



L'ancien et le nouveau : le diagnostic immunitaire de la tuberculose infantile

Shaun K. Morris, MD, MHP, FRCPC, *The Hospital for Sick Children*, Toronto
Anne-Marie Demers, MD, FRCPC, *CHU Sainte-Justine*, Montréal
Ray Lam, M. Sc. inf., IP-SSP, *The Hospital for Sick Children*, Toronto
Lisa G. Pell, Ph. D., MHP, *The Hospital for Sick Children*, Toronto
Ryan J. P. Giroux, BA, université de Toronto
Ian Kitai, MB, BCh, FRCPC, *The Hospital for Sick Children*, Toronto

La tuberculose est-elle toujours un problème de santé publique au Canada?

La tuberculose, qui est causée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* et, moins souvent, par le *Mycobacterium bovis*, demeure une infection d'importance capitale en clinique et pour la santé publique au Canada. Le diagnostic et la prise en charge de la tuberculose chez les enfants, notamment ceux de moins de cinq ans, sont souvent d'une grande complexité. Les modifications aux tendances d'immigration en provenance de régions endémiques pour la tuberculose, l'augmentation des enfants immunodéprimés en raison d'une maladie sous-jacente, d'un traitement ou de transplantations, et l'évolution rapide des tendances de résistance microbienne font ressortir l'importance d'étudier et de comprendre l'épidémiologie et l'histoire clinique de la tuberculose infantile au Canada.

Pourquoi la tuberculose est-elle difficile à diagnostiquer chez les enfants?

La tuberculose-infection (latente) (TIL) et la tuberculose-maladie (active) peuvent être difficiles à diagnostiquer chez les enfants, surtout parce qu'elles sont souvent de type paucibacillaire et que les tests microbiologiques sont plus difficiles à obtenir que chez les adultes. Les cliniciens utilisent les tests immunitaires depuis longtemps pour contribuer au diagnostic. Dans le présent document, nous analysons les anciens et les nouveaux tests immunitaires de la tuberculose à la disposition des cliniciens.

Quels tests sont à la disposition des cliniciens pour diagnostiquer l'infection tuberculeuse?

Le test de sensibilité à la tuberculine

Le test de sensibilité à la tuberculine (TST) est utilisé depuis plus de cent ans pour évaluer l'immunité à médiation cellulaire contre la tuberculose. Le test de Mantoux est un TST reconnu à l'échelle internationale, qui fait appel à l'injection intradermique de dérivé protéique purifié (*purified protein derivative* ou PPD) sur la surface interne de l'avant-bras. Les PPD sont composées d'un extrait de plus de 200 antigènes, dont certains sont communs à *M tuberculosis*, à *M bovis* et à d'autres mycobactéries environnementales. Il est essentiel d'utiliser la bonne technique du TST pour obtenir des résultats fiables. Les Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse contiennent des directives détaillées pour injecter les PPD et mesurer le résultat¹. La sensibilisation aux antigènes contenus



dans les PPD découle de l'exposition antérieure à une espèce de *Mycobacterium* incluse dans l'extrait et suscite une réponse d'hypersensibilité tardive qui prend la forme d'une zone d'induration au foyer d'injection des PPD.

Le résultat du TST en millimètres d'induration est lu de 48 à 72 heures après son exécution. L'interprétation du TST dépend de quatre facteurs : 1) le degré de la réponse d'hypersensibilité retardée, 2) le risque individuel d'infection tuberculeuse, 3) la valeur prédictive positive du test, compte tenu des deux facteurs précédents et 4) en cas d'infection, les facteurs de risque individuels d'évolution de l'infection tuberculeuse en tuberculose-maladie (active). Les normes canadiennes pour interpréter le TST figurent dans le tableau, à la page 3. Concrètement, le TST est considéré comme positif si la taille de l'induration est d'au moins cinq millimètres chez les enfants qui ont été exposés à la tuberculose ou qui présentent des facteurs de risque d'évolution vers une maladie comme l'infection à VIH. D'après les normes canadiennes, toute induration de dix millimètres ou plus est considérée comme un TST positif. Les normes américaines sont légèrement différentes, car le seuil est établi à au moins 15 mm en l'absence de facteurs de risque de tuberculose, tandis qu'une induration de dix millimètres ou plus est considérée comme un TST positif si l'enfant est arrivé d'un pays où la prévalence est élevée dans les cinq ans précédents, qu'il a moins de quatre ans ou qu'il a été exposé à des adultes à haut risque.

