

Intérêt du dosage de l'adénosine désaminase dans les infections tuberculeuses neuro-méningées

Janvier F^{1,2}, Servonnet A^{1,2}, Delacour H^{1,2}, Fontan E¹, Ceppa F^{1,2}, Burnat P^{1,2}

1. Fédération de biologie clinique, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint Mandé.

2. Ecole du Val de Grâce, Paris.

Med Trop 2009; **69** : 88-93

RÉSUMÉ • La tuberculose neuro-méningée est une localisation extra-pulmonaire rare en France pour laquelle le retard diagnostique est source d'échec thérapeutique et de séquelles graves. Le diagnostic précoce est un défi et associe un contexte épidémiologique, clinique, radiologique et biologique. Malheureusement les difficultés diagnostiques liées aux mycobactéries et les carences de certains systèmes de santé rendent ce diagnostic précoce difficile. Dans cette revue générale, nous présentons l'intérêt de la mesure de l'activité de l'adénosine désaminase dans le liquide céphalo-rachidien de patients atteints de tuberculose neuro-méningée. Au vu des études publiées ces 25 dernières années, il ressort que ce marqueur a une sensibilité de 36 à 92 % selon les seuils utilisés et une spécificité de 71 à 100 %. Ce dosage est contributif mais doit être réalisé après avoir éliminé les étiologies évidentes ou fréquentes telles que la méningite bactérienne purulente ou la cryptococcose du patient VIH. Ce dosage, facilement réalisable et peu coûteux, a un intérêt incontestable dans la prise en charge précoce de ces patients tuberculeux et peut être facilement adapté dans les laboratoires hospitaliers, quels que soient leurs moyens techniques et financiers.

MOTS-CLÉS • Adénosine désaminase. Liquide céphalo-rachidien. Méningite. Tuberculose.

VALUE OF ASSAYING ADENOSINE DEAMINASE LEVEL IN PATIENTS WITH NEUROMENINGEAL TUBERCULOSIS

ABSTRACT • Neuromeningeal tuberculosis is a rare extrapulmonary location in France. Delayed diagnosis can lead to therapeutic failure and severe sequelae. However early diagnosis is a major challenge that requires the proper epidemiological, clinical, radiological and biological resources. Problems related to diagnosis of mycobacteria infection and to shortcomings in certain healthcare systems can hinder early diagnosis. The purpose of this review was to describe the diagnostic value of assaying adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid from patients with neuromeningeal tuberculosis. Evidence from studies published over the last 25 years indicate that the sensitivity and specificity of measuring adenosine deaminase activity range from 36 to 92% and 71 to 100% respectively depending of cutoff values used. Before performing this assay, it is necessary to rule out obvious or frequent etiologies such as purulent bacterial meningitis or cryptococcosis in HIV patients. Taken together these studies show that this simple, inexpensive technique is a valuable tool for early diagnosis and management of tuberculosis patients and that it can be easily implemented in hospital labs regardless of technical or financial resources.

KEY WORDS • Adenosine desaminase. Cerebrospinal fluid. Meningitidis. Tuberculosis.

La tuberculose est une pathologie bactérienne ubiquitaire touchant dans le monde près de 8 millions de personnes par an et provoquant au moins 2 millions de décès. Elle sévit principalement dans les pays les plus pauvres qui comptent 95 % des cas de tuberculose et 98 % des décès, principalement chez les sujets jeunes. Cependant, du fait des transferts de population cette pathologie n'épargne pas les autres pays. L'infection est causée par une mycobactérie du complexe tuberculosis et touche les organes richement vascularisés, principalement les poumons, le foie, la rate, les reins et les méninges. L'atteinte du système nerveux central (SNC) est une des expressions les plus sévères de la maladie pour laquelle le retard diagnostique est une source d'échec thérapeutique et de séquelles graves. Dans les pays les plus touchés, les techniques classiques de diagnostic, imagerie et identification biologique, faisant souvent défaut, la mesure de l'activité de l'adénosine désaminase (ADA) pourrait facilement et systématiquement s'intégrer dans la stratégie diagnostique de cette affection.

Diagnostic de tuberculose neuro-méningée

Le diagnostic de tuberculose neuroméningée (TNM) repose sur des données cliniques, radiographiques, épidémiologiques et biologiques. L'examen initial du liquide céphalo-rachidien (LCR) retrouve classiquement un liquide cellulaire (> 10 éléments/ μ L) à prédominance lymphocytaire (lymphocytes 64 %, polynucléaires 36 %) (1), une hypoglycorachie, une hypochlorurorachie et une protéinorachie supérieure à 1,0 g/L.

