



Tuberculose infantile



Investigateurs principaux

Shaun K. Morris, MD, MHP, FRCPC, clinicien-chercheur, division des maladies infectieuses, *The Hospital for Sick Children*, 555, av. University, Toronto (Ontario) M5G 1X8; tél. : 416-813-6625; téléc. : 416-813-8404; shaun.morris@sickkids.ca

Ian Kitai, MB, BCh, FRCPC, spécialiste de la tuberculose, division des maladies infectieuses, *The Hospital for Sick Children*, 555, av. University, Toronto (Ontario) M5G 1X8; tél. : 416-813-6273; téléc. : 416-813-5032; ian.kitai@sickkids.ca

Co-investigateurs

Assaad Al-Azem, MBChB, *Royal University Hospital*; Gonzalo Alvarez, MD, Université d'Ottawa; Chris Archibald, MDCM, Agence de la santé publique du Canada; Maureen Baikie, MD, médecin-hygiéniste en chef adjointe pour le Nunavut; Raquel Consunji-Araneta, MD, Université du Manitoba; Victoria J. Cook, MD, *BC Centre for Disease Control*; Kevin Elwood, MD, *BC Centre for Disease Control*; Victor Gallant, MA, Agence de la santé publique du Canada; Barbara Grueger, MD, université de Calgary; Charles Hui, MD, Université d'Ottawa; Joanne M. Langley, MD, université Dalhousie; Amber Miners, MD, *Qikiqtani General Hospital*; Jeffrey Pernica, MD, université McMaster; Nicole Radziminski, MD, *Stanton Territorial Hospital*; Elizabeth Rea, MD, *Toronto Public Health*; Marina Salvadori, MD, *London Health Sciences Centre*; Laura Sauvé, MD, *BC Children's Hospital*; Kris Stewart, MD, université de Saskatchewan; Alena Tse-Chang, MD, université de l'Alberta; Sam Wong, MD, université de l'Alberta; Tom Wong, MD, Agence de la santé publique du Canada; David Zielinski, MD, Université McGill

Historique

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 chez les nourrissons et les enfants de moins de cinq ans, sont souvent d'une grande complexité. Les modifications aux tendances d'immigration en provenance de régions endémiques de tuberculose, l'augmentation des enfants immunodéprimés en raison d'une maladie sous-jacente, le traitement ou les transplantations et l'évolution rapide des tendances de résistance microbienne font ressortir l'importance d'étudier et de comprendre l'épidémiologie et les antécédents cliniques de la tuberculose infantile au Canada.

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire dans l'ensemble des provinces et des territoires du Canada. Tous les ans, les programmes provinciaux et territoriaux de lutte contre la tuberculose soumettent volontairement à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) les données relatives à tous les cas déclarés de tuberculose active. De 2000 à 2011, le nombre total de nouveaux cas et de reprises du traitement de la tuberculose active a reculé de 1 724 à 1 607, l'incidence globale passant de 5,6 à 4,6 cas sur 100 000 habitants. De 2005 à 2011, on constatait une moyenne de 95 cas de tuberculose (plage de 75 à 114) chez les enfants de moins de 15 ans. Au sein de ce groupe d'âge, le taux déclaré le plus élevé s'observait chez les nourrissons de moins d'un an¹. Selon les données existantes, la tuberculose n'est pas répartie uniformément au pays. En effet, les taux sont très élevés dans certaines régions et au sein de certaines populations, tandis que dans d'autres, ils sont très faibles. Toute étude de surveillance doit donc contenir des mesures pour saisir correctement les cas issus des populations et régions à haut risque.

PROTOCOLES



L'incidence de tuberculose multirésistante (tuberculose MR, qui résiste à la fois à l'isoniazide et à la rifampine, les deux principaux médicaments de première ligne contre la tuberculose) et de tuberculose ultrarésistante (tuberculose UR, qui résiste à l'isoniazide et à la rifampine, de même qu'à des traitements de deuxième ligne contre la tuberculose) est en hausse dans de nombreuses régions du monde. Des rapports récents rendent même compte d'une maladie complètement résistante en Inde²⁻⁵. D'après les données de surveillance de l'ASPC, on a dénombré 19 cas de résistance à au moins un médicament entre 2000 et 2011, dont deux ont été déterminés comme étant MR (un en provenance de la Somalie et l'autre, de l'Inde) chez des enfants de moins de 15 ans. Cependant, ces données se fondent sur seulement 31 isolats dont les résultats étaient disponibles. Ainsi, la véritable incidence de tuberculose résistante est peut-être sous-déclarée chez les enfants canadiens⁶.

