PAEDIATRICA Vol. 18 No. 3 2007

Diagnostic et traitement de la tuberculose latente chez l'enfant

Jürg Barben[1], Jürg Hammer[2]

1 Pneumologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen
2 Pneumologie und Intensivmedizin, Universitätskinderklinik beider Basel

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Résumé

Le diagnostic de la tuberculose (TB) chez l'enfant est un défi majeur. D'une part, il n'existe jusqu'à ce jour aucun test diagnostic fiable et l'examen direct des expectorations est peu contributif, d'autre part le diagnostic précoce de la TB est particulièrement important chez l'enfant en âge préscolaire à cause du risque de formes disséminées (TB miliaire, méningite TB). En Suisse, la TB se diagnostique chez l'enfant surtout dans le cadre d'une enquête d'entourage après exposition. Outre l'anamnèse et l'examen clinique, bactériologique et radiologique, le test tuberculinique (test intradermique de Mantoux) joue un rôle primordial. Les nouveaux tests in vitro de détection de la libération d'interféron-γ sont, comme le test tuberculinique, des tests diagnostics indirects. Leur avantage sur le test tuberculinique est l'absence de réaction croisée avec une vaccination BCG préalable et avec la plupart des mycobactéries présentes dans l'environnement. Ils peuvent donc servir à confirmer ou infirmer un test tuberculinique positif chez l'enfant vacciné avec le BCG. Chez tous les enfants <12 ans exposés à une TB, on pratique sans attendre un premier test tuberculinique. Les enfants < 5 ans reçoivent en plus – après exclusion d'une TB active (examen clinique et radiographie) et indépendamment du résultat du premier test tuberculinique – un traitement préventif immédiat d'isoniazide pour les protéger contre une éventuelle dissémination. Si le deuxième test tuberculinique après 8 semaines est négatif, ce qui parle en défaveur d'une infection TB, le traitement préventif peut être interrompu. Une conversion du test tuberculinique, c'est-à-dire un deuxième test positif en présence d'un examen médical normal et d'une radiographie normale, suggère une infection TB sans maladie (TB latente). Ces enfants sont traités pendant 9 mois avec l'isoniazide pour éviter une maladie TB.

Introduction

La tuberculose (TB) demeure un problème sanitaire mondial, comme en témoignent les 9 millions de nouveaux cas et les 2 millions de décès rapportés chaque année[1), 2)].
D'un point de vue épidémiologique, les enfants ne représentent pas un facteur important de propagation de la maladie, car en cas de TB, l'enfant est toujours paucibacillaire, ne tousse pas efficacement, et a peu de chance de transmettre la maladie[3)]. Malgré cela, en 2000, globalement plus de 10% des cas nouvellement diagnostiqués concernaient des enfants. Il faut aussi considérer que dans les régions endémiques, la TB de l'enfant n'est souvent pas diagnostiquée[4)]. En Afrique, un grand nombre d'enfants décèdent encore d'une pneumonie TB non reconnue[5)]. Dans ces pays, l'accès aux médicaments anti-tuberculeux n'est souvent pas garanti et les programmes de surveillance de la TB s'adressent prioritairement au traitement des adultes avec des expectorations positives[6)]. En comparaison avec l'incidence annuelle élevée de la TB en Afrique du Sud de plus de 400 nouveau cas/10^5 habitants[7)], l'incidence en Suisse est très basse avec environ 7 cas/10^5 habitants/année[8)]. Dans les pays occidentaux, le niveau de vie, la disponibilité de médicaments efficaces[9), 10)] et la bonne prise en charge des patients ont contribué à la diminution de la TB. Mais, en raison de l'importante population immigrée, elle n'a pas disparu[11), 12)].

