

Le dépistage de la tuberculose

Screening for tuberculosis

J.-P. Van Vooren et K. Schepers

Unité de Traitement des Immunodéficiences, Hôpital Erasme

RESUME

Pour lutter contre la tuberculose, il faut diagnostiquer les formes actives par des techniques bactériologiques et les traiter adéquatement mais, si on veut l'éliminer, il convient également de réduire le vaste réservoir de tuberculoses latentes. L'intradermoréaction et les tests in vitro mesurant les sécrétions d'interféron permettent d'évaluer les réponses spécifiques dirigées contre des antigènes mycobactériens. Ces deux techniques sont utilisées pour détecter les formes latentes mais pas les formes actives de tuberculose. Les tests in vitro ont une plus grande spécificité en cas de vaccination par le BCG après 1 an de vie. Aucun des tests ne permet d'identifier les personnes infectées par M. tuberculosis qui vont développer ultérieurement une tuberculose active. Le dépistage de la tuberculose latente doit se limiter à tester les individus qui ont été en contact étroit avec un patient contagieux ainsi que les jeunes enfants et les sujets immunodéprimés qui ont un risque plus important de développer la maladie.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 301-5

ABSTRACT

Rapid identification using bacteriological methods and adequate treatment of active tuberculosis cases are the most important objective of any tuberculosis activity but, in order to eliminate the disease, another important component of tuberculosis control is to reduce the vast reservoir of latent tuberculosis infections. Tuberculin skin test and interferon-gamma release assays are designed to identify immune response against mycobacterial antigens. Both tests are accurate to detect latent but not active forms of tuberculosis. Interferon-gamma release assays have higher specificity than tuberculin skin testing in BCG-vaccinated populations particularly if BCG was administered after 1 year of age. Both tests perform poorly to predict risk for progression to active tuberculosis. Screening should therefore be limited to situations with a clear likelihood of transmission after contact, taking account of the infectiousness of the index case and the intensity of exposure, or to those with a great probability of developing tuberculosis : young children and immunocompromised persons.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 301-5

Key words : latent tuberculosis, infectiousness, immunological tests, exposure, susceptibility of contacts

LES TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE^{1,2}

Une forme active de tuberculose sera évoquée sur base

- de l'anamnèse reprenant le contexte de vie et les origines du patient ;
- des symptômes cliniques rarement spécifiques ;
- de tout examen complémentaire, essentiellement radiologique (si une forme pulmonaire est suspectée (> 70 % des cas) : RX standard et éventuellement CT scan).

Un examen microbiologique est toujours requis. En cas d'atteinte pulmonaire, l'examen direct (ED) de 3 crachats matinaux consécutifs est recommandé avec mise en culture des échantillons. Si la toux est absente ou non productive, on réalisera un lavage broncho-alvéolaire ou on induira l'expectoration. La sensibilité de l'ED dépendra de la quantité de mycobactéries. Il faut plus de 10.000 (10⁴) bacilles par ml pour que le test soit positif et on ne peut pas, par simple ED, différencier *Mycobacterium (M.) tuberculosis* des autres mycobactéries. L'analyse par biologie moléculaire (multiplication (PCR) des acides nucléiques puis

