



HAL
open science

Tuberculoses maladie de l'enfant déclarées au CLAT 75 : analyse des cas évitables

Vincent Ollier

► **To cite this version:**

Vincent Ollier. Tuberculoses maladie de l'enfant déclarées au CLAT 75 : analyse des cas évitables. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01252486

HAL Id: dumas-01252486

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01252486v1>

Submitted on 7 Jan 2016

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° 98

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

DES Pédiatrie

Tuberculoses maladie de l'enfant déclarées au CLAT 75 :
analyse des cas évitables

Présentée et soutenue publiquement
le 17 septembre 2015

Par

Vincent OLLIER

Né le 9 novembre 1986 à Saint-Mandé (94)

Dirigée par M. Le Professeur Christophe Delacourt, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Dominique Gendrel, PU-PH Président

M. Le Professeur Albert Faye, PU-PH

M. Le Docteur Fadi Antoun, PRATTAC

Mme Le Docteur Delphine Antoine



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

Remerciements

À Monsieur le Professeur Christophe DELACOURT, qui fut pour moi un directeur de thèse attentif et disponible. Sa compétence, rigueur scientifique et clairvoyance resteront pour moi un modèle à suivre. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour votre soutien tout au long de ce travail.

À Monsieur le Professeur Dominique GENDREL, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir transmis votre passion pour la pédiatrie, dès mes premiers pas en tant qu'externe. Je vous en serai éternellement reconnaissant.

À Monsieur le Professeur Albert FAYE, Madame le Docteur Delphine ANTOINE, et Monsieur le Docteur Fadi ANTOUN, membres de ce jury. Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À toutes les personnes formidables que j'ai rencontrées au cours de ces études, Monsieur le Docteur Pierre FOUCAUD, Monsieur le Docteur Marc BELLAICHE, Monsieur le Professeur Martin CHALUMEAU, Emmanuelle D, Ariane, Guillaume, Emmanuelle L, Oussama, Mehdi, Laurent, Laure, Marion, Anne C, Hina, Alissa, Marine, Lou, Charles, Hélène, Claire, Dinane, Graziella, Estelle, Jean-François, Sylvaine, Omaï, Maud, Solène, Hélène E., Virginie, Pauline et les clowns du Rire Médecin. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris au quotidien et du rôle que vous avez joué auprès du médecin que je suis aujourd'hui.

À mes amis de toujours, Julien et Dimitri.

À mon binôme, Matthieu.

À tous mes amis, Agathe, Morgane, Lucile, Bertrand, François, Julia, Alex, Nico, Andrew, Philippe, Geoffrey, Mike, David, Nicolas, Elsa, Annabelle et Vlad. Merci de votre affection.

À ma famille.

À Palou, qui partageait si bien son amour de la médecine. J'espère que tu es fier de moi.

À mes grands-parents.

À mes sœurs chéries.

À mes parents. Les mots ne seront jamais suffisants pour vous remercier de votre amour et votre soutien quotidien. Je vous aime.

Enfin, à Anne, sans qui rien de tout cela ne serait possible. Pour toutes ces innombrables choses, petites et grandes, qui n'appartiennent qu'à nous, et qui font ce que je suis aujourd'hui. Un immense merci...

Table des matières

I Introduction (Page 5)

- 1.1 La Tuberculose, un problème de santé publique mondial (page 5)*
- 1.2 Particularités de la tuberculose en pédiatrie (page 5)*
- 1.3 Données de surveillance épidémiologique en Ile-de-France (page 7)*
- 1.4 Organisation de la prise en charge de la tuberculose en France (page 8)*
- 1.5 Recommandations françaises pour le dépistage autour d'un cas (page 9)*
- 1.6 Intérêt de procédures de dépistage standardisées (page 11)*

II Objectifs (Page 12)

- 2.1 Objectif principal (page 12)*
- 2.2 Objectifs secondaires (page 12)*

III Matériels et méthodes (Page 12)

- 3.1 Définitions (page 12)*
 - 3.1.1 Infection tuberculeuse (page 12)*
 - 3.1.2 Site d'infection tuberculeuse (page 13)*
- 3.2 Matériels et méthodes (page 13)*
 - 3.2.1 Description de l'étude (page 13)*
 - 3.2.2 Population (page 14)*
 - 3.2.3 Variables étudiées (page 14)*
 - 3.2.4 Analyse du dépistage (page 14)*
 - 3.2.5 Interprétation des examens complémentaires (page 15)*
 - 3.2.6 Critères de tuberculose maladie évitable ou incontournable (page 16)*
 - 3.2.7 Analyse statistique des données (page 16)*

IV Résultats (Page 17)

- 4.1 Répartition de la population (page 17)*
- 4.2 Caractéristiques des cas de tuberculose maladie (page 18)*
- 4.3 Caractéristiques des cas index contaminateurs (page 19)*
- 4.4 Adéquation du dépistage (page 20)*
- 4.5 Estimation des cas de TM potentiellement évitables (page 22)*
- 4.6 Extrapolations autour du risque de tuberculose maladie en l'absence de prophylaxie (page 23)*

V Discussion (Page 24)

- 5.1 Analyse des cas potentiellement évitables (page 24)*
 - 5.1.1 Caractéristiques de la population (page 25)*
 - 5.1.2 Issues du dépistage (page 26)*
 - 5.1.3 Proportions de cas potentiellement évitables (page 27)*
 - 5.1.4 Causes de dépistage inadapté (page 28)*
- 5.2 Stratégies de dépistage dans le reste du monde (page 29)*
- 5.3 Place du traitement prophylactique des enfants âgés de 2 à 5 ans en Ile-de-France (page 30)*
- 5.4 Optimisation du dépistage (page 31)*

VI Conclusion (Page 32)

Bibliographie (Page 33)

Annexes (Page 36)

- **Annexe 1: Incidence des nouveaux cas de tuberculose dans le monde en 2013 (Rapport de l'OMS, 2014) (page 36)**
- **Annexe 2: Incidence des cas de tuberculose maladie déclarés en 2012 en France en fonction des régions (InVS) (page 37)**
- **Annexe 3: Incidence de la tuberculose en Ile de France, 1998-2012 (InVS) (page 37)**
- **Annexe 4: Incidence des cas de TM à Paris selon les arrondissements (InVS, CLAT 75) (page 38)**
- **Annexe 5: Organisation du CLAT à Paris (CLAT 75) (page 38)**

I Introduction

« Il est nécessaire que tous les pays souhaitant l'éradication de la tuberculose décident entre eux des méthodes à employer, s'accordent sur le choix des armes les plus efficaces et fassent front ensemble à l'ennemi commun... Les mesures antituberculeuses seront un jour standardisées »

Léon Bernard, *Comité National de défense contre la tuberculose*, 1920

1.1 La Tuberculose est un problème de santé publique mondial

Deuxième cause de mortalité par maladie infectieuse après l'infection par le VIH, la tuberculose était responsable en 2013 de plus de 9 millions de nouveaux cas, soit une incidence moyenne estimée de 126 cas pour 100 000 habitants, dont 1,5 millions de décès [1]. Plus de 80% des cas surviennent en Asie ou en Afrique, dont 6 pays avec une incidence très élevée (Inde, Chine, Nigéria, Pakistan, Indonésie, Afrique du Sud), la proportion des cas venant d'Europe ne représentant pas plus de 4% (Annexe 1). En 2013, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) rapportait près de 550 000 nouveaux cas pédiatriques (définis par un âge inférieur à 15 ans), soit 6% des cas, dont 80 000 décès.

Malgré un siècle d'interventions de santé publique, et des traitements médicamenteux disponibles depuis plus de 30 ans, la morbidité liée à la tuberculose reste élevée. Cependant, depuis plus d'une dizaine d'années, son incidence est en diminution d'environ 1% par an. Pour maintenir cette dynamique, des cibles ont été fixées par l'OMS dans le contexte des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) et du Partenariat Halte à la Tuberculose:

- 2015 : réduire la mortalité imputable à la tuberculose de moitié par rapport à 1990
- 2050 : faire disparaître la tuberculose des problèmes majeurs de santé publique (définis par une incidence mondiale inférieure à 1 cas pour 1 million d'habitants par an)

La morbidité des cas pédiatriques reste élevée et afin d'atteindre les objectifs fixés par l'OMS, des efforts doivent être réalisés dans l'identification plus précoce des cas et la prévention de la transmission de la maladie.

1.2 Particularités de la tuberculose en pédiatrie

L'incidence des cas pédiatriques d'infections ou de maladies liées à la tuberculose est un bon indicateur du niveau de performance des actions de santé publique. En effet, un cas de tuberculose chez un enfant indique une probable transmission récente du Bacille de Koch (BK) de la part d'un adulte contagieux. Des occasions sont donc théoriquement manquées pour limiter l'exposition, diminuer la transmission du BK, ou interrompre l'évolution naturelle de l'infection vers la maladie tuberculeuse.

Le risque d'évolution d'une infection tuberculeuse latente (ITL) vers une tuberculose maladie (TM) est plus important dans certaines populations à risques, notamment chez les patients immunodéprimés et les jeunes enfants de moins de 5 ans [2–4]. Le risque est surtout majeur chez les enfants âgés de moins de 2 ans, avec notamment une proportion d'infections graves et/ou disséminées dans la première année de vie (Tableau I). Même si les enfants entre 2 et 5 ans gardent un risque de maladie supérieur aux adultes, leur risque d'évolution vers une TM est nettement plus faible que celui des nourrissons de moins de 2 ans. La période de l'adolescence représente une nouvelle période de risque augmenté d'évolution vers une TM.

Cette augmentation du risque de TM chez les jeunes enfants justifie de considérer la population pédiatrique, et notamment les nourrissons de moins de 2 ans, comme devant bénéficier des actions de prévention précoce, et donc être une cible prioritaire des actions de dépistage en cas de contact avec un cas de tuberculose. En France, en l'absence de critères d'infection suite à l'exposition à un cas de tuberculose pulmonaire, un traitement prophylactique doit être proposé à tout enfant âgé de moins de 2 ans.