Tuberculose chez l'enfant

L'évolution naturelle de la maladie tuberculeuse a été soigneusement documentée avant 1950, avant l'introduction du traitement médicamenteux[3)]. L'infection se fait lorsque des gouttelettes ne contenant qu'un petit nombre de bacilles TB atteignent les voies respiratoires inférieures[13), 14)]. Au lieu d'entrée, les bactéries se multiplient sans encombre, se propagent et atteignent les ganglions lymphatiques régionaux, jusqu'à ce qu'ils soient freinés par la réaction immunitaire cellulaire, entre temps activée. Durant les premières semaines, il est possible de cultiver des mycobactéries chez l'enfant asymptomatique et qui ne développera par la suite pas de TB, p.ex. à partir du suc gastrique[3)]. L'adénopathie hilaire est la manifestation la plus fréquente de la TB chez l'enfant et l'indice d'une TB primaire[15)]. Seule l'apparition ou la persistance de symptômes – toux, sueurs nocturnes ou perte de poids – indiquent une progression de l'infection TB vers la maladie TB (TB active). Avant l'introduction du traitement médicamenteux, une adénopathie hilaire passagère était fréquemment décrite et ce n'est qu'une petite partie de ces enfants qui développaient par la suite une TB active[3)]. L'absence de symptômes chez l'enfant présentant une adénopathie hilaire, était considéré de bon pronostic déjà avant l'introduction du traitement médicamenteux[16), 17)]. De larges études américaines datant des années 50 démontrent l'efficacité très bonne et suffisante de la monothérapie avec isoniazide[17)]. Malgré cela, l'adénopathie hilaire est aujourd'hui considérée comme maladie TB et traitée avec une combinaison isoniazide, rifampicine et pyrazinamide[3)].

L'âge au moment de l'infection est déterminant pour le risque de progression de l'infection TB vers une maladie TB[17)]. Les nourrissons, les petits enfants jusqu'à 5 ans et les enfants immunodéprimés sont à haut risque de développer une forme rapidement progressive, disséminée et extra-pulmonaire de la maladie (TB miliaire, méningite TB) (*figure 1*)[3), 18)]. Sur ces réalités se base le traitement préventif immédiat avec isoniazide chez l'enfant jusqu'à 5 ans exposé à une TB contagieuse (lorsque le test tuberculinique est encore négatif). Le risque de développer une maladie TB après infection diminue à partir de la deuxième année de vie, atteint son minimum, pour des raisons non expliquées, entre 5 et 10 ans, pour augmenter à nouveau par la suite dans le sens d'une réaction immunitaire accrue (*figure 1*)[17)]. Si un enfant développe une TB active, cela se fait en général au courant de l'année suivant l'infection[16)]. Le risque de développer une TB active est estimé à 20–40% chez le nourrisson, à 10–25% chez le petit enfant, à environ 10% chez l'adolescent et à

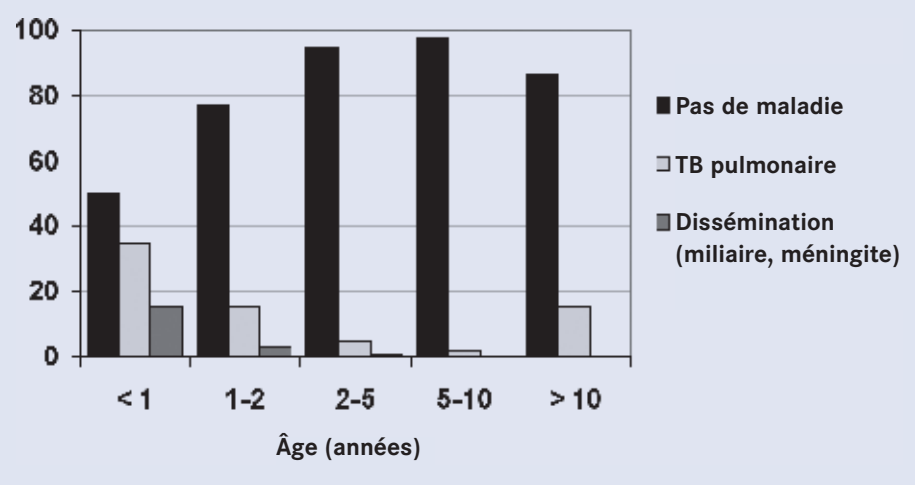


Figure 1: **Risque de maladie tuberculeuse après une primoinfection en fonction de lâge**
(d'après nach Marais et al. AJRCCM 2006[3])

5–10% chez l'adulte[19]. Ce risque est corrélé avec la taille de l'induration du test tuberculinique[19]. Le traitement pendant 9 mois avec isoniazide d'une infection TB diagnostiquée par le test tuberculinique réduit le risque d'une TB active de 60%[20, 21], même de 90% si la compliance est optimale[22].