Le diagnostic bactériologique est long et comporte 4 étapes :

- L'examen direct du LCR à la recherche de bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR). Les colorations de Ziehl et à l'auramine sont des méthodes rapidement disponibles mais dont la sensibilité est inférieure à 50 % pour les liquides de ponction. En effet, elles ne sont positives que lorsque le nombre de mycobactéries est supérieur à un seuil de 5 000 à 10 000 bactéries par mL. Des techniques d'amplification génique par polymérase chain reaction (PCR) sont disponibles et utilisent soit une amplification spécifique du gène codant l'ARN 16S suivie d'une hybridation (Amplified MTD[®] Test, Gen-Probe Inc), soit une réaction de PCR classique d'un fragment du gène codant l'ARN 16S de *M. tuberculosis* (Amplicor Mycobacterium Test, Roche Diagnostc System). D'autres PCR uti-

• Correspondance : janvierfred@hotmail.com

• Article reçu le 05/01/2009, définitivement accepté le 15/09/2009.

Intérêt du dosage de l'adénosine désaminase dans les infections tuberculeuses neuro-méningées

lisent des amorces spécifiques de la séquence d'insertion IS 6110, et permettent de mettre en évidence rapidement les mycobactéries appartenant au complexe tuberculosis. La sensibilité et la spécificité de ces techniques sont respectivement de 76-98 % et 89-100 % d'après des études récentes (2-4). Les inconvénients de ces techniques PCR sont les faux positifs pouvant atteindre 24 % (2), et les faux négatifs lors de la présence d'inhibiteurs ou par manque de sensibilité. Cette faible sensibilité leur confère ainsi un rôle de confirmation et ne permet en aucun cas l'exclusion de tuberculose. Il est donc préférable de limiter l'indication de PCR notamment aux suspicions de TNM lorsqu'une antibiothérapie anti-tuberculeuse est déjà débutée. Enfin, ces techniques restent difficiles à mettre en place dans les pays en développement.

- La deuxième étape est la mise en culture à 37°C pendant 2 mois, sur milieu solide de Löwenstein-Jensen ou de Coletsos ou sur milieu liquide. La méthode sur milieu solide demeure la technique de référence en raison du faible nombre de contaminations et de la possibilité de dénombrement des colonies. La positivité de la culture reste le moyen le plus sensible mais elle est longue; en ce qui concerne *Mycobacterium tuberculosis*, les colonies sont visibles en 28 jours en moyenne en milieu solide; le délai moyen de réponse en milieu liquide est de 12 jours quand l'examen direct est positif et de 18 jours s'il est négatif.

- L'identification bactérienne se fonde sur l'analyse des caractères cultureux et biochimiques. Actuellement cette identification est complétée par des méthodes de biologie moléculaire. Les techniques disponibles utilisent l'hybridation après une première étape d'amplification génique (ARN 16S, région intergénique 16S-23S, ...). L'hybridation, avec une sonde complémentaire de la région amplifiée, est mise en évidence par une méthode de chimiluminescence (AccuProbe®; Gen-probe, Inc) ou sur support solide (Innogenetics®, InnoLiPA; Hain® Genotype Mycobacteria). Ces méthodes permettent une identification en quelques heures.

- L'antibiogramme utilisant la méthode des proportions est la méthode de référence. Il permet de caractériser l'antibiotype bactérien 3 à 6 semaines après le résultat des cultures. L'antibiogramme en milieu liquide est possible et permet de raccourcir le délai de réponse. Enfin, des méthodes d'hybridation qui mettent en évidence des mutations conférant une résistance à la rifampicine (gène *rpoB*) ou à l'isoniazide (codon 315 dans le gène *katG*) peuvent être réalisées parallèlement à l'antibiogramme et permettent de rendre un résultat en 24 heures (5).

Compte tenu de la gravité potentielle de ces infections, de la complexité du diagnostic bactériologique et de sa lenteur, le clinicien doit la plupart du temps débiter un traitement antituberculeux d'après les seules données cliniques et biologiques (examen cytologique, bactériologique direct, et biochimique du LCR). L'ADA pourrait trouver ici tout son intérêt en orientant rapidement le clinicien vers une étiologie tuberculeuse.

L'adénosine désaminase

L'ADA (EC 3.5.4.4) est une enzyme ubiquitaire. Elle est nécessaire à la prolifération et à la différenciation lymphocytaire et est très largement retrouvée dans les lymphocytes T, les monocytes et les macrophages activés lors d'un processus infectieux à médiation cellulaire, ce qui explique l'augmentation de son activité dans les liquides de ponction infectés par une mycobactérie. L'activité de l'ADA résulte de l'action de deux isoenzymes ADA-1 et ADA-2. La présence de l'ADA-1 dans les liquides biologiques est due

Tableau 1. Valeurs usuelles et pathologiques de l'ADA selon les liquides biologiques (8).