Tableau I. Risque de tuberculose après infection chez des enfants immunocompétents, Erkens et al [2]

Age à la primo-infection	Risque de maladie pulmonaire ou de maladie lymphatique médiastinale (%)	Risque de tuberculose méningée ou disséminée (%)
< 1 an	30-40	10-20
1-2 ans	10-20	2-5
2-4 ans	5	0,5
5-10 ans	2	< 0,5
> 10 ans	10-20	< 0,5

Ces mesures de prévention de la TM de l'enfant sont d'autant plus importantes que son diagnostic est souvent difficile du fait de l'absence de symptômes spécifiques, du caractère pauci-bacillaire de la tuberculose pédiatrique, avec un faible apport de la culture, et de la difficulté d'interprétation des radiographies thoraciques, notamment chez le nourrisson.

1.3 Données de surveillance épidémiologique en Ile-de-France

En France, les données épidémiologiques pour la tuberculose sont issues de plusieurs sources. L'Agence Régionale de Santé (ARS) et l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) recueillent les données de la déclaration obligatoire des cas de TM (depuis 1964), des ITL des enfants de moins de 15 ans (depuis 2003), et les issues de traitement des TM (depuis 2007). Les centres de référence tels que le *CNR des mycobactéries* transmettent les données des tuberculoses bactériologiquement confirmées par la culture et l'état des résistances aux traitements anti tuberculeux. L'INSEE et l'INSERM fournissent respectivement des données de population et de mortalité.

Avec une incidence nationale des cas de tuberculose (toutes formes confondues) estimée à 7,5 / 100 000 habitants en 2013, et moins de 5000 cas annuels, la France est actuellement considérée comme un pays à faible incidence (moins de 10 cas pour 100 000 habitants), signe que les actions menées permettent une maîtrise de l'endémie. Les cas pédiatriques (de moins de 15 ans) représentent 5,1% des cas déclarés [5].

Les disparités régionales sont importantes (Annexe 2). L'Ile-de-France est la région la plus touchée, avec un peu plus d'un tiers des cas déclarés. Au cours des dernière années, l'incidence de la tuberculose en Ile-de-France est passée de 28,6 cas pour 100 000 habitants, à 14,9 / 100 000 habitants en 2013. Elle demeure néanmoins un problème de santé publique comme c'est le cas dans toutes les mégalopoles des pays développés. Les populations les plus touchées par la tuberculose sont fortement représentées dans cette région. En effet, 40% des personnes immigrées (en provenance de pays de forte endémie) et résidant en France, habitent en Ile-de-France. Près d'un cas sur deux de tuberculose déclarée en Ile de France survient chez un patient sans domicile fixe. Les Centres de Lutte Anti-Tuberculose (CLAT) des départements de Seine Saint-Denis (93) et de Paris (75) regroupent près de la moitié des cas déclarés en Ile-de-France.

En 2012, les enquêtes menées par le CLAT 75 ont permis le dépistage de 2692 sujets contacts (4014 sujets identifiés), 24 TM (soit 0,8%) et 263 ITL (soit 9,7%) [6]. Après 9 années en baisse, l'incidence de la TM à Paris a légèrement augmenté en 2012, estimée à 20 / 100 000 habitants, avec une plus grande concentration des cas dans l'Est et le Nord de la capitale (Annexe 3 et 4).

La suspension de l'obligation vaccinale par le BCG impose une surveillance accrue de l'évolution des cas pédiatriques. Alors que l'incidence globale nationale est à la baisse dans tous les groupes d'âges, le taux de TM chez les enfants âgés de moins de 5 ans reste stable, en lien probable avec l'insuffisance de couverture vaccinale. Néanmoins, les données épidémiologiques actuelles restent très en dessous de l'augmentation du nombre de cas qui avait été modélisée

avant les modifications de politique vaccinale. A Paris, on observe même sur les dernières années une diminution des taux de TM chez les enfants de moins de 2 ans [5].

1.4 Organisation de la prise en charge de la tuberculose en France

De nombreux textes de lois sont à l'origine de la lutte contre la tuberculose telle que nous la connaissons aujourd'hui. L'ordonnance du 31 octobre 1945 prévoyait l'organisation et le fonctionnement du dépistage de la tuberculose (placement des malades, intérêt d'un traitement précoce, nécessité de création d'un bureau central facilitant l'accès au traitement et aux structures de soin). La loi de décentralisation du 22 juillet 1983 a confié la responsabilité du dépistage de la tuberculose aux Conseils Généraux. La loi de santé publique du 9 août 2004 reconnaissait comme objectif la stabilisation de l'incidence globale de la tuberculose en renforçant la stratégie de lutte sur les groupes et zones à risque.

En mars 2007, le Comité Technique des Vaccinations (CTV) et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) ont publié de nouvelles recommandations relatives à la vaccination par le BCG : suspension de l'obligation vaccinale des enfants et des adolescents, mais vaccination des enfants à risque élevé de tuberculose, notamment des enfants résidants en Ile-de-France.

En juillet 2007 parait le Programme de Lutte contre la Tuberculose en France, 2007-2009, dont les axes stratégiques étaient repris par le Programme Régional 2011-2014 de Lutte Anti Tuberculose en Ile de France:

- Assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de tuberculose maladie
- Améliorer le dépistage de la tuberculose, notamment dans les populations les plus touchées
- Optimiser la couverture vaccinale par le BCG
- Maintenir la résistance aux anti-tuberculeux à un faible niveau
- Améliorer la surveillance épidémiologique, et notamment le système de la déclaration obligatoire
- Améliorer le dispositif de lutte contre la tuberculose : pilotage régional, harmonisation des pratiques

La loi du 13 août 2004 issue du code de santé publique, article L3112-2, atteste que la responsabilité de la lutte contre la tuberculose relève du rôle de l'Etat : l'ARS élabore et met en œuvre la politique régionale de lutte contre la tuberculose. L'article D3112-6 habilite les CLAT

en tant qu'établissements de santé assurant une mission de service public. Ils sont les pivots de la lutte anti tuberculeuse dans les territoires régionaux.

Suite à la loi du 13 août 2004, 4 conseils généraux d'Ile-de-France (75, 91, 93 et 95) restent opérateurs des CLAT, sous la responsabilité des préfets de chaque département (Direction Générale Départementale). L'ARS établit une convention avec ces conseils généraux. Quatre conseils généraux ont rendu la compétence à l'Etat (77, 78, 92, 94). L'ARS accorde une habilitation comme CLAT à des établissements de santé assurant une ou plusieurs des missions de service public ou gérés par des organismes à but non lucratif. Le CLAT 75 est composé d'une Cellule Tuberculose et de 3 Centres Médico-Sociaux (CMS) (Annexe 5) [6].

Les CLAT assurent des missions variées : enquêtes autour des cas, consultations médicales, suivi des patients, délivrance des médicaments, prévention primaire ciblée des groupes à risque, formation des professionnels, développement de partenariats avec les différents acteurs de la lutte contre la tuberculose, et participation à la surveillance épidémiologique.

Les rapports d'activité rédigés par les CLAT contiennent, en plus des données de surveillance, des indicateurs de performances:

- Proportion d'enquêtes réalisées autour des cas de TM contagieuses (objectif =100%)
- Proportion de sujets dépistés parmi les sujets contacts identifiés (objectif >80%)
- Proportion d'ITL dépistées (10-30%)
- Proportion de TM dépistées (environ 1%)
- Proportion d'ITL traitées parmi les ITL diagnostiquées chez des enfants (objectif=100%)

1.5 Recommandations françaises pour le dépistage autour d'un cas

La diminution de l'incidence de la tuberculose dans notre pays au cours des dernières décennies a eu pour conséquence la méconnaissance et la perte d'expertise chez les soignants concernant cette maladie. Le besoin de recommandations de bonnes pratiques, consensuelles et actualisées, est alors nécessaire pour faciliter sa prise en charge adéquate. Depuis octobre 2013, les praticiens peuvent s'appuyer sur les nouvelles recommandations nationales élaborées par le Haut Conseil de Santé Publique [3]. Elles actualisent les précédentes recommandations de 2006 du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF).

La maîtrise de la tuberculose est obtenue avant tout par l'identification précoce et le traitement adéquat de toutes les formes de tuberculose, notamment des formes pulmonaires qui entretiennent la chaîne de transmission. Cette stratégie repose essentiellement sur la systématisation des enquêtes autour d'un cas, mais aussi sur les actions complémentaires que

sont le dépistage ciblé de certains groupes de populations, la vaccination par le BCG des enfants à risque, le traitement des infections tuberculeuses latentes récentes ainsi que le repérage et le contrôle des cas groupés.

Dans une population pédiatrique et notamment chez les enfants âgés de moins de 2 ans, le risque d'évolution d'une ITL vers une TM est augmenté. Ce risque est majoré dans la première année suivant la primo-infection tuberculeuse [2,4]. Dans les pays à faible incidence de tuberculose et en l'absence de tout contact connu, la probabilité de retrouver des ITL est très faible en population pédiatrique (<3 % chez les moins de 15 ans, et considérée comme presque nulle avant 5 ans). Le diagnostic d'ITL repose sur la positivité d'un test immun (IDR ou test IGRA), associée à l'absence de maladie (absence de symptômes et radiographie de thorax normale). Une ITL chez un cas pédiatrique, découverte lors du dépistage autour d'un cas index adulte, est donc très probablement à rattacher avec l'enquête en cours, et traduit le caractère récent de l'ITL. Le traitement de l'ITL de l'enfant est recommandé. Un dépistage n'est pas justifié lorsque le risque de transmission récente est inférieur au taux attendu de tests immuns positifs dans la population considérée. En effet, la positivité de l'IDR ou du test IGRA ne présume pas du caractère récent ou ancien de l'infection tuberculeuse. Il n'est pas utile de renouveler les tests immunologiques à la recherche d'une infection chez des sujets déjà infectés.

Toutes les formes pulmonaires sont à considérer comme contagieuses et justifient la réalisation d'une enquête autour d'un cas. Pour définir les sujets contacts, il faut tenir compte des facteurs de vulnérabilité des personnes exposées, et du niveau de contagiosité du cas index, majoré en présence des éléments suivants : positivité de l'examen microscopique, présence de cavité à la radiographie thoracique, toux chronique, et du risque de transmission lié au degré d'exposition. Certaines situations à haut risque de progression vers la TM (enfant âgé de moins de 2 ans, personnes immunodéprimées, hémopathies, infection par le VIH [2]) justifient la prescription d'un traitement prophylactique après exposition même en l'absence de test immunologique positif.

