

Tests mesurant la production d'interferon-gamma

Rôle des IGRAs dans le diagnostic et le suivi de la tuberculose du sujet âgé

En Suisse, la tuberculose touche surtout des personnes nées hors du pays (70.8%), avec un âge moyen lors du diagnostic de 36 ans. Parmi les personnes nées hors de Suisse, seuls 5.3 % des sujets ont plus de 70 ans, et 1.7%, plus de 80 ans. Par contre, dans la population autochtone, la tuberculose touche des sujets plus âgés (âge moyen lors du diagnostic: 61 ans). Dans ce groupe, 44.9% des tuberculoses surviennent après 70 ans (53 cas en 2011), et 25.5%, après 80 ans (32 cas en 2011) (1).

Toutes origines confondues, sur 577 cas de tuberculose survenus en Suisse en 2011, 75 avaient plus de 70 ans (12.9%) et 39, plus de 80 ans (6.7%). La tuberculose du sujet âgé touche donc surtout la population autochtone, et représente actuellement un faible pourcentage de la casuistique totale annuelle. La situation est différente pour ce qui est de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Des données européennes suggèrent, chez des personnes de 80 ans ou plus, un taux d'infection latente de l'ordre de 80% (2). Ce taux est appelé à diminuer au cours des prochaines décennies, étant donné la diminution de l'exposition des populations plus jeunes dans les pays industrialisés, mais on peut encore dire que la présence d'une ITL chez un octogénaire est plus la règle que l'exception. Ces éléments sont importants pour interpréter les résultats des tests IGRAs (Interféron Gamma Release Assays, ou tests mesurant la production d'interféron-gamma) chez des sujets âgés.

Le principe des tests « IGRA »

Lors de l'infection initiale avec *M. tuberculosis* (ou une autre mycobactérie du « complexe tuberculosis »)¹, le sujet infecté développe une immunité cellulaire spécifique, qui permet dans la majorité des cas, de circonscrire l'infection et d'éviter son évolution vers une maladie active. Seuls 5 à 10% des sujets infectés développeront au cours de leur vie une tuberculose active, les périodes à risque étant surtout les 2 ans qui suivent l'infection, puis l'âge avancé. Toutefois, toute maladie chronique ou tout traitement affectant l'immunité cellulaire peuvent augmenter le risque de réactivation. La présence d'une immunité cellulaire spécifique contre les mycobactéries du « complexe tuberculosis » peut-être détectée de 2 manières: par un test cutané (test tuberculinique ou test de Mantoux), ou par un test sanguin IGRA.

Le test tuberculinique (TST) a été le test de référence pendant plus de 50 ans, jusqu'au milieu des années 2000. Son défaut majeur



Pr Jean-Paul Janssens
Genève

était la survenue de faux positifs lors de la vaccination par le BCG ou lors de l'exposition à des mycobactéries environnementales. Donc sa spécificité était mauvaise. De plus, lors de tuberculose active, sa sensibilité était très abaissée chez les sujets âgés.