Les cas de tuberculose déclarés à l'ASPC représentent une source importante de renseignements fondamentaux, mais cette collecte passive comporte plusieurs limites, dont la plus importante est l'absence de renseignements sur l'issue clinique et thérapeutique et sur certaines données d'issue. L'objectif global de la présente étude consiste à mieux comprendre et à valider l'épidémiologie, le spectre clinique, les difficultés diagnostiques, la microbiologie, la vaccination contre le BCG et la réponse au traitement de la tuberculose chez les enfants du Canada de moins de 15 ans, ainsi que de consigner tout changement qui se manifeste au fil du temps.

Méthodologie

Dans le cadre du présent projet, la collecte des données sur la tuberculose sera menée par des pédiatres et surspécialistes actifs sur le plan clinique, y compris des spécialistes en infectiologie et en pneumologie, qui déclareront les cas au PCSP. Puisque dans certaines régions du Canada des non-pédiatres soignent la tuberculose infantile, certaines personnes, qui font partie de la communauté médicale de la tuberculose, seront également incluses dans la présente surveillance. Par l'entremise du PCSP, les participants seront invités tous les mois à indiquer s'ils ont observé des cas de tuberculose. Ils recevront le protocole d'étude sur la tuberculose, y compris la définition de cas de la surveillance ci-dessous, et seront invités à remplir des questionnaires détaillés sur tous les cas déclarés. Les déclarations seront transmises au PCSP, qui fournira des données non nominatives aux investigateurs principaux. Avec l'accord du médecin traitant, des questionnaires seront expédiés tous les six mois jusqu'à six mois suivant la fin du traitement, afin de saisir l'information relative aux issues et aux événements indésirables.

Objectifs

- 1) Valider l'incidence de tuberculose selon l'âge, le sexe, la province ou le territoire de résidence, l'origine, y compris les Premières nations, les Inuits, les Métis et les personnes d'origine étrangère, telle qu'elle est déclarée par l'ASPC.
- 2) Examiner la brochette de présentations cliniques de la tuberculose chez les enfants du Canada.
- 3) Déterminer la prévalence de comorbidités chez les enfants atteints d'une tuberculose active nouvellement diagnostiquée.
- 4) Examiner le rôle de divers outils et méthodes diagnostiques, tels que le diagnostic clinique présomptif, les tests microbiologiques classiques et les tests plus récents, y compris le test de libération d'interféron-gamma et la réaction en chaîne de la polymérase.
- 5) Examiner la pharmacologie, l'adhésion, la détérioration pendant le traitement au sein de diverses populations de patients et à divers endroits, et selon divers régimes médicamenteux, ainsi que les effets indésirables des médicaments.
- 6) Examiner les changements à la sensibilité aux médicaments au fil du temps.



Tuberculose infantile (suite)

Définition de cas

Déclarer tout nouveau cas de tuberculose active ou de reprise du traitement de la tuberculose chez les patients de moins de 15 ans.

Tuberculose démontrée

1. Confirmée en laboratoire

Isolement du *M tuberculosis* complexe dans tout échantillon clinique:

Culture positive **OU** test positif d'amplification des acides nucléiques (TAAN), notamment *M tuberculosis*, *M africanum*, *M canetti*, *M caprae*, *M microti*, *M pinnipedii* ou *M bovis* (à l'exception de la souche de BCG *M bovis*)

2. Confirmée en clinique

Probablement intrathoracique	Probablement extrapulmonaire – non pleurale
Signes et symptômes, histologie indicateurs d'une tuberculose ou contact étroit avec un cas source infectieux	Signes et symptômes, histologie ou constatations à la radiologie diagnostique évocateurs d'une tuberculose
Radiographie pulmonaire évocatrice d'une tuberculose intrathoracique	
<p>et au moins l'un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réponse clinique positive à un traitement contre la tuberculose • Exposition étayée à un cas actif de <i>M tuberculosis</i> infectieux • Manifestations immunologiques d'infection par le <i>M tuberculosis</i> : Test positif de sensibilité à la tuberculine (TST) ou test positif de libération d'interféron-gamma (TLIG) 	

Tuberculose présumée

Traitement de tuberculose présumée à tout foyer à l'aide d'au moins trois médicaments contre la tuberculose