Diagnostic d'une infection à *M. tuberculosis*

En Suisse, la plupart des investigations à la recherche d'une TB chez l'enfant se font dans le cadre d'une enquête d'entourage, après exposition à un cas index souffrant d'une TB contagieuse (expectorations positives à l'examen microscopique). Cela concerne, dans la plupart des cas, des familles arrivées en Suisse en provenance de régions où la TB est endémique.

Le diagnostic d'une infection TB latente chez l'enfant représente un défi majeur, aucun «gold standard» n'étant connu jusqu'à ce jour[23]. Outre l'anamnèse (contact avec un cas index), nous ne disposons que de tests indirects comme le test tuberculinique et les nouveaux tests sanguins in vitro (interféron-γ, voir ci-dessous). Une conversion du test tuberculinique (c'est-à-dire un deuxième test positif après un premier négatif) respectivement un test interféron-γ positif, en présence d'un examen clinique et d'une image thoracique normaux, parlent en faveur d'une TB latente. La recherche du germe n'est pas nécessaire dans ce cas.
Le diagnostic d'une maladie TB active (débutante) repose, à côté des signes cliniques et radiologiques qui sont peu spécifiques et des indices indirects que sont les tests tuberculinique et interféron-γ (qui ne réagissent – éventuellement – qu'après 8 semaines), sur l'examen bactériologique. L'effectuer dans les expectorations n'est souvent pas possible, la charge bacillaire étant faible et par manque de coopération de l'enfant. Par contre l'aspiration de suc gastrique tôt le matin trois jours de suite permet un diagnostic bactériologique chez 30–50% des enfants et jusqu'à 70% des nourrissons avec une TB active[24]. Chez les enfants plus âgés ou qui ne permettent pas l'aspiration gastrique, l'examen bactériologique dans les expectorations provoquées (par inhalation avec NaCl 5%) ou obtenues par bronchoscopie[25, 26], représente une bonne alternative. Chez l'enfant symptomatique ou en présence d'une image radiologique suspecte, une confirmation bactériologique doit être recherchée, surtout lorsque le germe du patient index n'est pas connu. Sans confirmation bactériologique, dans une région non-endémique, le diagnostic d'une maladie TB chez l'enfant est, en principe, basé sur les points suivants: 1) contact connu avec une personne ayant une TB contagieuse, 2) test tuberculinique positif, 3) image radiologique suggestive et 4) symptômes cliniques[3].

Le test tuberculinique

En Suisse, la tuberculine PPD RT23 (Statens Serum Institut, Copenhague) – un extrait protéinique d'une culture de *M. tuberculosis* – représente le standard pour le test tuberculinique. Pour le test d'après Mantoux, on pratique une injection intradermique de 0.1 ml de solution de tuberculine (= 2 unités tuberculine RT23) sur la face interne de l'avant-bras. L'injection se fait avec une seringue à tuberculine et une aiguille fine à biseau court, ouverture dirigée vers le haut. Il n'est pas nécessaire de désinfecter la peau. Par l'injection, on provoque l'apparition d'une papule blanche qui disparaît spontanément après quelques minutes. Aucun pansement ne doit être appliqué au lieu d'injection. La lecture se fait après au moins 48 heures, de préférence après 72 heures. On mesure l'induration nettement palpable (d'une hauteur d'environ 1 mm) dans son diamètre perpendiculaire à l'axe du bras, sans tenir compte d'un éventuel érythème. Le résultat est documenté en mm et interprété en prenant en considération le contexte individuel de la personne testée: l'indication «positif» ne représente pas une interprétation suffisante. En Suisse, un test tuberculinique de > 5mm chez l'enfant sans vaccination BCG est actuellement considéré comme positif; chez l'adulte sans vaccination BCG, une induration > 10mm est considérée comme test positif. Les faiblesses du test tuberculinique sont d'une part sa sensibilité limitée chez les personnes immunodéprimées et souffrant d'une infection TB active (anergie), d'autre part l'absence de spécificité, c'est-à-dire la réaction croisée après une vaccination BCG ou une exposition à des mycobactéries non-tuberculeuses. Chez l'enfant immunodéprimé, la réaction au test tuberculinique peut faire complètement défaut, d'autre part même une réaction < 5 mm peut indiquer une infection tuberculeuse.