Deux tests permettent d'améliorer le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente: le T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, GB) et le QuantiFERON-Gold-in-Tube® (QFT, Cellestis, Australie). Ces tests mesurent la production de γ -interféron (γ -IFN) par les cellules lympho-monocytaires circulantes, lorsqu'elles sont mises en présence d'antigènes spécifiques des mycobactéries du « complexe tuberculosis » (ESAT-6, CFP-10, et pour le QFT: TB7.7), ces antigènes étant absents du *M. Bovis* souche BCG et de la plupart des mycobactéries environnementales. Dans un cas (T-SPOT.TB), les lymphocytes sont extraits du sang circulant, comptés, et mis en culture en présence des antigènes spécifiques susmentionnés (3). On détecte le lendemain la présence de γ -IFN produit par ces cellules par l'adjonction d'anticorps anti- γ -IFN et d'un ligand et on quantifie le nombre de cellules répondeuses qui se présentent sous forme de taches (« spots »). Dans l'autre cas (QFT), on mesure directement dans le sang prélevé la quantité de γ -IFN produit lorsque le sang est mis en présence d'un des antigènes spécifiques susmentionnés. Dans les 2 cas il y a un témoin négatif (absence d'antigène) et un témoin positif (cellules stimulées par la Phytohemagglutinine). Dans la mesure où il n'y a pas d'étalon-or pour le diagnostic de l'ITL, la performance de ces tests a été évaluée en fonction de scores de probabilité d'exposition: dans la plupart des travaux, les résultats obtenus sont concordants avec ces scores, suggérant que les IGRAs sont de bons indicateurs de la présence d'une ITL, et qu'ils n'ont pas l'inconvénient de la « contamination » par le BCG, contrairement au TST. Les sensibilités et de spécificités rapportées dans la littérature sont toutes obtenues lors de tuberculose active. Les sensibilités de ces tests sont de l'ordre de 80%, avec dans certains travaux une sensibilité un peu meilleure pour le T-SPOT.TB (3,4). L'analyse de la spécificité est plus complexe. Le QFT semble être un peu plus spécifique que le T-SPOT.TB (96% vs 90%) dans une des plus grandes méta-analyses (3, 4). Il y a peu de données spécifiques chez la personne âgée. La sen-

¹ Le « complexe tuberculosis » comprend les souches de mycobactéries impliquées dans la tuberculose humaine, c.-à-d.: *Mycobacterium tuberculosis hominis*, *M. bovis*, *M. africanum*, et 3 espèces rares: *M. canettii*, *M. caprae* et *M. pinnipedii*

sibilité dans ce groupe d'âge est au meilleur des cas de l'ordre de 80% (5).

Tant les IGRAs que le TST ne font que documenter la présence d'une immunité spécifique aux mycobactéries du « complexe tuberculosis » : le résultat ne donne aucune indication quant à l'activité de la maladie, au moment de l'infection, ou à son évolution sous traitement, et ce quel que soit l'âge du patient. Certes il existe une faible corrélation entre la charge bactérienne et le taux de γ -IFN déterminé par l'un ou l'autre des IGRAs. Les taux moyens sont aussi plus faibles lors d'ITL que lors de tuberculose active. Cependant, la dispersion des résultats rend ces tests inutilisables pour différencier une infection active d'une ITL ou pour attester de la réponse au traitement (6). Ces observations font maintenant partie des recommandations du CDC.

Quelle est donc la place d'un test IGRA dans le diagnostic de la tuberculose chez la personne âgée ?

La réponse est simple et sans ambiguïté : aucune. Un test positif nous dit ce que nous savons déjà de l'épidémiologie de l'ITL, à savoir qu'un sujet de 80 ans a 80% de chances d'avoir été infecté par une mycobactérie du « complexe tuberculosis » (2). Cette information est peu contributive. Le test ne permet pas de faire la part entre une maladie active et une ITL. Un test négatif quant à lui – en se basant sur une sensibilité de 80% – ne permet en aucun cas d'exclure une tuberculose active (ou latente). Ainsi, d'après le Théorème de Bayes, en présence d'un IGRA négatif, la probabilité pré-test d'ITL étant donnée par la prévalence de l'ITL à cet âge (soit $\approx 80\%$), la probabilité post test d'ITL reste encore de l'ordre de 50%! (7).

Comment faut-il alors établir un diagnostic de tuberculose chez le sujet âgé ?

