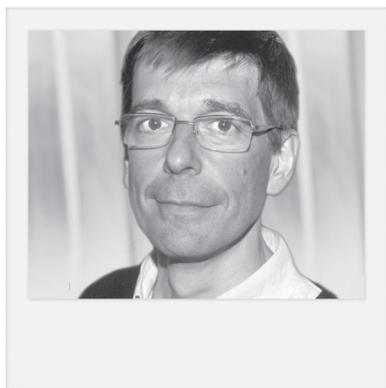


REPÈRES PRATIQUES

Pneumologie

Diagnostic de la tuberculose : IDR et/ou tests interféron gamma ?



→ C. DELACOURT

Service de
Pneumologie
Pédiatrique, Hôpital
Necker-Enfants
Malades, PARIS.

Chez un enfant suspect d'infection tuberculeuse, la recherche d'une réponse immunitaire spécifique vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* est un élément central de la démarche diagnostique. Cette recherche a été très longtemps fondée sur l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine. Ce test possède de nombreuses insuffisances : difficultés de réalisation, grande variabilité intra-lecteur et surtout inter-lecteur, manque de spécificité chez les enfants vaccinés par le BCG.

Depuis quelques années, sont apparus des tests *in vitro* très prometteurs, car utilisant un nombre limité d'antigènes (ESAT-6, CFP-10, TB7.7), tous très spécifiques du complexe *tuberculosis*, et absents des souches vaccinales *M. bovis*. Il n'y a donc pas de réaction croisée avec le BCG. Deux tests sont actuellement commercialisés, le QuantiFERON-TB Gold-InTube (QFT) et le T-SPOT.TB (T-SPOT). Ils mesurent la libération d'interféron gamma par les lymphocytes du patient après stimulation par les antigènes spécifiques, et sont regroupés sous l'appellation générique de tests de libération de l'interféron gamma (*interferon-gamma release assays* [IGRA]).

Aspects pratiques des IGRA

Le QFT s'effectue sur sang total, à partir de trois tubes prêts à l'emploi : témoin négatif (aucun antigène), témoin positif (mitogène non spécifique : phytohémagglutinine) et antigènes spécifiques. Pour la qualité du test, un certain nombre

d'impératifs techniques doivent être respectés : chaque tube doit contenir 1 mL de sang, être vigoureusement secoué après prélèvement, ne pas être réfrigéré et être mis en incubateur au maximum 16 heures après le prélèvement. Après une nuit d'incubation, la libération d'interféron gamma induite par les antigènes spécifiques est interprétée en fonction des témoins négatifs et positifs. Un test peut être qualifié d'indéterminé en l'absence de bons contrôles, positifs ou négatifs.

Le test T-SPOT est réalisé sur un isolement de cellules mononucléées, à partir d'un prélèvement sanguin standard. Le tube doit parvenir en moins de 32 heures au laboratoire, sans être réfrigéré. Une fois isolées, les cellules sont mises en suspension dans des boîtes de culture dont le fond est tapissé d'anticorps anti-IFN gamma. Comme pour le QFT, les conditions témoin négatif, témoin positif et antigènes spécifiques sont testées. En cas de libération d'IFN gamma, ce facteur est capté par les anticorps, et est révélé sous forme de "spot", grâce à un deuxième anticorps, par une technique dite "en sandwich".

Ces tests ne sont actuellement pas inscrits à la nomenclature des actes biologiques, et restent à la charge des patients ou de l'établissement prescripteur.

IDR ou IGRA pour le diagnostic de tuberculose-maladie de l'enfant ?

La spécificité de l'IDR est médiocre en population vaccinée. Les méta-analyses montrent que, dans une population vaccinée par le BCG avant l'âge d'un an, la spécificité associée au seuil de 15 mm est de 97,4 %, mais celle associée au seuil de 10 mm n'est que de 91,5 %. Si le vaccin est réalisé après l'âge d'un an, les spécificités sont très mauvaises (80,7 % pour le seuil de 15 mm), rendant l'IDR ininterprétable dans cette situation [1]. Les tests IGRA ont une meilleure spécificité que l'IDR, autour de 97-98 % [2]. En revanche, les sensibilités de ces différents tests sont identiques dans la tuberculose-maladie (TM) de l'enfant, voire un peu inférieures pour les IGRA. Dans les études comparant simultanément les trois tests chez l'enfant, les sensibilités de l'IDR, du QFT et du T-SPOT sont respectivement de 85 %, 78 % et 76 % [2]. Les analyses restreintes aux cas microbiologiquement confirmés montrent des sensibilités respectives de 86 %, 86 % et 79 % [2].

