



HAL
open science

Déterminants des retards de prise en charge du dépistage de la tuberculose chez l'enfant

Simon Tomala

► **To cite this version:**

Simon Tomala. Déterminants des retards de prise en charge du dépistage de la tuberculose chez l'enfant. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01221302

HAL Id: dumas-01221302

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01221302>

Submitted on 27 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 56

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Déterminants des retards de prise en charge du dépistage
de la tuberculose chez l'enfant

Présentée et soutenue publiquement
le 9 juin 2015

Par

Simon TOMALA

Né le 24 mars 1984 à Les Lilas (93)

Dirigée par M. Le Professeur Albert FAYE, P.U-P.H

Jury :

M. Le Professeur Joël Gaudelus, P.U-P.H Président

Mme Le Docteur Mathie Lorrot, M.C.U-P.H

Mme Le Docteur Virginie Pommelet, P.H



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

- A mon Directeur de thèse le Professeur Albert Faye pour sa bienveillance et ses conseils avisés

- A ma Directrice de thèse le Dr Agathe Delauzanne, ainsi qu'à toute l'équipe de pédiatrie générale de l'hôpital Robert Debré et notamment à ses secrétaires pour leur patience et à ses infirmières pour leur gentillesse.

- Au Docteur Camille Aupiais, Chef de Clinique Assistante , dans l'unité d'épidémiologie clinique de l'hôpital Robert Debré, pour sa disponibilité.

- A mes parents sans qui rien ne serait possible.

- A ma chère compagne, Annalisa qui sait illuminer ma vie même dans les moments les plus difficiles.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
INTRODUCTION	4
1. DONNEES GENERALES SUR LA TUBERCULOSE	6
1.1 EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE	7
1.2 EPIDEMIOLOGIE EN REGION PARISIENNE	8
1.3 LA MALADIE	9
1.3.1 BACTERIOLOGIE.....	9
1.3.2 PHYSIOPATHOLOGIE.....	9
1.3.3 DIAGNOSTIC.....	13
1.3.4 TRAITEMENT.....	16
1.3.5 PARTICULARITES DE LA TUBERCULOSE PEDIATRIQUE.....	17
2. DEPISTAGE DE LA TUBERCULOSE	20
2.1 GENERALITES	20
2.2 DEPISTAGE CHEZ ENFANT DE MOINS DE 15 ANS	22
2.3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	24
2.4 CONCLUSION	24
3. ETUDE DES DETERMINANTS DU RETARD DE DEPISTAGE CHEZ L'ENFANT	26
3.1 OBJECTIFS	26
3.2 METHODES	27
3.2.1 SCHEMA DE L'ETUDE.....	27
3.2.2 VARIABLES.....	30
3.2.3 ANALYSE STATISTIQUE.....	34
3.3 RESULTATS	35
3.3.1 EPIDEMIOLOGIQUES.....	35
3.3.2 FACTEURS DE RETARD DE PRISE EN CHARGE.....	54
4. DISCUSSION	60
5. CONCLUSION	80
BIBLIOGRAPHIE	82
ANNEXES 1	87
ANNEXES 2	88

INTRODUCTION

Avec 10 millions de personnes nouvellement infectées chaque année et plus de 3 millions de décès par an, la tuberculose est la première cause de mortalité dans le monde liée à un agent infectieux unique (1).

En France, le nombre de cas de tuberculose maladie déclarés était de 4 975 en 2012 soit 7,6 cas pour 100 000 habitants avec un nombre de cas resté stable comparé à 2011 (4 991 cas, soit - 0,3%)(10).

Même si l'incidence est en baisse sur les dernières décennies, le taux de déclaration de la maladie reste particulièrement élevé dans certains départements notamment en Ile de France avec un taux à 14,7 pour 100 000 habitants (3^e département en termes d'incidence après la Guyane et Mayotte) et 1 747 cas déclarés en 2012 soit 35% des cas de tuberculose maladie déclarés en France (1^{er} département en nombre de cas) (10).

Entre 2000 et 2012 (rapport de l'INVS 2012), la tuberculose avait baissé dans tous les groupes d'âge sauf chez les moins de 5 ans (incidence 3,6 pour 100000 en 2012) (10).

Du fait du risque majeur de passage en forme grave ou en tuberculose maladie suite à un contage, en raison d'une immaturité du système immunitaire, la population des moins de 5 ans et plus particulièrement des moins de 2 ans, nécessite donc une attention particulière(7,25).

En effet, même si le taux de déclaration de la tuberculose maladie était bas dans le groupe d'âge des 0-5 ans (3,6 pour 100000 en 2012) et des 5-14 ans (1,5 pour 100000 en 2012) (10), le risque de passage de l'ITL en tuberculose maladie est bien supérieur à celui des adultes (environ 40 % chez les moins de 1 an *versus* 10 % chez l'adulte)(38).

Suite aux dernières recommandations de l'HCSP de 2013 concernant l'enquête autour d'un cas index tuberculeux, le délai de dépistage chez les moins de 5 ans doit idéalement être effectué dans les 14 jours suivant le diagnostic du cas index(4,7).

Mais ce délai préconisé est-il actuellement respecté ? Et si non, existe –t-il des facteurs identifiables pouvant expliquer le retard de prise en charge ?

Sur le plan international, plusieurs études ont tentés d'identifier des facteurs de risque de retard de prise en charge de la tuberculose, mais elles concernaient des adultes et/ou des pays aux ressources limitées dont les pratiques sont difficilement extrapolables à la région parisienne.

La revue de la littérature montre donc que ce sujet a déjà été abordé mais aucune étude en France portant sur les causes de retard de dépistage de la tuberculose chez l'enfant n'a été menée.

Situé en Ile de France dans le 19^e arrondissement, la consultation tuberculose de l'Hôpital Robert Debré à Paris prend chaque année en charge de nombreux enfants dans le cadre d'un dépistage suite à un contage tuberculeux.

Les objectifs de cette étude rétrospective menée du 01/01/2013 au 01/04/2014 au sein de la consultation tuberculose pédiatrique était d'identifier les caractéristiques des enfants pris en charge dans le cadre d'un contage tuberculeux, de vérifier si le délai de dépistage était respecté selon les recommandations en vigueur et le cas échéant d'identifier les facteurs de retard à la prise en charge et notamment les facteurs pré hospitalier.

L'identification des déterminants du retard de dépistage étant un prérequis à la mise en place de solutions afin d'améliorer la rapidité de la prise en charge des enfants ayant eu un contage tuberculeux.

DONNEES GENERALES SUR LA TUBERCULOSE

La tuberculose est une maladie contagieuse, transmise par voie aérienne.

Depuis le XIXe siècle, la mortalité et la morbidité tuberculeuse décroissent en Europe avec une baisse majeure dans les années 1950 due à la découverte d'antituberculeux efficaces.

Cependant, la tuberculose n'est toujours pas une pathologie du passé et reste un problème majeur de santé publique. D'après les estimations de l'OMS, avec 10 millions de personnes nouvellement infectées chaque année et plus de 3 millions de décès par an, la tuberculose est la première cause de mortalité dans le monde liée à un agent infectieux unique (1).

Chaque seconde, une nouvelle personne dans le monde est infectée par le bacille de la tuberculose. Chaque année, près de 1% de la population mondiale est nouvellement infectée et près de 9 millions de personnes développent la maladie. Globalement aujourd'hui, un tiers de la population mondiale est infectée, et 22 pays totalisent à eux seuls 80% des cas mondiaux. Dans le monde, on estime à 500 000 le nombre de cas de tuberculose multi-résistantes et à 27 000 le nombre de cas de tuberculose ultrarésistantes (1).

Près de 2 millions des cas annuels de tuberculose surviennent en Afrique sub-saharienne. Ce chiffre est en rapide augmentation, du fait de l'épidémie de SIDA qui touche particulièrement cette région du monde. Près de 3 millions des cas annuels de tuberculose sont recensés dans le Sud-Est Asiatique. Plus de 250 000 des cas annuels surviennent en Europe de l'Est. En France, on compte 5000 nouveaux cas par an et environ 900 décès chaque année, l'Ile-de-France étant 2 à 4 fois plus touchée en termes d'incidence que le reste du territoire (2).

CHAPITRE 1.1 : EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE

Les données de l'INVS 2012 (10) concernant la tuberculose en France sont les suivantes :

Le nombre de cas déclarés en France de tuberculose maladie en 2012 était de 4975 cas soit 7,6 cas pour 100 000 habitants, ce qui est relativement stable sur ces dernières années.

En revanche dans certains départements, cette incidence était en hausse, notamment en Ile de France avec 1747 cas en 2012 (14,7 cas pour 100 000 habitants) déclarés soit 35 % des cas de tuberculose maladie déclarés en France (-0.3 % par rapport à 2011).

Avec 1 747 cas déclarés en 2012, l'Île-de-France comptait 35% des cas de tuberculose maladie déclarés en France. Comme en 2011, l'Île-de-France, Mayotte et la Guyane étaient les trois zones géographiques à plus fort taux de déclaration (respectivement 14,7/105, 16,9/105 et 24,2/105). Dans toutes les autres régions, le taux de déclaration était inférieur à 10 cas pour 100 000 habitants en 2012.

Concernant la population pédiatrique, le nombre de cas déclarés en 2012 était de 144 cas chez les moins de 5 ans (2,9 % du nombre de cas total) et de 108 cas chez les 5-14 ans (2,2 % du nombre de cas total).

Sur la France entière, le taux de tuberculose avait baissé dans toutes les tranches d'âge sauf chez les moins de 5 ans avec des disparités géographiques.

Ainsi, si le taux de déclaration avait baissé en Ile-de-France (10,8/105 en 2000 vs. 5,7/105 en 2012), il avait augmenté en France métropolitaine hors Ile-de-France (1,8/105 vs. 3,1/105).

Concernant la vaccination par le BCG, depuis 2007, le nombre de sujets vaccinés a diminué, suite à la recommandation du Comité technique des vaccinations du Conseil Supérieur d'hygiène publique qui recommandait la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG et un régime de recommandation forte pour les enfants les plus exposés (34).

Le rapport de l'HCSP 2013 (4) insiste donc bien sur la nécessité d'une surveillance accrue dans la population pédiatrique du fait de cette mesure, même si elle concerne moins la région Ile de France où elle reste recommandée de manière systématique.

Comme cela était attendu dans les régions où le vaccin n'est plus recommandé (Hors Ile de France/Guyane), le nombre de cas a augmenté versus une diminution dans les régions où la vaccination est recommandée de manière systématique (Ile France /Guyane).

CHAPITRE 1.2 : EPIDEMIOLOGIE EN REGION PARISIENNE

Concernant la région parisienne, le rapport 2012 du CLAT 75 (3) nous fournit les chiffres suivants :

En 2012, l'incidence de la tuberculose à Paris a augmenté légèrement pour la première fois depuis 10 ans avec 20 nouveaux cas pour 100 000 habitants (vs 19,4 en 2011).

454 cas de TM et 27 cas d'ITL chez des moins de 15 ans ont été déclarés à la Cellule tuberculose en 2012 à Paris.

Considérant les cas de TM déclarés en 2011, l'augmentation du nombre de cas en 2012 est de 3,4 %.

Concernant la population pédiatrique et plus spécifiquement les moins de 2 ans, on observe depuis 2005 une diminution du nombre de cas de tuberculose maladie avec en 2012 un taux inférieur à 1% versus 2,5% en 2005.

Enfin pour la répartition des cas par arrondissement, on note une forte concentration au Nord-Est de Paris où se situe le bassin de population de l'hôpital Robert Debré avec un maximum dans le 18^e arrondissement (40 cas pour 100000 habitants) (3).

Concernant les cas d'infections tuberculeuse latentes chez les moins de 15 ans, 27 cas ont été déclarés en 2012 comme notifiés plus haut. 55% des cas étaient de sexe masculin et l'âge moyen était de 8,5 ans.

Considérant le nombre d'ITL notifiés depuis 2009, on assiste donc à une baisse puisque 39 cas étaient notifiés en 2011 et 90 cas en 2009, même si ce résultat doit être pris avec précaution du fait qu'il existe probablement une sous déclaration des cas.

CHAPITRE 1.3 : LA MALADIE

1.3.1 BACTERIOLOGIE

La maladie est due à une bactérie, le bacille de Koch appartenant à la famille des bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR).

Le principal type rencontré dans la tuberculose est *Mycobacterium tuberculosis*, exceptionnellement parfois, sont retrouvés les germes suivants : *M. bovis* et *M. africanum*. (24)

1.3.2 PHYSIOPATHOLOGIE

La transmission se fait via des gouttelettes contaminées par la bactérie en suspension dans l'air provenant des malades. L'inhalation d'un petit nombre de gouttelettes contaminées suffit à infecter un individu. Une personne tuberculeuse non traitée peut infecter de 10 à 15 personnes en moyenne chaque année. (2)

Les déplacements de population (voyageurs, réfugiés, sans-abri des pays industrialisés) ont largement contribué ces 40 dernières années à la dissémination de la maladie sur la planète.

L'histoire naturelle de la maladie tuberculeuse est la suivante (4, 6,11) :

le sujet est exposé à un cas de tuberculose bacillifère conduisant à l'inhalation des bacilles tuberculeux, ce stade correspond à celui de l'**exposition à la tuberculose**.

Secondairement, à l'implantation dans l'alvéole pulmonaire, les bacilles tuberculeux sont phagocytés par les macrophages entraînant une transformation des macrophages en cellule épithélioïdes,

Puis, formation d'un granulome à cellules épithélioïdes centré par de la nécrose caséuse constituant la **lésion primaire**.

A partir de la lésion primaire, deux évolutions sont possibles :

- évolution du granulome vers la calcification
- progression vers le ganglion lymphatique satellite, aboutissant au complexe ganglio-pulmonaire qui traduit la **primo infection tuberculeuse (PIT)**.

Dans la majorité des cas, une réaction immunitaire spécifique va se développer en deux à six semaines, permettant le plus souvent d'empêcher l'extension de l'infection.

Mais dans certains cas, l'évolution va être défavorable avec possible évolution en **tuberculose maladie**.

La tuberculose maladie (TM) est caractérisée par une multiplication active du bacille tuberculeux dans les alvéoles pulmonaire et les macrophages, associée à une atteinte des ganglions régionaux.

Sur le plan clinique, elle est définie comme telle (6) :

- Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe *tuberculosis* prouvée par la culture (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* ou *M. africanum*).
- Cas probable : 1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et 2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

Si il y a mise en évidence à l'examen microscopique des prélèvements respiratoires (expectorations, aspirations trachéales ou lavage broncho-alvéolaire et tubages gastriques) de BAAR, le patient est dit **bacillifère**.

Si les ganglions régionaux sont dépassés, la diffusion se poursuit par les voies lymphatiques ou hémotogène avec atteinte multi systémique possible (apex pulmonaire, reins, corps vertébraux, épiphyse des os longs).

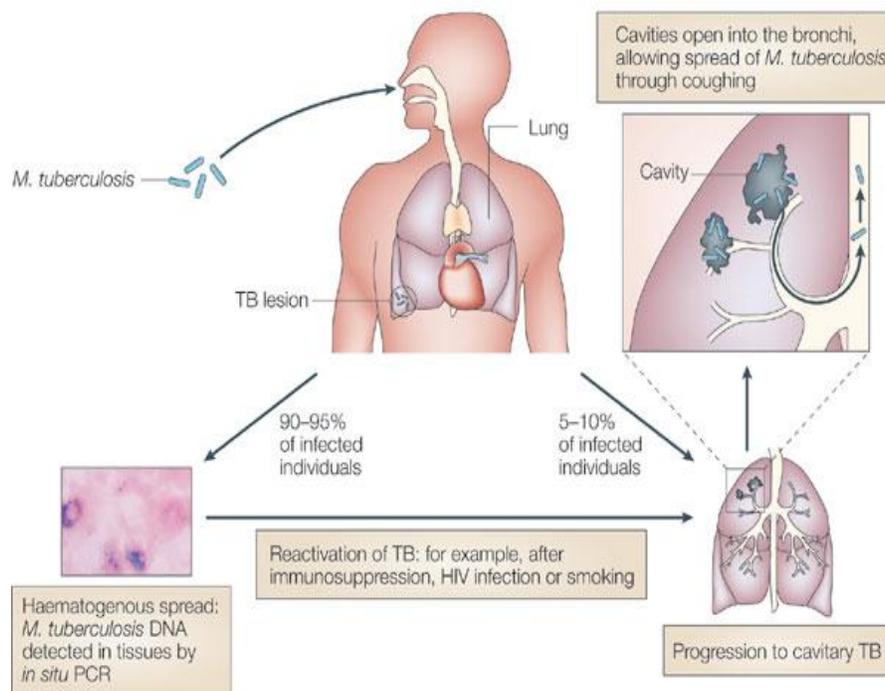
La tuberculose peut également rester au stade d'**infection tuberculeuse latente (ITL)**. Dans ce cas, l'infection est silencieuse et le diagnostic repose sur l'absence de signes cliniques et

radiologique de la maladie, associée à la positivité de l'Intra Dermo Réaction à la tuberculine (IDR) et ou du test IGRA (détection de l'interféron gamma)(11).

Chez l'enfant, une étude de Marais et al avait distingué l'évolution de la tuberculose maladie selon 5 phases (7) :

- *Phase 1* : 3 à 8 semaines après la PIT : manifestations d'hypersensibilité (fièvre, érythème noueux, IDR positive), et formation du complexe primaire sur la radiographie pulmonaire.
- *Phase 2* : 1 à 3 mois après la PIT : dissémination hématogène avec risque majeur de tuberculose méningée ou miliaire chez le nourrisson, l'enfant immunodéprimé ou dénutri.
- *Phase 3* : 3 à 7 mois après la PIT : atteinte pleurale chez le plus de 5 ans et atteinte bronchique chez le moins de 5 ans.
- *Phase 4* : 1 à 3 ans après la PIT : atteinte ostéo-articulaire chez le moins de 5 ans et chez l'adolescent.
- *Phase 5* : plus de 3 ans après la PIT : calcifications, risque de réactivation à long terme.

Cycle de la tuberculose (d'après Nature review)



La tuberculose est donc une maladie multi systémique avec une possible atteinte multi organique mais l'atteinte respiratoire reste la plus fréquente et la plus problématique, car responsable de la contagiosité de la maladie.

Facteurs de risque de contagiosité

Facteurs de risque liés au cas index :

- la présence de B.A.A.R. à l'examen microscopique direct d'au moins 2 frottis d'expectorations, est considérée comme un facteur de risque majeur de contagiosité (31). Une forte positivité (> 100 BAAR /champ à l'examen microscopique), majore encore plus le risque (4).
- la multi résistance, lorsqu'elle concerne à la fois l'isoniazide et la rifampicine, allonge la période de contagiosité et augmente donc le risque de transmission (32).

Les autres facteurs qui ont une influence sur le risque de transmission sont (33) :

- la présence d'une caverne pulmonaire à la radiographie de thorax
- la laryngite tuberculeuse (forme clinique devenue exceptionnelle),
- l'intensité et la durée de la toux (notamment sur durée supérieure à 3 semaines)
- les expirations forcées spontanées ou provoquées par des manœuvres particulières (aérosols, kinésithérapie).

Facteurs de risques liés à l'environnement (4)

La transmission est favorisée par l'intensité et la durée de l'exposition aux bacilles émis par le cas index.

L'intensité de l'exposition dépend de la proximité des contacts : le confinement (nombre de personnes par pièce d'habitation > 1) favorise considérablement la transmission.

-La durée de l'exposition est estimée par le cumul des temps de contacts/rerelations prolongés ou répétés avec le cas index, ainsi le risque de transmission augmente avec la durée de l'exposition.

Le seuil proposé actuellement est une durée de contact cumulée supérieure à huit heures si le cas index est BAAR+ et supérieure à 40 heures si le cas index est BAAR- et culture+(8).

La transmission peut donc avoir lieu dans un milieu d'habitat individuel ou dans un milieu d'hébergement collectif.

Les facteurs de risque liés au cas contact

Ils correspondent aux facteurs de vulnérabilité à la tuberculose des personnes exposés (4) :

-Age < 5 ans

-Déficit immunitaire -Néoplasie

-Autres (diabète, insuffisance rénale chronique, gastrectomie, consommation d'alcool ou de tabac chronique)

1.3.3 DIAGNOSTIC

Le diagnostic de tuberculose est évoqué sur des signes cliniques de type généraux, ou spécifiques de l'organe atteint (pulmonaire essentiellement) conduisant à la réalisation d'examens complémentaires biologiques (IDR, IGRA) et radiologiques (radiographie thorax, autres).

Clinique

Les signes cliniques sont très variables et le plus souvent peu spécifiques (toux, fièvre, baisse de l'appétit, amaigrissement, asthénie).

Chez l'enfant, la tuberculose peut également être totalement asymptomatique notamment chez les plus de 2 ans (7).