Il faut d'abord y penser. Certains facteurs augmentent la probabilité de réactivation : origine, maladies chroniques débilitantes, immunosuppression, dénutrition, séquelles radiologiques non traitées, anamnèse de séjour en sanatorium avant l'ère des tuberculostatiques ... La clinique est peu spécifique, mis à part la chronicité des symptômes (> 3 semaines), et leur côté insidieux : toux, perte pondérale, inappétence, parfois douleurs thoraciques. Les hémoptysies, les états fébriles persistants, les sudations nocturnes sont plus rares que chez l'adulte jeune. La présentation radiologique est aussi moins spécifique : moins d'atteintes classiques des sommets, de lésions cavitaires, plus d'images « pseudo-pneumoniques » ou de « pseudo-masses », plus d'atteintes pleurales. Il est intéressant de noter que les atteintes extra-thoraciques sont plutôt plus rares chez les sujets âgés : moins de 15% des cas (8). Le diagnostic formel repose sur les examens bactériologiques : analyses d'expectorations spontanées ou induites, même « salivaires » (les critères cytologiques de validité des expectorations n'ont pas la même pertinence pour la recherche de mycobactéries), recherche systématique de mycobactéries dans les premières urines du matin, et dans les hémocultures. L'avènement des techniques d'identification des mycobactéries par biologie moléculaire permet d'obtenir des résultats rapides et très sensibles, même lors d'examens microscopiques négatifs, ce sur des prélèvements d'origine respiratoire, mais aussi extra-pulmonaires (liquide pleural, péritonéal,

LCR etc.) (9). La place de l'endoscopie bronchique ou d'autres prélèvements invasifs reste à discuter avec le spécialiste.

Conclusion

Les tests IGRAs sont des tests précieux pour le contrôle d'entourage lors d'exposition avérée à un cas de tuberculose contagieuse, et pour la détection de l'ITL dans des groupes à risques. Dans ce contexte-là (et uniquement dans ce contexte) leur valeur prédictive négative permet d'écarter raisonnablement une ITL suite à l'exposition à un cas contagieux. A peu d'exceptions près, leur rôle s'arrête là. Le diagnostic de la tuberculose repose uniquement sur la présomption clinique et la documentation microbiologique.

Pr Jean-Paul Janssens

Service de Pneumologie
Département des Spécialités de Médecine
Hôpital Cantonal Universitaire
4-6 Rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Genève 14
jean-paul.janssens@hcuge.ch

+ **Conflit d'intérêts :** L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article

Références :

- Office fédéral de la santé publique. La tuberculose en Suisse, 2005-2011 (état des données: 17 octobre 2012). Bulletin de l'Office fédéral de la santé publique 2013(21):343-53
- Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Diseases 1999
- Diel R et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011;37:88-99
- Lechartier B et al. Infection tuberculeuse latente: mise à jour 2011. Rev Med Suisse 2011;7(318):2289-94
- Mori T et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:59-64
- Janssens JP et al. Quantitative scoring of an interferon-gamma assay for differentiating active from latent tuberculosis. Eur Respir J 2007;30:722-8
- Janssens JP. Approche critique à l'utilisation des tests sanguins mesurant l'interféron-gamma lors de suspicion de tuberculose: cas pratiques. Rev Med Suisse 2006;2:2620-2, 4-5
- Janssens JP, Zellweger JP. Épidémiologie, clinique et traitement de la tuberculose du sujet âgé. Schweiz Med Wochenschr 1999;129:80-9
- Denkinger CM et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2014;44:435-46

Messages à retenir

- ◆ La tuberculose du sujet âgé est, en Suisse, une affection relativement rare, qui touche surtout la population autochtone
- ◆ La présentation clinique peut-être atypique
- ◆ Par contre l'infection tuberculeuse latente reste fréquente dans ce groupe d'âge (estimée à 80% des sujets de >80 ans)
- ◆ Les tests IGRAs (tests mesurant la production de γ -interféron) ne permettent pas de distinguer l'infection tuberculeuse latente (ITL) de l'infection active. Ils ne donnent aucun indice quant à l'activité de la maladie
- ◆ Un test positif ne fait que refléter la prévalence élevée de l'ITL dans ce groupe d'âge. Un test négatif ne permet en aucun cas d'exclure une tuberculose active. Les IGRAs sont donc non-contributifs au diagnostic de tuberculose chez le sujet âgé : celui-ci repose sur la présomption clinique, les examens paracliniques et les tests bactériologiques