Nouveaux tests sanguins (interféron-γ in vitro)

Les nouveaux tests sanguins se basent sur la mise en évidence in vitro de la sécrétion d'interféron-γ (IFN-γ) par des lymphocytes T après stimulation par des antigènes spécifiques (ESAT-6 et CFP-10) de *Mycobacterium tuberculosis* (*figure 2, tableau 1*). Ces antigènes spécifiques ne se trouvant pas sur *M. bovis, BCG* et la plupart des mycobactéries non-tuberculeuses, les tests IFN-γ ont l'avantage, par rapport au test tuberculinique, d'éviter les résultats faux positifs après vaccination BCG[27] et après contact avec des mycobactéries environnementales[28]. Les tests IFN-γ ne dépendent pas de l'interprétation du lecteur et n'ont pas d'effet booster en cas de répétition. Ils sont

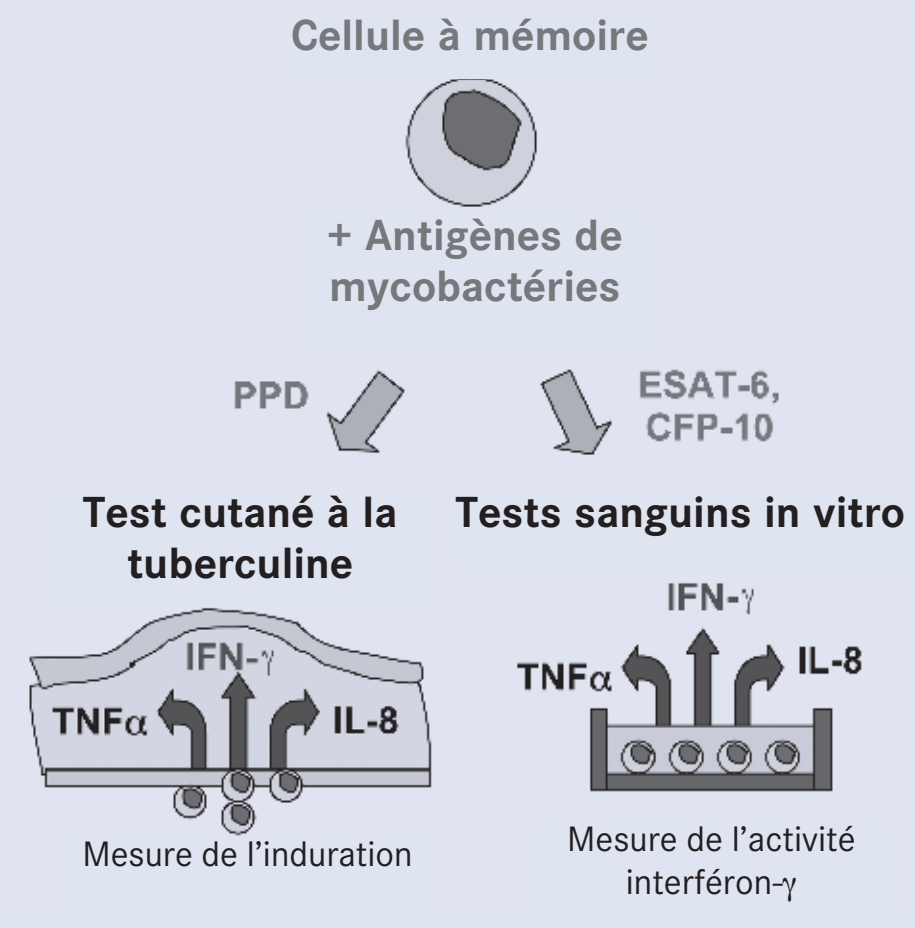


Figure 2: **Principe du test tuberculinique et du test interféron-γ in vitro**
(d'après Pai et al. Lancet Infect Dis 2004[28])

	QuantiFERON-TB® Gold In-Tube	T-SPOT.TB® Test
Producteur	Cellestis (Australie)	Oxford Immunotec (Grande Bretagne)
Substrat	Sang	Sang (Cellules mononucléaires)
Antigène	Stimulation in vitro avec ESAT-6, CFP-10 et Tb 7.7	Stimulation in vitro de lymphocytes isolés avec ESAT-6, CFP-10
Méthode	ELISA	ELISPOT
Entité mesurée	IFN-γ	Nombre de cellules T produisant IFN-γ
Volume de sang nécessaire	2 ml	min. 8 ml (adultes) et 5 ml (enfants)
Délai entre prise de sang et analyse au laboratoire	Dans les 8 heures (ou centrifugation et incubation préalable)	Aussi vite que possible, idéalement dans les 4 heures

Tableau 1: **Tests interféron-γ in vitro disponibles en Suisse**

nettement plus chers, nécessitent une prise de sang (pas toujours facile chez le petit enfant), une analyse immédiate (cellules vivantes) dans un laboratoire spécialisé et une interprétation du résultat en fonction de l'exposition.