En général, la sensibilité après l'infection à *M tuberculosis* se manifeste au bout de trois à six semaines, mais dans de rares cas, elle peut se déclarer jusqu'à huit semaines plus tard². Fait important, de 10 % à 20 % des enfants immunocompétents atteints d'une tuberculose démontrée obtiennent des résultats faussement négatifs³. Ces tests faussement négatifs peuvent également être attribuables à plusieurs facteurs, y compris l'utilisation de corticoïdes, des infections virales récentes (notamment la rougeole), l'administration récente d'un vaccin à virus vivant (notamment la rougeole, encore une fois), une anergie cutanée (l'absence de réponse immunitaire), un jeune âge (moins de six mois) et une mauvaise technique d'administration des PPD⁴.

La sensibilité aux PPD tend à persister toute la vie et peut découler d'une infection antérieure par des mycobactéries non tuberculeuses ou de l'administration du vaccin contre le bacille de Calmette-Guérin (BCG). D'habitude, la réponse positive des nourrissons au TST après l'administration du vaccin BCG se résorbe rapidement. Plus de 95 % des enfants qui se font administrer le vaccin BCG avant un an n'y seront plus réactifs à dix ans¹. Les enfants plus âgés et les adultes qui le reçoivent conserveront une réponse positive au TST pendant une période plus longue. En effet, plus de 40 % des enfants plus âgés et des adultes continueront d'être positifs au test dix ans plus tard. L'administration répétée du vaccin BCG peut prolonger la période de réponse positive au TST. Comme le vaccin BCG est surtout administré dans des régions où le taux de tuberculose endémique est élevé, on n'en tient habituellement pas compte lorsqu'on administre ou qu'on interprète le TST.

Le test de libération d'interféron-gamma

Le TST comporte deux grandes limites : la nécessité d'un deuxième rendez-vous pour qu'un professionnel qualifié en lise les résultats et les tests faussement positifs découlant du vaccin BCG ou d'autres mycobactéries non tuberculeuses (MNT). Les tests immunologiques mesurent la production *in vitro* d'interféron gamma des lymphocytes T circulants exposés à des antigènes spécifiques au *M tuberculosis* qui sont absents du vaccin BCG et de la plupart des MNT. Les tests de libération d'interféron gamma (TLIG) peuvent remplacer le TST pour diagnostiquer la TIL. Le TLIG réduit au minimum le risque de résultats faussement positifs liés au TST et peuvent ne nécessiter qu'un rendez-vous chez un professionnel de la santé. Comme le TST, le TLIG ne peut pas distinguer l'infection latente de l'infection active.



L'ancien et le nouveau : le diagnostic immunitaire de la tuberculose infantile (suite)

Deux TLIG sont offerts sur le marché : le test QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) (Cellestis Ltd., Carnegie, Australie) et le test T-SPOT (T-SPOT) (Oxford Immunotec Ltd., Abingdon, Royaume-Uni). L'évaluation de ces tests est entravée par l'absence de norme de référence pour diagnostiquer la TIL. La sensibilité et la spécificité se fondent donc sur le résultat de ces tests chez les patients atteints d'une tuberculose-maladie présumée ou démontrée. La sensibilité du TLIG chez les adultes est similaire à celle du TST, mais présente une plus grande spécificité⁵⁻¹². Dans une méta-analyse récente¹¹, le QFT-G avait une sensibilité groupée de 79 % (95 % IC 75 % à 82 %), le T-SPOT, de 67 % (95 % IC 62 % à 73 %) et le TST, de 78 % (95 % IC 74 % à 82 %). La spécificité des TLIG s'élevait à 97 % (95 % IC 96 % à 98 %) pour le QFT-G et à 98 % (95 % IC 96 % à 99 %) pour le T-SPOT, par rapport à 92 % (95 % IC 89 % à 93 %) pour le TST.

Un test est-il supérieur à l'autre en général ou dans des situations particulières?

Il est particulièrement important d'obtenir un diagnostic précis chez les enfants de moins de cinq ans, car il est notoirement difficile à poser dans ce groupe d'âge. Malheureusement, il n'y pas beaucoup d'études sur le TLIG chez ces jeunes enfants. Dans une étude canadienne chez des enfants, le QFT-G utilisé en plus du TST ne permettait pas de déceler un nombre significatif de cas supplémentaires de TIL par rapport au TST seul. Cette étude puisait dans les contacts familiaux de patients dont le frottis était positif et qui étaient donc hautement infectieux. La concordance entre les tests était bonne ($\kappa=0,67$)¹³. Ainsi, le TST demeure un bon test pour déceler l'infection chez les contacts à haut risque, mais de nombreux contacts à plus faible risque et de nombreuses personnes n'ayant pas d'antécédents de contacts étaient positives au TST, mais négatives au QFT. De plus, une faible corrélation entre les tests était beaucoup plus probable lorsque les patients avaient reçu le vaccin BCG. Dans les groupes moins à risque, le recours au TLIG de préférence au TST ou pour écarter des personnes positives au TST excluait de nombreuses personnes du protocole de traitement de la TIL. Selon une récente publication en provenance de Montréal, ce serait la démarche favorisée par les cliniciens et qui concorde avec des résultats importants sur le plan clinique¹⁴. Il faudra procéder au suivi longitudinal des personnes positives au TST, mais négatives au QFT-G et qui ne sont pas traitées pour une TIL afin de confirmer qu'il s'agit là d'une démarche sécuritaire.