Tout cas de TM confirmée ou suspectée et tout cas d'ITL chez un enfant âgé de moins de 15 ans doivent faire l'objet d'un signalement à l'ARS et au CLAT le plus tôt possible, et en tout cas dans les 48 heures ouvrables suivant le diagnostic ou la mise en route du traitement.

L'équipe de la cellule tuberculose du CLAT est chargée d'évaluer la contagiosité du cas index. Si le cas est considéré comme contagieux, une enquête est réalisée par une infirmière enquêtrice afin de s'entretenir avec le patient, si possible lors de son hospitalisation, et de déterminer la liste des sujets contacts à dépister. L'identification du risque des sujets contacts est réalisée par la méthode des cercles concentriques. Le premier cercle est constitué par les contacts

étroits (vivant sous le même toit ou personnes proches avec durée d'exposition prolongée dans un espace limité). Le deuxième cercle regroupe les contacts réguliers et/ou occasionnels. Les sujets à risque élevé (premier cercle, deuxième cercle avec facteur de vulnérabilité, symptômes évocateurs de tuberculose) constituent la priorité. Un courrier est adressé aux sujets contact expliquant les modalités du dépistage.

Le dépistage consiste à proposer à chaque sujet contact identifié un examen clinique et des examens complémentaires (radiographie pulmonaire, test immunologique) pour éliminer une TM et une ITL. Pour les jeunes enfants, les décisions de traitement et surveillance de traitement sont souvent faites en collaboration avec les services hospitaliers de pédiatrie. Les pédiatres et médecins généralistes libéraux peuvent également participer au dépistage des sujets contacts pédiatriques.

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 a un examen microscopique négatif. Il est désormais mentionné qu'il ne faut pas attendre le résultat des cultures pour mettre en œuvre ce dépistage. La première visite doit avoir lieu dans les deux semaines suivant le diagnostic du cas index.

Pour les enfants âgés de moins de 5 ans, le bilan nécessaire comporte un examen clinique, une radiographie de thorax de face, complétée au moindre doute d'une radiographie de thorax de profil, et une IDR. En l'absence d'arguments initiaux pour une ITL, une deuxième évaluation (V2) doit être programmée, dans un délai correspondant à trois mois après le dernier contact. Durant cet intervalle, une prophylaxie par isoniazide et rifampicine doit être commencée chez les enfants âgés de moins de 2 ans, vaccinés ou non par le BCG. Chez l'enfant de plus de 5 ans, il est désormais proposé, comme chez l'adulte, de ne réaliser qu'un seul test immunologique (IDR ou IGRA), 8 à 12 semaines après le dernier contact. Sauf s'il existe des facteurs de risque particuliers (immunodépression, diabète, hémodialyse), la première visite (V1) consiste uniquement en une consultation clinique avec radiographie thoracique.

Toute radiographie de thorax anormale doit faire évoquer le diagnostic de TM, quel que soit le résultat de l'IDR, et impose un contact immédiat avec le service de pédiatrie de référence.

En cas d'ITL, un traitement par isoniazide et rifampicine doit être prescrit, pour une durée totale de trois mois. Un suivi pédiatrique est recommandé pour les enfants infectés.

1.6 Intérêt de procédures de dépistage standardisées

Les mesures de lutte contre la tuberculose doivent inclure une identification et traitement rapide et efficace des sujets contacts. La standardisation des procédures de dépistage permet de réduire le nombre de sujets contacts à dépister, en conservant un bon contrôle de la maladie. En

2008, *Aissa et al* ont validé un modèle de détection des sujets contacts basé sur des facteurs de risque indépendants, permettant de réduire le nombre de sujets contacts à dépister de 26% tout en conservant un taux de faux négatifs inférieur à la fréquence attendue d'IDR positive, indépendamment du contact récent, chez les enfants de moins de 15 ans [7].

En France, grâce à des procédures standardisées, les enquêtes pédiatriques permettent habituellement d'identifier entre 10 et 15% d'ITL et entre 1 et 5% de TM. Alors que le dépistage doit permettre de limiter les cas de TM par une identification et traitement précoce des cas au stade ITL, il est légitime de penser qu'un dépistage mal conduit peut être à l'origine d'une augmentation des cas de TM. La notion de cas de TM « évitable » a donc été introduite dans ce sens, en cas de TM diagnostiquée suite à un dépistage mal réalisé. Ainsi, le travail de *Lobato et al* mené aux Etats-Unis en 2000 mettait en évidence 40% de cas évitables par dépistage inadapté [8].

II Objectifs

2.1 Objectif principal

Analyser les cas de tuberculose maladie déclarés à Paris chez les enfants âgés de moins de 10 ans, et estimer la proportion de cas survenant après dépistage inadapté et pouvant être considérés comme des cas potentiellement évitables.

2.2 Objectifs secondaires

- Identifier les étapes du dépistage les plus souvent en défaut
- Identifier un éventuel sur-risque de tuberculose maladie entre 2 et 5 ans, par absence de prophylaxie

III Matériels et méthodes

3.1 Définitions

3.1.1 Infection tuberculeuse

L'infection tuberculeuse résulte de la multiplication du bacille de Koch (BK). Cet état peut être mis en évidence par la réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes du BK : réaction positive à un test intradermique à la tuberculine (IDR), ou résultat positif d'un test de libération de l'interféron gamma (IGRA) [3].

L'infection tuberculeuse latente (ITL) est définie par un test immunologique (IDR ou IGRA) positif, en l'absence de tout signe clinique ou radiologique.

Une tuberculose-maladie est une infection s'accompagnant de signes cliniques et/ou radiologiques. Chez l'enfant, ce diagnostic n'est pas toujours aisé du fait de la faible fréquence de la confirmation microbiologique. Un récent consensus définit plusieurs situations chez l'enfant, selon l'aspect radiologique, la notion d'exposition à un cas index, la positivité d'un test immun, et la réponse au traitement antituberculeux [9].

Un cas de tuberculose maladie confirmé est défini comme une maladie due à une mycobactérie du complexe *tuberculosis* prouvée par la culture. En l'absence de preuve microbiologique, un cas probable est défini par l'association de signes cliniques et radiologiques compatibles avec une tuberculose, et au moins un des éléments suivants : guérison sous traitement antituberculeux standard, exposition documentée à *M. tuberculosis*, ou réponse immunologique positive. Lorsque les éléments sont discordants, le cas peut parfois être qualifié de possible : par exemple, radiographie thoracique non évocatrice chez un enfant symptomatique, mais réponse immunologique positive, ou notion d'exposition [3,9].

Un cas index TB-MR (Multi Résistante) est défini par un patient atteint d'une souche de mycobactérie du complexe *tuberculosis* présentant une résistance à la fois à la rifampicine et à l'isoniazide.

3.1.2 Site d'infection tuberculeuse

Les tuberculoses de forme pulmonaire atteignent le parenchyme et l'arbre trachéo-bronchique. Les formes respiratoires incluent les formes pulmonaires, laryngées, pleurales, ganglionnaires intra-thoraciques, médiastinales, et ORL [3]. Un patient atteint de tuberculose à la fois pulmonaire et extra-pulmonaire doit être classé comme un cas de tuberculose pulmonaire.

3.2 Matériels et méthodes

3.2.1 Description de l'étude

Il s'agit d'un travail mené en collaboration avec le CLAT 75. Les données épidémiologiques du CLAT 75 ont été analysées sur une période de 5 ans, de janvier 2009 à décembre 2013. La tuberculose maladie fait l'objet d'une déclaration obligatoire (DO). Le CLAT du département où réside l'enfant malade en est systématiquement informé. L'ensemble des cas pédiatriques de tuberculose maladie déclarés au CLAT 75 sur la période de l'étude, ont été analysés. Une analyse rétrospective de chaque cas de tuberculose maladie a été réalisée, avec relecture complète des données issues du dossier médical du patient transmis par la structure hospitalière ayant pris en charge le cas pédiatrique de tuberculose maladie.

3.2.2 Population

En raison des particularités de l'infection tuberculeuse chez les adolescents, seuls les enfants âgés de moins de 10 ans ont été inclus dans cette étude. Les données ont été étudiées selon 3 groupes d'âge : de 0 à 2 ans, de 2 ans révolus à 5 ans, et de 5 ans révolus à 10 ans.

Sur la même période, le nombre de sujets contacts identifiés au cours d'une enquête autour d'un cas et le nombre de sujet contacts dépistés dans chaque groupe d'âge ont également été rapportés par le CLAT 75. La proportion des cas d'ITL a été rapportée dans chaque groupe d'âge, mais les caractéristiques de ces patients n'ont pas été décrites.

Les patients dont le diagnostic de tuberculose maladie avait été posé à tort, et pour lesquels aucun traitement antituberculeux n'avait été débuté, ont été exclus de l'analyse des données.

3.2.3 Variables étudiées

Pour chaque cas pédiatrique de tuberculose maladie, les caractéristiques cliniques, radiologiques, immunologiques et microbiologiques de l'infection tuberculeuse ont été rapportées. Lorsque le cas index était connu du CLAT 75, les données concernant ce contamineur étaient également recueillies.

Le statut vaccinal pour le BCG était évalué par la preuve écrite de la vaccination par le BCG sur le carnet de santé ou la présence d'une cicatrice compatible sur le deltoïde.

Le statut de la tuberculose a été analysé et précisé selon la classification de Graham, issue d'un consensus d'experts rédigé en 2012 [9]. Les cas ont été classés entre tuberculose maladie confirmée, probable, ou possible.

Les cas de TM ont été répartis selon leur mode de découverte :

- Dépistage autour d'un cas index connu
- Diagnostic en dehors d'un dépistage : symptômes compatibles, ou réalisation d'une IDR ou d'une radiographie thoracique à titre systématique.

Pour les enfants dont la tuberculose maladie était découverte au cours d'une enquête autour d'un cas, une analyse précise des modalités du dépistage effectué a été réalisée.