Du fait du risque de dissémination élevé de l'infection notamment chez les moins de 5 ans, une association de signes intra thoracique et extra thoracique est possible et fréquente dans cette tranche d'âge (12).

Paraclinique

Biologique

Les réponses immunes contre le bacille de la tuberculose mettent en jeu des réponses immunes innées et spécifiques au sein d'un granulome contenant les macrophages infectés. Les réponses cellulaires T spécifiques contre le bacille sont composées de nombreux types cellulaires, et en particulier la boucle IL-12- IFN- γ entre le macrophage et la cellule T CD4 joue un rôle central.

Actuellement, deux types de tests immunologiques explorent ces réponses immunes spécifiques :

- 1) L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR).
- 2) Les tests *in vitro* de sécrétion d'interféron ou test IGRA: Quantiféron gold IT® (QFT TB gold IT ®) et Tspot TB.

IDR (intra dermo réaction)

Ce test repose sur l'injection de l'antigène tuberculine dans le derme, provoquant l'afflux de cellules de l'immunité innée. Si les cellules du sujet ont déjà été en contact avec des antigènes contenus dans la tuberculine, elles recrutent sur le site même de l'injection des lymphocytes T CD4 mémoires qui se différencient vers un profil Th1 sécrétant majoritairement l'IFN γ , lequel recrute à son tour localement des macrophages activés. L'induration cutanée reflète directement l'infiltrat cellulaire au site de l'injection.

Sur le plan pratique, l'IDR repose sur une injection de 5UI de tuberculine, en intra dermique sur la face antérieure de l'avant-bras.

La lecture est faite à 48- 72h, avec mesure de l'induration dans son plus grand diamètre transversal (20).

Elle est considérée comme pathologique dans les cas suivants :

- induration supérieure à 15 mm si vaccination antérieure par BCG (6, 16, 17,18)
- induration supérieur à 10 mm si absence de vaccination antérieure par BCG ou situation à haut risque d'infection, voire induration supérieur à 5 mm dans des situations à très fort risque. (19)

- augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans (conversion tuberculinique) ou induration phlycténulaire.

Une IDR négative n'exclut pas le diagnostic, ainsi chez l'enfant, elle peut être négative dans 10 à 25% des cas (37), notamment chez les moins de 2 ans (41).

L'IDR est un test présentant de nombreuses limites, notamment le fait que sa réalisation et son interprétation sont très dépendantes de l'opérateur.

Sa spécificité est relativement bonne chez l'enfant, elle est de 87,4% avec un seuil de 10 mm (17) voir supérieur à 98% selon certaines études (16) si un seuil de 15 mm d'induration est retenu.

Néanmoins, elle peut être faussement positive en cas d'exposition massive aux mycobactéries environnementales, notamment chez les populations vaccinées par le BCG.

Concernant la sensibilité, pour un seuil de 10 mm cette dernière est de 90 % chez les enfants immunocompétents présentant une tuberculose maladie (42).

Cette sensibilité diminue dans certaines population avec de faux négatifs notamment chez les sujets immunodéprimés ou chez le nourrisson (41).

Test IGRA

D'apparition plus récente dans la lutte anti tuberculeuse, le principe des tests IGRAs est simple : il reproduit *in vitro* et de façon standardisée, la première étape de la réaction immunologique d'hypersensibilité retardée à *M.tuberculosis* réalisée *in vivo* au cours d'une IDR à la tuberculine.

Ainsi est mesurée au cours de ces tests, la libération d'interféron gamma par les lymphocytes du patient après stimulation par des antigènes spécifiques du complexe *M.tuberculosis*.

Les 2 tests IGRA commercialisés reposent sur des techniques différentes :

- Le test QUANTIFERON est réalisé sur sang total.

-Le test T-Spot.TB, est réalisé sur cellules mononuclées, isolées et ajustées à concentration précise.

Sur le plan technique, ces tests sont beaucoup plus faciles à réaliser que l'IDR. Ils nécessitent un simple prélèvement veineux, donc une seule visite, la méthode d'analyse est standardisée avec un contrôle positif du fonctionnement du système immunitaire.

Leur spécificité dans la population générale est comprise entre 88 et 99 % et leur sensibilité entre 80 et 88%(43), elle est moins bonne chez l'enfant de l'ordre de 80% (44).

Une limite importante existe puisque le test peut être ininterprétable, notamment chez des sujets ayant une incapacité du système immunitaire à développer une réponse T fonctionnelle (sujets immunodéprimés, enfant de moins de 2 ans). Ainsi le taux de réponse indéterminée pourrait atteindre jusqu'à 40% chez le jeune nourrisson (45).

De faux positifs et de faux négatifs existent également, et une variabilité chez une même personne est possible et probablement non négligeable (40).

En conclusion, les tests immunologiques (IDR et IGRA) font partie de l'arsenal diagnostique de la tuberculose mais ils ne peuvent formellement exclure une tuberculose infection ou maladie en cas de négativité.

Radiographie de thorax

Indispensable dans la prise en charge diagnostique de la tuberculose, une incidence de face et profil est recommandée chez l'enfant (12).

Au cours de la tuberculose pédiatrique, une grande variété d'aspects est rencontrée. L'atteinte ganglionnaire médiastinale ou hilare est la plus fréquente.

Les images les plus typiques associent des opacités nodulaires plus ou moins confluentes, des infiltrations péri broncho-vasculaires et des cavitations. Les lésions touchent avec une grande prédilection le segment postérieur du lobe supérieur ou le segment apical du lobe inférieur. Une rétraction des lobes supérieurs témoigne de l'ancienneté de l'infection. Les calcifications ne sont observées que sur les lésions anciennes.

Microbiologique

Le diagnostic positif est microbiologique et repose sur la mise en évidence de mycobactéries appartenant au complexe dit « tuberculosis » (*M.tuberculosis* ,*M.bovis* ,*M.africanum*).

Les méthodes possibles sont, soit la recherche de BAAR (Bacilles Acido Alcoolico Résistant) à l'examen microscopique ou par mise en culture sur milieu spécifique, soit l'identification par méthode moléculaire ou biochimique des bacilles obtenus en culture, soit enfin par les tests de sensibilité aux antituberculeux (6).

Comme vu précédemment, la présence de bacilles dans les produits d'expectorations, signe la contagiosité de la maladie.

Chez l'enfant une difficulté supplémentaire est rencontrée du fait du caractère peu bacillaire de la primo infection et de l'absence de crachats spontanés (12).

1.3.4 TRAITEMENT

Le traitement concernant la tuberculose maladie repose sur une chimiothérapie antituberculeuse reposant dans la majorité des cas sur 4 antibiotiques (Rifampicine, Isoniazide Ethambutol, Pyrazinamide) .

Les modalités de traitement diffèrent selon les stades (infection latente, réactivation tuberculeuse) et le profil du patient.

Chez l'adulte, les principaux schémas de traitement sont les suivants (6,24) :

- tuberculose infection latente : plusieurs schémas existent mais le plus utilisé en France repose sur une bithérapie à base de Rifampicine et Isoniazide pour une durée de 3 mois
- tuberculose maladie : le traitement standard dure 6 mois et repose sur une quadrithérapie pendant 2 mois (Rifampicine, Isoniazide , Ethambutol, Pyrazinamide) suivie d'une bithérapie pendant 4 mois à base de Rifampicine et Isoniazide.

Pour certaine formes particulières extra pulmonaires comme la tuberculose neuro méningée ou osseuse, le traitement peut être prolongé jusqu'à 9 à 12 mois.

Chez l'enfant, les principes de traitement de la tuberculose sont similaires à ceux de l'adulte. Une différence notable cependant existe concernant les moins de 2 ans ayant été en contact avec un patient bacillifère, une bithérapie à base de Rifampicine et Isoniazide sera prescrite pour une durée de 3 mois même si le bilan tuberculeux initial est négatif.

Au-delà de 2 ans, les schémas de traitement rejoignent ceux de l'adulte. (6,19)

1.3.5 LES PARTICULARITES DE LA TUBERCULOSE PEDIATRIQUE

La tuberculose pédiatrique comporte plusieurs particularités qu'il convient de distinguer :

- la maladie se développe plus souvent dans les suites immédiates d'une infection tuberculeuse récente.

- le risque de passage de la tuberculose-infection à la tuberculose maladie est plus important chez l'enfant et varie en fonction de l'âge.

Ainsi jusqu'à 5 ans, le risque de progression vers une tuberculose maladie est majeur (12).

On estime qu'en moyenne un enfant sur quatre est infecté après une exposition à un cas de tuberculose pulmonaire au domicile (13,14).

- le risque de développement d'une forme grave (forme disséminée, miliaire, méningite) et de localisation extra thoracique est plus important chez l'enfant, notamment de moins de 5 ans et plus particulièrement chez le nourrisson (15).

- le diagnostic de tuberculose de l'enfant est difficile avec notamment une symptomatologie moins marquée que l'adulte (51,52).

Risque de tuberculose après infection chez des enfants immunocompétents (8)

Age à la primo infection	Risque de maladie pulmonaire ou de maladie lymphatique médiastinale %	Risque de tuberculose méningée ou disséminée %
< 12 mois	30-40	10-20
12-24 mois	10-20	2-5
2-4 ans	5	0,5
5-10ans	2	<0,5
>10 ans	10-20	<0,5

DEPISTAGE DE LA TUBERCULOSE

CHAPITRE 2.1 : GENERALITES

La découverte d'un cas de tuberculose-maladie ou infection, doit conduire à évaluer le risque de transmission du BK ainsi que les facteurs de risque individuels des personnes vivant dans l'entourage du cas dépisté.

En France, les recommandations pratiques concernant l'enquête autour d'un cas tuberculose placent le médecin du CLAT au centre du dépistage du dispositif (4).

Selon le rapport du CLAT 75, le nombre d'enquête est en augmentation avec 408 demandes pour la seule année de 2012 (3).

La mission du CLAT repose entre autre sur cette enquête qui doit aboutir à trois objectifs essentiels :

- 1) évaluation du niveau de risque de transmission du cas index à l'entourage
- 2) identification des sujets contacts le plus rapidement possible
- 3) prise en charge thérapeutique en dirigeant les sujets vers une boucle de dépistage qui peut intégrer différents acteurs (médecin généraliste, pédiatre, PMI (protection maternelle et infantile, hôpital)

Pour chaque cas signalé, la cellule tuberculose va évaluer la contagiosité et donc le risque de transmission.

Le risque de transmission dépend de trois types d'éléments :

- 1) Caractéristiques du cas index
 - caractère bacilliforme et degré
 - caractéristiques radiologiques (cavernes)
 - caractéristique cliniques (tuberculose pulmonaire, laryngée)
 - caractéristique microbiologique (multi résistance)
- 2) Type de contact entre cas index et entourage (familial, vit sous le même toit)
- 3) Environnement (lieu fermé, circulation air)

Concernant l'appréciation du risque de passage en tuberculose maladie, ce dernier dépend également des caractéristiques du sujet exposé avec, dans la population pédiatrique, une sensibilité accrue, majorée dès un âge inférieur à 5 ans et d'autant plus grande que l'âge diminue (6).

A l'issue de cette enquête, qui a pour but d'identifier les sujets contacts à dépister, va débiter la phase du dépistage.

Le dépistage repose sur un examen clinique et des examens complémentaires (radiographie pulmonaire, test IGRA, IDR) afin d'éliminer une tuberculose maladie ou une infection tuberculeuse latente (3,6).

Le dépistage est le plus souvent assuré dans les centres médicaux sociaux excepté pour les enfants de moins de 2 ans, orientés vers les services de pédiatrie générale ou de pneumo pédiatrie.

CHAPITRE 2.2 : DEPISTAGE CHEZ L'ENFANT DE MOINS DE 15 ANS

Tous les enfants, jusqu'à 15 ans inclus, vivant sous le même toit et/ou ayant des contacts rapprochés et répétés avec un cas de tuberculose pulmonaire doivent bénéficier d'un dépistage, même si le cas index ne présente pas de BAAR à l'examen direct de ses expectorations (14,35).

En effet, de nombreux cas de tuberculose pédiatrique seraient évitables par un dépistage précoce et efficace.

Les recommandations actuelles préconisent le bilan de dépistage suivant (4):

- un examen clinique.
- une radiographie de thorax (incidence face et profil souhaitables chez le jeune enfant (7,23).
- une IDR et /ou test IGRA (détection de l'interféron gamma) à faire au moins 8 semaines après le dernier contact, chez l'enfant de plus de 5 ans (ce délai étant le temps minimal pour que le test se positive en cas d'infection) (4).

La place des tests IGRA (QUANTIFERON) est désormais établie depuis les recommandations du Haut conseil de santé publique du 1^{er} juillet 2011 qui l'autorise en remplacement de l'IDR dans le dépistage des sujets contacts de plus de 5 ans (4).

Concernant les autres tranches d'âge, la réalisation n'est pas encore systématique mais elle est néanmoins recommandée (7).

En résumé, les recommandations actuelles préconisent les mesures suivantes :

Enfant d'âge inférieur à 5 ans :

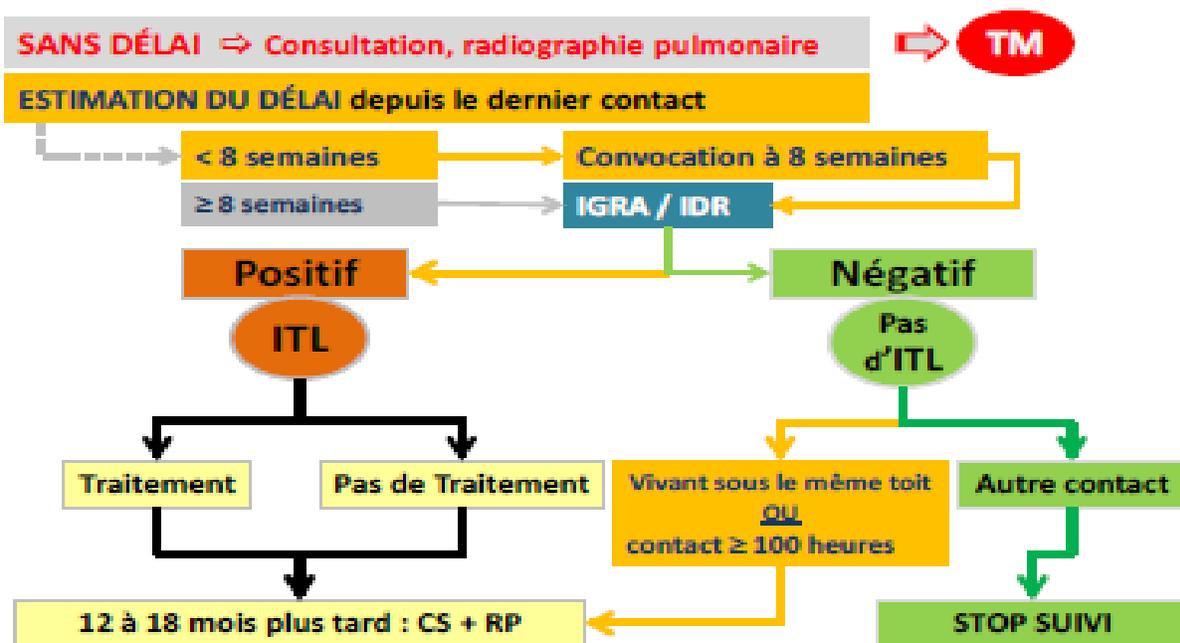
Compte tenu de l'extrême sensibilité des enfants à la tuberculose notamment chez les moins de 5 ans, les recommandations actuelles préconisent un dépistage dans les 2 semaines suivant le diagnostic du cas index (4,7).

Le bilan de dépistage comprend :

- examen clinique
- radiographie de thorax
- IDR

Enfant d'âge supérieur à 5 ans :

Le bilan est identique avec une différence cependant, la validation des tests IGRA en remplacement de l'IDR.



Algorithme de dépistage des sujets contacts (Age ≥ 5ans) selon HCSP (4)

A Robert Debré, l'attitude actuelle repose sur, quel que soit l'âge, la réalisation de l'IDR et d'un test IGRA (QUANTIFERON).

CHAPITRE 2.3 : RESUME DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Comme vu précédemment, la prise en charge thérapeutique de la tuberculose pédiatrique est globalement similaire à celle de l'adulte, avec néanmoins une différence notable concernant les enfants de moins de 2 ans, qui seront traités même si l'ensemble des résultats des examens complémentaires est négatif.

L'algorithme en annexe 1 (page 88) résume la conduite à tenir chez un enfant immunocompétent, vacciné par le BCG et exposé à un cas de tuberculose pulmonaire (12).

CHAPITRE 2.4 : CONCLUSION

Du fait du risque particulièrement élevé de passage en tuberculose maladie et de développement d'une forme grave, le dépistage rapide des enfants exposés à un cas de tuberculose est un enjeu essentiel de santé publique.

La symptomatologie variable, parfois absente, ainsi que le rendement des examens complémentaires aussi bien immunologiques que radiologiques plus faibles que chez l'adulte, rendent cet exercice d'autant plus difficile.

Une étude Américaine en 1994 portant sur une population pédiatrique (21) avait estimé que 40 % des cas de tuberculose maladie de l'étude auraient pu être évités par une prise en charge adéquate.

Même si le nombre de cas de TM et d'ITL, dans la population des moins de 2 ans en région parisienne était en baisse en 2012, l'augmentation de l'incidence de la tuberculose sur l'ensemble de la population incite à une surveillance accrue.

Par ailleurs, le rapport INVS de 2012, rappelait que la tuberculose en France avait baissé dans tous les groupes d'âge sauf chez les moins de 5 ans.

Depuis le rapport de 2013, le délai de dépistage de l'HCSP recommandé pour la prise en charge des enfants contact, de moins de 5 ans doit être dans les 14 jours suivant le contact avec un cas index.

Mais qu'en est-il en pratique actuellement ? Ce délai est-il respecté et est-il possible ?

Qui sont actuellement et dans quelles proportions les acteurs du dépistage autour d'un cas index adressant un enfant à la consultation tuberculose de Robert Debré ?

Si un retard de prise en charge existe, à quel niveau de la chaîne de dépistage se situe-t-il ?

Le cas échéant, quelles solutions peut-on apporter afin d'améliorer la chaîne de dépistage notamment chez les plus petits ?

Chez les enfants ayant présenté un retard de dépistage autour d'un cas index, existe-t-il des facteurs identifiables de retard de prise en charge ?

ETUDE SUR LES DETERMINANTS DES RETARDS DE DEPISTAGE DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

CHAPITRE 3.1 : OBJECTIFS

La consultation pédiatrique tuberculose à l'hôpital Robert Debré a pour but de prendre en charge les enfants sur le plan diagnostique et thérapeutique ayant été en contact avec un cas de tuberculose.

Les intervenants adressant les patients à cette consultation sont nombreux et vont du médecin généraliste au CLAT (centre de lutte antituberculeux) en passant par la PMI (protection maternelle et infantile).

L'objectif principal de notre étude menée du 01/01/2013 au 01/04/2014 à la consultation tuberculose de l'hôpital Robert Debré était :

- Décrire le parcours des enfants adressés à cette consultation et notamment les différents intervenants et délais de cette prise en charge.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Evaluer si le dépistage des enfants autour d'un cas est effectué selon les recommandations de bonnes pratiques en termes de délai.

En effet, suite aux dernières recommandations de l'HSCP 2013, le délai de dépistage ne doit pas dépasser 2 semaines afin d'éviter au maximum le passage en tuberculose maladie, notamment chez les plus jeunes pour qui le risque de développer une infection tuberculeuse est augmenté(4).

- Identifier les déterminants à l'origine de l'éventuel retard de dépistage des enfants dans le cadre de l'enquête autour d'un cas de tuberculose.

Une meilleure connaissance de ces déterminants pourrait permettre de proposer des solutions pour réduire les délais, améliorer la qualité de la prise en charge et limiter le risque d'évolution vers une tuberculose maladie de ces patients.

Par ailleurs, cela permettrait de sensibiliser les nombreux intervenants autour de la tuberculose pédiatrique et de mettre en évidence les éventuelles faiblesses du réseau de soin.

CHAPITRE 3.2 : METHODES

3.2.1 SCHEMA DE L'ETUDE

Cette étude a été menée du 01/01/2013 au 01/04/2014 à la consultation tuberculose de l'hôpital Robert Debré.

La consultation pédiatrique tuberculose à l'hôpital Robert Debré a pour but de prendre en charge les enfants ayant été en contact avec un cas de tuberculose avéré et signalé selon la procédure actuellement en vigueur (3,4,6). Elle assure également, si un diagnostic de tuberculose infection latente ou maladie est retenu, le suivi des enfants.