Référence	Valeurs habituelles U/L	Valeurs pathologiques, évocatrice de processus tuberculeux U/L
Sérum ou plasma	< 24	> 40
Liquide pleural	< 24	> 40
Ascite	< 24	> 30
LCR	< 1,5	> 7

principalement à la nécrose cellulaire tandis que l'ADA-2 est libérée par les macrophages et lymphocytes stimulés par un agent infectieux.

Pour le liquide pleural qui a été le premier liquide biologique étudié, les données de la littérature confirment l'utilité de ce dosage comme marqueur d'infection tuberculeuse avec une spécificité et une sensibilité de 92,2 % pour un seuil de 39 U/L (6, 7) (tableau 1, (8)). Concernant le liquide péritonéal, sixième localisation extra-pulmonaire de tuberculose, la valeur seuil de 30 ou 31 U/L correspond à une sensibilité de 94 à 100 %, une spécificité de 92 à 96 % (9-11) et une valeur prédictive négative (VPN) de 100 % (11). Pour le liquide péricardique, le seuil de positivité est encore mal défini en raison du peu d'études publiées mais varie de 30 à 72 U/L (12-14). Les données relatives à l'ADA dans le LCR seront développées en IV.

Technique de dosage

Le dosage de l'ADA est une technique colorimétrique simple et peu coûteuse qui présente l'inconvénient d'être manuelle et longue (3 à 4 heures), imposant la réalisation d'analyses par séries. La réalisation en urgence et au coup par coup n'est pas réalisable. Le matériel nécessaire se limite à un spectrophotomètre, un bain-marie, un congélateur ou réfrigérateur pour la conservation des prélèvements et des réactifs.

Le prélèvement doit être réalisé sur tube sec et conservé à +4°C ou à -20°C. A température ambiante, l'activité chute de 20 % en 5 jours et de 80 % en 14 jours. Un conservateur constitué de glycérol et de sulfate de sodium permet de s'affranchir de chaîne du froid et permet de conserver l'activité après 10 jours de stockage à +45°C (0,2 mL de conservateur : 50 % de glycérol, 0,5 mol/L de sulfate de sodium; 0,8 mL d'échantillon biologique) ce qui est appréciable pour les prélèvements provenant d'Afrique (15). Le liquide de ponction ne doit être ni icterique ni hémorragique pour ne pas interférer sur la mesure spectrophotométrique de l'activité. La distribution du liquide de ponction dans le milieu réactionnel doit se réaliser sous hotte de type Poste de Sécurité Microbiologique de niveau 2.

La mesure de cette activité utilise la méthode de Giusti (16) (figure 1), basée sur la quantification de la formation d'ammoniaque résultant de l'action de l'ADA sur l'adénosine.

A pH 6,5 l'adénosine désaminase transforme l'adénosine en inosine et libère des ions ammoniums quantifiés par la réaction de Berthelot qui permet une certaine uniformité des résultats et une comparaison entre les laboratoires. Ces ions ammonium en présence de phénol, d'hypochlorite de sodium, de nitroprussiate de sodium, forment un indophénol de couleur bleue, dont l'absorbance mesurée entre 620 et 650 nm est une fonction linéaire de l'activité enzymatique de l'ADA. Une unité d'ADA correspond à la libération d'1 µmol d'ammoniaque/L/min à 37°C. Lors de chaque série, un contrôle de qualité interne (pool de prélèvement dont l'activité est

Préparation de la technique :

Pour chaque série préparer un « blanc réactif », un étalon, un « blanc adénosine » et pour chaque échantillon un « blanc échantillon » et un échantillon avec réactif. Pour le sérum, liquide d'ascite, liquide pleural utiliser 25 µL, pour le LCR utiliser 100 µL mais diviser les résultats par 4.

T 0 :

Référence	Blanc réactif	Etalon	Blanc adénosine	Blanc échantillon	Echantillon
Produit biologique				25 µL	25 µL
LCR				100 µL	100 µL
R1	500 µL			500 µL	
R2			500 µL		500 µL
R4		500 µL			
Eau distillée	25 µL	25 µL	25 µL		

Incuber 60 minutes à 37°C, puis

T 1 heure :

Rajouter 1,5 ml de réactif R5 et R6 dans tous les tubes.
Incuber 30 minutes à 37°C.

T 1,5 heure :

Mesurer l'absorbance à une longueur d'onde proche de 628 nm.