caractérisation de séquences spécifiques) permet, elle, cette différenciation de même que la mise en évidence de certaines résistances. Attention, cette méthode n'est pas plus sensible que l'ED et certains faux négatifs résultent de l'inhibition de l'amplification par la présence de globules rouges dans le prélèvement. Il ne faut donc recourir à ces tests génétiques sophistiqués que dans des cas sélectionnés par l'urgence et/ou la gravité (méningite par exemple). Ils ne remplacent pas la culture qui est la technique bactériologique de référence et la plus performante. La sensibilité et la spécificité de la culture dépendront toujours de la qualité du prélèvement et de l'importance de l'inoculum (on parle de 10^1 à 10^2 bacilles par ml pour la sensibilité de la culture). Pour rappel, 10^8 à 10^9 germes sont présents au niveau de lésions cavitaires pulmonaires, 10^4 à 10^5 dans les tissus, en cas de tuberculose paucibacillaire. Après culture, il est aisé d'identifier toute espèce de mycobactéries et de tester la sensibilité de *M. tuberculosis* aux différents médicaments disponibles, ce qui est essentiel pour adapter, au besoin, le traitement. La croissance des germes est malheureusement lente (plus rapide en milieu liquide que sur milieu solide) et un délai de plusieurs semaines est souvent requis avant d'obtenir un résultat. Un quart des formes actives de tuberculose en Belgique sont extra-pulmonaires³ ; des biopsies sont pratiquées pour obtenir du matériel à analyser, et ce après toute approche par imagerie jugée utile pour identifier et préciser la nature des lésions. Quelle que soit la localisation de la maladie, si la présence de *M. tuberculosis* n'est pas détectée, l'évolution favorable sous traitement spécifique pourra, *a posteriori*, confirmer la nature tuberculeuse de l'affection.

Les tests immunologiques n'ont pas de place dans la mise au point d'une forme active, sauf lorsque les résultats des tests microbiologiques restent non contributifs⁴. Leur positivité est alors un élément adjuvant en faveur de la nature tuberculeuse des lésions mais leur négativité ne permet pas d'exclure le diagnostic. Il s'agit des tests " *Interferon- α release assay* " (IGRA)⁴ et de l'Intradermoréaction à la tuberculine (ID)⁵. On les utilise plutôt pour détecter les infections non actives, latentes et/ou les contaminations après contact.

Les deux approches visent à identifier et à quantifier une réaction immune adaptative dirigée, soit *in vivo* (ID), contre la tuberculine bien connue, extraite de filtrats de culture de *M. tuberculosis* contenant des antigènes (près de 100) en grande partie ubiquitaires qui présentent donc des réactivités croisées avec ceux provenant d'autres mycobactéries environnementales non tuberculeuses et le BCG, soit *in vitro* (IGRA) contre des antigènes de *M. tuberculosis* absents du BCG et retrouvés uniquement chez 3 espèces de mycobactéries environnementales : *M. szulgai*, *kansasii* et *marinum*.

En cas d'infection par *M. tuberculosis*, il faut attendre 6 à 8 semaines pour que l'immunisation devienne détectable et que les tests se positivent

(IGRA et/ou ID).

L'ID est réalisée *in vivo*, c'est une approche peu coûteuse mais l'injection puis la mesure de l'induration impliquent 2 visites du patient et une disponibilité humaine. Les délais de réaction sont variables (48-72 heures et plus) dépendant des co-pathologies présentées et de certaines caractéristiques individuelles. La standardisation des processus de lecture et d'interprétation de l'ID est difficile. L'âge, l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ou par d'autres virus, certaines vaccinations récentes, la sarcoïdose, la malnutrition, certains cancers, la prise de traitements immunosuppresseurs, la tuberculose active elle-même peuvent réduire la réponse.

Le seuil de positivité est de 5 mm si une sensibilité maximale est recherchée (personnes à haut risque et immunodéprimées). Celui-ci sera relevé (> 10 ou > 15 mm) pour améliorer la spécificité (mycobactéries présentes dans l'environnement et surtout antécédent de vaccination par le BCG à plus de 12 mois d'âge) et pour réduire le nombre de prescriptions d'un traitement préventif présumées inutiles chez les personnes dépourvues de tout facteur de risque. Les critères de virage sont bien définis : augmentation du diamètre d'induration de plus de 6 mm pour devenir égal ou supérieur à 10 mm. La répétition des tests entraîne l'augmentation de la réponse (effet *booster*).