Les intervenants adressant les patients à cette consultation sont nombreux, avec en premier lieu le CLAT, qui est le pivot central du dépistage puisque ce dernier coordonne la phase pré hospitalière mais aussi d'autres intervenants, comme le médecin généraliste ou les centres médicaux sociaux.

Le circuit de la chaîne de dépistage classique pré hospitalier de la consultation tuberculose à Robert Debré est représenté par 2 acteurs majeurs que sont les CMS (centre médicaux –sociaux) et le CLAT.

La plupart des demandes de consultation proviennent des CMS, notamment celui situé à Belleville dans le 20^e arrondissement.

Les CMS à l'issue de l'enquête menée par le CLAT autour d'un cas index, vont contacter la consultation tuberculose afin de procéder au dépistage.

Les demandes de consultation se font par téléphone, e-mail ou fax.

Une fois les demandes faxées au secrétariat de la consultation tuberculose de Robert Debré, elles sont examinées par le médecin et/ou une infirmière dédiée à la consultation tuberculose.

Une fois la demande évaluée, la secrétaire médical donne un premier rendez-vous de consultation. Un rappel de rendez-vous est effectué 3 jours avant la consultation auprès des parents.

Le jour de la première consultation, l'enfant est vu par une infirmière afin de réaliser le premier bilan de dépistage standard comprenant :

- IDR
- test IGRA (QUANTIFERON)
- radiographie de thorax

L'enfant est revu 72h plus tard pour la consultation médicale réalisée par un interne supervisé par un médecin sénior.

La consultation médicale comporte un examen clinique avec interrogatoire et recueil des données, puis dans un second temps, une interprétation des examens complémentaires (IDR, QUANTIFERON, Radiographie de thorax).

Les caractéristiques de notre étude étaient les suivantes:

- cohorte rétrospective
- descriptive et
- mono centrique

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital Robert Debré 30 (N°: 1775360).

Le parcours de soins entre la Déclaration obligatoire du cas index et la prise en charge de l'enfant, les différents intervenants mis en jeu et plus particulièrement ceux de ville avant la consultation tuberculose, les délais de prise en charge pré hospitaliers et intra hospitaliers, ont été décrits.

Sur la période allant du 01.01.2013 au 01.04.2014, 110 enfants ont été pris en charge à Robert Debré pour bilan tuberculeux, toute étiologie et mode de consultation différents.

95 dossiers complets ont pu être récupérés et étudiés, 15 dossiers ont donc été exclus en raison d'informations manquantes ou de dossiers papiers vides.

Sur les 95 dossiers examinés, 59 enfants ont été retenus selon les critères d'inclusion de l'étude et 36 enfants ont donc été exclus.

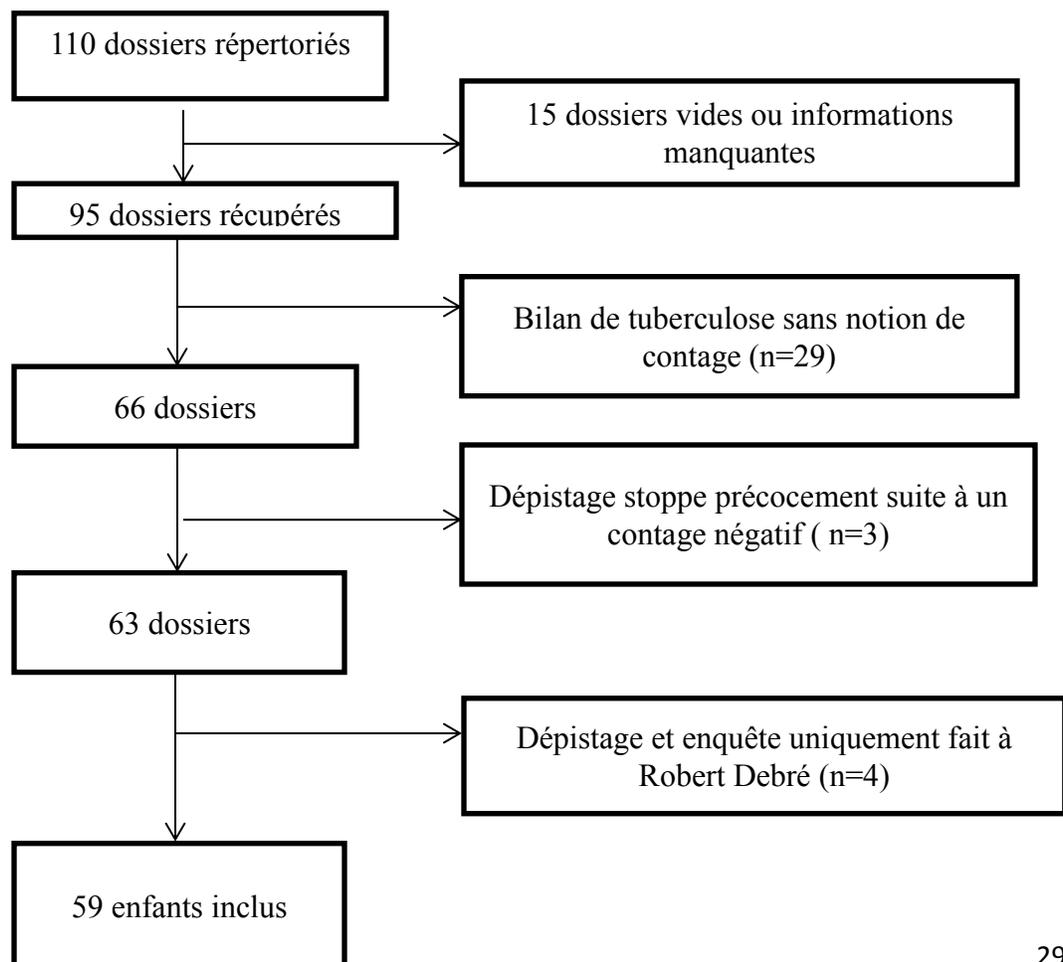
Les critères d'inclusion étaient :

- enfant d'âge inférieur à 15 ans, vu en consultation tuberculose pour bilan de dépistage suite à un contact tuberculeux.

Les critères d'exclusion étaient :

- enfant n'ayant pas suivi le circuit de la consultation tuberculose
- bilan de tuberculose sans notion de contact

Le diagramme de flux suivant résume le processus de sélection des patients :



Les résultats de l'étude ont été divisés en deux sections.

Une première partie, uniquement descriptive, avec identification des caractéristiques de la population étudiée, du cas index et des intervenants ayant participé à la chaîne de dépistage, avec analyse univariée des déterminants.

Une seconde partie, avec étude statistique, afin de rechercher des facteurs significatifs de retard de prise en charge des enfants contacts, ainsi que des différences significatives chez les enfants ayant développé une tuberculose maladie en terme de retard de prise en charge.

3.2.2 VARIABLES UTILISEES DANS L'ANALYSE

Variables relatives au cas contact

Pour chaque enfant des données épidémiologiques ont été collectées.

Données démographiques:

- l'âge
- le pays de résidence, département de résidence et arrondissement si Paris intra-muros
- le pays de naissance du patient
- le pays de naissance du père et de la mère
- voyage récent en zone d'endémie (datant de moins 6 mois à compter du jour de la consultation tuberculose) et si oui, destination et durée
- patient symptomatique (présence d'au moins un symptôme parmi les suivants : amaigrissement, anorexie, fièvre, sueurs nocturnes, toux, asthénie, autre).

Par ailleurs ont été collectés :

- antécédents personnels médicaux et familiaux de tuberculose
- statut vaccinal BCG

- garde en collectivité (facteurs de risque supplémentaire de dissémination du germe si présence de tuberculose maladie chez l'enfant dépisté) : oui, non, inconnu, âge supérieur.

Les facteurs de risques de passage en tuberculose maladie suite à un contagio ont été collectés à savoir :

- âge inférieur à 2 ans
- caverne(s) sur radiographie de thorax du cas index
- chambre partagée avec le cas index
- précarité sociale du cas contact (défini par le type de couverture sociale du cas contact)
- haute incidence de tuberculose par habitant dans pays de naissance (défini par un taux d'incidence de tuberculose supérieur à 25 pour 100 000 habitants)
- premier degré familial avec cas index (père, mère, frère, sœur)
- BAAR >100 champs chez cas index

Variabes relatives au cas index

Pour chaque cas index les données suivantes ont été collectées :

- type de lien avec l'enfant
- précision du lien si ce dernier était familial avec subdivision selon 3 classes définies de la manière suivante :
 - *premier degré : père, mère, frère, sœur
 - *deuxième degré : oncle, tante, grand père, grand-mère, cousin, cousines
 - *troisième degré : autre
- localisation de la tuberculose
- caractère bacillifère ou non, et si oui en quelle quantité
- tuberculose résistante ou non

Variables relatives à la chaîne de dépistage

La chaîne de dépistage de l'enfant a été divisée en 2 composantes afin de pouvoir étudier les délais de prise en charge :

*composante pré consultation tuberculose (pré hospitalière) comprenant essentiellement des intervenants pré hospitalier (CLAT, médecin traitant, pédiatre de ville, PMI, urgences de l'hôpital Robert Debré, pédiatrie de l'hôpital Robert Debré, autre)

*composante consultation tuberculose (hospitalière)

Afin d'établir à quel niveau de la chaîne de dépistage se situait les éventuels retards, 3 variables principales ont été étudiées :

- délai entre date de déclaration obligatoire du cas index et date de demande de consultation tuberculose pour le cas index : cette variable définissait le délai de prise en charge pré-hospitalier
- délai entre date de la demande de consultation tuberculose et consultation tuberculose à la consultation de Robert Debré (en jours) : cette variable définissait le délai de prise en charge hospitalier
- existence d'un retard entre déclaration obligatoire du cas index et consultation tuberculose de l'enfant soit un délai de prise en charge supérieur à 14 jours selon les recommandations actuellement en vigueur (3,4).

Les variables suivantes étaient également rapportées :

- intervenant(s) ayant pris en charge initialement l'enfant
- si existence d'un retard, précision à quel niveau : Consultation tuberculose, CLAT, médecin traitant, PMI, absence de dépistage, autre
- motif de consultation

Diagnostic final de l'enfant

- symptômes de tuberculose et si oui lesquels

- diagnostic final et attitude :

* contage sans ITL ou TM chez enfant de plus de 2 ans

* contage chez enfant de moins de 2 ans

* infection tuberculeuse latente

* tuberculose maladie

* abstention thérapeutique : arrêt de la prise en charge après la première consultation, compte tenu d'un risque de passage en tuberculose maladie jugé comme nul à l'issue de la consultation (exemple : pas de contage réellement avérée)

- si tuberculose maladie : localisation de la maladie tuberculeuse

- évolution :

* Favorable : notion de tuberculose ou d'infection latente guérie ou si l'enfant était encore en cours de suivi, absence de notion de passage en tuberculose maladie ou infection latente

* Défavorable : passage en infection latente si surveillance seule initialement ou passage en tuberculose maladie ou ITL si initialement surveillance seule

* Séquelles * Perdu de vu

* Mauvaise compliance parentale : basé sur l'observation dans le dossier mentionnant une mauvaise observance ou un refus d'administrer les traitements à l'enfant ou de reconsulter.

* passage en infection tuberculeuse latente : apparition d'une IDR ou d'un test IGRA pathologique au cours du suivi

* récurrence exposition à la tuberculose : basé sur une récurrence d'exposition tuberculeuse mentionnée dans l'observation

* inconnu

- Si séquelles: type (pneumologique, neurologique, orthopédique, autre)

3.2.3 ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats quantitatifs descriptifs ont été présentés en médiane, range, IQ1 et IQ3.

2 groupes ont été définis:

- le groupe **absence de retard** à la consultation tuberculose (délai de dépistage inférieur ou égal à 14 jours)

- le groupe **retard** à la consultation tuberculose (délai de dépistage supérieur à 14 jours)

Pour la partie statistique de l'étude, la comparaison des caractéristiques des enfants, selon les deux groupes a été menée :

- pour les variables qualitatives, par les tests de chi2 ou de Fischer selon les conditions de validité

- pour les variables quantitatives, les conditions d'application des tests paramétriques n'étant pas remplies, les tests non paramétriques ont été utilisés. Le test de Mann-Whitney-Wilcoxon a été utilisé pour la comparaison entre les 2 groupes. Ces tests sont bilatéraux.

Le degré de significativité retenu pour ces analyses est de 0,05. Toutes les analyses ont été menées avec le logiciel SAS® (version 9.3)

CHAPITRE 3.3 : RESULTATS

3.3.1 RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE

Age

La moyenne d'âge était de 3,25 années avec une médiane à 2,5 années soit 2,5 (0,1 ; 13) et les IQR (1;4). Un peu moins de la moitié des enfants de l'étude soit 27/45 (46%) avait un âge inférieur ou égal à 2 ans (Figure 1).

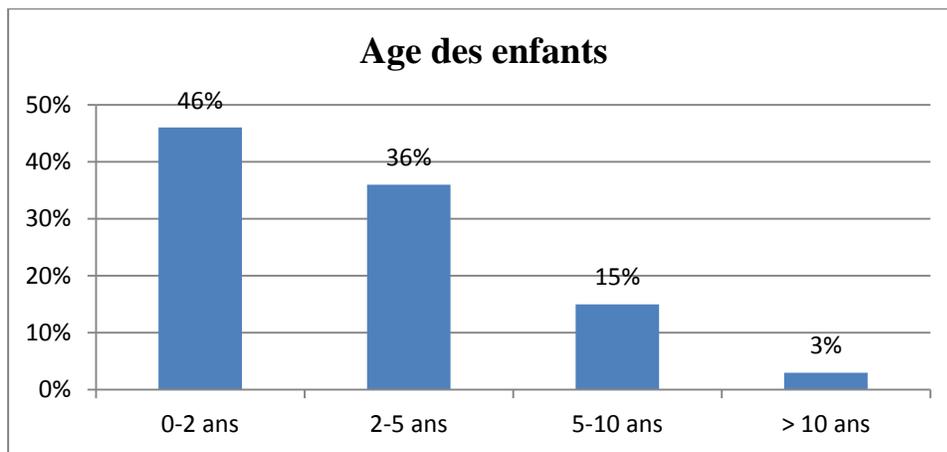


Figure 1

Répartition géographique

Tous les enfants résidaient en France. Sur le plan géographique, l'essentiel du recrutement se situait dans le 19^e arrondissement pour Paris intra-muros soit 19/59 (32%) et dans le département de Seine Saint Denis pour Paris extra muros 25/49 (42%) comme représenté sur les figures 2 et 3 respectivement.

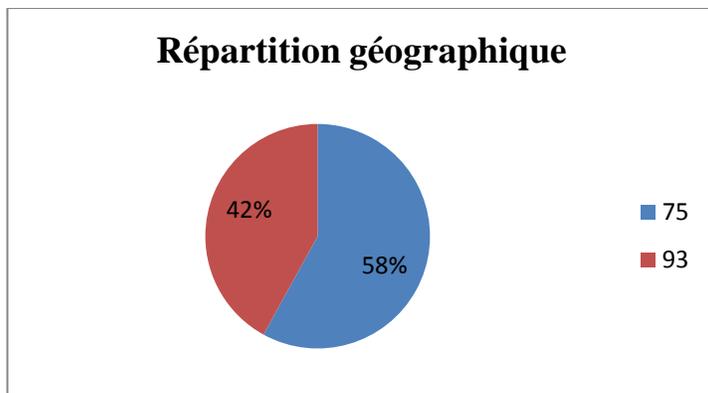


Figure 2

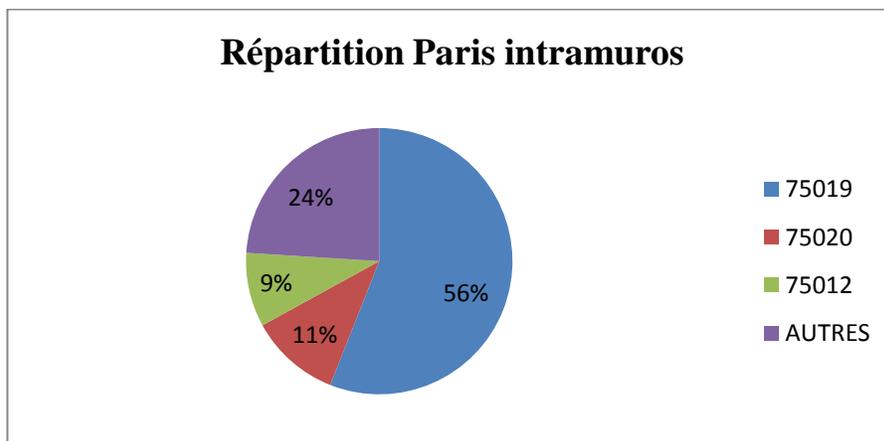


Figure 3

Origine des enfants et des parents

La majorité des enfants étaient nés en France soit 91% des enfants vus à cette consultation (Figure 4).

Concernant les parents, pour environ la moitié d'entre eux (39% père, 45% mère) le pays de naissance d'origine n'était pas connu.

Lorsqu'il était connu, le continent de naissance le plus retrouvé était l'Afrique, aussi bien dans la population des pères (29%) que des mères (25%), la France était en deuxième position dans des proportions identiques dans les 2 populations (14%) (Figure 5 et 6).

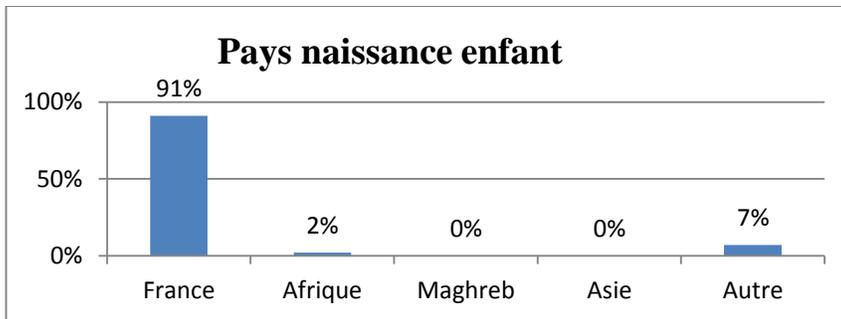


Figure 4

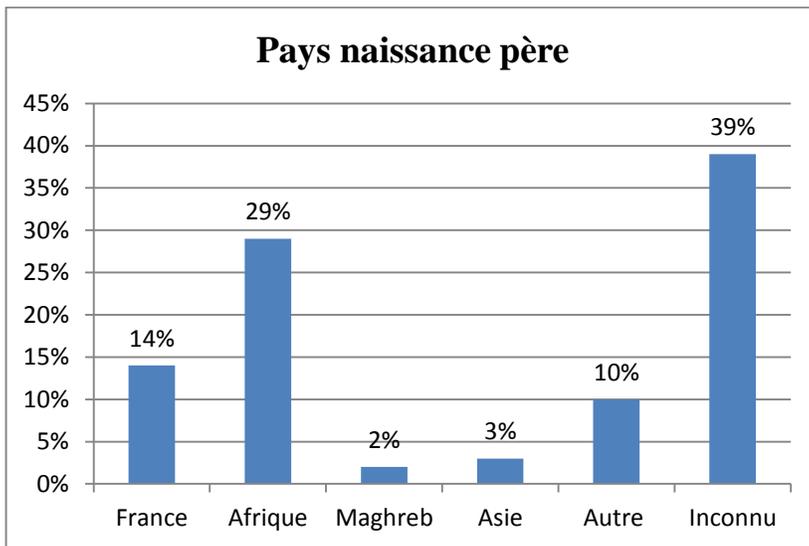


Figure 5

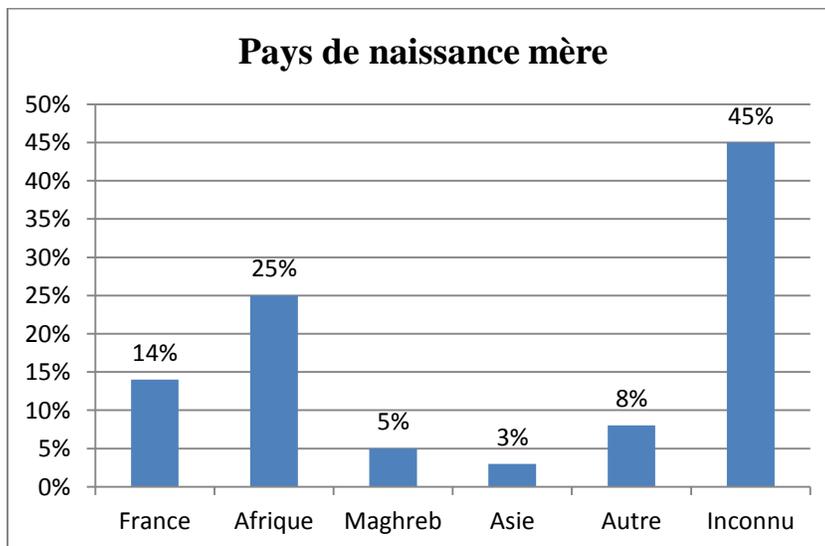


Figure 6

Voyage récent en zone d'endémie

9 enfants (15%) avaient effectué un voyage récent en zone d'endémie.