Expression des résultats :

$$\text{Activité exprimée en U/l} = \frac{A - B}{C} \times 50$$

A = Absorbance (échantillon) - Absorbance (blanc échantillon)

B = Absorbance (blanc adénosine) - Absorbance (blanc réactif)

C = Absorbance (étalon) - Absorbance (blanc réactif)

Réactifs :**R1 : Tampon phosphate 50mM/L pH 6,5 (Conserver à 4°C).**

NaH₂PO₄, H₂O pur 4,73g + NaH₂PO₄, 2H₂O + eau distillée qsp 100 mL.
Ajuster à pH 6,5 avec une solution de NaOH ou HCl.

R2 : Solution tamponnée d'adénosine à 21mM/L (A préparer à chaque série).

Adénosine (C₁₀H₁₃C₅O₄) 140mg + R1 qsp 25 mL (dissolution à 56°C).

R3 : Solution mère de sulfate d'ammonium à 15 mM/L (Conserver congelée).

(NH₄)₂ SO₄ pur (1,98g) + eau distillée qsp 100 mL.

R4 : Solution fille de sulfate d'ammonium à 75 µM/L (A aliquoter et a conserver au congélateur).

R3 0,5 mL + eau distillée qsp 100 mL.

R5 : Solution de phénol/nitroprussiate (106 mM/L / 0,17 mM/L) (Préparation extemporanée idéalement ou conservation à l'abri de la lumière et à 4°C pendant quelques semaines (12 semaines maximum dans notre expérience)).

Phénol (C₆H₅OH) pur 10 g +
Na₂(Fe(CN)₅NO) 2 H₂O qsp 0,05g +
eau distillée qsp 100 mL.

R6 : Solution alcaline d'hypochlorite de sodium à 11mM/L (Préparation extemporanée idéalement ou conservation à l'abri de la lumière et à 4°C pendant quelques semaines (12 semaines maximum dans notre expérience)).

NaOH 1M (125 mL) + Hypochlorite de sodium 5 mL (eau de javel à 2,6 % de chlore actif) + eau distillée qsp 100 mL.

Figure 1. Technique de dosage de l'ADA.

connue) est à utiliser pour contrôler la reproductibilité et valider la série.

A 37°C l'activité de l'adénosine désaminase est donnée par la formule :

$$\text{Activité en U/L} = (A - B) / C \times 50.$$

où A correspond à l'absorbance de l'échantillon - absorbance du blanc échantillon.

B correspond à l'absorbance du blanc « adénosine » - absorbance du blanc « réactif ».

C correspond à l'absorbance de l'étalon - absorbance du blanc réactif.

Un dosage de l'isoenzyme ADA-2 est recommandé par certains auteurs. Cette méthode plus complexe et plus longue, nécessite un dosage préalable d'ADA totale et un second dosage avec un inhibiteur de l'ADA-1 (erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine).

L'activité de l'ADA-2 est donnée par la formule : Activité ADA totale - Activité ADA avec inhibiteur ADA-1.

ADA et infections tuberculeuses neuro-méningées

Pour évaluer l'intérêt diagnostique de l'activité de l'ADA dans le LCR chez les patients suspects de méningite tuberculeuse, nous avons analysé plusieurs études rétrospectives et prospectives publiées ces 25 dernières années. La mesure de l'activité de l'ADA a été réalisée chez des patients présentant des signes cliniques de méningite ou de méningo-encéphalite d'origine infectieuse et chez quelques patients porteurs de pathologies non infectieuses du SNC. Ces 13 études regroupaient des patients d'âges différents (3 études pédiatriques, 10 études chez des adultes) et ayant des profils immunitaires variés (12 études chez des immunocompétents et 1 chez des patients infectés par le VIH). Au total, 1 877 liquides céphalo-rachidiens ont été analysés dont 471 (25 %) étaient des LCR de patients présentant une TNM. Pour toutes ces études, la mesure d'activité de l'ADA a été réalisée selon la méthode de Giusti (17-29).

Le diagnostic de tuberculose a été confirmé par des techniques classiques, examen direct après coloration de Ziehl-Neelsen et/ou culture et/ou méthodes d'amplification génique.

L'ensemble des études analysées (tableau 2) confirme l'élévation de l'ADA dans le LCR lors d'une infection tuberculeuse neuro-méningée. Si les valeurs usuelles sont inférieures à 1,5 U/L, les seuils de positivité proposés pour le diagnostic de TNM varient selon les auteurs de 5 à 15,5 U/L avec une sensibilité de 36 à 92 % et une spécificité de 71 à 100 % (tableau 2).

Pour des valeurs seuils de 5 à 9 U/L, la sensibilité est estimée entre 44 et 92 % et la spécificité entre 75 et 98 %. Les études regroupant le plus grand nombre de patients présentent une sensibilité de l'ordre de 80-90 % et une spécificité de 75 à 100 %.