En ce qui concerne la technique IGRA, 2 tests ont été commercialisés. Par l'un (QuantIFERON®-TB Gold), on mesure la quantité d'interféron sécrétée par les cellules en présence d'un mélange de 3 antigènes (ESAT6, CFP 10, TB7.7), par l'autre (TB-SPOT.TB®), on dénombre les cellules qui sécrètent cette cytokine après incubation avec 2 antigènes (ESAT6 et CFP 10). Un test de stimulation non spécifique réalisé parallèlement permet de s'assurer de l'absence d'anergie. Les comparaisons entre les résultats obtenus par ces 2 types de tests ne montrent pas de différence significative. Il s'agit de techniques plus onéreuses que l'ID, les cellules ne peuvent pas être conservées longtemps et l'infrastructure d'un laboratoire est nécessaire. Le résultat dichotomique sera annoncé positif ou négatif. Pour les réponses proches du seuil de positivité, des variations sont fréquemment observées et la conversion ou la réversion du test devront être considérées avec prudence.

La réalisation préalable d'une ID peut amplifier la stimulation *in vitro* lors des tests IGRA.

CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE MONDIAL

La tuberculose reste une cause importante de morbidité et de mortalité à l'échelle planétaire⁶. Les efforts coordonnés, au niveau des organisations gouvernementales ou non, au cours des dernières années, ont permis de réduire l'incidence de cette affection en diagnostiquant mieux et plus rapidement

les cas de maladies actives souvent contagieuses et en les traitant efficacement. Cette stratégie a permis de réduire le nombre de décès et de nouvelles contaminations dans le monde. Elle est première et essentielle dans les pays à haute prévalence pour protéger les personnes qui entourent le patient, pourraient être contaminées et, en état de fragilité (co-infection avec le VIH par exemple), pourraient développer consécutivement et rapidement une forme active et grave de l'infection.

Cette approche est minimale. Pour éradiquer la tuberculose, ce qui est l'objectif de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) à l'horizon de 2050, il faut parallèlement s'attaquer au réservoir de *M. tuberculosis* constitué par les formes humaines latentes (un tiers de la population mondiale). Il faut identifier, parmi les personnes porteuses asymptomatiques de ce germe, celles qui sont à risque de présenter ultérieurement un phénomène de réactivation⁷. Cette démarche complémentaire peut plus facilement être appliquée dans les pays à faible prévalence (moins de 20 cas pour 100.000 habitants), plus nantis et disposant d'un système de santé adapté. La mise en évidence d'une telle affection latente doit faire envisager la prescription d'une chimioprophylaxie dont la prise doit être bien suivie. Plus de 70 cas devront être traités efficacement pour éviter une seule réactivation, en l'absence de facteurs de risque individuels⁸. L'investissement est donc très conséquent.

LA TUBERCULOSE EN BELGIQUE³

La Belgique est un pays à faible prévalence de tuberculose. En 2011, 1.044 tuberculoses actives ont été déclarées (incidence de 9,5/100.000 habitants/an). Le nombre de maladies diagnostiquées varie selon les régions, près de 6 fois plus élevé en Région bruxelloise par rapport à la Flandre et 5 fois par rapport à la Wallonie. Les grandes villes concentrent les cas ; essentiellement Bruxelles, mais également Anvers, Liège et Charleroi. L'âge médian des patients est de 35,5 ans. Parmi les natifs en Belgique, les personnes de plus de 75 ans affichaient, en 2011, un risque 3,2 fois plus élevé que les jeunes enfants. Ce risque relatif (5,8 en 2007) diminue sensiblement au fil des années car de moins en moins de sujets autochtones, aujourd'hui âgés, ont été contaminés pendant leur jeunesse et peuvent réactiver la maladie. Les non-Belges, si on inclut les demandeurs d'asile, présentent un risque 10 fois plus élevé que les Belges de développer une tuberculose active, beaucoup provenant de pays où la tuberculose est endémique et ont été contaminés avant leur arrivée dans notre pays. 72 % des localisations sont pulmonaires. Trois-quarts des souches sont isolées après culture et bénéficient de la réalisation d'un antibiogramme. La résistance est plus fréquente en cas de retraitement, la prévalence de la multirésistance (à l'isoniazide (INH) et à la rifampicine (Rif)) reste heureusement rare à 2 %.

La Belgique est donc un pays dont l'objectif peut être d'éliminer la tuberculose en dépistant puis traitant, non seulement les formes actives, mais aussi les formes latentes.