3.2.4 Analyse du dépistage

Le dépistage des sujets contacts ayant abouti au diagnostic de tuberculose maladie a été précisé. Jusqu'en décembre 2013, les recommandations pour le dépistage de tout enfant exposé à un cas de tuberculose comportaient deux visites complètes, avec test immun et radiographie de thorax, immédiatement après le diagnostic du cas index (V1) et 2-3 mois après le dernier contact (V2) [10]. Cette procédure a été simplifiée en décembre 2013, avec le maintien d'une

radiographie de thorax à V1 pour tous les enfants, mais la réalisation de deux tests immuns, à V1 et V2, uniquement pour les enfants de moins de 5 ans. Un seul test immun est réalisé à V2 chez les enfants de plus de 5 ans [3].

Nous avons systématiquement analysé les différentes étapes des dépistages pour les qualifier comme « adaptées » ou « non adaptées » :

- Délai de réalisation de V1. Ce délai est défini par l'intervalle de temps, en jours, entre la date du diagnostic de TM chez le cas index contaminateur (date du signalement à l'ARS ou CLAT) et la date de V1 du cas contact pédiatrique. Les recommandations de 2006 précisait que ce premier temps de dépistage devait être réalisé « le plus précocement possible », en précisant un délai de 15 jours lorsque le contaminateur avait un examen microscopique positif. En 2013, ce délai était recommandé pour tous les enfants justifiant d'un dépistage. Un délai de 7 jours a même été proposé par le consensus européen pour les sujets les plus vulnérables, dont les enfants de moins de 5 ans [11]. Notre première analyse a donc considéré toute V1 supérieur à 15 jours comme inadaptée.
- Lecture effective de l'IDR faite à V1, chez les enfants de moins de 5 ans.
- Délai entre V1 et V2. Il est défini par l'intervalle de temps, en jours, entre les 2 visites de dépistage. Il est considéré comme inadapté lorsque V2 est réalisé plus de 12 semaines (soit 84 jours) après le dernier contact.
- Prophylaxie chez les enfants de moins de 2 ans, sans critère d'infection ni maladie à V1, avec les posologies recommandées de 10 mg/kg/jour d'isoniazide et 10 mg/kg/jour de rifampicine jusqu'en 2012 [12], et 10 mg/kg/jour d'isoniazide et 15 mg/kg/jour de rifampicine depuis 2012 [13].

Les visites de dépistage (V1 et V2) étaient coordonnées par le CLAT, mais pas nécessairement réalisées au sein du CLAT 75. En effet, ces étapes du dépistage ont pu être effectuées par les établissements hospitaliers, les médecins généralistes et pédiatres libéraux, avec communication des résultats au CLAT.

3.2.5 Interprétation des examens complémentaires

L'IDR à la tuberculine était considérée comme positive en cas d'induration supérieure à 15 millimètres (mm) si vaccination antérieure par le BCG, et si supérieure à 10 mm en l'absence de vaccination antérieure par le BCG ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans [3].

Un test de libération de l'interféron gamma pouvait avoir un résultat positif, négatif ou indéterminé, selon les recommandations du fabricant.

La relecture des radiographies thoraciques a permis de rechercher la présence d'éléments radiographiques compatibles avec une infection tuberculeuse active : compression des voies aériennes, adénopathie hilare, médiastinale ou latéro-trachéale, calcification, nodule et opacité parenchymateuse, caverne ou épanchement pleural [9].

3.2.6 Critères de tuberculose maladie évitable ou incontournable

Ont été considérés comme des cas de TM potentiellement évitables :

- Les enfants ayant bénéficié d'un dépistage, mais dont au moins une procédure de ce dépistage était inadaptée.
- Les enfants ayant une TM dont le mode de révélation était l'apparition de symptômes évocateurs, ou la réalisation d'une IDR ou radiographie thoracique de manière systématique, pour lesquels un contamineur était identifié, mais n'ayant pas bénéficié d'un dépistage.

Ont été considérés comme des cas de TM incontournables :

- Les enfants qui, malgré un dépistage adapté, développaient une TM.
- Les enfants ayant une TM dont le mode de révélation était l'apparition de symptômes évocateurs, ou la réalisation d'une IDR ou radiographie thoracique de manière systématique, et pour lesquels il n'y avait pas de contamineur connu.

3.2.7 Analyse statistique des données

Les données manquantes des dossiers médicaux n'ont pas été intégrées pour les calculs statistiques. Les statistiques descriptives ont été formulées en valeurs absolues et en pourcentage pour les variables qualitatives, en médiane et interquartiles pour les variables ordinales. Du fait d'effectifs faibles, nous avons souvent volontairement choisi de ne pas appliquer de tests statistiques. Lorsque nous avons souhaité comparer des données qualitatives, nous avons effectué un test de Chi2, avec correction de la valeur de p (test exact de Fisher) lorsque les effectifs comparés étaient inférieur à 5 (StataCorp. 2013. *Stata Statistical Software : Release 13*. College Station, TX: StataCorp LP.). Les différences statistiques entre deux populations ont été établies, avec un risque alpha de 5%, ($p < 0,05$).

IV Résultats

4.1 Répartition de la population

De janvier 2009 à décembre 2013, 43 cas de tuberculose maladie chez des enfants de moins de 10 ans ont été déclarés au CLAT 75. Après relecture des dossiers médicaux, 5 enfants ont été exclus car le diagnostic de TM avait été posé à tort. Au final, 38 cas de tuberculose maladie ont été considérés (Tableau II). Parmi ceux-ci, 26 (68%) ont été révélés à l'occasion du dépistage autour d'un cas, 8 cas (21%) ont présenté des symptômes aboutissant au diagnostic de TM, et dans 4 cas (11%), la réalisation d'une IDR ou d'une radiographie thoracique systématique était à l'origine de la découverte de la tuberculose.

La proportion de cas de TM découverts à l'occasion de symptômes était plus importante chez les enfants de moins de 2 ans, comparativement aux enfants de plus de deux ans ($p=0,05$).

Sur les 26 cas de TM issues du dépistage, le diagnostic de TM a été affirmé à la première visite de dépistage (V1) pour 19 patients (73%), et à la deuxième visite (V2) pour 7 patients (27%). Chez les nourrissons de moins de 2 ans, 1 seul cas de TM a été déclaré à V2, malgré un traitement prophylactique entre V1 et V2. Le traitement proposé à cet enfant était de l'isoniazide à 5 mg/kg/jour et la rifampicine à 10 mg/kg/jour. Dans les autres groupes d'âges, 4 enfants sur 14, âgés de 2 à 5 ans, et 2 enfants sur 7, âgés de 5 à 10 ans, ont été diagnostiqués à V2.

Tableau II. Répartition des cas de tuberculose maladie

	< 2 ans n=11	2-5 ans n=18	5-10 ans n=9	Total n=38
Mode de découverte				
Symptômes, n (%)	5 (46)	2 (11)	1 (11)	8 (21)
IDR ou RxT systématique, n (%)	1 (9)	2 (11)	1 (11)	4 (11)
Dépistage, n (%)	5 (46)	14 (78)	7 (78)	26 (68)
Dépistés à V1, n	4	10	5	19
Dépistés à V2, n	1	4	2	7

Pendant cette période de 5 ans au cours de laquelle les 26 cas de TM ont été identifiés à l'occasion de dépistages, le CLAT 75 avait répertorié 1232 sujets contacts âgés de moins de 10 ans, identifiés à la suite d'enquêtes autour de cas notifiés de tuberculose maladie (Tableau III).

Après appréciation de la contagiosité des cas index et des modes d'exposition, des dépistages avaient été effectués pour 1017 de ces sujets contacts (83%).

Ces dépistages ont permis de mettre en évidence 124 ITL, soit 12% des sujets dépistés. Les cas de TM (n=26) représentent 3% des contacts dépistés, sans différence significative entre les groupes d'âge.

Tableau III. Répartition des cas contacts identifiés issus d'une enquête autour d'un cas, CLAT 75, 2009-2013. Variables exprimés en n (%).

	< 2 ans n=276	2-5 ans n=336	5-10 ans n=620	Total n=1232
Sujets contacts dépistés	219 (79)	267 (79)	531 (85)	1017 (83)
ITL	26 (12)	25 (9)	73 (14)	124 (12)
TM	5 (2)	14 (5)	7 (1)	26 (3)

4.2 Caractéristiques des cas de tuberculose maladie

Les caractéristiques des enfants atteints de TM sont présentées dans le tableau IV. Près de 60% des cas étaient de sexe féminin. Dans 87% des cas, les enfants malades étaient nés en France. La totalité des enfants âgés de moins de 2 ans étaient nés en France. Les pays d'origines des familles des enfants n'ont pas été rapportés.

Le taux global de couverture vaccinale pour le BCG était de 77%. Il faut toutefois noter que seulement 56% des enfants de moins de 2 ans étaient vaccinés.

Le site d'infection par la tuberculose était très majoritairement respiratoire (incluant les formes pulmonaires, pleurales, et ganglionnaires intra-thoraciques) avec 87% des formes décrites. Un nourrisson de 18 mois avait une forme grave avec infection méningée et coma (classé comme infection respiratoire selon la définition du HCSP car également atteint d'une tuberculose pulmonaire). Deux infections disséminées avec miliaire ont été rapportées, dont l'une chez un patient avec co-infection par le VIH.

L'IDR était positive chez 90% des cas ayant eu ce test, et l'IGRA (Quantiferon) était positif chez 78% des cas testés. Comme attendu, la sensibilité des deux tests apparaît plus faible chez les moins de deux ans. L'analyse statistique est limitée par les faibles effectifs, et ne montre pas de différence significative.

Une preuve microbiologique n'était obtenue par la culture que pour 8 patients (23%). Aucun cas de tuberculose multi résistante n'a été rapporté. Un patient de moins de 2 ans, avec une PCR BK positive dans le LBA, mais avec culture négative, a été classé comme TM confirmée. Au total, 9 cas (4%) de TM ont été classés comme confirmés.