Pour des valeurs seuils d'activité supérieures à 10 U/L, la sensibilité et spécificité varient respectivement de 36 à 82 % et de 71 à 100 %. Dans 3 études sur 6, lorsque le seuil est de 10 U/L, la sensibilité de la méthode chute en dessous de 60 % rendant celle-ci peu intéressante. Dans les 3 autres études (23, 25, 27), la sensibilité est améliorée (73 à 82 %).

D'après l'ensemble de ces données, il ressort que le seuil d'activité est difficile à estimer et qu'il existe une grande diversité entre études. Nous pouvons cependant constater que l'utilisation d'un seuil entre 6 et 9 U/L permet d'obtenir une sensibilité de 57 à 92 %, à un seuil inférieur ou égal à 5 U/L la sensibilité monte à 63 à 89 % et à un seuil supérieur à 10 U/L elle chute de 36 à 82 %. Concernant la spécificité, les données sont variables quel que soit le seuil utilisé mais se situent généralement dans des valeurs supérieures à 75 %. Le meilleur compromis sensibilité/spécificité, semble être une fourchette d'activité se situant entre 5 et 9 U/L. Dans notre laboratoire, nous avons choisi le seuil de 7 U/L qui présente la meilleure sensibilité et spécificité (courbe ROC) (21).

Élévation de l'activité de l'ADA en dehors de la TNM (tableau 3)

L'ensemble des études montre une augmentation de l'ADA lors de pathologies infectieuses telles que les méningites bactériennes. Dans 10 à 25 % de ces méningites, les activités d'ADA sont élevées, supérieures à 10 U/L (19, 25). Les hypothèses expliquant cette hausse sont la destruction cellulaire massive et brutale

Intérêt du dosage de l'adénosine désaminase dans les infections tuberculeuses neuro-méningées

Tableau 2. Valeur d'activité de l'adénosine désaminase dans le LCR.

Référence	Années d'étude	Nombre de patients étudiés	Nombre de patients M. t + (a)	Seuil (\geq U/L)	Sensibilité %	Spécificité %
Blake <i>et al.</i> (26)	1982	134	24	6	92	98
Coovadia(b) <i>et al.</i> (27)	1986	101	38	10	73	71
Donald <i>et al.</i> (17)	1986	97	34	5	70	99
Lopez-Cortés(c) <i>et al.</i> (18)	1995	297	20	10 (3)	48	100
Mishra (b) <i>et al.</i> (28)	1995	35	27	5	63	89
Rohani <i>et al.</i> (29)	1995	119	14	9	89	75
Mishra (b) <i>et al.</i> (19)	1996	66	27	5	89	92
Gambhir <i>et al.</i> (20)	1999	60	36	8	44	75
Choi <i>et al.</i> (21)	2002	182	36	7 10	83 58	95 89
Corral(d) <i>et al.</i> (22)	2004	283	62	8,5 10	57 36	87 90
Kashyap <i>et al.</i> (25)	2006	281	117	11	82	83
Chotmongko <i>et al.</i> (23)	2006	177	16	15,5	75	93
Gautam <i>et al.</i> (24)	2007	45	20	6,97	70	85

(a) Méningite à *Mycobacterium tuberculosis*.

(b) Etude pédiatrique.

(c) Méningites tuberculeuses et neuro-brucelloses.

(d) Patients VIH.

de cellules endothéliales, d'oligodendrocytes et le recrutement de nombreux polynucléaires qui libéreraient cette enzyme. Dans les cas de méningites bactériennes, le diagnostic ne repose pas sur le dosage de l'activité de l'ADA ; généralement le LCR est purulent, l'examen cyto-bactériologique est très contributif avec prédominance de polynucléaires neutrophiles parfois associés à la présence de bactéries après coloration de Gram. En l'absence d'antibiothérapie préalable, la culture bactérienne est souvent positive permettant de confirmer le diagnostic. La méningite bactérienne purulente n'est donc pas un handicap pour la spécificité de la mesure de l'ADA.

En ce qui concerne les neurobrucelloses et la listériose, la formule leucocytaire peut être compatible avec une formule de TNM et malheureusement dans ce cas l'ADA ne permet pas de différencier TNM, neurobrucellose et listériose. Seul les cultures et le statut sérologique de *Brucella* permettront d'orienter le diagnostic étiologique.

Les méningites virales présentent, comme celles d'origine tuberculeuse, une prédominance lymphocytaire, mais le plus souvent une protéinorachie plus basse et une glycorachie peu diminuée. L'activité de l'ADA est souvent augmentée, entre 2 et 6 U/L (Tableau 3), mais atteint rarement la valeur seuil de 7 U/L. Dans le cadre de ces infections virales, le diagnostic étiologique est réalisé le plus souvent par biologie moléculaire ou culture cellulaire.