POINTS FORTS

- ⇒ La réalisation d'un test immunitaire, IDR ou IGRA, est un élément central de la démarche diagnostique chez un enfant suspect d'infection tuberculeuse.
- ⇒ Les IGRA ont démontré deux avantages importants sur l'IDR : spécificité nettement supérieure en population vaccinée et bien meilleure reproductibilité de l'interprétation du test.
- ⇒ Les IGRA n'ont pas une meilleure sensibilité que l'IDR dans la tuberculose-maladie de l'enfant.
- ⇒ Suite à un contact avec un cas de tuberculose, il y a plus d'enfants avec une IDR positive que d'enfants avec un IGRA positif. La valeur pronostique des discordances IDR +/IGRA- reste insuffisamment étudiée. Le risque d'évolution vers une tuberculose-maladie apparaît toutefois très faible dans cette situation, justifiant la possibilité de dépister les enfants de plus de 5 ans avec un IGRA, en remplacement de l'IDR.
- ⇒ Les IGRA sont utilisables chez les jeunes enfants. Toutefois, la connaissance insuffisante de la valeur pronostique des discordances IDR +/IGRA- chez l'enfant de moins de 5 ans, à haut risque d'évolution rapide vers la tuberculose-maladie en cas d'infection, a fait maintenir l'indication de l'IDR dans les dépistages de ces jeunes enfants exposés à un cas de tuberculose.

Aucun de ces tests n'ayant une sensibilité de 100 %, cela signifie qu'un test négatif n'exclut pas le diagnostic de TM chez un enfant. La concordance de l'IDR et des IGRA est habituellement très bonne dans la TM de l'enfant. Il y a toutefois quelques discordances possibles : IDR négative et IGRA positif, ou IDR positive et IGRA négatif. Lorsqu'une suspicion clinique et/ou radiologique de tuberculose n'est pas confirmée par un premier test, il est donc tout à fait licite de compléter les investigations par un deuxième test.

IDR ou IGRA pour le diagnostic d'infection tuberculeuse latente (ITL) de l'enfant ?

La recherche et le traitement d'une ITL chez un enfant exposé à un cas de tuberculose est un élément central de la prévention des cas de TM de l'enfant. Les comparaisons des performances de l'IDR et des IGRA dans cette situation est difficile, car il

n'existe pas de test de référence pour affirmer la réalité d'une infection latente.

Les points actuels de certitude sont :

>>> Après exposition, il y a plus d'enfants avec une IDR positive que d'enfants avec un IGRA positif. Cette discordance est importante, avec 40 à 50 % des enfants avec IDR positive ayant un IGRA négatif, même en considérant un seuil de 15 mm [3].

>>> La valeur prédictive des IGRA sur l'apparition d'une tuberculose active chez les sujets infectés non traités est au moins égale, et même probablement meilleure, à celle de l'IDR [4]. Cela suggère que les personnes à risque d'évolution vers une TM sont principalement (sinon exclusivement) identifiées par un IGRA positif.

>>> La valeur pronostique des discordances (IDR+/IGRA-) reste toutefois mal connue dans les sous-groupes à risque élevé d'évolution vers la TM, comme les enfants de moins de 5 ans. Pour cette raison, les recommandations françaises sont de ne pas remplacer l'IDR par l'IGRA pour le dépistage d'enfants de moins de 5 ans. Au-delà de cet âge, la recherche d'une ITL peut être faite au choix par l'IDR ou un IGRA. Il n'y a pas de recommandation de faire les deux tests simultanément.

IDR ou IGRA chez l'enfant de moins de 5 ans ?

L'utilisation des IGRA chez les jeunes enfants est discutée en raison de deux problèmes potentiels : une plus grande fréquence de tests indéterminés et une diminution de la sensibilité de ces tests, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans. Les études publiées sont toutefois très discordantes et souvent basées sur des séries monocentriques incluant peu d'enfants. Les études multicentriques, avec un nombre plus conséquent de nourrissons, sont plus favorables aux performances des IGRA chez le jeune enfant. C'est en particulier le cas des résultats du réseau européen [5]. Dans cette étude :
 – la sensibilité des tests immunitaires, IDR comme IGRA, augmente avec l'âge, avec même une influence de l'âge plus marquée pour l'IDR que pour les IGRA ;
 – on retrouve chez l'enfant de moins de 2 ans à risque d'ITL les mêmes discordances entre IDR et IGRA que chez l'enfant plus grand : 40 % des nourrissons avec QFT négatif avaient une IDR positive (10 mm ou plus), mais 36 % des enfants avec QFT positif avaient une IDR inférieure à 10 mm ! La valeur pronostique de ces discordances n'est pas explorée dans cette étude ;
 – le taux de tests indéterminés est augmenté chez le nourrisson, mais reste "acceptable" : entre 3 et 4 %, comparativement à environ 1 % après 5 ans. On est très loin de chiffres atteignant 30 à 40 % de tests indéterminés dans d'autres études.