Tableau IV. Caractéristiques des cas pédiatriques de tuberculose maladie, CLAT 75, 2009-2013

	< 2 ans n=11	2-5 ans n=18	5-10 ans n=9	Total n=38
Effectifs, %	29	47	24	100
Âge, ans, médiane (IQR)	1,1 (0,6-1,5)	3,7 (3,1-4,1)	7,4 (6,2-9)	3,5 (1,8-4,9)
Masculin, n (%)	7/11 (64)	6/18 (33)	2/9 (22)	15/38 (40)
Naissance en France, n (%)	11/11 (100)	15/18 (83)	7/9 (78)	33/38 (87)
BCG +, n (%)	5/9 (56)	13/14 (93)	5/7 (71)	23/30 (77)
Site d'infection, n (%)				
Respiratoire	10/11 (91)	15/18 (83)	8/9 (89)	33/38 (87)
Miliaire	0/11 (0)	2/18 (11)	0/9 (0)	2/38 (5)
Méningée	0/11 (0)	0/18 (0)	0/9 (0)	0/38 (0)
Ganglionnaire	1/11 (9)	1/18 (6)	1/9 (11)	3/38 (8)
IDR +, n (%)	9/11 (82)	14/15 (93)	5/5 (100)	28/31 (90)
Quantiféron +, n (%)	5/8 (63)	5/6 (83)	4/4 (100)	14/18 (78)
Quantiféron indéterminé, n (%)	1/8 (13)	0/6 (0)	0/4 (0)	1/18 (6)
EM +, n (%)	1/11 (9)	1/15 (7)	1/7 (14)	3/33 (9)
Culture +, n (%)	4/11 (36)	1/17 (6)	3/7 (43)	8/35 (23)
TB-MR, n (%)	0/3 (0)	0/2 (0)	0/3 (0)	0/8 (0)
Statut TM, n (%)				
Confirmée	5/11 (46)	1/18 (6)	3/9 (33)	9/38 (24)
Probable	4/11 (36)	15/18 (83)	3/9 (33)	22/38 (58)
Possible	2/11 (18)	2/18 (11)	3/9 (33)	7/38 (18)
Contaminateur identifié, n (%)	7/11 (64)	15/18 (83)	7/9 (78)	29/38 (76)

4.3 Caractéristiques des cas index contamineurs

Un cas index contaminateur a été identifié pour 29 des 38 cas (76%), incluant les 26 patients issus du dépistage, et 3 patients avec symptômes initiaux (Tableau IV). Leurs caractéristiques sont décrites dans le tableau V. Ils étaient majoritairement de jeunes adultes avec une moyenne d'âge d'environ 33 ans. La nuit passée au domicile de l'enfant malade était un facteur favorisant associé dans 66% des cas. Les parents étaient souvent les contamineurs identifiés dans 71% des cas âgés de moins de 2 ans. Les contamineurs adultes avaient un examen microscopique positif dans 93% des cas, et une culture positive dans 100% des cas. Aucun cas de tuberculose multi-résistante n'a été retrouvé. Enfin, une caverne était présente dans 52% des cas.

Tableau V. Caractéristiques des cas index pour chaque cas de tuberculose maladie pédiatrique, CLAT 75, 2009-2013

	< 2 ans n=7	2-5 ans n=15	5-10 ans n=7	Total n=29
Âge, ans, médiane (IQR)	33,4 (31,7-42,9)	28,9 (26,9-35,4)	28,1 (23,8-40,2)	31,7 (27,1-38,6)
Nuit au domicile, n (%)	5/7 (71)	9/15 (60)	5/7 (71)	19/29 (66)
Parents, n (%)	5/7 (71)	7/15 (47)	2/7 (29)	14/29 (48)
EM +, n (%)	6/7 (86)	13/14 (93)	7/7 (100)	26/28 (93)
Culture +, n (%)	6/6 (100)	14/14 (100)	6/6 (100)	26/26 (100)
Caverne, n (%)	5/6 (83)	8/14 (57)	1/7 (14)	14/27 (52)
TB-MR, n (%)	0/6 (0)	0/13 (0)	0/3 (0)	0/22 (0)

4.4 Adéquation du dépistage

Les procédures de dépistage ont été considérées comme inadaptées pour 17 des 26 cas de TM identifiées lors d'un dépistage (65%) (Tableau VI).

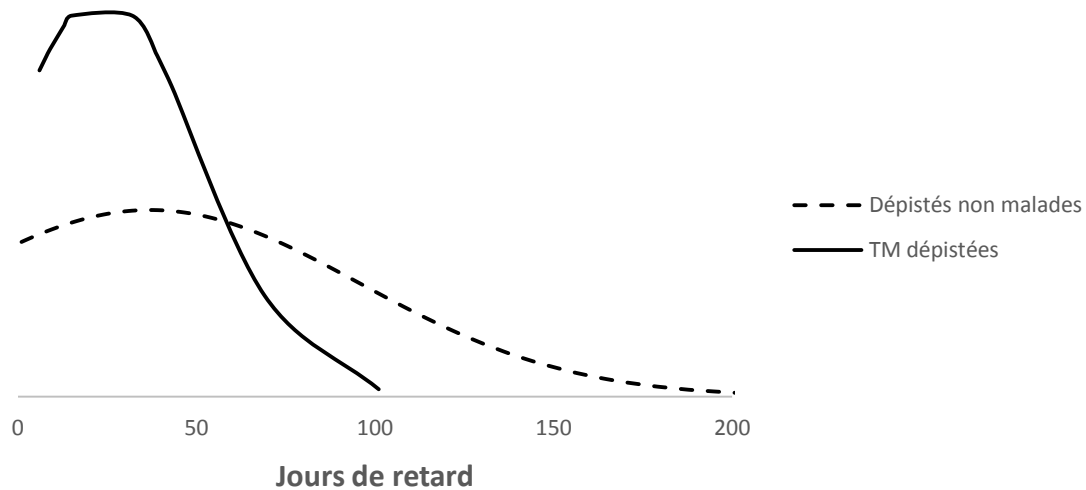
L'étape du dépistage la plus souvent inadaptée était le retard à la réalisation de la première visite de dépistage (V1), supérieur à 15 jours, dans 54% des cas. La durée médiane du délai entre le diagnostic du cas index et V1 était de 21 jours, avec une médiane de nombre de jours de retard de 24 jours. La répartition du nombre de jours de retard à la visite V1 est représentée par la figure 1.

Les visites de dépistages étaient incomplètes dans 5 cas (19%). Le délai entre V1 et V2 était trop long pour 4 enfants (15%). Enfin, un enfant de moins de 2 ans, avec une TM diagnostiquée à V2, a reçu une prophylaxie antituberculeuse entre V1 et V2 avec une posologie d'isoniazide (5 mg/kg/jour) et de rifampicine (10 mg/kg/jour) inférieure à celle recommandée.

Tableau VI. Adéquation du dépistage des cas de TM diagnostiquées à l'occasion du dépistage autour d'un cas index, CLAT 75, 2009-2013

	< 2 ans n=5	2-5 ans n=14	5-10 ans n=7	Total n=26
Délai jusqu'à V1, jours, médiane (IQR)	13 (7-14)	22 (13-29)	23 (9-55)	21 (10-42)
Délai entre V1 et V2, jours, médiane (IQR)	91 (91-91)	80 (76-91)	86 (86-86)	86 (80-89)
Etapes inadaptées				
Retard V1, n (%)	1 (20)	9 (64)	4 (57)	14 (54)
V1 incomplet, n (%)	0 (0)	1 (7)	2 (29)	3 (12)
Retard V2, n (%)	1 (20)	1 (7)	2 (29)	4 (15)
V2 incomplet, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (29)	2 (8)
Prophylaxie insuffisante, n (%)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Dépistage adapté	3 (60)	5 (36)	1 (14)	9 (35)
Dépistage inadapté	2 (40)	9 (64)	6 (86)	17 (65)

Figure 1. Répartition du nombre de jours de retard à V1, CLAT 75, 2009-2013



Nous avons également analysé les délais de dépistage dans la population dépistée par le CLAT, mais non malade (Tableau VII). La durée médiane du délai entre le diagnostic du cas index et V1 était de 35 jours chez les enfants de moins de 2 ans, 41 jours chez les 2-5 ans, et 49 jours chez les 5-10 ans. La médiane du nombre de jours de retard jusqu'à V1 était de 37 jours pour l'ensemble des dépistés non malades.

Tableau VII. Caractéristiques des cas contacts pédiatriques dépistés (avec TM exclus), CLAT 75, 2009-2013

	< 2 ans	2-5 ans	5-10 ans	Total
Effectifs, n				
Dépistés avec V1, n	214	253	524	991
Dépistés avec V1 et V2, n	118	123	293	534
Âge, ans, médiane (IQR)	1,2 (0,6-1,5)	3,7 (2,8-4,4)	7,2 (6-8,4)	5,3 (2,3-7,2)
Masculin, n (%)	103 (49)	124 (50)	278 (54)	505 (52)
Délai jusqu'à V1, jours, médiane (IQR)	35 (19-70)	41 (21-75)	49 (27-72)	44 (22-73)
Délai entre V1 et V2, jours, médiane (IQR)	77 (38-117)	94 (43-119)	103 (84-154)	96 (63-133)

4.5 Estimation des cas de TM potentiellement évitables

Les cas de TM dont le dépistage était inadapté (n=17), ainsi que les cas découverts par des symptômes mais qui n'avaient jamais été dépistés alors qu'un cas index était connu (n=2), ont représenté les cas de TM potentiellement évitables. Nous avons donc identifié 19 cas avec des opportunités manquées de prévenir l'évolution vers une tuberculose maladie sur un échantillon de 38 enfants de moins de 10 ans avec TM, soit 50% des cas (Figure 2).

L'analyse détaillée par groupes d'âges (Tableau VIII) retrouve que ces opportunités manquées sont moins fréquentes chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans avec 40% de dépistages inadaptés et 27% de TM évitables. A l'inverse, après 2 ans, il y a d'avantage de cas avec un dépistage inadapté, avec un taux maximal à 86% entre 5 et 10 ans et 67% de cas évitables. Ces différences restent toutefois non significatives.