LA TUBERCULOSE LATENTE^{1,9}

Suite à l'inhalation de fines particules, en suspension dans l'air, exhalées par un patient présentant une tuberculose active bacillifère, les mycobactéries tuberculeuses qu'elles contiennent, atteignent les voies aériennes distales chez un sujet naïf de toute contamination. Les macrophages alvéolaires phagocytent les germes. Dans certains cas, ces cellules appartenant à l'immunité innée parviennent à les détruire directement et le processus est abortif, dans d'autres, *M. tuberculosis* survit et est transporté vers les ganglions lymphatiques régionaux où s'enclenche une réponse cellulaire primaire adaptative très complexe coordonnée par des lymphocytes T CD4+ spécifiques, concomitante d'une propagation hémotogène. A ce stade, soit l'amplitude de la réaction est insuffisante (situation fréquente chez le patient immunodéprimé ou les enfants de moins de 24 mois...) et une forme active se développe, souvent très grave, dont les localisations éventuellement multiples correspondent aux sites de dissémination par voie sanguine (pulmonaire, osseuse mais également formes miliaire et méningée, ...), soit elle est adéquate et, de manière asymptomatique sur le plan clinique, un équilibre s'installe entre la mycobactérie et son hôte. Le germe devient quiescent au sein de granulomes. Il est cependant apte à se remultiplier, c'est la forme latente. Le risque de réactivation s'amenuise exponentiellement avec le temps et, 7 ans après la primo-infection, en l'absence de tout facteur favorisant, l'incidence n'est plus que de 1 cas par an pour 1.000 individus¹⁰. Il serait utile, si le but est d'éradiquer la tuberculose, de pouvoir identifier quels patients sont réellement en danger de présenter une réactivation afin de ne traiter de manière préventive que ceux-là, vu la toxicité des antituberculeux et la compliance souvent difficile à obtenir. Comment y parvenir ? Les cellules effectrices et de mémoire que le processus continu génère pour contenir le pouvoir infectant de *M. tuberculosis*, circulent et peuvent être testées quant à leur réactivité vis-à-vis d'antigènes mycobactériens *in vivo* ou *in vitro*. Malheureusement, l'antigène apte à induire une réaction immunitaire témoignant spécifiquement de la propension d'une personne contaminée à développer un jour une forme secondaire de la maladie n'a pas encore été identifié même si des candidats sont évalués¹¹.

Il faut donc se contenter des antigènes actuellement disponibles pour tester les réactions immunitaires. Chez qui ? Il faut cibler les individus qui ont eu un contact récent et documenté avec un patient contaminant et/ou qui, du fait de leurs caractéristiques d'âge et de défenses propres, sont fragilisés face au germe de la tuberculose.

LE RISQUE DE TRANSMISSION LORS D'UN CONTACT⁷

Il est important d'obtenir auprès d'un patient présentant une tuberculose active contagieuse ou de ses soignants certaines informations " clés " dès que le diagnostic est posé ; ensuite, il convient d'établir la liste des contacts en caractérisant la nature, l'exposition et la durée des relations et le risque individuel de chaque personne candidate à être dépistée.

Le phénomène de toux augmente le risque de transmission à l'entourage de même que la quantité de mycobactéries présentes dans les expectorations souvent liée à l'existence de " cavernes " pulmonaires. En l'absence de lésions radiologiques parenchymateuses chez le patient " source ", même si une atteinte extrapulmonaire a été à l'origine du diagnostic, il faut toujours rechercher la présence de mycobactéries dans les sécrétions respiratoires. Elles peuvent y être détectables, surtout en présence d'autres atteintes thoraciques, ganglionnaires ou pleurales. L'ED positif est considéré comme un indicateur de risque élevé de transmission. Dans une large étude, seuls 10 à 15 % des contaminations étaient liées à des contacts avec des patients chez qui l'ED était négatif et dont le diagnostic avait été établi uniquement par culture¹². Attention, beaucoup de laboratoires concentrent tout matériel recueilli pour améliorer la sensibilité des analyses microbiologiques, le résultat positif d'un ED n'a, dans ce cas, plus la même signification en termes de contagiosité.