L'âge moyen de ces enfants au moment du voyage était de 4,6 années avec une médiane à 4 ans.

Les durées de voyage moyennes étaient d'environ 29 jours avec une majorité de voyage au Maghreb (56%) (Figure 7).

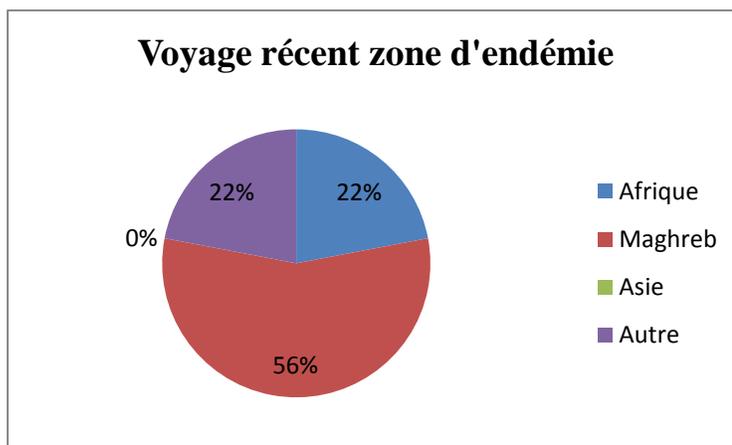


Figure 7

Antécédents

Une proportion de 10 enfants/59 (17%) présentait un antécédent médical notable.

La répartition est représentée en figure 8 :

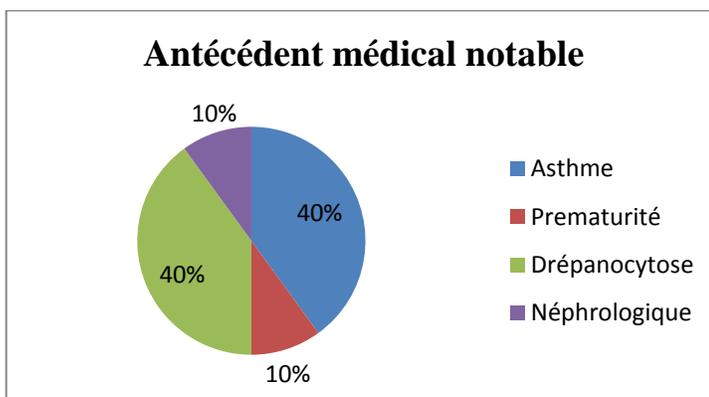


Figure 8

Aucun enfant ne présentait une pathologie cardiaque ou un déficit immunitaire.

Aucun enfant ne présentait plus de un antécédent notable.

Vaccination BCG

Dans cette étude, 88% des enfants étaient vaccinés soit 52 enfants sur les 59 versus 4 enfants non vaccinés (7%). Les 5% restants étaient répartis en 3% d'âge inférieur à un mois et 2% pour lequel le statut était inconnu.

Garde en collectivité

13 enfants (22%) étaient gardés en collectivité et 24 enfants (41%) ne l'étaient pas.

La répartition est représentée sur la figure 9.

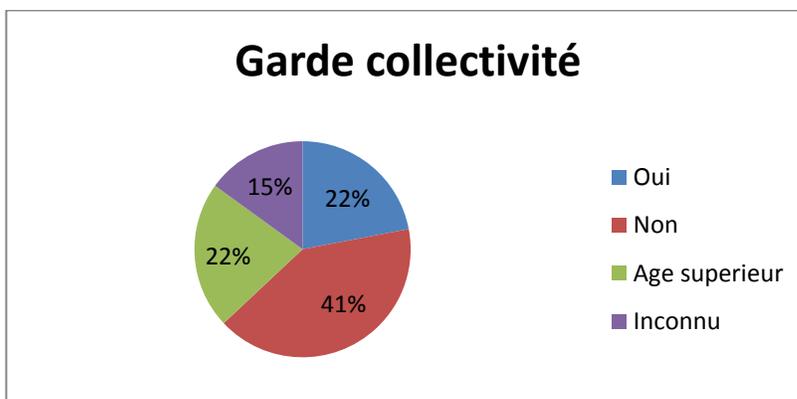


Figure 9

Facteurs de risque de passage en tuberculose maladie

Une proportion de 54 enfants sur les 59 (92%) enfants avait au moins 1 des 7 facteurs de risque listés. Seulement 5 enfants (8%) ne présentaient aucun des facteurs des risques (Figure 10).

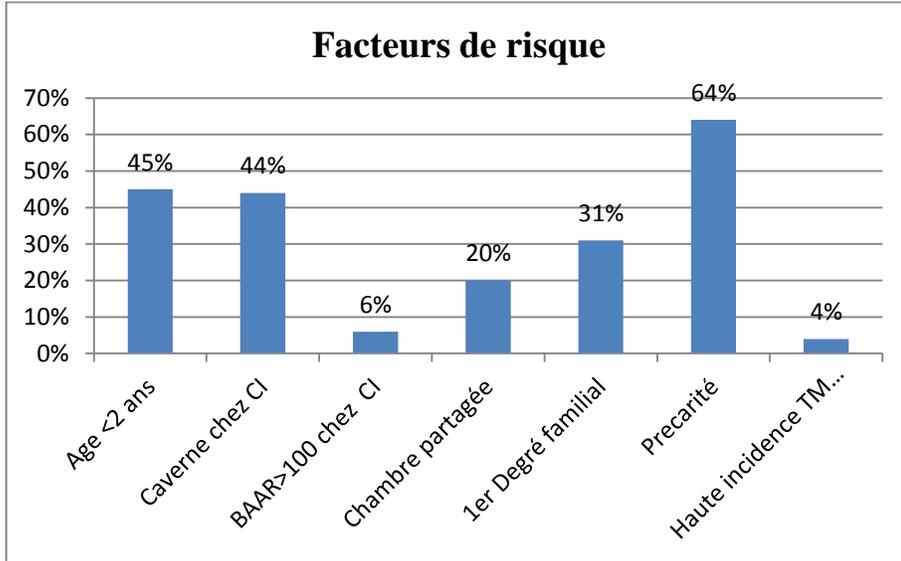


Figure 10

La précarité était le facteur le plus retrouvé (64%) suivi par l'âge inférieur à 2 ans (46%) et la présence de cavernes sur la radiographie de thorax du cas index (44%)

DONNEES DU CAS INDEX

Lien cas index patient

Dans une majorité des cas (83%), le lien entre l'enfant et le cas index était de type familial (Figure 11).

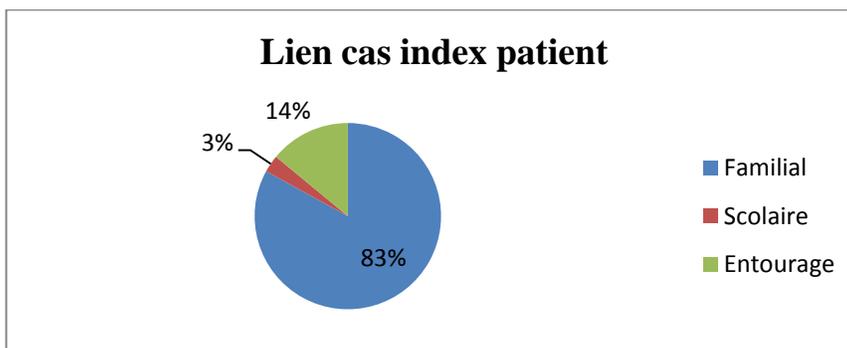


Figure 11

Lorsque le lien était de type familial, les proportions selon le degré d'apparenté retrouvaient les pourcentages suivant :

- premier degré:34% - deuxième degré: 43% - autre:26%

Type de tuberculose

Localisation

Avec 73% des cas soit 43 patients, la tuberculose pulmonaire est la première localisation retrouvée chez le cas index. La figure 12 résume les différentes formes retrouvées et leurs proportions respectives.

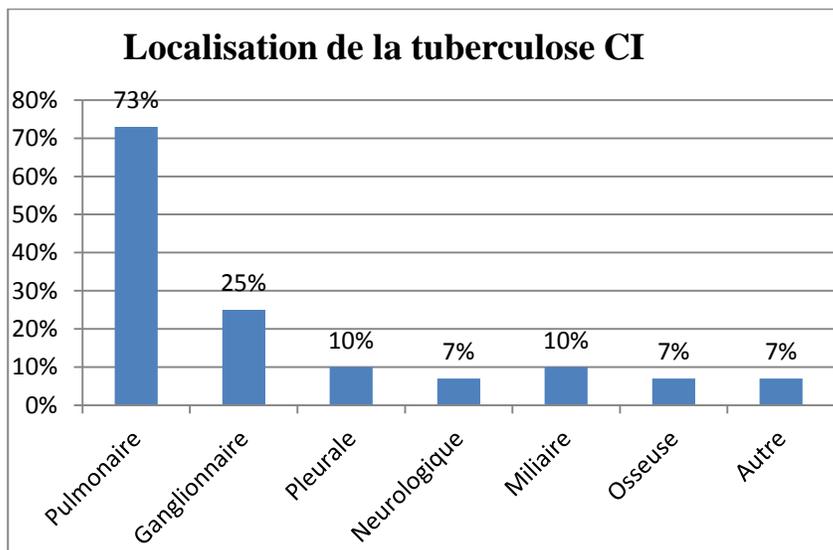


Figure 12

Caractère bacillifère :

-56% des cas index présentaient une tuberculose bacillifère soit 33 cas index. Rapporté au nombre de cas de tuberculose pulmonaire, la proportion de patients bacillifères était de 77% soit environ 3 cas index sur 4.

Concernant le caractère de contagiosité, la répartition en 3 sous-groupes, en fonction du nombre de BAAR par champ est représentée sur la figure 13.

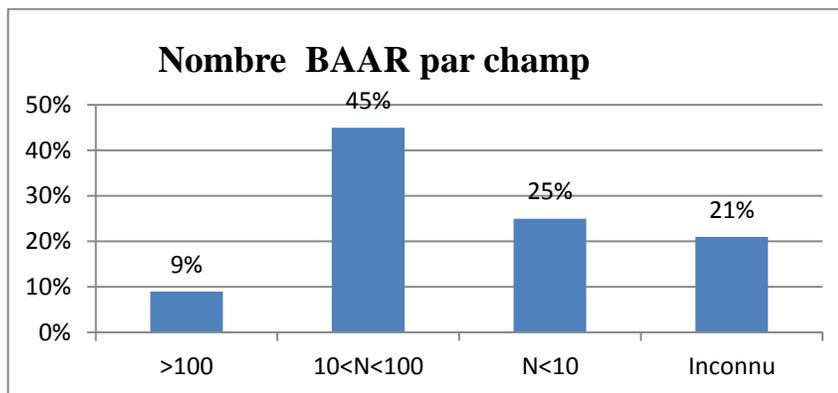


Figure 13

La moitié des patients soit 27 patients (45%) avait un niveau de contagiosité avec BAAR compris entre 10 et 100.

Un patient sur 10 présentait une tuberculose hautement contagieuse (9%). Pour environ un patient sur 4, l'antibiogramme n'était pas connu.(21%)

Antibiogramme

Concernant le caractère résistant ou non aux antibiotiques, les proportions suivantes étaient rapportées sur la figure 14.

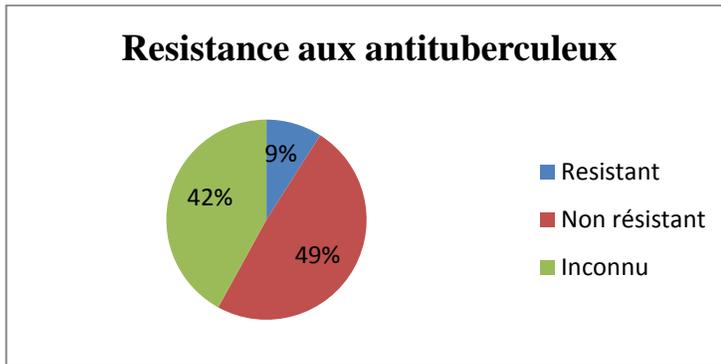


Figure 14

La proportion de tuberculose résistante concernait 1 cas index sur 10 (9%) soit 5 patients, 3 cas présentaient une résistance au pyrazinamide et 2 cas à l'isoniazide. Pour 25 patients (42%), l'antibiogramme n'était pas connu.

Aucune résistance n'était rapportée concernant l'ethambutol et la rifampicine.

DONNEES DE LA CHAINE DE DEPISTAGE

Mode de consultation

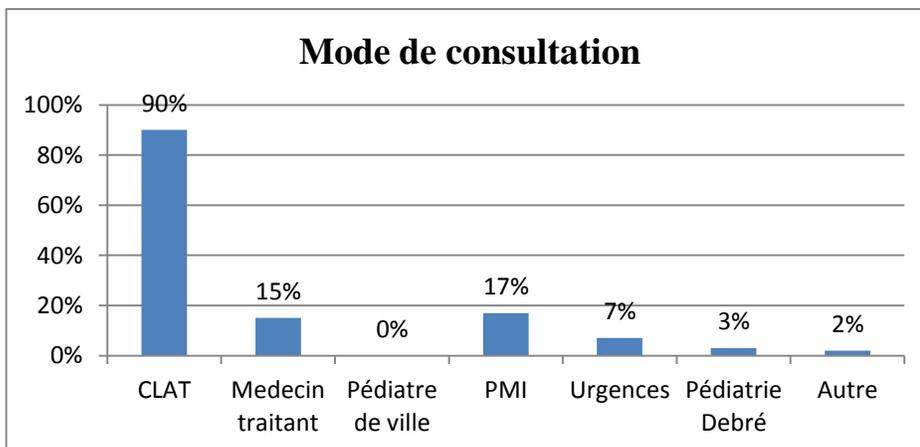


Figure 15

L'intervenant principal était le CLAT avec 90% des enfants ayant consulté par son intermédiaire.

La proportion des intervenants de ville comme le médecin traitant (15%) et la PMI (17%) étaient de 15% et de 17% respectivement (Figure 15).

Dans 29% des cas, au moins 2 intervenants avaient pris part à la chaîne de dépistage constituée en majorité par le CLAT associé à la PMI (60%) ou au médecin traitant (30%).

Concernant 2 cas, le médecin traitant avait participé au dépistage sans le CLAT (1 cas seul et 1 cas directement adressé aux urgences de pédiatrie générale de Robert Debré).

Motif de consultation

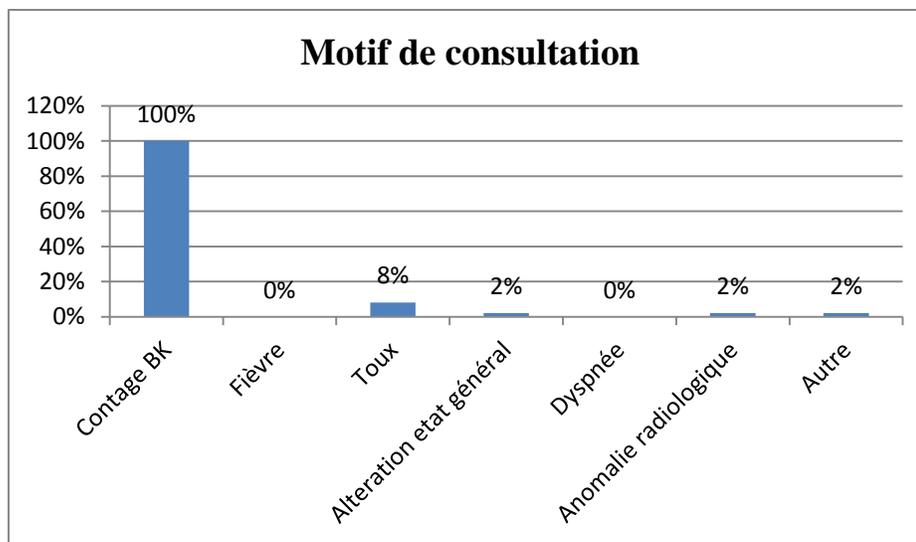


Figure 16

Le contage tuberculeux était le motif retrouvé dans toutes les consultations des cas contact (100%), la part des motifs associés était relativement faible en dehors de la toux. (8%)

Intervenants et taux d'implications respectifs dans les retards de prise en charge

Concernant les enfants ayant présenté un retard de prise en charge (délai supérieur à 14 jours), les taux d'implications du CLAT et de la consultation tuberculose étaient de 73% et 67% respectivement.

Le taux d'implication dans les retards selon les intervenants est représenté sur la figure 17.

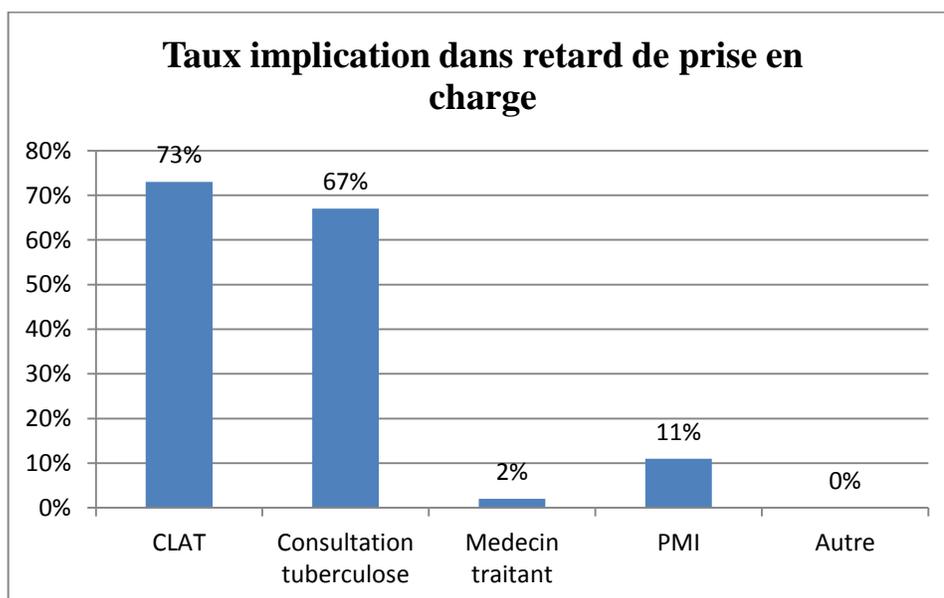


Figure 17

Délais de consultation

Délai entre date de déclaration obligatoire du cas index et consultation de dépistage de l'enfant

- La moyenne de ce délai était de 64,2 jours, la médiane de 40 jours et les IQR (21 ;79).

La différence élevée entre la médiane et la moyenne étant relativement importante due aux écarts parfois importants retrouvés avec des extrêmes allant de 1 jour à 350 jours.

La répartition des délais est représentée sur la figure 18.

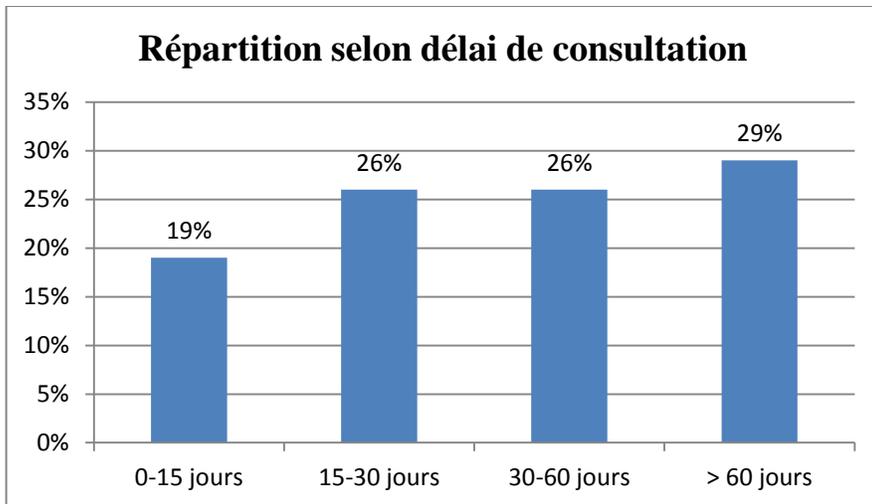


Figure 18

12 enfants sur les 59 soit environ un enfant sur 5 (19%) des enfants étaient dépistés dans un délai inférieur ou égal à 14 jours. 52% des enfants étaient pris en charge dans un délai compris entre 15 jours et 2 mois.

Les délais extrêmes soit une prise en charge supérieure à 60 jours concernaient environ un enfant sur 3 (29%).