Figure 2. Algorithme de répartition des cas de tuberculose maladie

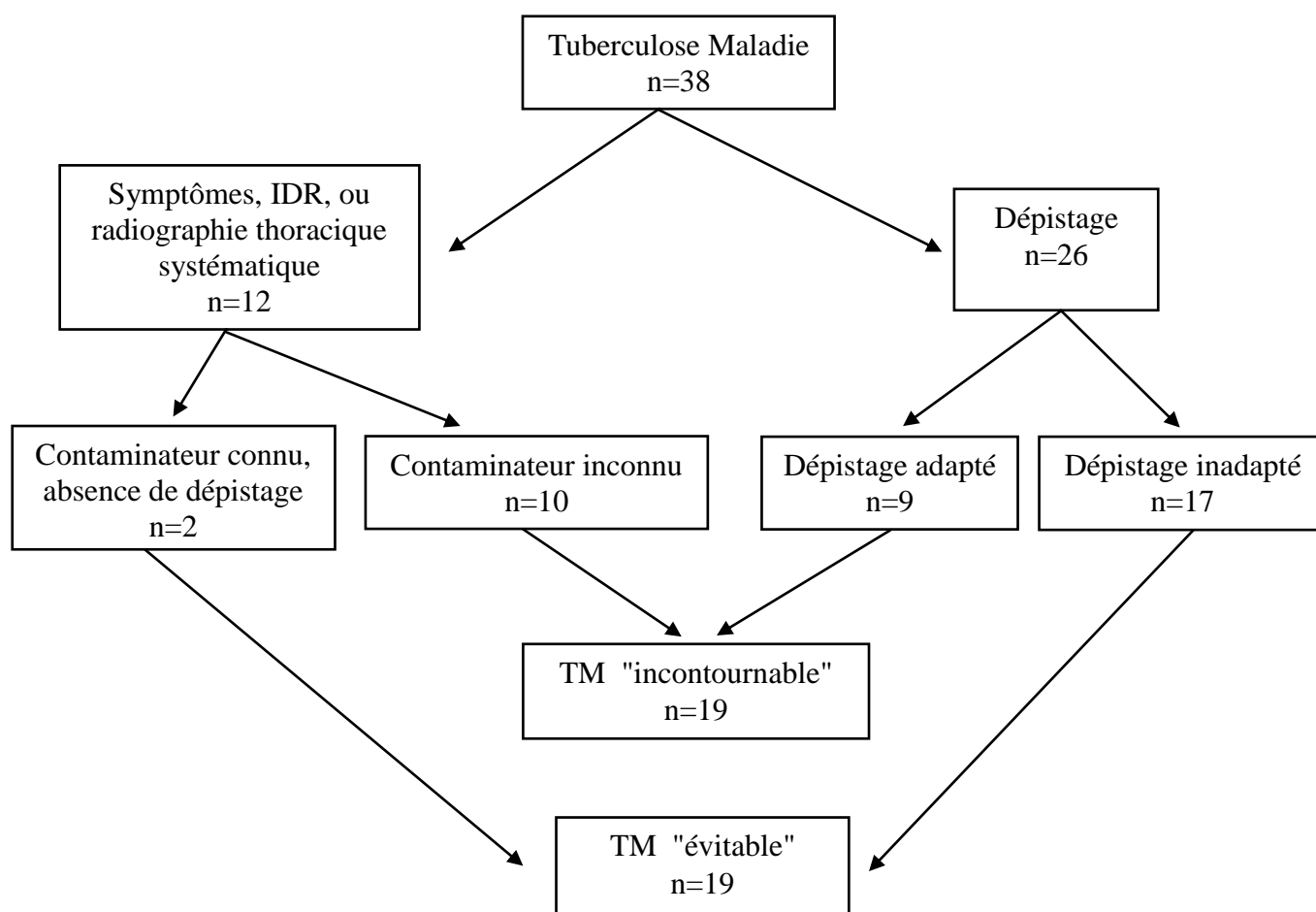


Tableau VIII. Tuberculoses maladies évitables, CLAT 75, 2009-2013

	< 2 ans	2-5 ans	5-10 ans	Total
Total TM, n	11	18	9	38
TM issues du dépistage, n (%)	5 (46)	14 (78)	7 (78)	26 (68)
Dépistage adapté	3 (60)	5 (36)	1 (14)	9 (35)
Dépistage inadapté	2 (40)	9 (64)	6 (86)	17 (65)
Symptômes, IDR ou RxT systématique, n (%)	6 (55)	4 (22)	2 (22)	12 (32)
Contaminateur connu, absence de dépistage	1 (17)	1 (25)	0 (0)	2 (17)
Contaminateur inconnu	5 (83)	3 (75)	2 (100)	10 (83)
TM "incontournable", n (%)	8 (73)	8 (44)	3 (33)	19 (50)
TM "évitable", n (%)	3 (27)	10 (56)	6 (67)	19 (50)

4.6 Extrapolations autour du risque de tuberculose maladie en l'absence de prophylaxie

Nous avons rapporté le nombre de cas de TM survenant entre V1 et V2 au nombre d'enfants dépistés à V1 et V2, et sans critère d'infection ni maladie à V1 (soit le nombre total de dépistés, moins les ITL diagnostiquées à V1, moins les TM diagnostiquées à V1). La base de données du CLAT 75 ne permettant pas d'identifier la date de diagnostic des ITL, nous avons considéré, par analogie avec les études antérieures [7], que 70% des ITL étaient diagnostiquées à V1, et avaient donc reçu un traitement depuis V1. Nous avons estimé le risque de TM à V2 pour chaque groupe d'âge (Tableau IX).

Pour les enfants âgés de moins de 2 ans, la proportion de TM à V2 était de 0,5% et correspondait au risque de TM à V2, malgré le traitement prophylactique. De même, les risques de TM à V2 étaient de 1,7% pour les 2-5 ans, et de 0,4% pour les 5-10 ans, et correspondaient à un risque de TM à V2 en l'absence de prophylaxie.

Le risque relatif (RR) de TM à V2 des nourrissons de moins de 2 ans, par rapport aux enfants de 5 à 10 ans, était de 1,2 (IC 95% : 0,1 – 13,4 ; p=0,9 avec le test exact de Fisher). Le RR de TM à V2 des enfants âgés de 2 à 5 ans, par rapport aux enfants de 5 à 10 ans, était de 4 (IC 95% : 0,7 – 21,5 ; p=0,1), et de 3,2 (IC 95% : 0,36 - 28,8 ; p=0,38) par rapport aux nourrissons de moins de 2 ans.

Tableau IX. Risque de TM à V2, CLAT 75, 2009-2013

	< 2 ans	2-5 ans	5-10 ans
TM à V2, n	1	4	2
Dépistés non traités entre V1 et V2, n	194	239	474
Proportion de TM à V2, %	0,5	1,7	0,4
Risque Relatif (RR)	1,2	4,0	REF
IC 95%	0,1-13,4	0,7-21,5	REF
p (test exact de Fisher)	0,9	0,1	REF

V Discussion

Cette étude est, à notre connaissance, la première étude française évaluant la proportion de cas de tuberculose maladie de l'enfant potentiellement imputables à un dépistage inadapté. C'est également la seule étude internationale, depuis *Lobato et al* en 2000 [8], à estimer la proportion de cas de tuberculoses maladies pédiatriques potentiellement évitables.

5.1 Analyse des cas potentiellement évitables

Notre étude a utilisé la base de données du CLAT 75. En France, la tuberculose fait l'objet d'une déclaration obligatoire qui s'effectue en deux étapes : un signalement immédiat au CLAT du département du domicile du cas index, pour initier la procédure de dépistage autour de ce cas, et une notification auprès de l'ARS, à visée épidémiologique. Afin d'optimiser l'exhaustivité de l'information des CLAT, l'ARS transmet les notifications qu'elle reçoit au CLAT concerné. Nous pouvons donc considérer que les cas de tuberculose pédiatrique analysés dans ce travail représentent bien l'ensemble des cas déclarés sur cette période.

Le caractère monocentrique de cette étude (CLAT 75) est une des forces de ce travail. En effet, l'absence d'outils communs à tous les acteurs de la lutte anti-tuberculose rend difficile l'exploitation de données aussi précises. Le CLAT 75 a permis un recueil exhaustif de données complètes, informatisées et faciles d'exploitation. Il n'y avait également pas de biais d'interprétation des données dans la mesure où les décisions de dépistage ont été prises par une seule cellule de décision, celle du CLAT 75.

5.1.1 *Caractéristiques de la population*

La répartition des cas de TM était équilibrée entre les garçons et les filles (60% de filles dans notre étude, entre 51% et 64% dans différentes études [8,14–18]). Seulement 13% des enfants étaient nés hors de France. Les pays d'origines des familles des enfants n'ont pas été pris en compte, à l'inverse des études anglo-saxonnes, dans lesquelles on retrouve une proportion plus importante de patients d'origine étrangère (26% et 40% pour *Lobato* [19,20], 42% pour *Le Polain de Waroux* [14], dont l'étude a été menée à Londres, capitale multi-ethnique et à incidence élevée de TM (35 cas pour 100 000 habitants). La totalité des enfants de moins de 2 ans avec une TM sont nés en France, la contamination par le BK est donc récente et sur le territoire français.

La couverture vaccinale pour le BCG était insuffisante (78%) chez les enfants malades âgés de moins de 5 ans. Ces enfants, nés en Ile-de-France, relevaient tous d'une recommandation vaccinale forte. Les dernières données épidémiologiques sont celles de l'InVS en 2013, avec une couverture vaccinale pour le BCG à Paris estimée à 82,7%, chez les enfants de moins de 5 ans [21]. Il est important de noter que seulement 56% des cas de TM âgés de moins de 2 ans étaient bien vaccinés par le BCG et peuvent être le reflet de l'insuffisance de la couverture vaccinale depuis la modification en 2007 de la stratégie vaccinale pour les populations à risque. Les données concernant la couverture vaccinale des sujets contacts non malades n'étaient pas connues.

Comme attendu, la preuve microbiologique par la culture n'était présente que dans 23% des cas. Le caractère pauci-bacillaire des tuberculoses maladies de l'enfant est bien connu, avec une positivité des cultures oscillant entre 20% et 34% des cas [8,19,22–24].

