-encoded antigens suggests a high prevalence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis* 2001;183:469-77.
- 13 Mori T, et al. Specific detection of tuberculosis infection: An interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:59-64.
- 14 Meier T, et al. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:529-36.
- 15 Ewer K, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168-73.
- 16 Chapman AL, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *Aids* 2002;16:2285-93.
- 17 Liebeschuetz S, et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: A prospective cohort study. *Lancet* 2004;364:2196-203.
- 18 * Dheda K, et al. Utility of the antigen-specific interferon-gamma assay for the management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:195-202.
- 19 ** Dépistage de l'infection tuberculeuse par test sanguin (interféron gamma). *Bull OFSP* 2005;45:822-3.
- 20 Lalvani A. Counting antigen-specific T cells: A new approach for monitoring response to tuberculosis treatment? *Clin Infect Dis* 2004;38:757-9.
- 21 Carrara S, et al. Use of a T cell-based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:754-6.
- 22 www.pigs.ch. 2005.
- 23 Lalvani A, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:824-8.

* à lire

** à lire absolument