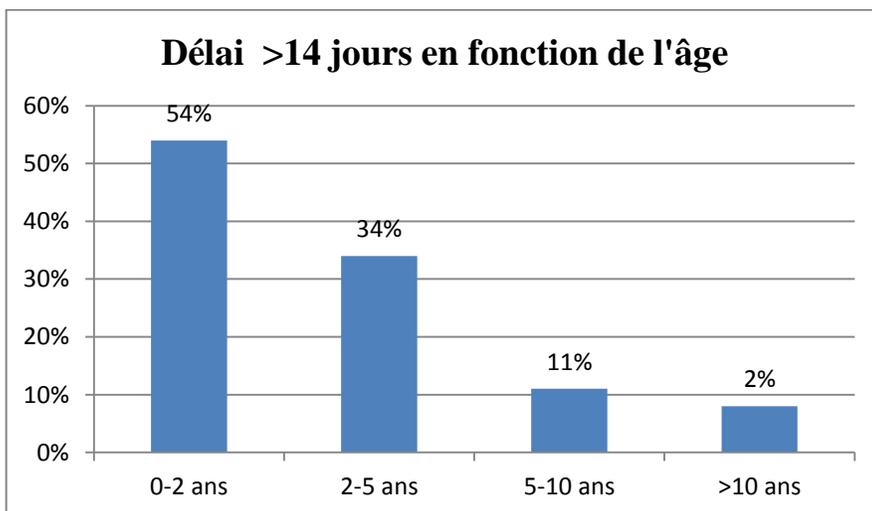


Figure 19

La figure 19 montre que les moins de 2 ans constituent la majorité des retards avec une proportion de 32 enfants (54%). La population des moins de 5 ans représente 88% des retards pour une tranche d'âge représentant 80% de la population dans cette étude.

Rapportées à la population totale et par tranche d'âge, les proportions sont représentées sur le figure 20.

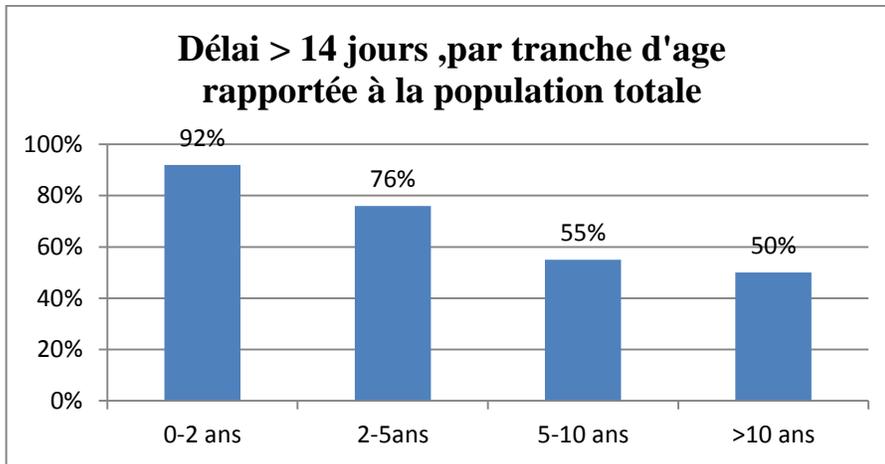


Figure 20

La population des moins de 2 ans représente le nombre de retard le plus important avec 25 enfants sur les 27 (92%) présentant un retard.

Dans la population des moins de 5 ans, 41 enfants sur 49 (85%), présentaient un retard de consultation.

Délai de prise en charge de la phase pré hospitalière

La moyenne était de 51,2 jours, la médiane de 26 jours et les IQR (12 ;50).

Le délai le plus court de prise en charge était de 0 jour et le plus long de 350 jours.

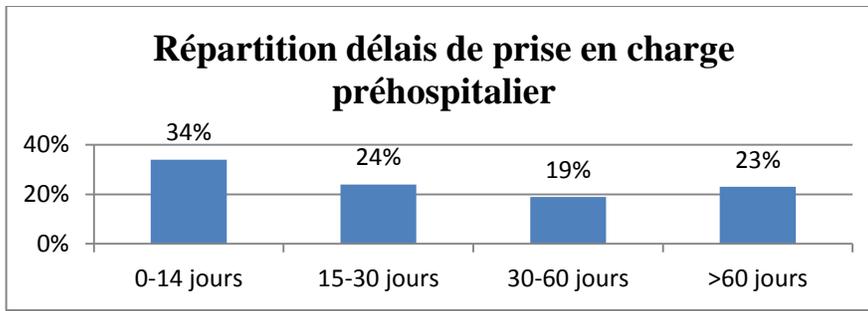


Figure 21

20 enfants sur 59 (34%) ont une prise en charge inférieure à 14 jours en pré hospitalier.

La majorité des enfants (66%) présente un délai de prise en charge supérieur à 14 jours en pré hospitalier (Figure 21).

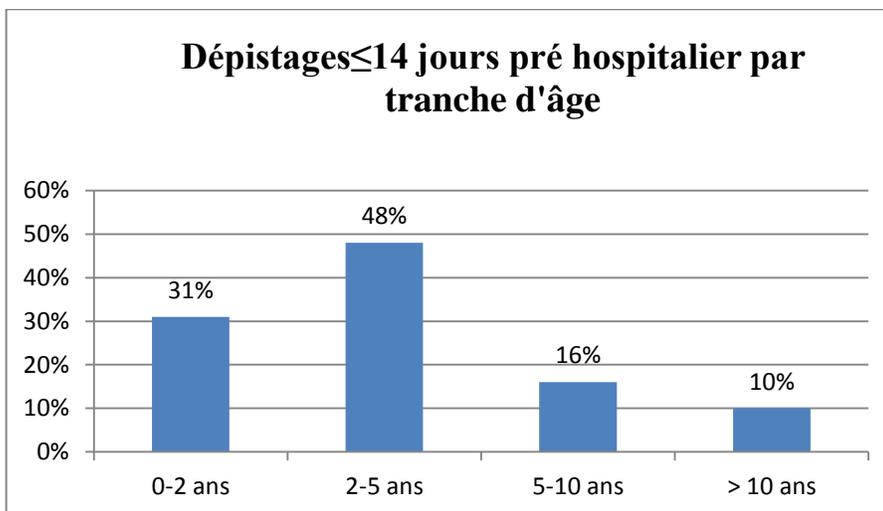


Figure 22

Les enfants de moins de 5 ans constituent la majorité puisqu'ils représentent 16 enfants (79%) sur 20 comme le montre la figure 22.

Rapportée à la population totale par tranche d'âge, la proportion des enfants ayant un délai de prise en charge inférieur à 14 jours en pré hospitalier est représentée sur la figure 23.

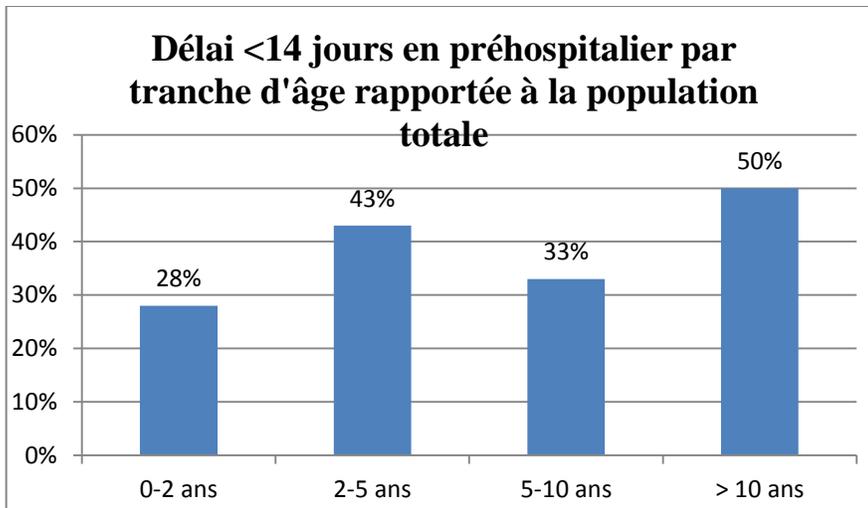


Figure 23

Chez les nourrissons, 8 enfants sur les 27 de l'étude (28%) avaient un délai de dépistage inférieur ou égal à 14 jours en pré hospitalier.

La proportion d'enfants de moins de 5 ans ayant un délai de dépistage inférieur à 14 jours en pré hospitalier était de 17 enfants sur 48 (35 %).

Délai de prise en charge de la phase hospitalière

La moyenne était de 16 jours, la médiane de 12 jours et les IQR (7 ; 21). Le délai le plus court de prise en charge était de 0 jours et le plus long de 85 jours.

La figure 24 montre la répartition des délais de la phase hospitalière et leurs proportions respectives.

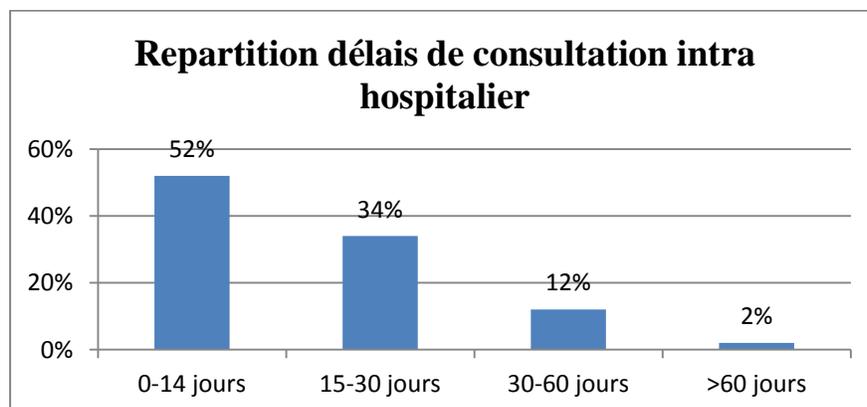


Figure 24

Environ un enfant sur 2 soit 31 enfants (52%) ont une prise en charge hospitalière selon un délai inférieur à 14 jours.

Chez les enfants ayant un délai de dépistage inférieur ou égal 14 jours en intra hospitalier, la répartition selon la tranche d'âge est illustrée dans la figure 25.

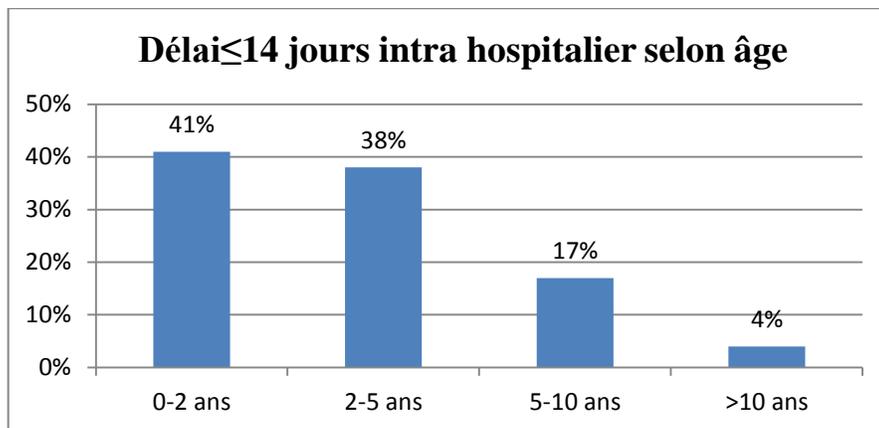


Figure 25

La population des moins de 5 ans représente la majeure partie de l'effectif avec 79% des enfants soit 47 enfants. Rapportée à la population totale, la proportion des enfants ayant un délai de prise en charge inférieur ou égal à 14 jours en hospitalier, en fonction de l'âge est représentée sur la figure 26.

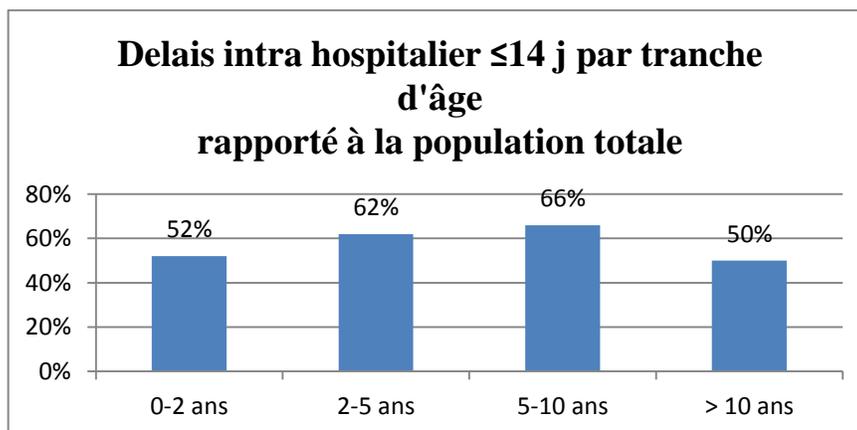


Figure 26

14 enfants de moins de 2 ans sur les 27 de l'étude (52 %) ont une prise en charge hospitalière inférieure à 14 jours.

Au total, 56 % des enfants de moins de 5 ans ont un délai hospitalier inférieur ou égal à 14 jours.

Parmi les enfants présentant un délai de prise en charge pré hospitalier supérieur à 14 jours soit 39 enfants (figure 21) sur les 59 de l'étude, une proportion de 43 % d'entre eux soit 16 enfants avait au décours une prise en charge hospitalière inférieure à 14 jours.

La répartition selon les tranches d'âges est illustrée à la figure 27.

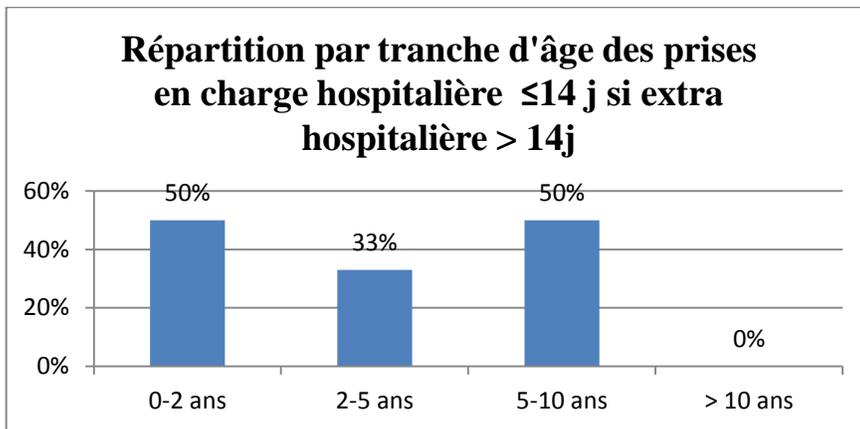


Figure 27

Le groupe des moins de 2 ans (20 enfants) et celui des 5-10 ans (4 enfants) présentent la prise en charge la plus rapide avec 50% des cas pris en charge dans un délai de moins de 14 jours.

Concernant la population des moins de 5 ans présentant un délai hospitalier supérieur à 14 jours (32 enfants), 14 enfants (44%) avaient au décours un délai de prise en charge hospitalier inférieur à 14 jours.

Diagnostic final

L'essentiel des cas (49%) regroupe les infections tuberculose latentes et les cas de contagion chez les nourrissons soit 29 enfants sur les 59 (Figure 28).

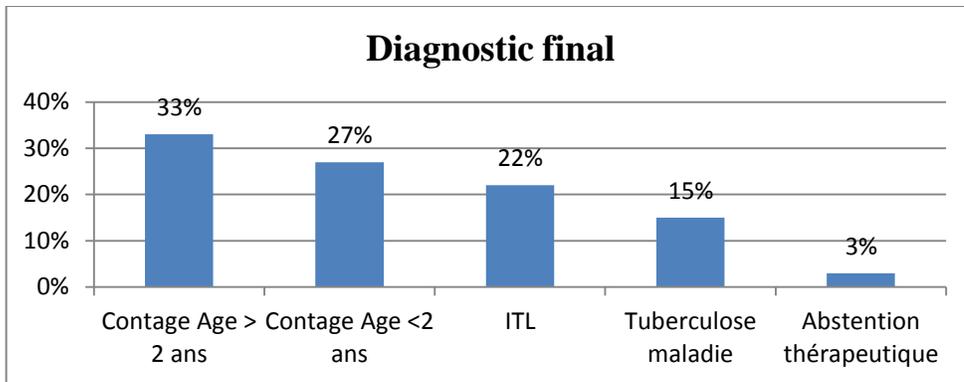


Figure 28

Les cas de tuberculose maladie représentent 9 cas (15%) sur 59. Les cas de contagé chez les enfants de plus de 2 ans représentent 33% des cas soit 19 cas. Les cas d'abstention thérapeutique (arrêt du suivi) sont les plus faibles en proportions puisqu'ils représentent 2 enfants (3%).

Concernant les cas de tuberculose maladie, la localisation était pulmonaire chez 7 enfants (78%) et ganglionnaire chez 2 enfants (22%). Aucune autre localisation n'était retrouvée.

Evolution

L'évolution chez ces patients était favorable dans la majorité des cas (74 %) soit 44 enfants sur les 59 de l'étude. Les échecs représentaient 26% des cas, avec comme cause principale les perdus de vue (14%), suivis par les évolutions défavorables (10%) et les séquelles (2%) (Figure 29).

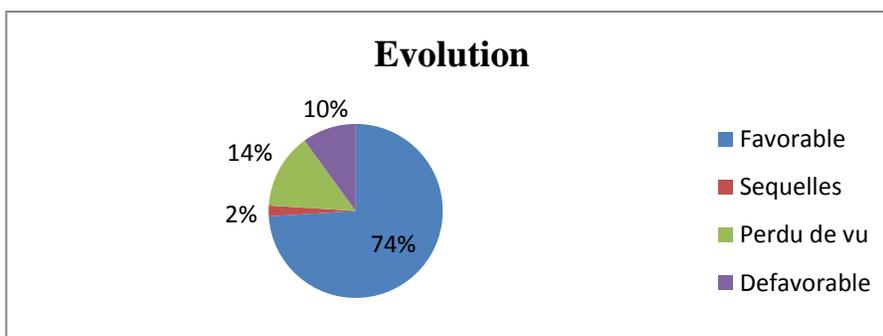


Figure 29

La figure 30 résume les causes d'évolution défavorables et leurs proportions respectives.

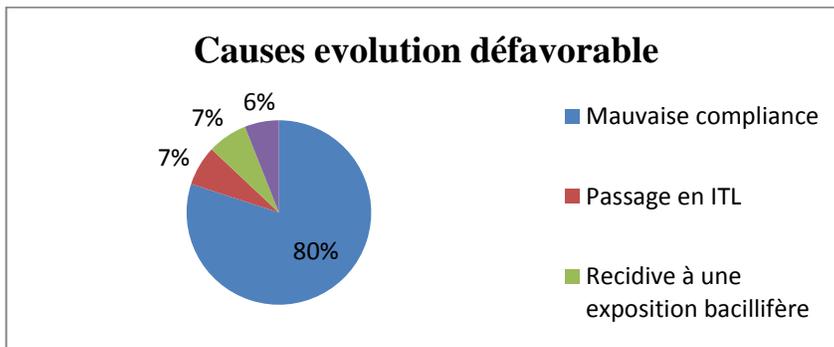


Figure 30

La cause majeure d'évolution défavorable était la mauvaise compliance parentale (80%), suivie par le passage en infection tuberculose latente, la récurrence d'exposition à la tuberculose maladie et une cause inconnue dans des proportions relativement similaires (7%,7%,6%).

3.3.2 FACTEURS DE RETARD DE PRISE EN CHARGE

Comparaison groupe retard à la prise en charge versus absence de retard à la prise en charge dans la population totale

VARIABLES	Population totale 100% (N=59)	Groupe avec retard 79,7% (N=47)	Groupe sans retard 20,3% (N=12)	p-Value
Age, en années (médiane)	2,5	2,0	4,4	0,04
Age inférieur ou égal à 2 ans	45.8 (27)	53.2 (25)	16.7 (2)	0.03
Lieu d'habitation = Paris intra-muros (versus Seine Saint Denis)	57.6 (34)	53.2 (25)	75.0 (9)	0.20
Pays de naissance du patient =France(versus Autre)	91.5 (54)	89.4 (42)	100 (12)	0.67
Pays de naissance de la mère (= Autre versus France)	75.8 (25)	80.0 (20)	62.5 (5)	0.37
Pays de naissance du père (= France versus Autre)	22.2 (8)	28.6 (8)	0	0.16
Précarité sociale	68.5 (37)	66.7 (30)	77.8 (7)	0.51
Absence antécédent personnel médical notable	83.1 (49)	87.3 (41)	66.7 (8)	0.05
Prise en charge par CLAT	89.8 (53)	95.7 (45)	66.7 (8)	0.01
Lien cas-index patient (=familial versus autre)	83.1 (49)	80.8 (38)	91.7 (11)	0.67

Voyage récent en zone d'endémie	15.3 (9)	14.9 (7)	16.7 (2)	>0.99
Facteurs de risque de TM	91.5 (54)	95.7 (45)	75.0 (9)	0.05
Cas index avec caverne sur thorax	45.3 (24/53)	42.2 (19/45)	62.5 (5/8)	0.44
Cas-index avec plus de 100 BAAR/champs	5.6 (3/54)	4.4 (2/45)	11.1 (1/9)	0.43
Haute incidence de la tuberculose pays de naissance	3.7 (2/54)	4.4 (2/45)	0.0 (0/9)	1.00
Cas-index et Patient dormant dans la même pièce	20.4 (11/54)	17.8 (8/45)	33.3 (3/6)	0.37
Patient symptomatique	13.6 (8)	8.5 (4)	33.3 (4)	0.05
Tuberculose maladie	15.3 (9)	12.8 (6)	25.0 (3)	0.37

Les différences significatives ont concerné 6 paramètres de l'étude :

- La différence d'âge et plus particulièrement l'âge inférieur à 2 ans était associée à un retard de prise en charge.