Le site d'infection préférentiel était respiratoire dans 87% des cas. Nous avons volontairement inclus les formes ganglionnaires intra-thoraciques avec les formes pulmonaires, dans la mesure où la durée de traitement n'en est pas modifiée. Les formes pulmonaires sont majoritaires chez l'enfant [14,19,20,22]. Les formes graves et disséminées sont surtout décrites chez des enfants de moins de 5 ans [2,19,22]. Nous n'avons décrit qu'un seul cas avec une forme grave. Il s'agissait d'un cas de méningo-encéphalite tuberculeuse sévère chez un nourrisson de 18 mois. Les 2 cas avec atteinte pulmonaire et miliaire étaient âgés de moins de 5 ans dont l'un présentait une co-infection par le VIH.

Enfin, un contamineur n'était connu que dans 76% des cas. Dans la mesure où les cas pédiatriques sont toujours issus d'une transmission du BK par un cas contagieux, souvent un adulte au domicile [8,18,22,25,26], il est nécessaire de poursuivre les efforts réalisés lors des enquêtes avec pour objectif d'identifier systématiquement un contamineur pour chaque cas pédiatrique.

Notre étude a révélé que la majorité des TM (68%) étaient issues du dépistage autour d'un cas index, ce qui traduit le rôle central des procédures de dépistage mises en place en France, dans la prise en charge des TM de l'enfant. Ce dépistage permet de limiter la proportion d'enfants qui révèlent leur TM à un stade plus avancé, par des symptômes. Plusieurs études ont rapporté des proportions de TM de l'enfant découvertes grâce au dépistage nettement plus faibles que celle mesurée dans notre étude. En 2000 puis en 2003, les travaux menés par *Lobato* ne retrouvaient respectivement que 26% et 33% des cas issus du dépistage, mais avec une augmentation des cas découverts par un « screening » systématique des enfants non exposés [8,20]. *McAnulty et al* ont rapporté 44% de leurs cas pédiatriques issus du dépistage [16].

La proportion des cas de TM dépistés à V1 était de 73% dans notre étude. L'analyse du dépistage réalisé dans d'autres études (91% pour *Lobato* [8], 67% dans l'analyse du dépistage réalisé par *Nolan et al* [24]), confirment une majorité de cas de TM découverts dès la première visite de dépistage. La proportion de TM découvertes à l'occasion de symptômes était également plus importante dans notre étude chez les enfants de moins de 2 ans. Ces résultats confirment l'hypothèse d'une évolution rapide de l'ITL vers la TM chez les nourrissons de moins de 2 ans [2], et que le retard au dépistage et notamment à V1, est un facteur de risque supplémentaire d'évolution vers la TM.

5.1.2 Issues du dépistage

Dans notre étude, le dépistage a permis d'identifier 12% d'ITL et 3% de TM dans une population d'enfants de moins de 10 ans. En l'absence d'exposition, on estime le taux d'ITL dans la population générale pédiatrique inférieur à 3% [3]. Les chiffres de notre étude sont superposables à ceux mesurés dans d'autres populations comparables, validant la représentativité de notre population. En 2002, *Mahdi et al* a décrit une population d'enfants exposés et dépistés en banlieue parisienne, mettant en évidence 8,7% de TM et 13% d'ITL [18]. En 2009, *Aissa et al* rapportaient 13,1% d'ITL et 1,4% de TM dépistées dans une population pédiatrique du Val de Marne [7]. Le rapport d'activité du CLAT 75 pour l'année 2012 décrivait 9,7% d'ITL et 0,8% de TM dépistées, pour l'ensemble de la population (adultes et enfants) [6]. *Fox et al* ont décrit 16,3% d'ITL et 4,7% de TM chez des enfants dépistés de moins de 5 ans [27]. En Uganda, pays dont l'incidence de la maladie est supérieure (62 cas pour 100 000 habitants), *Jaganath et al* ont rapporté 10% de TM chez des enfants, dont 16,4% avant 5 ans [28]. Entre 1998 et 2003, plusieurs études américaines ont retrouvé jusqu'à 30% d'ITL dans des populations pédiatriques exposées, mais avec une proportion de TM inférieure à 5% [29–32].

La proportion de sujets dépistés parmi les sujets contacts identifiés était de 83%, ce qui est en accord avec les objectifs fixés par le HCSP [3], proposant, comme indicateur de performance des

enquêtes réalisées, une proportion de sujets dépistés supérieure à 80%. En 2012, le CLAT avait rapporté une proportion de dépistés (adultes et enfants) de 67%, mais n'incluant pas les sujets dépistés hors secteur ou par leur médecin traitant [6]. Des études américaines retrouvent des résultats similaires avec 83% [30] et 88% [31,32] de sujets examinés. Ces résultats soulignent l'importance d'un dépistage vigilant et assidu de la population pédiatrique.

5.1.3 Proportion de cas potentiellement évitables

Notre étude a permis d'estimer que 65% des cas de TM identifiés lors d'un dépistage n'avaient pas bénéficié de procédures de dépistage totalement conformes aux recommandations en vigueur. Nous avons fait l'hypothèse que tout retard au dépistage pouvait contribuer à la survenue d'une TM, qui n'aurait peut-être pas eu lieu en cas d'identification plus précoce et traitement adapté de l'infection tuberculeuse au stade latent. Dans cette hypothèse, la proportion de TM évitables (50%) est élevée. Elle correspond à la réduction maximale du nombre de cas de TM pédiatrique potentiellement évitable dans une situation de dépistage optimal, et elle incite à trouver des solutions pour améliorer le dépistage des sujets contacts pédiatriques. Il est néanmoins probable qu'un certain nombre de ces cas resterait observé, même après optimisation des procédures de dépistages. On ne peut en effet exclure que certains de ces enfants, vus avec retard, étaient en fait malades depuis plusieurs semaines, potentiellement même avant le diagnostic du cas index. Dans cette dernière situation, ces cas ne sont pas évitables, même dans un système de dépistage très performant. Ces opportunités manquées de prévention ne sont pas constatées qu'en France. Les observations rapportées par *Lobato et al* en 2000 étaient pendant longtemps les seules données disponibles, avec 40% de TM évitables par dépistage inadapté [8]. Les critères de dépistage adapté étaient comparables (V1 avec examen clinique avant 7 jours et IDR avant 14 jours, V2 avec IDR à 3 mois, mais traitement prophylactique des enfants de moins de 5 ans). Des données plus récentes confirment ces observations. *Du Preez et al* ont décrit 71% de dépistage inadapté par erreurs de prophylaxie. Cependant, le contexte était différent du nôtre, avec une indication au traitement prophylactique en Afrique du Sud pour les sujets contacts de moins de 5 ans, mais une accessibilité aux traitements moindre et un pays à très forte incidence (450 cas pour 100 000 habitants en 2013). En 2015, *Van der Heijden et al* identifiaient, grâce à un questionnaire ciblé, 9% d'enfants à haut risque d'ITL. Contrairement aux recommandations, 62% des enfants n'ont pas bénéficié d'une IDR dans les 30 jours [33]. Un travail plus ancien (1995) de *McAnulty et al* rapportait 59% de cas avec dépistage inadapté, dont 43% avec absence de dépistage. En Inde, l'accessibilité du traitement prophylactique était mise en cause par *Debalina De et al* [17], avec 93% des patients avec indication à la prophylaxie ne l'ayant pas réellement reçue.

Les erreurs dans le dépistage ne surviennent pas que dans le dépistage des sujets pédiatriques. En 2012, une étude néerlandaise révélait que pour 25% des TM chez des adultes issus de l'immigration, il n'y avait pas de recherches des sujets contacts [34]. *Reichler et al* rapportaient 45% de dépistage incomplet ou absent chez des sujets contacts adultes.

Il est également intéressant d'observer l'efficacité de stratégies « agressives » de dépistage mise en place dans certaines régions. *Webb et al* décrivent le dépistage des sujets contacts dans la région du Mississippi, aux Etats-Unis : l'interrogatoire du cas index a lieu dans les 24 heures après le signalement du cas, avec une visite au domicile. La recherche minutieuse des sujets contacts par la méthode des cercles concentriques aboutit à stratifier le niveau de risque des contacts. La première visite de dépistage (V1) a lieu dans les 10 jours pour les patients à hauts risques et dans les 30 jours pour les autres. Avec cette stratégie, *Webb* rapporte seulement 5% de dépistage incomplet et 4% de traitement incomplet des ITL.

L'analyse détaillée par groupe d'âge retrouve que ces opportunités manquées sont moins fréquentes chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans avec 60% de dépistage adapté et 27% de TM évitable. Par contre, la proportion de cas découverts à l'occasion de symptômes est plus importante dans ce groupe d'âge. Il est donc nécessaire de mieux identifier et dépister plus précocement les enfants de moins de 2 ans. A l'inverse, après 2 ans, la majorité des cas de TM sont diagnostiqués à l'occasion du dépistage, mais avec une proportion de dépistage inadapté plus élevée.

5.1.4 Causes de dépistage inadapté

Nous avons identifié le retard à V1 comme étant l'étape du dépistage la plus souvent inadaptée (54%), avec une durée médiane de 21 jours et un nombre de jours de retard (en médiane) de 24 jours. Le retard au dépistage a été constaté également par *Lobato* (21%) avec une durée médiane de 33 jours avant V1 [8]. Les études discutant les délais de dépistage dans une population adulte n'ont pas été retenues, dans la mesure où la rapidité d'évolution vers une TM est moins rapide que chez les jeunes enfants.

Plusieurs études ont analysé les principales causes d'erreurs dans le dépistage. Il peut s'agir de retard au signalement du cas index [8], la prise en charge inadaptée des cas index adultes (retard à la réalisation de l'enquête d'identification des cas contacts), de dépistage incomplet [8,16,35], de manque de connaissances des acteurs du dépistage [25], d'une mauvaise observance au traitement prophylactique avec difficulté pour les familles d'accepter un traitement prolongé pour un enfant bien portant [36,37], d'une peur de voir émerger des résistances liées à la prophylaxie, d'une réticence des cas index à nommer les sujets contacts [37], d'un manque de moyens des centres de dépistage avec l'absence de registre de suivi des

sujets dépistés [22,38]. Certaines études ont même dénoncé un nombre trop important de sujets contacts identifiés pour des TM à faible risque de contagiosité, entraînant de nombreux perdus de vue [30].