Les tests IFN-γ semblent montrer une meilleure spécificité et mieux corréler avec le degré d'exposition de populations BCG-positives, tout en ayant une sensibilité comparable[28]. En Afrique du Sud, un pays où la TB est endémique et le pourcentage de vaccinations BCG élevé, le test IFN-γ a, chez les enfants atteints d'une TB avancée, une meilleure sensibilité que le test tuberculinique[29]. À l'opposé, une étude australienne avec le test IFN-γ QuantiFERON-TB® révèle 17% de tests ininterprétables et une faible corrélation avec le test tuberculinique[30]. La sensibilité, mais pas la spécificité, de l'autre test IFN-γ disponible actuellement, le T-SPOT.TB®, est plutôt meilleure chez l'enfant que celle du test tuberculinique[31), 32]. Chez les petits enfants, les patients immunodéprimés et les enfants avec une TB extra-pulmonaire, l'utilisation des test IFN-γ n'est pas suffisamment évaluée, les résultats sont souvent peu clairs[28), 30), 33]. Leur utilisation de routine n'est pas conseillée actuellement dans ces situations[34].

Nouvelles recommandations de la Ligue pulmonaire suisse

Le Centre de compétence tuberculose de la Ligue pulmonaire suisse (www.tbinfo.ch) et l'Office Fédéral de la Santé Publique ont formulé dans le nouveau Manuel de la tuberculose (édition 2007), rédigé en collaboration avec le Groupe d'Infectiologie Pédiatrique (PIGS), la Société Suisse de Pneumologie Pédiatrique (SSPP), la Société Suisse d'Infectiologie et la Société Suisse de Pneumologie, les recommandations pour la mise en évidence d'une infection à *M. tuberculosis* après exposition à une TB contagieuse (chapitre 3). Le test tuberculinique occupe toujours le rôle central. Les tests IFN-γ sont par contre recommandés pour confirmer un test tuberculinique positif dont l'interprétation chez un enfant vacciné avec BCG prête à confusion ou lorsqu'on suspecte une réaction croisée avec une mycobactérie atypique (*figure 3*). Nous résumons ici ces recommandations (*tableau 2*):

- Il est primordial de dépister et de traiter rapidement une infection tuberculeuse chez les nouveau-nés et les enfants en bas âge (≤ 5 ans), celle-ci évoluant plus souvent et plus rapidement vers une forme grave de maladie tuberculeuse (méningite, miliaire et autres formes extra-pulmonaires) que chez l'adulte.
- **Les nouveau-nés** exposés à la tuberculose doivent impérativement être

examinés et traités rapidement par un spécialiste.

- **Les enfants en bas âge (>1 mois à ≤ 5 ans),** chez lesquels une infection TB peut rapidement évoluer vers une maladie grave, reçoivent immédiatement un traitement préventif d'isoniazide, après exclusion d'une tuberculose active par un examen médical comportant un cliché thoracique et une éventuelle recherche bactériologique ainsi qu'un premier test tuberculinique. Si une conversion tuberculinique est détectée après huit semaines, l'enfant sera réexaminé à la recherche d'une maladie TB et il sera traité en conséquence. Si l'examen s'avère normal, l'enfant avec une conversion du Mantoux suivra un traitement préventif pendant 9 mois. Si une conversion est exclue lors du contrôle à 8–12 semaines, le traitement sera interrompu.
- **Les enfants âgés de 5 à ≤ 12 ans,** ne nécessitent pas de traitement préventif d'isoniazide immédiat, le risque de progression vers la maladie étant plus faible à cet âge. Un examen médical et radiologique n'est préconisé que chez les enfants avec un test tuberculinique positif ou présentant des symptômes.