Avec un âge médian à 2 ans dans le groupe retard diagnostic versus, 4,4 ans dans le groupe sans retard diagnostic, la différence est statistiquement significative entre les 2 groupes avec un $p=0.04$.

-Le paramètre âge inférieur ou égal à 2 ans est également statistiquement significatif entre les 2 groupes avec 25 enfants (53,2 %) dans le groupe retard diagnostic versus 2 enfants (16,7%) dans le groupe sans retard diagnostic ($p = 0.03$) pour une population de 27 enfants (45,8%) dans la population totale.

- L'absence d'antécédent personnel médical notable était un facteur de retard de prise en charge diagnostic avec 41 enfants (87,3%) dans le groupe retard diagnostic versus 8 enfants dans le groupe absence de retard (66,7%) pour une population de 49 enfants (83,1%).

- La prise en charge par le CLAT était associée à un retard de prise en charge avec 45 enfants (95,7%) dans le groupe retard versus 8 enfants (66,7%) dans le groupe absence de retard ($p=0.01$) pour une population de 53 enfants (89,8%).

- La présence d'au moins un facteur de risque de passage en tuberculose maladie était associée à un retard de prise en charge avec 45 enfants (95,7%) dans le groupe retard versus 9 enfants (75%) dans le groupe absence de retard ($p=0,05$) pour une population de 54 enfants (91,5%)

L'analyse en sous-groupe n'a pas permis de mettre en évidence un facteur en particulier associé à un retard de prise en charge.

- Une tuberculose symptomatique était associée à un retard de prise en charge avec 4 enfants (8,5%) dans le groupe retard versus 4 enfants (33,3%) dans le groupe sans retard ($p=0,05$) pour une population totale de 9 enfants (15,3%).

Les mêmes paramètres ont été étudiés mais uniquement dans la population des moins de 5 ans soit 48 patients (82%).

Comparaison groupe retard à la prise en charge versus absence de retard à la prise en charge dans la population des moins de 5 ans

VARIABLES	Population totale 100% (N=48)	Groupe Retard 85,4% (N=41)	Groupe sans retard 14,6% (N=7)	p-Value
Lieu d'habitation = Paris intra-muros (versus Seine Saint Denis)	62.5 (30)	58.5 (24)	85.7 (6)	0.23
Pays de naissance patient=France (versus Afrique noire,Autre)	93.8 (45)	92.7 (38)	100.0 (7)	1.0
Pays de naissance mère (= France versus Autre)	74.1 (20)	81.0 (17)	50.0 (3)	0.29
Pays de naissance père (= France versus Autre)	76.7 (23)	70.8 (17)	100.0 (6)	0.29
Précarité sociale	68.1 (32)	67.5 (32)	71.4 (5)	1.0
Absence antécédent personnel médical notable	85.4 (41)	87.8 (36)	71.4 (5)	0.27
Prise en charge par CLAT	93.8 (45)	97.6 (40)	71.4 (5)	0.05
Facteurs de risque de TM	97.9 (47)	97.6 (40)	100.0 (7)	1.00
Patient symptomatique	10.4 (5)	4.9 (2)	42.9 (3)	0.02
Tuberculose maladie	10.4 (5)	9.8 (4)	14.3 (1)	0.56

En comparaison avec la population totale, on retrouve dans cette sous population les facteurs suivants associés à un retard de prise en charge :

- Prise en charge par le CLAT avec 40 enfants (97,6%) dans le groupe retard versus 5 enfants (71,4%) dans le groupe non retard ($p=0,05$) pour une population de 45 enfants (93,8%).
- Une tuberculose symptomatique avec 2 enfants (4,9%) dans le groupe retard versus 3 enfants (42,9%) dans le groupe absence de retard.

A la différence de la population totale, la présence de facteurs de risques de passage en tuberculose maladie et l'absence d'antécédent médical notable n'étaient pas associées à un retard de prise en charge dans cette sous population.

Comparaison entre le groupe tuberculose maladie versus sans tuberculose maladie pour la population totale

VARIABLES	Population totale 100%(N=59)	Tuberculose maladie 15,3% (N=9)	Absence tuberculose maladie 84,7%(N=50)	p-Value
Age, en années (médiane)	2,5	4,0	2,5	0,16
Age inférieur ou égal à 2 ans	45.8 (27)	33.3 (3)	48.0 (24)	0.49
Facteurs de risque de TM	91.5 (54)	88.9 (1)	92.0 (46)	0.57
Délai entre demande consultation et date de cs	40	41	39	0.95
Retard à la consultation (délai > 14 jours)	79.7 (47)	66.7 (6)	82.0 (50)	0.37

En conclusion, aucune des variables testées n'était associée à un passage en tuberculose maladie.

Le retard aussi bien intra hospitalier que global n'était pas associé à un risque de développer une tuberculose maladie.

Une analyse identique a été faite dans la sous population des moins de 5 ans avec des résultats identiques.

Comparaison entre le groupe tuberculose maladie versus sans tuberculose maladie chez les moins de 5 ans

VARIABLES	Population totale 100% (N=48)	Tuberculose maladie 10,6%(N=5)	Absence tuberculose maladie 89,6%(N=43)	p-Value
Facteurs de risque de TM	97.9 (47)	100 (5)	97.7 (5)	1.00
Délai entre demande cs BK et date de cs, jours	12	19	12	0.48
Retard à la consultation (délai > 14 jours)	85.4 (41)	80.0 (4)	86.1 (37)	0.56
Délai entre déclaration obligatoire du cas index et cs BK, en jours (médiane)	40	41	40	0.77

DISCUSSION

Le dépistage de la tuberculose et plus particulièrement la recherche de facteurs de retard de prise en charge, est un sujet déjà abordé dans la littérature avec plusieurs études ayant tenté d'identifier des facteurs de risque de retard de prise en charge.

Ainsi en Angleterre, une étude rétrospective dans la région de Thames Valley s'était intéressée à l'identification de facteurs de retard dans l'initiation au traitement anti tuberculeux et avait retrouvé que la tuberculose extra pulmonaire, le genre féminin et la naissance en Angleterre étaient des facteurs de risques de retard de prise en charge (27).

D'autres études menées dans d'autres régions du monde tel que l'étude de Linh HP à Taiwan (28), Zerbini en Argentine (29), ou Tobgay en Inde (30) ont tenté d'identifier des facteurs de retard de prise en charge de la tuberculose avec des résultats le plus souvent propres au pays où l'étude a été menée et difficilement extrapolables en Europe et à Fortiori en France (Tobgay avait ainsi retrouvé que l'usage de médecine traditionnelle ou le cout du traitement étaient des facteurs de risques de retard de prise en charge) (30).

En France, la thèse de Gatay menée à l'hôpital Bichat en 2010 avait étudié les délais de prise en charge des patients tuberculeux adultes et avait identifié certains facteurs de retard de prise en charge comme la précarité (26).

Ce sujet a donc déjà été exploré mais aucune étude en France portant sur les causes de retard de dépistage de la tuberculose chez l'enfant n'a été menée.

Notre étude rétrospective menée sur une période de 15 mois à la consultation tuberculose de l'hôpital Robert Debré et comportant 59 enfants avait pour objectif de décrire les caractéristiques de cette population et d'identifier des facteurs de retard au dépistage autour d'un cas index selon les recommandations en vigueur actuellement (4).

Caractéristiques des sujets contacts

Avec une moyenne d'âge à 3,25 années et une proportion de 4 enfants sur 5 (81%) âgés de moins de 5 ans, les enfants vus à cette consultation sont plutôt très jeunes.

La population le plus à risque de passage en tuberculose maladie ou de forme grave, à savoir les moins de 2 ans, représente quasiment un enfant sur 2 (45%) dans cette étude.

Dans le bulletin de l'INVS 2012 (10) regroupant le nombre de cas déclarés de tuberculose, la population des moins de 5 ans représentait 57% de la population pédiatrique (144 cas sur 252).

Le rapport soulignait par ailleurs que cette population était la seule qui présente un taux de tuberculose maladie qui ne diminue pas depuis 12 ans.

Cette évolution défavorable et le profil des cas de tuberculose pédiatrique en France, soulignent l'importance d'une consultation de dépistage comme celle de la consultation tuberculose de l'hôpital Robert Debré .

Tous les enfants résidaient en France essentiellement dans le département de Seine Saint Denis pour Paris extramuros (42%) et du 19^{ème} arrondissement pour Paris intramuros (56%) .

Ce résultat était dû essentiellement à un facteur géographique du fait de la localisation de l'hôpital Robert Debré dans le Nord Est de Paris.

Néanmoins, il est important de mentionner que cette zone géographique est à haut risque de précarité, qui est un facteur important de transmission et de développement de la tuberculose. (5, 46, 47,48)

Les enfants étaient nés en France majoritairement (91%) dans notre étude.

L'étude de K.Aissa en 2009 dans la région Parisienne, retrouvait parmi les cas contacts d'un contage une proportion de 70% de patients nés en Europe. Cette différence s'explique probablement par le fait que cette étude n'incluait pas que la population pédiatrique, cette dernière étant moins sujet à migrer.

Concernant les cas de tuberculose maladie, les chiffres retrouvés concernant le lieu de naissance de l'enfant étaient de 80% d'enfants nés en France dans l'étude de De Pontual et al dans le

département de Seine Saint Denis (49) et de 68 % dans le rapport de Decludt ,en 1997 en Ile-de-France (50).

Là encore, la comparaison est difficile avec notre étude puisque ces 2 études portaient sur des cas de tuberculose maladie et non pas de contagement tuberculeux.

Concernant les parents, les origines étaient beaucoup plus hétéroclites.

Lorsque le pays de naissance était connu, la proportion des parents nés hors de France était de 77% chez les pères et de 76 % chez les mères.

Le rapport de Decludt concernant la tuberculose pédiatrique en Ile de France avait retrouvé une proportion de 83% d'enfants ayant des parents nés à l'étranger (50) ce qui est comparable aux chiffres que nous avons retrouvés.

Le voyage récent en zone d'endémie concernait une proportion non négligeable d'enfants (15%) avec surtout une moyenne d'âge jeune (4.6 années) lors de ce voyage, motivant une attention toute particulière à cette question par le praticien lors de la consultation.

En dehors des enfants drépanocytaires qui représentaient seulement 4 enfants dans l'étude, la population recrutée était représentative de la population standard pédiatrique puisque 83 % des enfants ne présentaient aucun antécédent pathologique notable et que sur les 17 % présentant un antécédent notable, environ la moitié présentait un asthme qui est une des pathologies chroniques les plus fréquentes chez l'enfant.

Sur le statut vaccinal, 88% des enfants étaient vaccinés soit 52 enfants sur les 59 de l'étude.

Ce chiffre rejoint celui de l'INVS concernant le taux de vaccination par le BCG, qui était de 89,8% dans une étude en 2010 portant sur le taux de couverture vaccinale par le BCG en région Parisienne. (3)

La garde en collectivité, facteur de risque supplémentaire de dissémination tuberculeuse si l'enfant présentait une tuberculose maladie, concernait environ un enfant sur 4.

La majorité des enfants (92%) avait au moins un facteur de risque selon la liste établie par l'étude de K Aissa et les facteurs de risques les plus souvent retrouvés étaient selon un ordre décroissant :

La précarité (64%), l'âge < 2ans (45%), l'existence d'une caverne chez le cas index (44%), le 1^{er} degré familial avec le cas index (31%).

La précarité était le facteur de risque le plus souvent retrouvé avec 35 enfants en situation de précarité sur les 59 de l'étude.

Ce résultat peut s'expliquer par 2 constats :

- la tuberculose est une maladie dont la transmission et l'exposition sont étroitement liées au contexte socio-économique et cible avant tout les personnes en situation de précarité.

De nombreuses études ont démontré ce lien aussi bien en France (47,48) que sur le plan international (42, 51, 52).

- la situation géographique de l'hôpital Robert Debré, à savoir le Nord Est Parisien, qui draine une population issue du 18^e et 19^e arrondissement ainsi que la Seine Saint Denis.

Les patients issus de cette zone géographique sont beaucoup plus à risque d'être issus de milieu précaire.

L'âge inférieur à 2 ans est le second facteur le plus retrouvé dans cette étude, il concernait 27 enfants sur les 59 soit environ un enfant sur 2.

La majeure partie des patients vus à la consultation tuberculose sont des patients particulièrement à risque au vu de leur jeune âge, l'âge inférieur à 2 ans (7) constituant un facteur de risque supplémentaire de passage en tuberculose maladie.

Une proportion importante de cas index (44%) avait une caverne à la radiographie de thorax qui est un facteur majeur de contagiosité (4).

Le lien cas index-patient le plus fréquemment retrouvé était de type familial et concernait 49 enfants de l'étude (83%) avec un degré d'apparenté fort puisque pour 3 patients sur 4 le degré familial était de type 1^{er} ou 2^{ème} degré.

Plusieurs études ont montré que le cas index chez un enfant tuberculeux était le plus souvent un proche avec une contamination au domicile (7,53).

L'étude de Decludt , en 1997 (50) avait retrouvé que pour la moitié des enfants de l'étude soit 102 enfants, le contaminateur était le père ou la mère pour 50 cas (49%), et une personne de la famille ou un proche pour 52 cas (51%).

Dans notre étude, la proportion du lien familial du 1^{er} degré était élevé mais moins que dans l'étude de Decludt probablement parce que cette dernière regroupait uniquement les cas de tuberculose maladie et non pas les cas de contagés.

En effet, les enfants ayant développés une tuberculose maladie ont une probabilité plus élevée d'avoir eu un contact intense avec un cas index par rapport à une population regroupant des cas contacts seuls.

L'entourage familial et à fortiori les parents sont les individus ayant le contact le plus important avec l'enfant, il est donc hautement probable que le cas index des enfants tuberculeux soit issu de l'entourage familial.

L'histoire et la dissémination de la tuberculose pédiatrique relèvent d'un problème le plus souvent familial, nécessitant une éducation et un dépistage très ciblé avec une attention toute particulière à la famille du cas index et notamment à l'entourage proche.

Caractéristique des cas index

Concernant le cas index, la localisation tuberculeuse la plus fréquente était pulmonaire.

Elle concernait 43 patients (73%) soit environ 3 patients sur 4 dans notre étude.

Les chiffres de l'INVS 2012 trouvaient une proportion similaire de tuberculose pulmonaire puisqu'elles représentaient 74% des cas de tuberculose maladie, proportion relativement stable depuis le début des années 2000 (10).

Le même chiffre était retrouvé sur le plan européen avec un taux de tuberculose pulmonaire de 80 % dans le rapport de 2006 des cas de tuberculose à l'échelle européenne (54).

33 patients (56%) présentaient dans notre étude une tuberculose bacillifère, ce qui représentait 3 patients sur 4 chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.

Ce taux est plus élevé que celui de du rapport de l'INVS 2012 (10) qui retrouvait un taux de 50% de patients bacillifères parmi les patients présentant une tuberculose pulmonaire, chiffre relativement similaire à celui retrouvé par le CLAT 75 sur le rapport de 2012 (3).

Le faible effectif de notre étude rend difficile une comparaison, mais un biais de sélection est également possible, lié au fait que notre étude s'est intéressée au dépistage suite à un contact avec un patient tuberculeux à fortiori contagieux .

Les cas de tuberculose pulmonaire index de notre étude sont donc probablement plus contagieux que les cas de tuberculose pulmonaire de la population générale.

En terme de niveau de contagiosité parmi les patients bacillifères (33 patients), environ un cas index sur 10 (9%) présentait une tuberculose hautement contagieuse avec des BAAR >100/champ et une proportion importante de patients (45% soit un patient sur 2) présentait des crachats avec des taux entre 10 et 100 BAAR/champ.

Au total une proportion de 54 % de cas index soit 18 cas index/33 patients bacillifères présentaient des crachats avec BAAR >10/champ.

Ce chiffre est identique à celui du rapport du CLAT 75 en 2012 qui retrouvait une proportion de 54 % de patients bacillifères présentant des BAAR>10 champs (3).

Le niveau de résistance était élevé dans notre étude puisque environ 1 patient sur 10 (9%) présentait une tuberculose résistante. Par ailleurs sachant que pour 42% des cas l'antibiogramme n'était pas connu, ce taux est peut-être plus élevé.

Concernant la précision des résistances dans notre étude, l'antibiogramme lorsqu'il était connu avait retrouvé 3 cas de résistance au pyrazinamide et 2 cas de résistance à l'isoniazide. Aucun cas de résistance à la rifampicine n'était rapporté.

Une explication possible du taux élevé de résistance parmi les cas index de notre étude est peut être d'origine socio-économique.

La densité de population d'origine étrangère dans la zone géographique autour de l'hôpital Robert Debré est plus importante que dans le reste de la France.

Les cas index de notre étude étant issus pour la plupart de cette zone géographique, leurs probabilités d'être d'origine étrangère est donc plus élevée.

Or comme l'avait montré Faustini dans une étude paru en 2006, l'origine étrangère est un facteur de risque de tuberculose multi résistante (55).

Aucun cas index de notre étude ne présentait une tuberculose multi résistante.

Sur le plan national, le rapport de l'INVS 2012 retrouvait un taux de 1,84 % de tuberculose multirésistantes (10), chiffre identique à celui du rapport du CLAT 75 de 2012 (3).

Le faible effectif de notre étude et l'absence d'antibiogramme pour environ un cas index sur 2 rend toute comparaison impossible.

En conclusion, aussi bien concernant le cas index que le cas contact, les données sont relativement similaires dans notre étude aux données nationales excepté pour celles concernant les résistances aux antibiotiques et le degré de contagiosité chez le cas index.

Implication de la chaine de dépistage dans les retards à la prise en charge

Le CLAT était impliqué dans 90 % des cas dans la chaine de dépistage pré-hospitalière.

Ce rôle central du CLAT était attendu puisque la prise en charge de la tuberculose en France place le CLAT au centre du dépistage (4).

Un nombre important d'enfants, 17 enfants sur 59 (27%), avaient été pris en charge en pré hospitalier par au moins 2 intervenants, soulignant le fait que le dépistage de la tuberculose repose une chaine mettant en jeu plusieurs acteurs.

La part des intervenants de ville est non négligeable puisque 32% des enfants, soit un enfant sur 3, avait été pris en charge par le médecin et/ou la PMI.

Concernant le motif de consultation, dans la majorité des cas aucun autre motif en dehors du contagement tuberculeux n'était associé en dehors de la toux (5 enfants), symptôme assez peu spécifique.

Comme l'a montré la littérature, la clinique de la maladie tuberculeuse de l'enfant est le plus souvent pauvre et trompeuse (51,52).

Concernant l'existence d'un retard entre la date de déclaration obligatoire du cas index et la date de dépistage du cas contact, la conclusion était que dans la majorité des cas, le délai n'est pas respecté puisque le délai moyen (64,2jours) et la médiane (40 jours) sont en dehors des recommandations actuelles qui préconisent un délai inférieur ou égal à 14 jours.

De grands écarts étaient constatés, puisque les délais variaient entre 1 et 350 jours. Ainsi, seulement une proportion de 19% des patients avait consulté dans les délais préconisés soit environ un patient sur 5.

Une première limite à ce résultat est que la recommandation de l'HAS concernant une prise en charge dans un délai inférieur ou égal à 14 jours concerne avant tout les enfants de moins de 5 ans et aucune directive en terme de délai à respecter n'est donnée pour les enfants d'âge supérieur (4).

Or dans notre étude, nous avons considéré un délai limite de 14 jours pour tous les enfants vus à la consultation tuberculose quel que soit leur âge.