Enfin, lors de rares cas de neurosarcoïdose, l'activité de l'ADA est très élevée. L'atteinte du SNC et l'élévation de l'ADA découlent de l'infiltration méningée par de multiples granulomes constitués de cellules géantes multinucléées, de macrophages, de monocytes et de lymphocytes. Le LCR est le plus souvent lymphocytaire, hyperprotéinorachique et parfois hypoglycorachique. Le diagnostic différentiel avec une TNM n'est pas évident et s'appuiera sur des arguments biologiques (augmentation du taux d'enzyme de conversion de l'angiotensine, synthèse intrathécale d'immunoglobulines) et sur des arguments cliniques (recherche d'autres localisations, absence d'évolution sous traitement antituberculeux, cortico-dépendance).

Faut-il utiliser l'activité de l'ADA totale ou de l'ADA-2 ?

L'activité de l'ADA résulte de l'action des deux isoenzymes ADA-1 et ADA-2. La mesure de l'activité de l'ADA-2 synthétisée par les monocytes et les lymphocytes stimulés serait théoriquement plus spécifique d'un contexte inflammatoire que celle de l'ADA-1. Certains auteurs qui ont réalisé une mesure de l'isoenzyme de type 2 dans le cadre de ces infections du SNC, ont mis en évidence une supériorité du dosage spécifique d'ADA-2 vis-à-vis du dosage total (ADA-1 + 2).

Tableau 3. Valeur d'activité de l'adénosine désaminase dans les autres étiologies de méningites.

Référence	Année d'étude	Nombre de patients étudiés	Valeurs d'ADA observées dans les autres étiologies de méningites (U/L)				
			Bactériennes	Virales	Néoplasiques	Autres causes de méningites (cryptococcose, brucellose, syphilis)	Aseptiques
Lopez-Cortés <i>et al.</i> (18)	1995	297	6,2	2,7	3,6	5,0	2,7
Mishra(a) <i>et al.</i> (19)	1996	66	4,2				
Gambhir <i>et al.</i> (20)	1999	60	7,92	6,15			
Choi <i>et al.</i> (21)	2002	182	7,38	2,58		7,42 (cryptococcose)	2,58
Corral(b) <i>et al.</i> (22)	2004	283		6,2	5,7	3,6 (cryptococcose)	
Chotmongkol <i>et al.</i> (23)	2006	177	34			13 (cryptococcose)	10

(a) Etude pédiatrique. (b) Patients VIH.

Dans ces études, le rapport ADA-2 / ADA totale semble encore plus performant que le dosage seul. L'utilisation d'un seuil à 0,8 permet d'obtenir une sensibilité de 100%, une spécificité de 86,4%, une VPP de 78,6% et une VPN de 100% ($p < 0,001$) (30). Une seconde étude confirme l'efficacité de ce ratio à 0,8 et propose de distinguer le type de méningite grâce à ce rapport. Les méningites tuberculeuses ont un ratio supérieur à 0,8 dans 93,3% des cas et les autres méningites bactériennes ont un rapport inférieur à 0,8 dans 90,9% des cas ($p < 0,0001$) (31). Le dosage de l'ADA-2 semble intéressant dans le diagnostic précoce de TNM mais ces données doivent être confirmées par des études complémentaires en raison du faible nombre de patient inclus dans ces études. Par ailleurs, comme nous l'avons décrit, la mesure de l'activité de l'ADA-2 est plus complexe que celle de l'ADA totale.

ADA chez le sujet VIH

Chez les patients séropositifs pour le VIH, l'activité de l'ADA dans le LCR est la même que chez les patients VIH négatifs (22). Il n'y a pas non plus de modification lors d'une leuco-encéphalopathie multifocale progressive. Chez les patients VIH, une augmentation de l'activité est notée dans les TNM, mais également dans les infections du SNC à *Cryptococcus neoformans* (32-34), à *Toxoplasma gondii* (35), à cytomégalovirus ou lors de lymphomes cérébraux primitifs (22). Ces étiologies doivent être éliminées par le biais de l'imagerie, des sérologies (Ag cryptocoque, IgG et IgM anti-CMV, IgG et IgM anti-toxoplasmose, ...) et par la mise en évidence de l'agent pathogène dans le LCR (Examen direct, PCR). Au vu de ces données, il s'avère difficile d'interpréter d'emblée l'activité de l'ADA chez les patients VIH ayant une symptomatologie neurologique. Compte tenu du nombre élevé de pathologies opportunistes modifiant l'activité de l'ADA, il est donc nécessaire d'exclure en premier lieu les pathologies les plus fréquentes. L'incidence locale de tuberculose, les contextes épidémiologique et immunologique sont ici primordiaux dans le diagnostic de TNM.