- Enfants < 12 ans premier test tuberculinique sans attente
- Un test tuberculinique > 5 mm chez l'enfant est considéré positif
- Les enfants < 5 ans reçoivent immédiatement – après exclusion d'une TB active (radiographie comprise) et indépendemment du résultat du premier test tuberculinique, un traitement préventif avec isoniazide. Si le deuxième test après 8 semaines est négatif, le traitement est supprimé.
- Chez les enfants entre 5 et 12 ans sans symptômes cliniques d'une TB et avec un premier test tuberculinique négatif, on pratique un deuxième test tuberculinique après 8 semaines. S'il s'avère positif, on procède à un examen médical avec radiographie du thorax.
- La conversion du test tuberculinique ne nécessite pas de confirmation par un test IFN-γ in vitro.
- Chez l'enfant vacciné avec BCG qui présente un test tuberculinique positif, le test IFN-γ peut servir à exclure un résultat faux positif.
- Les nouveaux-nés et les nourrissons avec une suspicion de tuberculose sont à confier à un spécialiste expérimenté.

Tableau 2: **L'examen d'entourage chez l'enfant: l'essentiel en bref**

L'infection tuberculeuse correspond chez l'enfant dans la plupart des cas à une primo-infection. Elle est documentée par la conversion du test tuberculinique, c'est-à-dire par une augmentation du diamètre de l'induration entre le premier test tuberculinique pratiqué immédiatement après le contact avec le cas index et 8 semaines plus