Néanmoins, la répartition par tranche d'âge aussi bien sur la population totale des enfants vus avec retard, que celle par tranche d'âge entre les enfants vus avec retard et ceux vus sans retard, montre que la population des moins de 5 ans est la plus touchée par le retard et plus particulièrement celle des moins de 2 ans (Figure 20 et Figure 21).

Ce constat est problématique puisque la population des moins des 5 ans est précisément celle pour laquelle un délai inférieur à 14 jours est recommandé.

Une limite à ce résultat est que la population des moins de 5 ans représente l'essentiel de la population de l'étude avec 48 enfants sur les 59 (82%), et celle des plus de 5 ans seulement 11 enfants, rendant les 2 groupes difficilement comparables.

Toutefois la répartition des enfants selon le délai de prise en charge , montre 26 % des enfants ont un retard de prise en charge allant de 15 à 30 jours.

On peut donc supposer qu'une amélioration du système de dépistage actuel même minime, permettrait peut-être d'arriver à une proportion d'environ 45% de patients avec un délai de dépistage satisfaisant (un patient sur 2) ce qui doublerait le taux de dépistage satisfaisant actuel (19%) retrouvé dans notre étude.

L'étude des taux d'implication des intervenants chez les enfants ayant eu un retard de prise en charge (figure 18) conduit à plusieurs constatations :

Le CLAT a une part importante dans le retard de dépistage avec une implication chez 34 patients (73 %), la consultation tuberculose hospitalière présente également un taux important puisqu'elle est impliquée chez 32 patients (67%).

Concernant les intervenants de ville que sont le médecin traitant et la PMI, on peut noter qu'à leurs niveaux les retards sont très faibles avec des chiffres à 2% et 11% respectivement.

Etant moins impliqués dans le dépistage en terme de fréquence que le CLAT ou la consultation tuberculose, ces résultats ont été rapportés au nombre de cas dans lesquels ces intervenants étaient impliqués.

Les chiffres étaient encore favorables avec un net avantage pour le médecin traitant puisque rapportés au nombre de cas, les taux de retards étaient respectivement de 11% pour le médecin traitant et de 40% pour la PMI.

L'amélioration de la rapidité du dépistage doit donc se faire essentiellement au niveau du CLAT et de la consultation tuberculose.

La prise en charge efficace en terme de délai aussi bien au niveau du médecin traitant que de la PMI plaide pour une implication plus importante dans la chaîne de dépistage de ces intervenants et pourrait peut-être permettre d'améliorer les délais de prise en charge.

La limite importante de ces conclusions est l'implication relativement faible dans notre étude de la chaîne de dépistage du médecin traitant (15%) ou de la PMI (17%) en comparaison avec celle du CLAT ou de la consultation tuberculose dans une étude ayant par ailleurs un petit effectif.

La division du délai de prise en charge en 2 phases, à savoir une phase pré hospitalière et une phase hospitalière, a permis de mettre en évidence les points suivants.

L'essentiel du retard se situe au niveau pré hospitalier avec un délai moyen de prise en charge de 51,2 jours versus 16 jours en intra hospitalier.

En pré hospitalier, 1 enfant sur 3, soit 20 enfants sur les 59 avaient une prise en charge inférieure à 15 jours. Il est donc important de noter qu'avant toute implication de la consultation tuberculose, près de 2 enfants sur 3 ont déjà un retard de prise en charge.

De même que pour le délai global, une limite importante de notre étude était que la limite de 14 jours était appliqué à tous les âges.

La répartition selon la tranche d'âge (Figure 23) semble satisfaisante, puisque l'essentiel de la population pris en charge dans un délai de moins de 15 jours est la population des moins de 5 ans qui regroupe 79% des enfants pris en charge selon le délai recommandé.

Mais si l'on ramène ce délai à la population totale, on note encore que la population des moins de 5 ans ayant eu une prise en charge inférieure 15 jours est faible (35%) (Figure 24), notamment celle des moins de 2 ans (28%) qui constitue pourtant la population la plus à risque.

Le fait que les moins de 5 ans constituent l'essentiel de la population et le petit effectif de l'étude sont des limites déjà évoquées lors de l'appréciation du délai global de prise en charge.

Par ailleurs, comme pour le délai global, la proportions d'enfant pris en charge dans un délai de 15-30 jours est relativement importante et comporte 14 enfants (24%) (Figure 22).

Ainsi une amélioration en terme de rapidité permettrait peut-être d'arriver à une proportion d'un enfant sur 2 pris en charge dans un délai de moins de 15 jours.

Les causes du retard en pré hospitalier n'étaient pas identifiées dans notre étude mais la demande croissante d'enquêtes autour d'un cas index comme le mentionne le rapport du CLAT 75 en 2012, est une des hypothèses principales (3).

Concernant la prise en charge hospitalière, les délais intra hospitalier étaient plus courts avec un enfant sur 2 pris en charge dans un délai inférieur à 14 jours (52%).

La proportion des enfants de moins de 5 ans pris en charge selon un délai inférieur à 15 jours était identique à celle de la phase pré hospitalière (79%).

Rapporté à la population totale, les délais étaient plus courts en hospitalier puisque plus d'un enfant sur 2 (56%) âgé de moins de 5 ans avait une prise en charge inférieure à 15 jours en intra hospitalier versus 35% en pré hospitalier.

Comme pour le délai global et le délai pré hospitalier, la tranche des 15-30 jours est relativement importante puisqu'elle comprend 34% des enfants et donc une amélioration en termes de rapidité en intra hospitalier pourrait peut-être permettre de prendre en charge dans un délai de moins de 14 jours plus de 4 enfants sur 5.(Figure 24)

Une cause importante de retard durant la phase hospitalière était le manque de place lié essentiellement à une demande en constante augmentation.

Une autre cause retrouvée était l'absence de venue de l'enfant à la consultation prévue aboutissant à une reconvoication et donc à une majoration du retard .La proportion des enfants dans cette situation n'était pas connue.

Un enfant sur 2 de moins de 2 ans était pris en charge rapidement, ramené à la population des moins de 5 ans, on retrouve le chiffre de 44 %(Figure 28).

On peut donc supposer que même si la consultation tuberculose « rattrape » des enfants ayant eu un retard de prise en charge pré hospitalier, des améliorations sont nécessaires notamment chez les nourrissons.

L'enquête autour d'un cas index est un exercice difficile et il est prévisible que l'essentiel du retard soit au niveau pré hospitalier.

Néanmoins les enfants présentant un retard de consultation en pré hospitalier ne semblent pas bénéficier formellement d'une prise en charge plus rapide hospitalière.

Une amélioration en terme de communication entre les acteurs pré hospitalier et hospitalier avec identification des cas contacts devant bénéficier d'une prise en charge accélérée pourrait peut-être améliorer la rapidité de la chaine de dépistage pour les cas plus sensibles.

Ainsi par exemple, un cas contact de moins de 2 ans identifié et adressé à la consultation tuberculose au bout de 1 mois d'enquête devrait être pris en charge de manière prioritaire en intra hospitalier.

Une telle coordination n'est envisageable que si la communication entre les intervenants pré et intra hospitalier est optimale.

Concernant le diagnostic final, 9 enfants sur les 59 ont présenté une tuberculose maladie soit 15 % des enfants de l'étude et 22% ont présentés une ITL soit 13 enfants (Figure 29).

Au total, le nombre d'enfants infectés suite à un contage tuberculeux est donc de 37 % avec passage en tuberculose maladie chez 15 % des enfants.

L'étude de Madhi et al en 2000, sur une population de 91 enfants du Val de Marne avait retrouvé que 22% des enfants étaient infectés suite à un contage tuberculeux et que 9 % avaient développé une tuberculose maladie.

L'étude de Gessner (13) en 1987 sur une population pédiatrique américaine de 282 enfants, avait trouvé des chiffres semblables avec 25% d'enfants infecté suite à un contage et 10 % ayant développés une tuberculose maladie.

Les taux d'infection tuberculeuse suite à un contage sont donc supérieurs dans notre étude.

Les explications possibles sont la moyenne d'âge très jeune de notre population (plus de 4 enfants sur 5 âgé moins de 5 ans), facteur de risque majeur d'infection tuberculeuse suite à un contage, mais aussi le caractère plus bacillifère des cas index de notre étude présentant une tuberculose pulmonaire par rapport à la moyenne nationale (75% versus 50%) (3).

L'évolution des patients était globalement favorable puisqu'elle concernait 3 enfants sur 4 (74%).

Néanmoins une proportion non négligeable d'enfants était perdue de vue 8/59 (14%) et 6 enfants sur 59 (10%) présentaient une évolution défavorable liée le plus souvent à une mauvaise compliance parentale (80%).

Plusieurs études se sont attachées à décrire l'évolution de patients tuberculeux mais elles concernaient les adultes et essentiellement ceux mis sous traitement antituberculeux pour une tuberculose maladie.(4)

Néanmoins les chiffres rejoignent ceux de notre étude puisque dans les études citées dans le rapport sur l' HCSP de 2013, sur la prise en charge de la tuberculose (4), le taux moyen de patients considéré comme guéris après une tuberculose maladie était de 75 %.

Le taux des perdus de vue était légèrement plus élevé aux alentours de 18% (4).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer dans notre étude, les nombreux perdus de vue ainsi que la mauvaise compliance parentale.

La précarité et les barrières culturelles et linguistiques sont des facteurs reconnus d'échec de prise en charge, facteurs en proportions importantes dans notre étude comme évoqué précédemment.

En conclusion, même si les limites de notre étude sont nombreuses, une amélioration de la chaîne de dépistage aussi bien au niveau pré que intra hospitalier est nécessaire afin de prendre en charge de manière efficace et selon les recommandations actuelles, les enfants les plus fragiles à savoir les moins de 5 ans.

Au vu d'une demande de consultation en constante augmentation il est plus qu'urgent de proposer des solutions afin d'améliorer la chaîne de dépistage..

En premier lieu, une meilleure coordination entre la phase pré hospitalière et hospitalière est indispensable.

D'autres solutions sont possibles comme intégrer les enfants de moins de 5 ans et notamment ceux de moins de 2 ans dans des circuits de dépistages rapides.

Par ailleurs la possibilité d'inclure d'avantage les intervenants de ville comme le médecin généraliste ou le pédiatre dans la chaîne de dépistage pourrait peut-être améliorer la rapidité de la prise en charge des cas contacts. Par exemple, les plus petits (moins de 5 ans voire moins de 2 ans) seraient vus prioritairement à l'hôpital et les plus grands plutôt en ville.

Comme vu précédemment, un des facteurs de retard de prise en charge était le délai entre la date de demande de consultation tuberculose et la consultation tuberculose.Or un des motifs principaux de retard de date de consultation est le manque de place.

En privilégiant le dépistage des enfants notamment ceux d'âge supérieur à 5 ans en ville, permettrait peut-être d'alléger le circuit hospitalier et donc d'améliorer la rapidité de la prise en charge.

Par ailleurs, les parents des enfants exposés, issus majoritairement d'un milieu précaire, ont le plus souvent une certaine appréhension à consulter à l'hôpital, appréhension qu'ils ont beaucoup moins en consultant leur médecin de famille avec de nouveau un bénéfice probable en termes de délai de prise en charge.

Enfin concernant les rechutes, comme évoqué plus haut, le motif principal rencontré était une mauvaise observance parentale (80%). Là encore, le bénéfice pouvant être apporté par le médecin généraliste est non négligeable, face à des parents beaucoup plus confiants et à l'écoute du médecin de famille qu'ils fréquentent régulièrement que d'un médecin hospitalier.

La chaîne de dépistage tuberculose en Ile de France peut et doit être améliorée en termes de rapidité de prise en charge et de suivi.

Une solution possible serait le renforcement du rôle du médecin de famille dans cette chaîne de dépistage en privilégiant par exemple la voie extra hospitalière pour les plus grands et intra hospitalière pour les plus petits.

Facteurs de retard de prise en charge

La recherche de facteurs de retard de prise en charge a été effectuée dans la population totale et la population des moins de 5 ans.

Après avoir comparé le groupe retard de prise en charge versus absence de retard de prise en charge, les facteurs suivants étaient associés à un retard de prise en charge :

- l'âge et plus particulièrement l'âge inférieur à 2 ans
- l'absence d'antécédent médical notable
- la prise en charge par le CLAT
- la présence d'au moins un facteur de risque de passage en tuberculose maladie
- une tuberculose symptomatique
- un délai plus long intra hospitalier

Les facteurs prise en charge par le CLAT et tuberculose symptomatique étaient également retrouvés comme associés à un retard de prise en charge dans l'analyse de la sous population des moins de 5 ans.

L'âge inférieur à 2 ans constitue donc le premier facteur de retard à la prise en charge.

Cette donnée est problématique pour 2 raisons :

- La majeure partie de la population dans cette étude est âgée de moins de 2 ans (45%), ce facteur de risque concerne donc environ un enfant sur 2.
- Comme vu précédemment, l'âge est un facteur de risque essentiel de développer une tuberculose maladie après un contact tuberculeux (8, 12,15), notamment si l'enfant est âgé de moins de 2 ans. (7)

La catégorie d'âge la plus à risque de développer une tuberculose maladie est donc dans notre étude une population à risque de retard de prise en charge.

Une hypothèse est que cette tranche d'âge pouvant être totalement asymptomatique lors d'une infection tuberculeuse, les parents n'ont pas forcément conscience de la gravité liée à l'exposition de leur enfant aboutissant à des retards de consultation.

La prise en charge par le CLAT était dans notre étude un facteur à part entière de retard de prise en charge.

Ce résultat est toutefois discutable pour les raisons suivantes :

La majeure partie des enfants de l'étude ont été pris en charge par le CLAT soit 90 % des enfants dans cette étude, ce qui était attendu pour cette structure constituant le pivot central du dépistage de la tuberculose en Ile de France.

Concernant les 6 enfants (10%) non pris en charge par le CLAT, 4 d'entre eux avaient consulté par l'intermédiaire des urgences, avant la prise en charge selon le circuit habituel et présentaient donc le plus souvent un délai de prise en charge rapide et conforme aux délais attendus selon les recommandations.

Par ailleurs, la proportion d'enfants pris en charge dans notre étude selon un circuit ne mettant pas en jeu le CLAT est très faible (6 enfants /59) et difficilement comparable au reste de la population de l'étude pris en charge par le CLAT (53 enfants).

Néanmoins, ce résultat doit interpeller sur la nécessité de renforcer la rapidité, de l'enquête pré-hospitalière et de la demande de consultation tuberculose afin de parvenir à des délais de dépistages satisfaisants.

L'absence d'antécédent médical était dans notre étude un facteur de retard de prise en charge.

La revue de la littérature n'a pas retrouvé de données comparables afin d'expliquer ce résultat.

Une explication possible est la suivante :

Les enfants ayant un antécédent médical notable, étant suivi régulièrement, ont une proximité avec les circuits de santé que n'ont pas les enfants sans antécédent.

Les parents de ces enfants sont probablement beaucoup plus attentifs aux requêtes médicales et beaucoup plus alertes au moindre symptôme chez leur enfant aboutissant à une consultation beaucoup plus rapide.

La présence d'une tuberculose symptomatique était un facteur de risque de retard de prise en charge.

Ce résultat est surprenant, puisque l'on pourrait penser qu'un enfant symptomatique interpellera plus rapidement le personnel de santé dans un contexte de contagie tuberculeux.

Une explication possible est que le caractère symptomatique ou non de l'enfant est découvert lors de la consultation tuberculose en hospitalier et n'a donc aucune influence sur le circuit du dépistage menant à la consultation.

En effet dans l'organisation du dépistage de la tuberculose comme cela est le cas actuellement, le CLAT à l'issue de l'enquête après interrogatoire du cas index va mettre en place une liste de personnes à dépister dont le degré d'urgence dépend de plusieurs facteurs liés à la fois aux cas index et au cas contact (4).

Un courrier de convocation est alors envoyé pour la consultation de dépistage.

Le statut clinique de l'enfant jusqu'à la consultation tuberculose est donc inconnu et un enfant symptomatique ne sera donc pas adressé plus rapidement en consultation de dépistage.

La question peut se poser de compléter les convocations des patients par un contact téléphonique afin de pouvoir poser quelques questions de débrouillage notamment sur la présence ou non de symptômes, le cas échéant d'adresser l'enfant de manière prioritaire en consultation de dépistage.

Une autre solution possible est de se rendre directement au domicile des cas contacts afin de convoquer directement les enfants.

Cette solution permettrait d'avoir un premier aperçu clinique des cas contacts, de détecter également des cas non signalés par le cas index comme cela était le cas dans notre étude où 2 enfants présentaient un retard majeur de prise en charge essentiellement lié au fait que le cas index n'avait pas mentionné pendant très longtemps l'existence de cas contact partageant son domicile.

Néanmoins cette solution est difficile à mettre en place sur le plan organisationnel et demande une logistique et des moyens importants.

Enfin, les symptômes très peu spécifiques de la tuberculose pédiatrique (7,12) comme la toux ou la fatigue, alertent rarement les parents et ne vont probablement pas conduire à une consultation plus rapide de ces derniers.

Si les symptômes de la tuberculose étaient plus marqués, cela conduirait probablement à une consultation plus rapide.

En conclusion, l'absence de connaissance du statut clinique de l'enfant avant la consultation hospitalière et le caractère aspécifique des symptômes peuvent expliquer le fait qu'un enfant symptomatique ne soit pas pris en charge plus rapidement qu'un enfant asymptomatique mais cela n'explique pas pourquoi un enfant symptomatique a plus de retard de prise en charge qu'un enfant asymptomatique.

Une limite importante à ce résultat est que les enfants symptomatiques représentaient un effectif faible (8 enfants) dans notre étude rendant ce résultat difficilement extrapolable.

La présence d'au moins un facteur de risque de passage en tuberculose maladie constituait le dernier facteur associé à un retard de prise en charge.

L'analyse en sous-groupe en dehors de l'âge de moins de 2 ans n'a pas permis de dégager un autre facteur en particulier associé à un retard de prise en charge parmi les 6 autres facteurs décrits dans notre étude.

Il est donc difficile de dire si ce résultat est uniquement lié au facteur âge inférieur à 2 ans ou si les autres facteurs entrent en compte.

Implication du retard à la prise en charge sur la survenue d'une tuberculose maladie

Concernant la comparaison entre les groupes tuberculose maladie et absence de tuberculose maladie, aucun facteur significatif n'était mis en évidence dans notre étude aussi bien dans la population totale que dans la population des moins de 5 ans.

Ainsi les enfants pris en charge avec un retard selon un délai inférieur à 14 jours n'avaient pas plus développés de tuberculose maladie.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce résultat :

- le faible effectif de notre étude qui n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les 2 groupes
- le délai de prise en charge actuel moyen à la consultation tuberculose (64 jours) n'a pas de conséquence sur la survenue de tuberculose maladie versus un délai inférieur à 15 jours.

Un délai de retard plus important aurait peut-être induit une différence significative entre les 2 groupes.

Comme évoqué précédemment, l'implication plus marquée des intervenants de ville dans le dépistage de la tuberculose existe dans certains pays .

Avec environ 550 cas par an et une centaine de cas sur le canton de Genève, la Suisse est un pays où l'incidence de la tuberculose est relativement faible (22).

Néanmoins le circuit de prise en charge de la tuberculose fonctionne très bien et permet notamment chez les enfants une prise en charge rapide avec des délais le plus souvent inférieurs à 15 jours après identification d'un contact avec un cas index.

Ce circuit repose essentiellement sur les médecins de ville à savoir le pédiatre ou le médecin traitant.

Le modèle de dépistage ressemble au modèle français avec une seule différence, il n'existe pas d'organisme spécifiquement dédié au dépistage de la tuberculose comme le CLAT français mais un médecin appelé médecin cantonal, qui se charge de déclarer les cas de maladies transmissibles dont la tuberculose.

Une fois le cas déclaré, le patient source est le plus souvent adressé à l'hôpital.

La première différence avec le système français est que l'enquête autour du cas index est réalisée par une assistante sociale.

L'autre différence notable concerne le dépistage des enfants contacts.

A la différence du système français où ces derniers sont convoqués à l'hôpital référent comme lors de la consultation tuberculose de Robert Debré par exemple, dans le système Suisse les enfants sont adressés la plupart du temps à leur pédiatre référent pour les enfants très jeunes ou au médecin traitant.

Les médecins reçoivent du service référent de l'hôpital universitaire la démarche à suivre de manière standardisée concernant le dépistage et le traitement des cas index tuberculeux.

Un feedback est réalisé et transmis à l'issue de la prise en charge par le médecin de ville au service référent. Dans ce système le rôle du médecin de ville est donc central.

Les avantages d'un tel système sont multiples :

L'amélioration de la rapidité de prise en charge, puisque contrairement aux délais des hôpitaux universitaires relativement longs (comme le montrait cette étude pour la consultation à Robert Debré), le médecin de famille peut la plupart du temps recevoir son patient beaucoup plus rapidement.