Quelles sont les recommandations canadiennes sur l'interprétation du TST?

Les normes canadiennes pour interpréter le TST s'établissent comme suit :

Facteur	Directive	
Délai	<ul style="list-style-type: none"> Un professionnel de la santé formé devrait lire les résultats dans les 48 à 72 heures suivant l'administration. 	
Facteurs utilisés pour interpréter un TST positif	<ul style="list-style-type: none"> Mesure de l'induration (région palpable, surélevée et durcie) Valeur prédictive positive Risque de maladie si la personne est vraiment infectée 	
Taille de l'induration	Résultat du TST	Situation dans laquelle une réaction est considérée comme positive
	0 mm à 4 mm	<ul style="list-style-type: none"> En général, un tel résultat est considéré comme négatif et aucun traitement n'est indiqué. Enfant de moins de cinq ans et risque élevé d'infection tuberculeuse

Facteur	Directive
	<p>≥ 5 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infection à VIH • Contact avec un cas de TB infectieuse au cours des deux années précédentes • Présence de maladie fibronodulaire à la radiographie pulmonaire (tuberculose guérie, mais non traitée antérieurement) • Greffe d'organe (associée à un traitement immunosuppresseur) • Inhibiteurs du FNT-alpha • Autres médicaments immunosuppresseurs, tels que des corticoïdes (l'équivalent de 15 mg/jour de prednisone ou plus pendant un mois ou plus; le risque de tuberculose active augmente avec la dose et la durée du traitement) • Insuffisance rénale terminale
	<p>≥ 10 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un critère de 10 mm a une sensibilité de 90 % et une spécificité de plus de 95 % et est recommandé dans la plupart des situations cliniques au Canada. • Toutes les autres, incluant les situations spécifiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ○ Virage du TST (dans les deux ans) ○ Diabète, malnutrition (moins de 90 % du poids corporel idéal), tabagisme, consommation quotidienne d'alcool (plus de trois consommations par jour) ○ Silicoses ○ Hémopathies malignes (leucémie, lymphome) et certains carcinomes (p. ex., de la tête et du cou)
Valeur prédictive positive	<ul style="list-style-type: none"> • Probabilité qu'un résultat positif indique qu'un sujet souffre réellement d'une infection tuberculeuse.
Risque de tuberculose active	<ul style="list-style-type: none"> • De nombreux états et traitements peuvent accroître le risque de réactivation : <ul style="list-style-type: none"> ○ VIH, diabète, insuffisance rénale, malnutrition, certains cancers, abus d'alcool, tabagisme.

Tableau adapté de la référence 1

Conclusion

La tuberculose continue d'être une maladie importante chez les enfants canadiens. Les cliniciens devraient utiliser les tests à leur disposition pour dépister les enfants à haut risque d'infection, à la fois pour les protéger maintenant et pour éviter qu'ils deviennent la prochaine génération d'adultes atteints d'une tuberculose infectieuse.

Références

1. Pai M, Kunimoto D, Jamieson F, Menzies D. Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente : 67–102. In: Menzies D, éd. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7^e éd., 2014. www.lignesdirectricesrespiratoires.ca/sites/all/files/NCLA_FR_Chapitre_4.pdf (consulté le 9 juillet 2014)
2. Menzies D, Nahid P. Update in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease 2012. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(8):923–7



L'ancien et le nouveau : le diagnostic immunitaire de la tuberculose infantile (suite)