Corrélation entre l'activité de l'ADA et le pronostic de TNM

Des résultats élevés de l'activité de l'ADA dans le LCR ont été proposés comme facteur de gravité. Une étude pédiatrique met en évidence une corrélation entre l'activité de l'ADA et les complications neurologiques liées à la TNM. A numération égale de lymphocytes, les enfants présentant des complications neurologiques ont une activité d'ADA à 17,1 U/L contre 11,3 U/L pour ceux ayant une bonne évolution (36). Ces résultats statistiquement significatifs ($p < 0,001$) doivent être pondérés par le faible nombre de LCR analysés dans cette étude et nécessitent une confirmation à plus grande échelle.

Ce facteur de gravité est également retrouvé dans les méningites bactériennes non tuberculeuses de l'adulte où l'augmentation de l'ADA semble corrélée avec une mortalité plus importante (37).

Conclusion

La mesure d'activité de l'ADA est une méthode simple et peu coûteuse permettant de conforter le clinicien dans la prise en charge précoce des infections tuberculeuses du SNC. Cette analyse ne doit pas être réalisée systématiquement pour toutes les méningites mais doit être motivée par un contexte épidémiologique (incidence de tuberculose élevée dans la population étudiée, anamnèse, ...) par

un contexte clinique et biologique compatible. Après revue de la littérature, un seuil entre 5 et 9 U/L obtient une sensibilité entre 57 et 92% et une spécificité supérieure à 75%. Chez le sujet VIH, il convient cependant d'éliminer préalablement les pathologies opportunistes du SNC pour interpréter convenablement le résultat de ce marqueur. Concernant le dosage d'ADA-2, qui semble plus spécifique d'infections à mycobactéries, le peu de données publiées et la complexité de mise en œuvre de la technique sont un frein à sa réalisation en routine. La mesure de l'ADA totale sur LCR est un argument supplémentaire en faveur d'une infection à mycobactéries et pourrait s'intégrer à faible coût dans la stratégie diagnostique initiale de TNM en France et dans les pays en développement.

Références

1. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, *et al.* Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002; 360 : 1287-92.
2. Deshpande PS, Kashyap RS, Ramteke SS, Nagdev KJ, Purohit HJ, Taori GM, *et al.* Evaluation of the IS6110 PCR assay for the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res* 2007; 4 : 10.
3. Rafi W, Venkataswamy MM, Nagarathna S, Satishchandra P, Chandramuki A. Role of IS6110 uniplex PCR in the diagnosis of tuberculous meningitis: experience at a tertiary neurocentre. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11 : 209-14.
4. Rafi A, Naghily B. Efficiency of polymerase chain reaction for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34 : 357-60.
5. Cattoir V. Identification moléculaire des mycobactéries et détection de la résistance aux antibiotiques. *Ann Biol Clin* 2004; 62 : 405-13.
6. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, Hira K, Shimbo T, Fukui T. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. *Ann Clin Biochem* 2003; 40 : 374-81.
7. Smach MA, Garouch A, Charfeddine B, Abdelaziz A Ben, Dridi H, Krayem B, *et al.* Valeur diagnostique de l'activité de l'adénosine désaminase pleurale et sérique dans la pleurésie tuberculeuse. *Ann Biol Clin* 2006; 64 : 265-70.
8. El Jahiri Y, Chellak S, Garcia C, Ceppa F, Burnat P. L'intérêt du dosage de l'adénosine désaminase dans les liquides biologiques au cours d'une tuberculose. *Ann Biol Clin* 2006; 64 : 117-24.
9. Burgess LJ, Swanepoel CG, Taljaard JJ. The use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis. *Tuberculosis* 2001; 81 : 243-8.
10. Sathar MA, Simjee AE, Coovadia YM, Soni PN, Moola SA, Insam B, *et al.* Ascitic fluid gamma interferon concentrations and adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis. *Gut* 1995; 36 : 419-21.
11. Brant CQ, Silva MR Jr, Macedo EP, Vasconcelos C, Tamaki N, Ferraz ML. The value of adenosine deaminase (ADA) determination in the diagnosis of tuberculous ascites. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1995; 37 : 449-53.
12. Dogan R, Demircin M, Sarigül A, Ciliz G, Bozer AY. Diagnostic value of adenosine deaminase activity in pericardial fluids. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40 : 501-4.
13. Aggeli C, Pitsavos C, Brili S, Hasapis D, Frogoudaki A, Stefanadis C, *et al.* Relevance of adenosine deaminase and lysozyme measurements in the diagnosis of tuberculous pericarditis. *Cardiology* 2000; 94 : 81-5.
14. Burgess LJ, Reuter H, Carstens ME, Taljaard JJ, Doubell AF. The use of adenosine deaminase and interferon-gamma as diagnostic tools for tuberculous pericarditis. *Chest* 2002; 122 : 900-5.
15. Miller KD, Barnette R, Light RW. Stability of adenosine deaminase during transportation. *Chest* 2004; 26 : 1933-7.
16. Giusti G. Adenosine deaminase. In «Bergmeyer HU. Methods of enzymatic analysis». Academic press, ed, 1974, New-York, pp 1092-9.
17. Donald PR, Malan C, van der Walt A, Schoeman JF. The simultaneous determination of cerebrospinal fluid and plasma adenosine deaminase activity as a diagnostic aid in tuberculous meningitis. *S Afr Med J* 1986; 69 : 505-7.
18. López-Cortés LF, Cruz-Ruiz M, Gómez-Mateos J, Jiménez-Hernández D, Jiménez-Mejías E, Pachón J *et al.* Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20 : 525-30.