REPÈRES PRATIQUES

Pneumologie

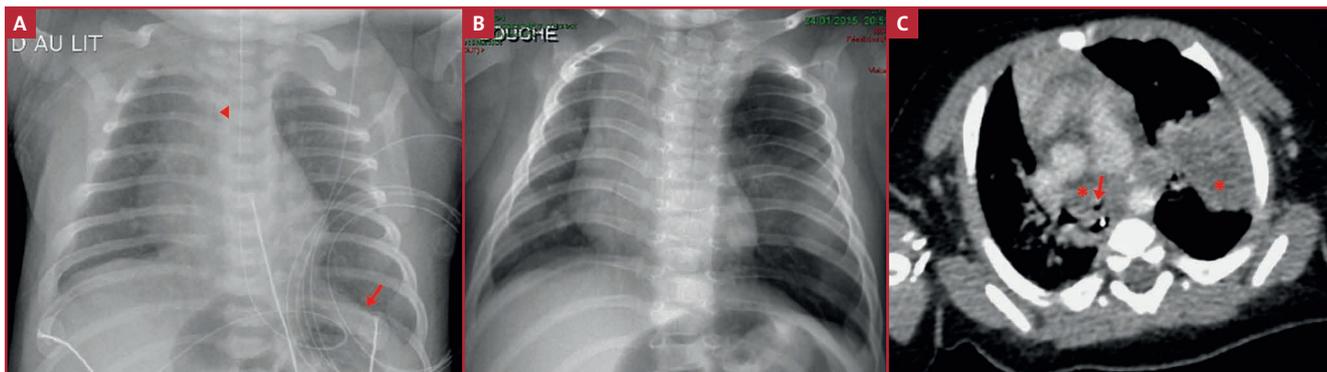


FIG. 1 : Enfant vaccinée par le BCG à la naissance, sans contact connu avec une personne tuberculeuse. **A.** Radiographie à J20, devant un tableau de bronchiolite : signes de distension gauche (verticalisation du diaphragme [flèche] et refoulement trachéal [tête de flèche]); **B.** Nouvelle radiographie à 2,5 mois pour toux quotidienne et gêne respiratoire : majoration du piégeage gauche et apparition d'une opacité gauche; **C.** Scanner thoracique à 2,5 mois : lésions ganglionnaires et parenchymateuses nécrosées (*), compression de la bronche souche gauche (flèche). Tubages gastriques négatifs à l'examen microscopique. IDR = 11 mm d'interprétation difficile 2,5 mois après la vaccination BCG. Quantiferon très positif (> 10 UI/mL) apportant la certitude de l'infection tuberculeuse.

En pratique, les IGRA peuvent être utilisés dans la démarche diagnostique d'un jeune nourrisson suspect de TM, en étant conscient qu'ils partagent les mêmes limites que l'IDR dans cette tranche d'âge. Du fait de leur spécificité élevée, ils peuvent toutefois s'avérer déterminants dans des diagnostics difficiles (fig. 1). Il faut s'assurer que les prérequis techniques du prélèvement sont bien respectés (cf. supra) pour diminuer le risque de test indéterminé.

La place des IGRA dans le dépistage des enfants de moins de 5 ans reste difficile à trancher, en particulier pour les enfants entre 2 et 5 ans qui ne bénéficient pas d'une prophylaxie systématique. Il y a une crainte légitime à ne plus traiter de jeunes enfants avec un IGRA négatif, mais qui auraient une IDR positive. En revanche, il faut désormais être conscient que nous ne traitons pas actuellement des jeunes enfants avec IDR négative, mais qui auraient un IGRA positif si on réalisait ce test !

Bibliographie

1. FARHAT, M, GREENAWAY C, PAI M *et al.* False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006;10:1192-1204.
2. SOLLAI S, GALLI L, DE MARTINO M *et al.* Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update. *BMC Infect Dis*, 2014;14:S6.
3. CONNELL TG, RITZ N, PAXTON GA *et al.* A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. *PLoS ONE*, 2008;3:e2624.
4. Organisation Mondiale de la Santé. 2015. Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL). <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682fr/s21682fr.pdf>.
5. BASU ROY R, SOTGIU G, ALTET-GOMEZ N *et al.* Identifying predictors of interferon-gamma release assay results in pediatric latent tuberculosis : a protective role of bacillus Calmette-Guerin. A pTB-NET collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012;186:378-384.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.