

Dépistage de l'infection tuberculeuse par test sanguin à l'Interféron- γ chez l'enfant

La Ligue Pulmonaire Suisse a émané des recommandations visant « la reconnaissance de l'infection à tuberculeuse » au moyen de tests sanguins à l'Interféron- γ (IFN- γ). Ces recommandations ont été publiées par l'Office Fédéral de la Santé (OFSP; Bulletin 7.11.2005 ;45:822). L'élaboration de ces recommandations n'a pas fait l'objet d'une consultation avec des pédiatres, pédiatres infectiologues et pneumologues. La pathogénèse et le diagnostic de tuberculeuse chez l'enfant, ainsi que son épidémiologie en Suisse, ne sont pas pris en considération. De plus il est peu clair, selon les recommandations de la Ligue Pulmonaire Suisse, qui coordonne et documente les tests in vitro à l'interféron- γ . Pour ces raisons, un commentaire aux recommandations de la Ligue Pulmonaire Suisse nous semble amplement justifié.

Les tests sanguins à l'Interféron- γ (QuantiFERON-TB-Gold[®] et T-SPOT.TB[®]) se basent sur la mise en évidence de la libération d'Interféron Gamma (IFN- γ) par les lymphocytes sensibilisés envers les peptides spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10) [1,2]. L'IFN- γ joue un rôle essentiel dans la défense de *M. tuberculosis*. L'antigène du test Mantoux est le PPD (purified protein derivative), qui est également présents dans *M. tuberculosis*, *M. bovis*, le bacille de Calmette et Guérin (BCG) et dans plusieurs mycobactéries non-tuberculeuses.

Le traitement d'une primo-infection à tuberculeuse, diagnostiquée par le test Mantoux, permet une réduction d'une tuberculeuse active de 60% [3,4]. Ceci est l'objectif visé du Mantoux pour les pays développés [5]. La faiblesse du test Mantoux réside dans la diminution de la sensibilité chez les personnes immunocompromises, les réactions croisées post-BCG et les expositions à mycobactéries non-tuberculeuses. Les tests à l'IFN- γ semblent montrer une sensibilité semblable au Mantoux mais une spécificité plus élevée et une meilleure corrélation avec l'exposition à la tuberculeuse [1, 2] Par conséquent ils peuvent être utilisés pour le diagnostic d'une tuberculeuse latente chez la personne vaccinée avec le BCG et l'immigré vivant dans un pays à faible prévalence pour la tuberculeuse.

La réponse immune, selon le test ESAT-6, contribue au diagnostic d'une immunité protectrice contre la tuberculeuse [6, 7]. Si cette réponse est absente dans le cas d'une infection avec *M. tuberculosis*, le test in vitro à l'IFN- γ sera négatif, bien que le patient soit

infecté et pourrait devenir symptomatique. De ce fait la signification des tests à l'IFN- γ , dans les primo-infections à tuberculose, n'est pas claire concernant l'indication à une thérapie et le risque de développer une tuberculose active.

Les données actuelles concernant l'IFN- γ ne permettent pas, pour l'instant, d'utiliser ces tests pour les enfants, les patients immuno-compromis et les patients avec une tuberculose extra-pulmonaire. Pour ces raisons, le Centers for Disease Control and Prevention aux USA ne recommande pas l'utilisation des tests à l'IFN- γ pour ces catégories de patients [8].

Sur la base de la faible prévalence de la tuberculose en Suisse, le BCG n'est pas recommandé de manière généralisée. Cela permet une interprétation plus aisée du Mantoux après une éventuelle exposition. Chez l'enfant n'ayant pas reçu de BCG, la spécificité du Mantoux n'est pas inférieure à celle des tests à l'IFN- γ [9]. Il y a ainsi peu ou pas d'avantage à utiliser les tests à l'IFN- γ versus le Mantoux chez les enfants non vaccinés (en Suisse), contrairement aux immigrés et aux personnes vaccinées. La réponse immune à une infection ou à une vaccination dépend de l'âge, notamment chez le nourrisson et le petit enfant et ceci s'applique également pour la sécrétion de l'IFN- γ [10]. L'utilisation in vitro des tests à l'IFN- γ n'est pas documentée chez le nourrisson et non répertoriés selon l'âge. A l'exception de ceci, une étude sud-africaine a montré que les tests à l'IFN- γ ont montré une sensibilité supérieure au Mantoux chez les enfants avec une tuberculose active [11]. L'application de ces tests à l'IFN- γ non pas été encore suffisamment étudiés chez les patients immuno-compromis.

Les tests à l'IFN- γ sont moins examinateur-dépendants que le Mantoux. Ils sont toutefois plus coûteux (70 points), exigent des prises de sang (8-10 ml) et une analyse rapide dans un laboratoire spécialisé. Le résultat doit en plus être interprété en corrélation avec l'exposition. Il n'est pas clair qui aura l'expertise de cette interprétation.

Les membres du Groupe de Pédiatres Infectiologues Suisse (PIGS) et de la Société Suisse de Pneumologie Pédiatrique (SGPP) ne peuvent expliquer pourquoi la Ligue Pulmonaire Suisse désire instaurer les tests à l'IFN- γ , au vu de l'épidémiologie de la tuberculose en Suisse et des données actuelles qui ne sont pas claires pour les enfants et les patients immuno-compromis. Il n'est également pas spécifié, d'après ces recommandations, qui vont conduire les recherches de dépistage, interpréter et documenter les résultats. Que serait-il d'un enfant avec un Mantoux positif et un test à l'IFN- γ négatif ? Sera-t-il traité ? Avec ces questions sans réponse et en raison de la situation des données actuelles, les

recommandations de la Ligue Pulmonaire Suisse et de l'OFSP ne peuvent pas être soutenues.

16. Décembre 2005

Pour le Groupe des Pédiatres Infectiologues Suisses (PIGS)

PD Dr. med. Christoph Berger

christoph.berger@kispi.unizh.ch

Pour la Société Suisse de Pneumologie Pédiatrique (SSPP)

Dr. med. Peter Eng

peter.eng@ksa.ch

Bibliographie

1. Pai M, Riley LW and Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76
2. Dheda K, Udawadia ZF, Huggett JF, Johnson MA and Rook GA. Utility of the antigen-specific interferon-gamma assay for the management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:195-202
3. Jasmer RM, Nahid P and Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860-6
4. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47
5. Nelson LJ, Jereb JA and Castro KG. New guidelines about latent tuberculosis infection in children and adolescents: a welcome advancement. *Pediatrics* 2004;114:1084-6
6. Young DB. Building a better tuberculosis vaccine. *Nat Med* 2003;9:503-4
7. Brandt L, Elhay M, Rosenkrands I, Lindblad EB and Andersen P. ESAT-6 subunit vaccination against *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 2000;68:791-5
8. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:15-8
9. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F and Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9
10. Smith S, Jacobs RF and Wilson CB. Immunobiology of childhood tuberculosis: a window on the ontogeny of cellular immunity. *J Pediatr* 1997;131:16-26
11. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA and Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004;364:2196-203
12. Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:631-5