Pour bien circonscrire le groupe de personnes contacts à investiguer, le patient est arbitrairement considéré comme ayant été contagieux pour son entourage depuis le moment où est apparue la toux ou tout autre symptôme respiratoire. A défaut de renseignements, des périodes seront considérées :

- 3 mois avant le prélèvement si l'ED classique est positif ;
- 1 mois si la culture seule est positive ;
- en l'absence de résistance, 2 semaines après le début d'un traitement antituberculeux adéquat.

La fréquence, la nature des contacts et surtout la dimension et la ventilation des espaces dans lesquels ceux-ci se sont déroulés jouent un rôle capital (à l'extérieur, le bacille de Koch (BK) est très rapidement détruit). Une répartition entre contacts étroits (cohabitants, exposition prolongée dans des lieux confinés, ...), occasionnels (visiteurs dans un hôpital, collègues de bureau, élèves d'une même classe, ...) ou sporadiques (membres d'une même communauté, d'un même club de sport ayant pu croiser la personne infectée, ...) est donc possible.

La susceptibilité à la tuberculose des personnes contacts est un facteur très important, à prendre en considération. Sont à risque, les patients infectés par le VIH, surtout au stade SIDA mais également ceux qui subissent une immunosuppression iatrogène pour éviter le rejet d'une greffe solide, traiter une pathologie

inflammatoire et/ou auto-immune (par des traitements anti-TNF α mais aussi par des corticoïdes et autres agents), les maladies hématologiques, les cancers tête et cou, les *by-pass* jéjunaux, la dialyse, le diabète. Les enfants de moins de 24 mois sont également à très haut risque de développer d'emblée ou non une tuberculose active après contamination.

LES STRATEGIES DE DEPISTAGE DE LA TUBERCULOSE LATENTE⁷

Après un contact documenté

Les recommandations classiques sont de dépister, dans un premier temps, par un test immunologique, tous les individus qui ont été en contact étroit avec le patient et ceux pour lesquels le contact fut occasionnel mais qui sont plus à risque de développer la maladie du fait de leur état de santé ou de leur âge. Un examen radiologique peut être couplé si un état d'anergie est estimé possible.

Au terme de cette première démarche de dépistage, le nombre de personnes réactives est établi et, si des contaminations sont suspectées (prévalence de positivité plus élevée que dans une population comparable), les autres contacts occasionnels et éventuellement ceux sporadiques à haut risque personnel bénéficieront eux aussi de la réalisation d'un test. Le dépistage, si besoin en 2 étapes, est primordial car une thérapie préventive devra être proposée :

- d'emblée aux personnes fragiles, même si les tests immunologiques sont, au départ, négatifs (immunisation en cours ou faux négatifs) quitte à l'interrompre ultérieurement ;
- après démonstration d'une immunisation (virage) par un test pratiqué à distance de 8 semaines chez tout autre individu.

En dehors de toute notion de contact

Les dépistages de masse en l'absence de facteurs de risque ne sont pas recommandés sauf dans une optique épidémiologique. Par contre, le dépistage doit être proposé à tout membre d'une population à risque de réactivation comme les jeunes enfants (moins de 2 ans) ou de développer une forme sévère (2-5 ans) provenant de zones à haute prévalence de tuberculose, les personnes infectées par le VIH, celles candidates à recevoir des traitements immuno-dépresseurs dans le but de prescrire une chimioprophylaxie en cas de dépistage positif.

TESTS IGRA OU ID ET ENSUITE... ?