3. Starke JR. Tuberculosis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, éd. Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6^e éd. Elsevier, 2009.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculin Skin Testing. www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm (consulté le 9 juillet 2014)
5. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146(5):340–54
6. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149(3):177–84
7. Dheda K, van Zyl Smit R, Badri M, Pai M. T-cell interferon-gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs. low-burden settings. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15(3):188–200
8. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest* 2010;137(4):952–68
9. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(8):1018–32
10. Sun L, Xiao J, Miao Q, Feng WX, Wu XR et coll. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011;63(2):165–73
11. Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, Boddi V, Galli L et coll. Interferon- γ release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25(3):557–64
12. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E et coll. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37(1):100–11
13. Rose W, Read SE, Bitnun A, Rea E, Stephens D, Pongsamart W, Kitai I. Relating tuberculosis (TB) contact characteristics to QuantiFERON-TB-Gold and tuberculin skin test results in the Toronto Pediatric TB Clinic. *J Pediatr Infect Dis* 2014. <http://jpid.oxfordjournals.org/content/early/2014/04/08/jpid.piu024.abstract> (consulté le 9 juillet 2014)
14. Ling DI, Nicol MP, Pai M, Pienaar S, Dendukuri N, Zar HJ. Incremental value of T-SPOT.TB for diagnosis of active pulmonary tuberculosis in children in a high-burden setting: a multivariable analysis. *Thorax* 2013;68(9):860–6

Questionnaire

1. **Laquelle des affirmations suivantes est vraie au sujet des tests de libération d'interféron gamma (TLIG) pour la tuberculose?**
 - a. Peuvent contribuer à distinguer la tuberculose-infection latente de la tuberculose-maladie (active).
 - b. Font appel aux antigènes contenus dans le vaccin BCG.
 - c. Sont recommandés pour les tests sériels, p. ex., ceux qui doivent subir des tests annuels.
 - d. Peuvent être plus spécifiques que le test de sensibilité à la tuberculine (TST), notamment chez les patients vaccinés contre le BCG.
 - e. Dans les normes canadiennes à jour, sont préférés au TST pour les enfants vaccinés contre le BCG à la naissance.



2. **Un enfant de neuf mois subit un test de dépistage de la tuberculose au moyen du TST lors d'un rendez-vous régulier. Il est né au Canada, n'a pas voyagé à l'extérieur du Canada et n'a pas de contact connu avec la tuberculose. Son test produit une induration de 8 mm au bout de 72 heures. Quelles affirmations sont vraies parmi les suivantes?**
 - a. Le patient devrait être traité à l'isoniazide (INH) pendant neuf mois.
 - b. Le patient devrait subir une radiographie pulmonaire le plus tôt possible pour écarter la tuberculose.
 - c. Les tests systématiques de l'infection tuberculeuse ne sont pas recommandés, car la plupart des tests positifs sont faussement positifs.
 - d. Le patient devrait se faire offrir de l'INH.
 - e. Le patient a un TST négatif.

3. **Laquelle des affirmations suivantes est fausse au sujet du test de sensibilité à la tuberculine?**
 - a. Le test de sensibilité à la tuberculine peut donner un résultat faussement négatif après l'administration du vaccin RRO.
 - b. Il est administré par voie sous-cutanée.
 - c. Il devrait être administré par voie intradermique.
 - d. La lecture devrait être faite de 48 heures à 72 heures après son administration.
 - e. Le résultat devrait être lu en millimètres d'induration et consigné de la même façon.

4. **Un enfant de 12 ans et de 45 kg doit subir un traitement à l'infliximab en raison d'une maladie de Crohn réfractaire. Il est en cours de sevrage de la prednisone, dont il prend une dose quotidienne de 10 mg. Quelles affirmations sont vraies parmi les suivantes?**
 - a. Il ne faut pas effectuer le TST, qui ne sera pas fiable.
 - b. Il ne faut pas effectuer le TLIG, qui ne sera pas fiable.
 - c. Le patient devrait subir le TST et le TLIG s'ils sont offerts, et se faire traiter pour la tuberculose-infection latente si le test est positif et que la tuberculose-maladie (active) est écartée.
 - d. Une induration d'au moins cinq millimètres devrait être considérée comme un test positif chez cet enfant.
 - e. Le patient peut obtenir un résultat faussement négatif du TST et du TLIG en raison de la corticothérapie.

5. **Une femme de 24 ans reçoit un diagnostic de tuberculose pulmonaire à frottis positif (1+). Son enfant de deux ans subit un TST qui produit une induration de 12 mm au bout de 48 heures. Quelles affirmations sont vraies parmi les suivantes?**
 - a. Si l'enfant a été vacciné contre le BCG, le résultat du TST devrait être attribué au BCG.
 - b. L'enfant devrait recevoir immédiatement un traitement à l'INH d'une durée prévue de neuf mois.
 - c. L'enfant devrait subir une radiographie pulmonaire et une évaluation clinique pour écarter la tuberculose-maladie (active).
 - d. S'il n'y a pas de tuberculose-maladie (active), l'enfant devrait se faire traiter pour l'infection latente, compte tenu de la sensibilité de la souche de *Mycobacterium tuberculosis* de la mère.

Réponses : 1-d, 2-c, e, 3-b, 4-c, d, e, 5-c, d