Les cas sont qualifiés de « nouveau » ou de « reprise du traitement » d'après les critères suivants :

- **Nouveau cas actif de tuberculose :** Aucune donnée étayée ou aucuns antécédents de tuberculose active par le passé.
 - **Reprise du traitement de la tuberculose :**
 1. a) Données étayées ou antécédents pertinents de tuberculose active par le passé, qui a été déclarée guérie ou dont le traitement était terminé selon les normes à jour;
 - b) Au moins six mois d'intervalle depuis le dernier jour du traitement précédent;
 - c) Diagnostic d'épisode subséquent de tuberculose qui respecte la définition de cas de tuberculose active.
- OU
2. a) Données étayées ou antécédents pertinents de tuberculose active par le passé, qui ne peut pas être déclarée guérie ou dont le traitement n'était pas terminé selon les normes à jour;
 - b) Maladie inactive pendant au moins six mois après le dernier jour du traitement précédent;
 - c) Diagnostic d'épisode subséquent de tuberculose qui respecte la définition de cas de tuberculose active.

Critères d'exclusion

- Isolement d'un autre pathogène, y compris des mycobactéries atypiques
- Arrivée du patient au Canada en traitement contre la tuberculose pour soigner une tuberculose présumée, mais dont le traitement est abandonné parce qu'un bilan au Canada laisse supposer qu'il ne s'agit pas d'une tuberculose
- Patient atteint d'une tuberculose latente (positive au TST ou au TLIG, sans anomalies cliniques ou radiologiques)



Durée

Octobre 2013 à septembre 2016. Trois ans de surveillance prospective et de dépistage des cas, et suivi jusqu'à six mois après la fin du traitement du dernier cas.

Nombre prévu de cas

De 100 à 120 cas par année chez les enfants de moins de 15 ans

Approbation éthique

Comité d'éthique de la recherche de *The Hospital for Sick Children*
 Comité d'éthique de la recherche de Santé Canada et de l'Agence de la santé publique du Canada
 Inscrit auprès du *Nunavut Research Institute*

Analyse

Les données seront analysées. Les patients qui reprennent le traitement après l'avoir abandonné feront partie du groupe de « traitement après l'abandon ». Les limites suivantes seront prises en considération dans le cadre de l'analyse et de l'interprétation des résultats de l'étude.

La tuberculose-infection latente pendant l'enfance est beaucoup plus courante que la maladie même. La tuberculose pendant l'enfance est de type paucibacillaire et peut parfois être difficile à diagnostiquer et à distinguer de l'infection latente. Les critères qui sont utilisés dans la présente étude pour diagnostiquer la tuberculose sont les normes internationales récemment élaborées, conçues pour réduire la variation diagnostique au minimum, mais ces problèmes diagnostiques peuvent tout de même susciter des variations dans certaines cliniques ou dans les régions. Ce phénomène peut entraîner des changements de taux non causés par une modification à la véritable incidence de la maladie, mais qui ne devrait pas s'appliquer à l'incidence de la maladie dont la culture est positive.

Publication

Des rapports trimestriels seront remis au PCSP et à l'ASPC au sujet du nombre de cas, de leur répartition géographique et du taux de complétion des questionnaires. Tous les ans, un résumé des données sera fourni en vue d'être inclus dans les *Résultats du PCSP*. Les résultats définitifs seront publiés dans des revues révisées par des pairs et présentés lors de congrès. Les résultats de la présente étude serviront également à étayer les révisions subséquentes aux Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse.

Références

1. Lutte antituberculeuse, Agence de la santé publique du Canada. La tuberculose au Canada 2009, Prédiffusion. http://publications.gc.ca/collections/collection_2012/aspc-phac/HP37-5-1-2009-fra.pdf
2. Organisation mondiale de la santé (OMS). Global Tuberculosis Control 2011. www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf
3. Migliori GB, Centis R, Lange C, Richardson MD, Sotgiu G. Emerging epidemic of drug-resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:171-9
4. Udhwadia ZF, Amale RA, Ajbani KK, Rodrigues C. Totally drug-resistant tuberculosis in India. *Clin Infect Dis* 2012;54(4):579-81
5. Loewenberg S. India reports cases of totally drug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2012;379(9812):205
6. Lutte antituberculeuse, Agence de la santé publique du Canada. La résistance aux antituberculeux au Canada – 2010. http://publications.gc.ca/collections/collection_2011/aspc-phac/HP37-4-2010-fra.pdf