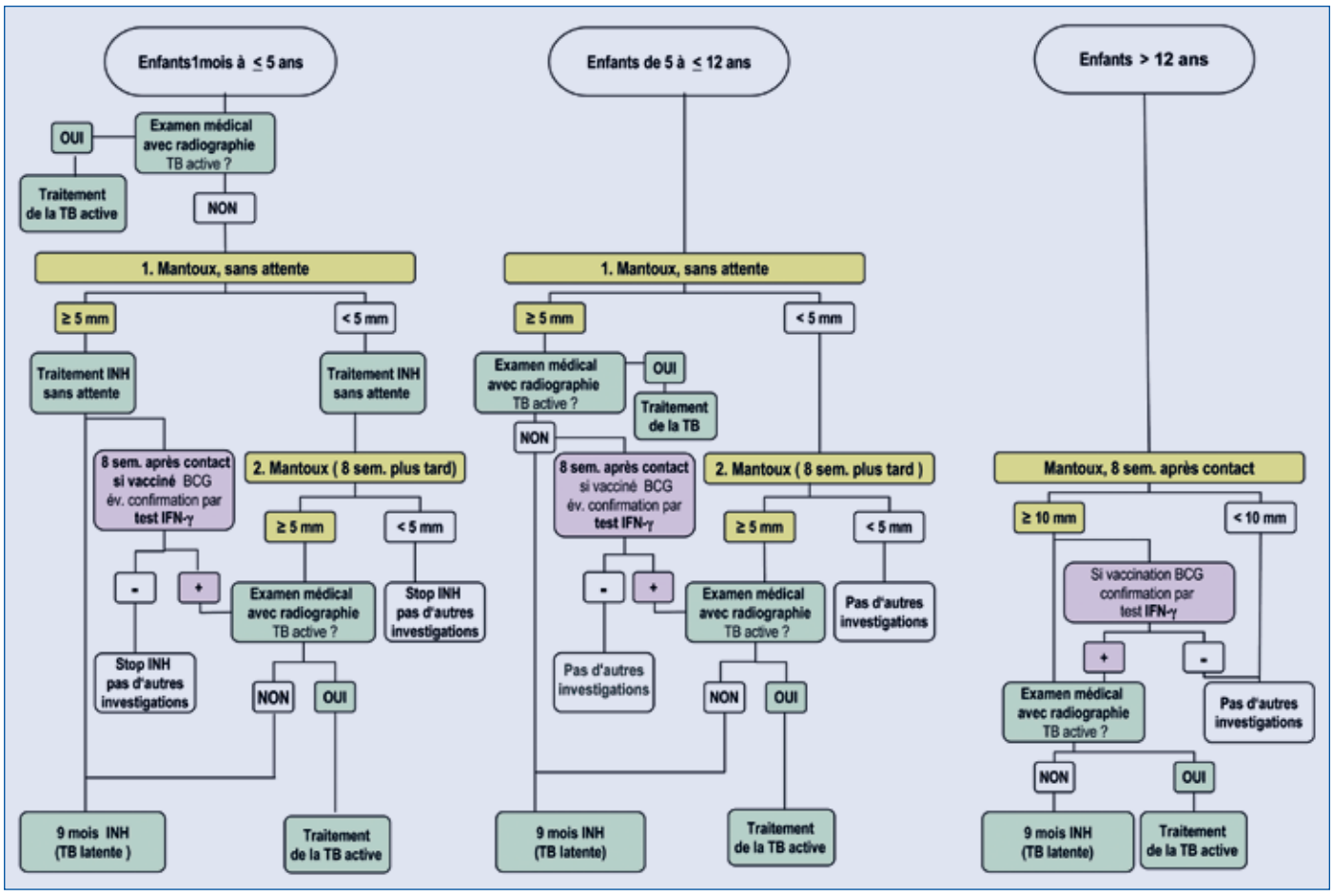


Figure 3: **Algorithme de l'enquête d'entourage chez l'enfant** (cf. aussi Manuel de la Tuberculose 2007, p. 54)

tard. Si le premier test est négatif et celui après 8 semaines positif, il y a conversion et donc primo-infection. Cela implique chez l'enfant, après exclusion d'une TB active, un traitement de 9 mois avec isoniazide. Le test IFN-γ n'apporte, en pareil cas, aucune information complémentaire utile. D'autre part,il faut considérer que pendant la petite enfance et en présence d'un déficit immunitaire – malgré une infection TB et une maladie TB débutante – le test tuberculinique et les tests IFN-γ peuvent s'avérer négatifs et que la part de résultats ininterprétables est plus élevée[30), 33), 36)].

En raison de la faible prévalence de la TB en Suisse, la vaccination BCG n'est pas recommandée de façon générale pour les enfants. Ceci permet l'interprétation du test tuberculinique en cas d'exposition. La sensibilité du test tuberculinique est en effet comparable à celle des tests IFN-γ chez l'enfant non-vacciné[38)]. En raison de leur meilleure spécificité chez l'enfant, les tests IFN-γ sont utiles, dans des pays comme la Suisse, en première ligne pour exclure des tests tuberculiniques faussement positifs chez l'enfant vacciné au BCG ou exposé à une infection avec des mycobactéries non-tuberculeuses.

Traitement de la tuberculose latente

Le traitement d'une TB latente (test tuberculinique positif, radiographie du thorax normale, absence de symptômes) se fait, selon les recommandations de l'OMS, par une monothérapie avec isoniazide pendant 6–9 mois[3)]. En raison de sa meilleure efficacité[24), 39)], dans plusieurs pays[20)], dont la Suisse[40)], la durée du traitement a été fixée à 9 mois. La dose d'isoniazide recommandée de 10mg/kg de poids corporel en une dose journalière (dose maximale 300mg/jour) est en général tolérée sans problèmes par l'enfant. On ne s'attend pas chez l'enfant à des effets médicamenteux indésirables et des contrôles réguliers des transaminases ne sont pas nécessaires. Une augmentation jusqu'à cinq fois la norme chez le patient asymptomatique ne justifie pas l'interruption du traitement[3)]. Seuls les enfants allaités ont besoin d'un supplément en vitamine B6. Le dosage de certains médicaments (p.ex. anti-épileptiques) doit être adapté en raison de l'induction enzymatique dans le foie. L'administration quotidienne du médicament représente le plus grand défi et impose des contrôles cliniques – d'abord mensuels, puis selon l'évolution. Il est d'une importance capitale que l'isoniazide soit administré à jeun, c'est-à-dire au plus tard une demi-heure avant et au plus tôt deux heures après un repas. Si la prise du médicament ne peut pas être assurée, l'administration surveillée (directly observed treatment, DOT) ou un traitement combiné d'isoniazide et rifampicine durant 3 mois représentent une solution possible[3)]. En cas de résistance à l'isoniazide, le traitement se fait d'entente avec le centre spécialisé. Nous ne discutons pas, dans ce résumé, le traitement de la TB active et nous vous prions de consulter à ce propos le Manuel de la tuberculose (http://tbinfo.ch/fr/onlineberatung/handbuch-tuberkulose.html

Références:
Voir le texte allemand.

Nous remercions Jean-Pierre Zellweger pour la relecture critique de ce manuscrit.

Correspondance:
Dr. med. J. Barben
Leiter Pneumologie/Allergologie
Ostschweizer Kinderspital
9006 St. Gallen
juerg.barben@kispisg.ch