Intérêt du dosage de l'adénosine désaminase dans les infections tuberculeuses neuro-méningées

19. Mishra OP, Loiwal V, Ali Z, Nath G, Chandra L. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in children. *J Trop Pediatr* 1996; 42 : 129-32.
20. Gambhir IS, Mehta M, Singh DS, Khanna HD. Evaluation of CSF-adenosine deaminase activity in tubercular meningitis. *J Assoc Physicians India* 1999; 47 : 192-4.
21. Choi SH, Kim YS, Bae IG, Chung JW, Lee MS, Kang JM, *et al.* The possible role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104 : 10-5.
22. Corral I, Quereda C, Navas E, Martín-Dávila P, Pérez-Elías MJ, Casado JL, *et al.* Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23 : 471-6.
23. Chotmongkol V, Teerajetgul Y, Yodwut C. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37 : 948-52.
24. Gautam N, Aryal M, Bhatta N, Bhattacharya SK, Baral N, Lamsal M. Comparative study of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in patients with meningitis. *Nepal Med Coll J* 2007; 9 : 104-6.
25. Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res* 2006; 3 : 5.
26. Blake J, Berman P. The use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculosis. *S Afr Med J* 1982; 62 : 19-21.
27. Coovadia YM, Dawood A, Ellis ME, Coovadia HM, Daniel TM. Evaluation of adenosine deaminase activity and antibody to *Mycobacterium tuberculosis* antigen 5 in cerebrospinal fluid and the radioactive bromide partition test for the early diagnosis of tuberculosis meningitis. *Arch Dis Child* 1986; 61 : 428-35.
28. Mishra OP, Loiwal V, Ali Z, Nath G, Chandra L, Das BK. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity and C-reactive protein in tuberculous and partially treated bacterial meningitis. *Indian Pediatr* 1995; 32 : 886-9.
29. Rohani MY, Cheong YM, Rani JM. The use of adenosine deaminase activity as a biochemical marker for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Malays J Pathol* 1995; 17 : 67-71.
30. Eintracht S, Silber E, Sonnenberg P, Koornhof HJ, Saffer D. Analysis of adenosine deaminase isoenzyme-2 (ADA(2)) in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculosis meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69 : 137-8.
31. Schutte CM, Ungerer JP, du Plessis H, van der Meyden CH. Significance of cerebrospinal fluid adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous (TB) meningitis. *J Clin Lab Anal* 2001; 15 : 236-8.
32. John MA, Coovadia YM. Shortfalls in the use of adenosine deaminase in tuberculous meningitis. *Trop Doct* 2001; 31 : 138-9.
33. Martínez E, Domingo P, Ris J, Sambeat MA, Cadafalch J. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels in a patient with cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1992; 15 : 1061-2.
34. Machado LD, Livramento JA, Spina-Franca A. Adenosine deaminase in the cerebrospinal fluid of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arg Neuropsychiatr* 1995; 53 : 755-9.
35. Pedro-Botet J, Soriano JC, Tomás S, Miralles R, Rubiés-Prat J. Adenosine deaminase in cerebrospinal fluid of cerebral toxoplasmosis in AIDS. *Infection* 1991; 19 : 13.
36. Jukka S, Veena S, Rao AR, Eisenhut M. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels and adverse neurological outcome in pediatric tuberculous meningitis. *Infection* 2005. 33 : 264-6.
37. Da Cunha JG, Pereira E, Melico-Silvestre A, Gaspar E, Azevedo-Bernarda R, da Costa RC. Prognostic significance of cerebrospinal fluid adenosine deaminase in acute bacterial meningitis. *Infection* 1990; 18 : 125.



Luang Prabang Vat Xieng Thong, Laos. © Morillon M