Il s'agit bien entendu de dépister les tuberculoses latentes chez des personnes candidates pour un traitement préventif du fait d'un contact récent ou d'une susceptibilité individuelle particulière. L'avantage des tests IGRA sur l'ID réside dans une meilleure spécificité pour évaluer la réponse immunitaire chez un patient, vacciné par le BCG, en particulier si celui-ci a été administré après les 12 premiers mois de vie et/ou de

manière répétée. Les séries comparatives publiées ne permettent pas, à l'heure actuelle, d'établir d'autres conclusions même si certaines suggèrent une meilleure sensibilité des IGRA en cas d'immunodéficience ou d'une présence élevée de mycobactéries non tuberculeuses dans l'environnement¹³. L'effet protecteur d'un traitement préventif a clairement été démontré dans les cas où l'ID est positive de même que l'absence de bénéfice en cas d'ID négative¹⁴. De telles études se sont déroulées dans des pays à haute prévalence des co-infections VIH-tuberculose, où l'infrastructure de santé n'est pas propice au développement de techniques de laboratoire et où la réalisation de tests *in vivo* est privilégiée. Les mêmes références manquent donc pour les tests IGRA dont l'utilisation est aujourd'hui recommandée dans des pays disposant de ressources logistiques et financières plus importantes.

Le bon sens doit guider les démarches diagnostiques et surtout la décision de prescrire ou non un traitement préventif. Des discordances inexplicables surviennent entre les résultats obtenus par ID et par les tests IGRA chez certaines personnes, qui incitent encore à plus de prudence et de réflexion.

Un dernier point est devenu l'obligation de dépister les patients avant un traitement par anti-TNF α . Le regret est de constater que la même démarche n'est pas reproduite lors de toute induction d'une immunosuppression iatrogène¹⁵.

CONCLUSION

Le dépistage doit être bien organisé surtout en cas de contact. Une évaluation du risque-bénéfice reposera sur la nature de la tuberculose chez le cas source, sur le niveau d'exposition ainsi que sur la susceptibilité des personnes exposées. Les seuils d'interprétation pourront varier mais, si la conclusion de l'analyse est positive, la prescription d'un traitement préventif devra toujours être envisagée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Van Vooren JP, Schepers K, Wanlin M : La tuberculose pulmonaire. Rev Med Brux 2010 ; 31 : 260-6
2. FARES asbl : Diagnostic et traitement de la tuberculose. Manuel pratique. Bruxelles, FARES 2010 : 13-7
3. FARES asbl : Registre belge de la tuberculose 2011. Bruxelles, FARES, mars 2013

4. European Center for Disease Prevention and Control : Use of Interferon-gamma release assays in support to TB diagnosis. Stockholm, ECDC, 2011
5. Van Vooren JP : L'intradermoréaction à la tuberculine : réalisation, interprétation et implications thérapeutiques. Rev Med Brux 2000 ; 21 : A45-8
6. World Health Organization, Global Tuberculosis Control : WHO Report 2011. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2011
7. Erkens CGM, Kamphorst M, Abudakar I *et al.* : Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries : an European consensus. Eur Respir J 2010 ; 36 : 925-49
8. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM : Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev 2000 ; 2 : CD001363
9. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention : Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161 : S221-47
10. Ferebee SH : Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. Bibl Tuberc 1970 ; 26 : 28-116
11. Corbière V, Pottier G, Bonkain F *et al.* : Risk stratification of latent tuberculosis defined by combined interferon gamma release assays. PloS One 2012 ; 7 : e43285
12. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA *et al.* : Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in The Netherlands. Clin Infect Dis 2008 ; 47 : 1135-42
13. Trajman A, Steffen RE, Menzies D : Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for the diagnosis of latent tuberculosis infection : an overview of the evidence. Pulmonary Medicine 2013 ; Epub 601737 : 11 pages
14. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S *et al.* : " 6 months versus 36 month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana : a randomised double-blind, placebo-controlled trial ". Lancet 2011 ; 377 : 1588-98
15. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK : Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. Arthritis Rheum 2006 ; 55 : 19-26

Correspondance et tirés à part :

J.-P. VAN VOOREN
 Hôpital Erasme
 Unité de Traitement des Immunodéficiences
 Route de Lennik 808
 1070 Bruxelles
 Email : jean.paul.van.vooren@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 19 avril 2013 ; accepté dans sa version définitive le 14 mai 2013.