En termes de confort, le bénéfice pour le patient est évident puisque la consultation avec un médecin connu est beaucoup plus aisée qu'avec un médecin intra hospitalier. La confiance étant plus grande, la rapidité de consultation sera accrue et le bénéfice en termes de rapidité de prise en charge est évident.

Selon la même logique, l'observance est aussi améliorée, les échecs étant le plus souvent dus à des patients perdus de vue, une consultation et un suivi régulier est bien plus facile chez le médecin traitant qu'en intra-hospitalier.

Le fait de suivre toute une famille peut permettre également de rattraper un cas contact perdu de vu, par sollicitation du reste de la famille le plus souvent connu du médecin de ville.

Enfin il existe également un bénéfice clair pour les médecins de ville, puisque une implication plus importante dans la chaîne de dépistage permet de renforcer et maintenir les connaissances du médecin sur la tuberculose et donc de reconnaître et de prendre en charge de manière plus efficace cette maladie afin d'éviter au maximum la dissémination du germe.

Toutefois l'applicabilité d'une telle organisation en France peut être considérablement limitée par une proportion importante d'enfants n'ayant pas de médecins traitants ce qui reviendrait à alourdir considérablement l'implication des PMI qui sont par ailleurs surchargées. Cela n'empêche toutefois pas une implication plus importante des médecins de ville à chaque fois que cela est possible.

CONCLUSION

Avec 4975 cas déclarés en 2012, dont 1747 pour le seul département d'Ile de France, la tuberculose reste aujourd'hui un objectif prioritaire de santé publique.

La suppression de la vaccination systématique par le BCG depuis 2007 (9), l'absence de décroissance du taux de tuberculose chez les moins de 5 ans (10), et l'incidence en hausse de la tuberculose en Ile de France (3) sont autant de facteurs incitant à une surveillance accrue des plus petits face à la maladie tuberculeuse du fait notamment de leur risque important de développer une infection suite à un contage.

Suite aux dernières recommandations de l'HCSP de 2013, le délai de dépistage chez les moins de 5 ans suite à un contage tuberculeux doit être inférieur à 14 jours. (4)

Notre étude menée à la consultation de dépistage de la tuberculose de l'hôpital Robert Debré, avait pour objectifs de décrire le parcours des enfants adressés à cette consultation suite à un contage tuberculeux, d'évaluer si le dépistage des enfants autour d'un cas était effectué selon les recommandations actuelles en terme de délai, et d'identifier le cas échéant les déterminants à l'origine des retards de prise en charge.

En terme de dépistage, le délai n'était pas respecté pour la majorité des enfants (47 enfants sur les 59 présentaient un retard de prise en charge) aussi bien concernant la phase pré hospitalière que intra hospitalière avec une prédominance néanmoins du retard en pré hospitalier (délai moyen de prise en charge de 51,2 jours en pré hospitalier versus 16 jours en intra hospitalier).

La population des moins de 5 ans et plus particulièrement des moins de 2 ans était la plus touchée par le retard (41 sur 49 enfants de moins de 5 ans présentaient un retard de prise en charge).

Les principaux acteurs impliqués dans le retard étaient le CLAT et la consultation tuberculose qui constituaient par ailleurs les acteurs clés du dépistage.

La prise en charge par des intervenant de ville était beaucoup plus rapide (médecin traitant et PMI) avec une réserve au vu de leurs taux modestes d'implication dans la chaîne de dépistage.

Avec une demande de consultation de dépistage en constante augmentation aussi bien au niveau pré hospitalier qu'intra hospitalier, des solutions doivent être proposées afin d'améliorer la rapidité de la prise en charge.

Une possibilité serait d'inclure d'avantage les intervenants de ville notamment concernant les enfants de plus de 5 ans afin de privilégier le dépistage des plus petits en intra hospitalier notamment des enfants d'âge inférieur à 2 ans.

Ce type de circuit existe déjà dans certains pays comme la Suisse.

Les facteurs de risque suivants de retard à la prise en charge ont été retrouvés : la prise en charge par le CLAT ($p=0,01$), le jeune âge ($p=0,05$) et plus particulièrement l'âge inférieur à 2 ans ($p=0,03$), l'absence d'antécédent médical notable ($p=0,05$), la présence d'au moins un facteur de risque de passage en tuberculose maladie ($p=0,05$) et le fait d'être symptomatique ($p=0,05$).

Le fait de présenter une tuberculose symptomatique était associé dans notre étude à un retard de prise en charge, ce résultat problématique pose la question des limites de notre système de dépistage actuel qui ne tient pas compte dans l'enquête initial autour d'un cas index prise des états cliniques des cas contacts.

L'existence d'un retard de prise en charge n'était pas associé dans notre étude à une probabilité plus élevée de développer une tuberculose maladie par la suite, mais le faible nombre de patients ne permet pas de généraliser nos résultats.

En conclusion, une limite importante de cette étude est qu'une part importante de nos résultats est propre à la consultation tuberculose de Robert Debré, ainsi qu'à sa population et sont difficilement généralisables au reste de la population pédiatrique.

Une étude à plus grande échelle permettrait peut-être d'identifier des facteurs plus généraux de retard de prise en charge et de vérifier si un retard de consultation et notamment son degré, conduit au développement d'une tuberculose maladie.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Organisation mondiale de la santé: <http://www.who.int/fr/>
- (2) <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/tuberculose>
- (3) Epidémiologie et prise en charge de la tuberculose à Paris, CLAT, Rapport 2012
- (4) Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations de pratiques (Octobre 2013) .<http://www.sante.gouv.fr>
- (5) Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects (Aissa K¹, Madhi F, Ronsin N, Delarocque F, Lecuyer A, Decludt B, Remus N, Abel L, Poirier C, Delacourt C; CG94 Study Group)
- (6) Prévention et prise en charge de la tuberculose en France Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (2002-2003)
- (7) MARAIS BJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 392-402.
- (8) ERKENS CG, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010; 36: 925-49
- (9) Avis du comité technique des vaccinations et du conseil supérieur d'hygiène publique de France section des maladies transmissibles relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents (séances du 9 mars 2007)
- (10) Les cas de tuberculose déclarés en France en 2012 ,rapport INVS 2012
- (11) PARRISH NM¹, Dick JD, Bishai WR Mechanisms of latency in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol.* 1998 Mar;6(3):107-12.

- (12) DELACOURT. Particularités de la tuberculose chez l'enfant. *Revue des maladies respiratoires* (2011) 28, 529-541
- (13) GESSNER BD, Weiss NS, Nolan CM. Risk factors for pediatric tuberculosis infection and disease after household exposure to adult index cases in Alaska. *J Pediatr* 1998;132:509-13
- (14) MADHI F, Furhman C, Monnet I, et al. Transmission of tuberculosis from adults to children in a Paris suburb. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:159-63.
- (15) DE PONTUAL L, Balu L, Ovetchkine P, et al. Tuberculosis in adolescents: a French retrospective study of 52 cases. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:930-2
- (16) CHEE CB, Soh CH, Boudville IC, Chor SS, Wang YT : Interpretation of the tuberculin skin test in Mycobacterium bovis BCG-vaccinated Singaporean schoolchildren. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 15;164(6):958-61.
- (17) WANG L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM : A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002 Sep;57(9):804-9.
- (18) ILDRIM I, Hacimustafaoğlu M, Ediz B. Correlation of tuberculin induration with the number of Bacillus Calmette-Guérin vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Dec;14(12):1060-3.
- (19) Société de pneumologie de la langue Française. Recommandations pour la prise en charge de la tuberculose en France : conférence d'experts. *Rev Mal Respir* 2004 ;21 :S5-11
- (20) American Thoracic Society Centers for Disease Control Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95
- (21) LOBATO MN, Mohle-Boetani JC, Royce SE. Pediatrics. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children younger than five years of age. 2000 Dec;106(6):E75
- (22) Handbuch_Tuberkulose_2012, Ligue pulmonaire Suisse, Office Fédéral de la Santé publique
- (23) SMUTS NA, Beyers N, Gie RP, et al. Value of the lateral chest radiograph in tuberculosis in children. *Pediatr Radiol* 1994;24:478-80.

(24) Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales , e-Pilly tropical, rapport 2012

(25) WALLGREN A. The time-table of tuberculosis. *Tubercle* 1948; 29: 245-251

(26) GATEY C, étude épidémiologique des délais de prise en charge des cas de tuberculose pulmonaire prouvés hospitalisé dans les services de maladie infectieuse tropicales et pneumologie de l'hôpital Bichat .2010.Faculté kremlin Bicêtre

(27) SALDANA L, Abid M, McCarthy N, Hunter N, Inglis R, Anders K. Factors affecting delay in initiation of treatment of tuberculosis in the Thames Valley, UK. *Public Health*. 2013 Feb;127(2):171-7.

(28) LIN HP, Deng CY, Chou P. Diagnosis and treatment delay among pulmonary tuberculosis patients identified using the Taiwan reporting enquiry system, 2002-2006. *BMC Public Health*. 2009 Feb 12;9:55.

(29) ZERBINI E, Chirico MC, Salvadores B, Amigot B, Estrada S, Algorry G. Delay in tuberculosis diagnosis and treatment in four provinces of Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Jan;12(1):63-8

(30) TOBGAY KJ, Sarma PS, Thankappan KR Predictors of treatment delays for tuberculosis in Sikkim. *Natl Med J India*. 2006 Mar-Apr;19(2):60-3.

(31) ROUILLON A., Perdrizet S., Parrot R. La transmission du bacille tuberculeux. L'effet des antibiotiques. *Rev. fr. Mal. Resp.* 1976; 4: 241-272.

(32) Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons - Florida and New York, 1988-1991. *MMWR* 1992; 40: 585-591

(33) Investigation à conduire autour d'un cas de tuberculose ou d'infection tuberculeuse récente. *Bulletin de l'INVS*.1997

(34) <http://www.sante.gouv.fr/vaccinations-par-le-bcg-recommandations-actuelles.html>

(35) LIENHARDT C, et al. Risks factors for tuberculosis infection in children in contact with infection cases in Gambia, West Africa. *Pediatrics* 2003; 111: e608-614.

- (36) http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ECN/ECN.PILLY2014_item106web.pdf
- (37) CORRIGAN D.L., Paton J.Y. Tuberculosis in children. *Breathe*. 2007, Vol. 3, 4, pp. 351-363.
- (38) GAUDELUS J. Tuberculosis in children. *Rev Prat* 2002 Dec 1; 52(19):2133-8.
- (39) NICOL MP, *et al*. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):38-43.
- (40) VAN ZYL-SMIT RN, *et al*. Within-subject variability of interferon-gamma assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS One*. 2009 Dec 30; 4(12):e8517. Review
- (41) VALLEJO JG¹, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics*. 1994 Jul;94(1):1-7.
- (42) NELSON LJ, Schneider E, Wells CD, Moore M. Epidemiology of childhood tuberculosis in the United States, 1993-2001: the need for continued vigilance. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2):333-41.
- (43) DIEHL R, *et al*. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest*. 2009 Apr; 135(4): 1010-8. Epub 2008 Nov 18.
- (44) HERMANN JL, Belloy M, Porcher R *et al*. Temporal dynamics of interferon gamma responses in children evaluated for tuberculosis. *PLoS One*. 2009;4(1):e4130. Epub 2009 Jan
- (45) HAUSTEIN T *et al*. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Aug;28(8):669-73.

(46) PARSLOW R, El-Shimy NA, Cundall DB, McKinney PA. Tuberculosis, deprivation, and ethnicity in Leeds, UK, 1982-1997. *Arch Dis in Childhood* 2001; 84: 109-13.

(47) TOCQUE K, *et al.* Tuberculosis notifications in England: the relative effects of deprivation and immigration. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(3): 213-18.

(48) THEBAUD-MONY A., Bessa Z., Clappier P. La tuberculose, une maladie cliniquement évitable mais socialement entretenue ? *Santé Publique* 1995; (3): 309-22

(49) DE PONTUAL L. Childhood tuberculosis in a low-income Paris suburb: lessons from a resurgence brought under control. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004, Vol. 8, pp. 976-981

(50) DECLUDT Benedicte. Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Ile-de-France en .1997

(51) SHINGADIA D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis*. 2003 Oct;3(10):624–32

(52) L. J. NELSON, C. D. Wells .Global epidemiology of childhood tuberculosis. *INT J TUBERC LUNG DIS* 8(5):636–647. 2004

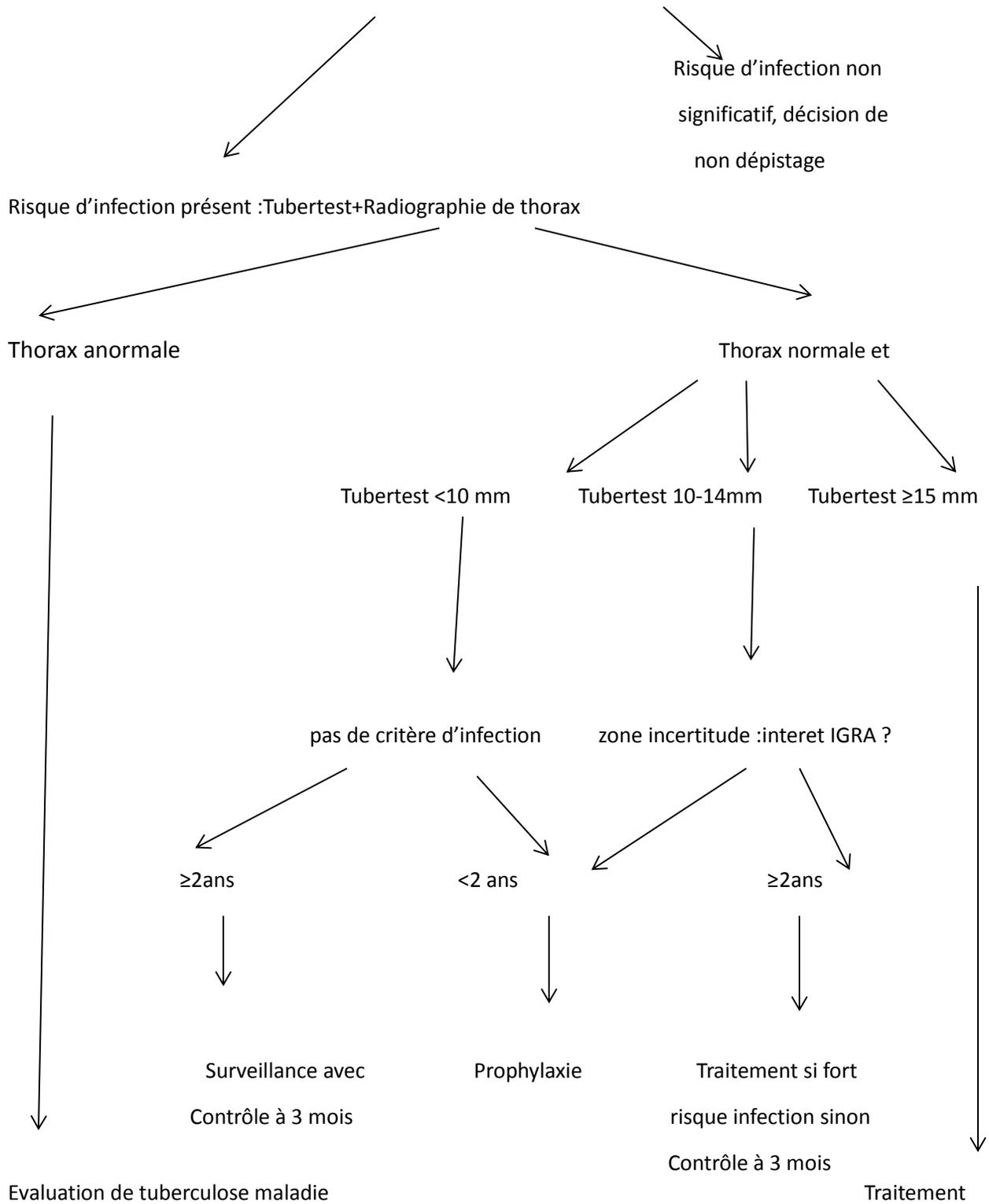
(53) MILLER FJW, Seal RME, Taylor MD. Tuberculosis in Children. London, UK: J & A Churchill Ltd; 1963.

(54) Surveillance of tuberculosis un Europe : Report on tuberculosis cases notified in 2006 .EuroTB

(55) FAUSTINI A *et al.* Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61: 158.

ANNEXES 1 (d'après C.Delacourt).(12)

Evaluation des facteurs de risque d'infection



ANNEXES 2

Résultats des tests de l'enquête d'entourage

Nom, adresse et tél. du médecin traitant :

Dr

Résultats pour :

Nom, prénom : _____

Date de naissance : _____

Adresse : _____

Téléphone : _____

Dernier contact avec

patient index : proche – traité pour une tuberculose pulmonaire cavitaire bacillaire
à

l'examen direct des expectorations, traité depuis le 23/01/2015

Dernier vaccin BCG :

Si oui, date : _____

Résultat : _____

Non ()

Inconnu ()

derniers tests tuberculiniques :

Si oui, date : _____

Non ()

Inconnu ()

Vérifications*		Date		**Résultat
		Test tubercu- linique	Contrôle test tuberculinique	
1.	Mantoux sans attente pour âge 1 mois à 12 ans			
2.	Mantoux 8 sem. après contact - âge 1 mois à 12 ans - adulte > 12 ans			
3.	1. test γ-IFN			
4.	2. test γ-IFN			
5.	Radio du thorax			

* Selon les recommandations du "Manuel de la tuberculose" de la Ligue pulmonaire Suisse (www.tbinfo.ch)

** Prière de remettre les résultats du test tuberculinique en millimètres, et non pas en positif ou négatif

Mesures thérapeutiques prises :

- aucune ()
- Traitement d'une infection tuberculeuse latente : Oui () Non ()
 Si **oui**, durée : _____ mois. Date début traitement : _____
- Remarques, autres mesures : _____

Date :

Tampon et signature :

Au médecin:

Merci de renvoyer le formulaire rempli obligatoirement à l'organisation mandatée pour l'EE. Avec nos remerciements.

Déterminants des retards de prise en charge du dépistage de la tuberculose chez l'enfant .

Le dépistage de la tuberculose pédiatrique est un enjeu de santé publique.

L'objectif principal de notre étude menée à la consultation tuberculose de l'hôpital Robert Debré à Paris était de vérifier si la prise en charge des enfants ayant eu un contact avec un cas index tuberculeux, était conforme aux recommandations actuelles et de déterminer le cas échéant les facteurs de retard de prise en charge. 59 enfants ont été inclus dans notre étude sur une période allant du 01.01.2013 au 01.04.2014. Les caractéristiques démographiques de notre population étaient proches de celle rencontrées à l'échelle nationale.

La majeure partie du retard se situait durant la phase pré-hospitalière et concernait dans notre étude la population des moins de 5 ans et plus spécifiquement celle des moins de 2 ans.

Les facteurs de retard à la prise en charge identifiés dans notre étude étaient les suivants :

le petit âge et plus spécifiquement l'âge inférieur à 2 ans, la prise en charge par le CLAT, l'absence d'antécédent médical notable, la présence d'au moins un facteur de risque de tuberculose maladie et le fait de présenter une tuberculose symptomatique.

Une prise en charge retardée n'était pas associée dans notre étude à un risque plus élevé de présenter une tuberculose maladie. Les principales limites de nos résultats étaient la petite taille de notre population et l'étude d'un parcours propre à un hôpital, difficilement généralisable au reste de la population. Une solution possible afin d'améliorer la rapidité de la prise en charge de ces enfants serait d'impliquer d'avantage les intervenants de ville comme le médecin traitant.

Mots clés : tuberculose, dépistage, pédiatrique, retard, cas index.

Determinants of support for delays of screening for tuberculosis in children

Screening of pediatric TB is a public health issue. The main objective of our study in consultation of tuberculosis in Robert Debré Hospital in Paris was to test whether the treatment of children who had contact with tuberculosis case index, was in accordance with current recommendations and determine the appropriate management of delay factors. 59 children were included in our study of the period from 01.01.2013 to 01.04.2014. The demographic characteristics of our population were close to the national characteristics. Most of the delay was located in the pre-hospital phase and involved in our study population age 5 years and more specifically those under 2 years. The delay factors to support identified in our study were: the small age and more specifically age less than 2 years, the assumption by the CLAT, the lack of significant medical history, the presence of at least one risk of tuberculosis disease factor and the fact provide symptomatic tuberculosis.

A delayed care was not associated in our study with a higher risk of developing tuberculosis disease. The main limitations of our results were the small size of our population and the study of a journey to our own hospital, difficult to generalize to the rest of the population. A possible solution to improve the delay of the management of these children would be to more involved city stakeholders as the attending physician.

Keywords : TB screening, pediatric, delay, index case.

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**