L'analyse des sujets contacts dépistés non malades retrouve également une durée prolongée du délai avant V1. Le retard au dépistage n'est donc pas le seul facteur en cause dans l'évolution vers une TM.

Enfin, le faible taux de couverture vaccinale pour le BCG (56% pour les nourrissons malades de moins de 2 ans malgré une recommandation forte en Ile-de-France) peut également représenter des opportunités manquées de prévention de la tuberculose. En effet, une récente méta-analyse a confirmé l'efficacité de la vaccination par le BCG contre les ITL (efficacité de protection de 27%) et la diminution du risque de progression de l'ITL vers la TM (protection de 58%) [39]. En rapportant ces données à la population des enfants de moins de 2 ans de notre étude, l'application des recommandations vaccinales pour le BCG permettrait d'éviter 3 cas de TM dans ce groupe d'âge.

5.2 Stratégies de dépistage dans le reste du monde

Des recommandations nationales et internationales sont désormais disponibles pour guider les cliniciens dans le dépistage des sujets contacts.

Au niveau européen, il y a désormais une vision commune des politiques de dépistage autour des cas de tuberculose. Le Centre Européen pour la Prévention et le Contrôle des Maladies (ECDC) identifie les enfants de moins de 5 ans comme une population à risque augmenté d'évolution vers une TM, mais recommande le traitement préventif plus particulièrement pour les enfants âgés de moins de 2 ans [40]. Au Royaume-Unis, les recommandations de 2006 ont été mises à jour en 2011 par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [41]. Le traitement préventif des nourrissons de moins de 2 ans exposés y est validé, ainsi que l'apport du test IGRA couplé à l'IDR lors de la 2^{ème} visite de dépistage (6 semaines après V1).

Cependant, il n'y a pas encore de consensus international, notamment concernant l'âge limite de traitement prophylactique des enfants exposés.

L'Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Pulmonaires se positionne pour un traitement préventif des enfants exposés de moins de 5 ans [42]. En 2014, l'OMS a mis à jour les précédentes recommandations qui dataient de 2006, avec notamment l'instauration du traitement prophylactique (monothérapie par isoniazide 10 mg/kg/jour pendant 6 mois) des sujets contacts âgés de moins de 5 ans, en l'absence d'infection (latente ou maladie) initiale (recommandation forte) [43]. L'Agence de la Santé Publique au Canada applique les recommandations de 2007, avec traitement prophylactique des enfants exposés jusqu'à 5 ans,

jusqu'à la deuxième visite de dépistage, 8 semaines après [44]. Aux Etats-Unis, les recommandations datent de 2005 et sont rédigées par le Centre pour le Contrôle et la Prévention des maladies (CDC). Elles prévoient notamment une fenêtre de traitement préventif entre V1 et V2, en l'absence de maladie à V1, pour les enfants de moins de 5 ans [45].

Les recommandations de l'OMS sont également appliquées dans les pays à forte incidence de tuberculose tels que l'Afrique du Sud (prophylaxie si moins de 5 ans) [46] ou l'Inde (prophylaxie si moins de 6 ans) [47].

L'indication du traitement préventif des enfants exposés non malades, âgés de 2 à 5 ans, entre V1 et V2, n'est donc pas consensuelle et soumise aux habitudes et recommandations de chaque pays.

5.3 Place du traitement prophylactique des enfants âgés de 2 à 5 ans en Ile-de-France

L'intérêt potentiel du traitement prophylactique a été analysé en comparant les TM se développant entre V1 et V2 dans les différentes classes d'âge. Cette évaluation montre un risque multiplié par 4 de progresser vers une maladie entre 2 et 5 ans, en l'absence de prophylaxie, et comparativement aux enfants de plus de 5 ans. Ce risque reste toutefois non significatif. Le risque de progression vers la maladie n'est pas absent chez les moins de 2 ans, ayant reçu une prophylaxie (1 cas) ou chez les plus de 5 ans (2 cas). Nous avons considéré que le risque observé chez les 5-10 ans (0,4%) était le risque « incompressible », servant de référence pour les comparaisons avec les autres classes d'âge. Dans notre étude, le risque de progression vers une TM chez les enfants de moins de 2 ans, avec prophylaxie, est identique à ce risque « incompressible », confortant l'efficacité de la prophylaxie chez les jeunes nourrissons.

Nous avons réalisé une rapide évaluation médico-économique de l'intérêt de la prophylaxie dans notre étude, pour les sujets contacts âgés de 2 à 5 ans, sans critères d'infection latente ni maladie à V1. Dans cette tranche d'âge, le taux de progression vers une TM entre V1 et V2 est de 1,7%. Comparativement, au risque « incompressible » de progression vers une TM, une prophylaxie entre 2 et 5 ans diminuerait par 4 le nombre de cas apparaissant dans cette tranche d'âge entre V1 et V2. Notre étude montre donc qu'il aurait fallu traiter en prophylaxie 239 enfants, pour éviter 3 cas, le 4^{ème} cas correspondant au risque naturel, « incompressible ». Le coût de prise en charge d'une TM pour 3 patients (3 jours d'hospitalisation avec forfait hospitalier standard, 6 mois de traitement tuberculeux selon les recommandations de l'OMS et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)) est estimé à 8371 euros. Le coût du traitement prophylactique de 239 enfants âgés de 2 à 5 ans (bithérapie par isoniazide à 10 mg/kg/jour et rifampicine à 15 mg/kg/jour, pendant 3 mois) est estimé à 23243 euros, soit 2,8 fois plus cher que de traiter 3 cas de TM.

Le nombre absolu d'enfants évoluant vers une TM restant néanmoins très faible, les différences entre groupes d'âge restent non significatives. De ce fait, le sur-risque de progression vers la TM entre 2 et 5 ans, en l'absence de prophylaxie, semble d'une relevance discutable en termes de santé publique. De plus, comme décrit précédemment, le risque de forme grave de TM est rare entre 2 et 5 ans. L'absence de traitement prophylactique entre 2 et 5 ans est donc éthiquement et socialement acceptable. La balance médico-économique ne semble pas en faveur du traitement prophylactique des enfants âgés de 2 à 5 ans de notre étude.

5.4 Optimisation du dépistage

Les étapes de la lutte contre la tuberculose survenant en amont de la Déclaration Obligatoire (DO) du cas index adulte n'ont pas été étudiées dans ce travail. Il est certain que la rapidité du diagnostic du cas index adulte, le traitement des ITL récentes de l'adulte, la rapidité de la DO, et la qualité de l'interrogatoire et de l'enquête initiale sont des facteurs essentiels intervenant dans la réduction du temps d'exposition des sujets contacts pédiatriques.

Bien que loin d'être éradiquée, la tuberculose est une maladie souvent méconnue des cliniciens. Il est nécessaire de s'assurer d'une formation optimale du personnel de santé, et notamment des jeunes médecins, quand à l'importance d'un diagnostic rapide d'une TM chez un adulte entouré de jeunes enfants.

Les causes du retard à la première visite de dépistage (V1) n'ont pas été étudiées, mais constituent un axe de travail important pour optimiser les délais de dépistage. Les efforts doivent être concentrés sur l'organisation d'un dépistage rapide des sujets contacts pédiatriques. Le développement de réseaux avec les différents médecins partenaires (médecine scolaire, médecins traitants, PMI), ainsi que la formation continue de ces acteurs de santé publique, permettrait de favoriser l'observance au dépistage et aux traitements.

L'utilisation d'outils communs à tous les acteurs de la lutte anti-tuberculose en France permettrait d'améliorer le partage des informations, l'exhaustivité des données, un meilleur suivi des dépistés et des infectés, ainsi que des issues du traitement.

Les résultats de cette étude mettent en évidence qu'une réduction du nombre de cas de TM de l'enfant est déjà théoriquement possible en appliquant parfaitement les procédures de dépistage en vigueur en France. Chez les enfants de 2 à 5 ans, il paraît plus intéressant de se concentrer à diminuer le retard à l'initiation du dépistage (9 cas évitables sur 14 TM), plutôt que d'administrer une prophylaxie à tous les sujets contacts non malades (3 cas évitables sur 239 dépistés), avec un risque de mauvaise observance, d'émergence de résistances et des difficultés de suivi [25,32].

VI Conclusion

La lutte contre la tuberculose implique un dépistage rigoureux des sujets exposés, afin d'une part d'identifier au plus vite les cas secondaires pour prévenir la transmission du BK, et d'autre part de diagnostiquer et traiter les infections latentes pour limiter le risque d'évolution vers une tuberculose maladie. Les enfants exposés présentent un risque augmenté d'évolution vers des formes actives et graves, notamment pour les nourrissons de moins de 2 ans. Le dépistage est donc un instrument essentiel de la prévention de la tuberculose maladie, piloté par les Centres de Lutte Anti-Tuberculose.

La place du traitement prophylactique des enfants de 2 à 5 ans, exposés mais non infectés après la première visite de dépistage, n'est pas consensuelle à l'échelle internationale. Les recommandations françaises ne préconisent pas le traitement prophylactique dans cette population. Notre étude indique une augmentation mineure du risque de tuberculose maladie en l'absence de prophylaxie entre 2 et 5 ans. Si une prophylaxie était proposée, il faudrait traiter 80 enfants exposés pour éviter un cas de tuberculose-maladie. Du fait du faible nombre de cas de tuberculose-maladie, ces résultats restent non significatifs et nécessitent d'être confirmés par une étude complémentaire de plus forte puissance.

Nous avons également montré que 50% des cas de tuberculose maladie de l'enfant pouvaient être potentiellement évités si les procédures de dépistage prévues par les recommandations nationales françaises étaient parfaitement respectées. L'amélioration des délais de dépistage, notamment chez les nourrissons de moins de 2 ans, est un premier pas nécessaire vers l'optimisation du dépistage et la réduction de la morbidité de la tuberculose de l'enfant à Paris.

Bibliographie

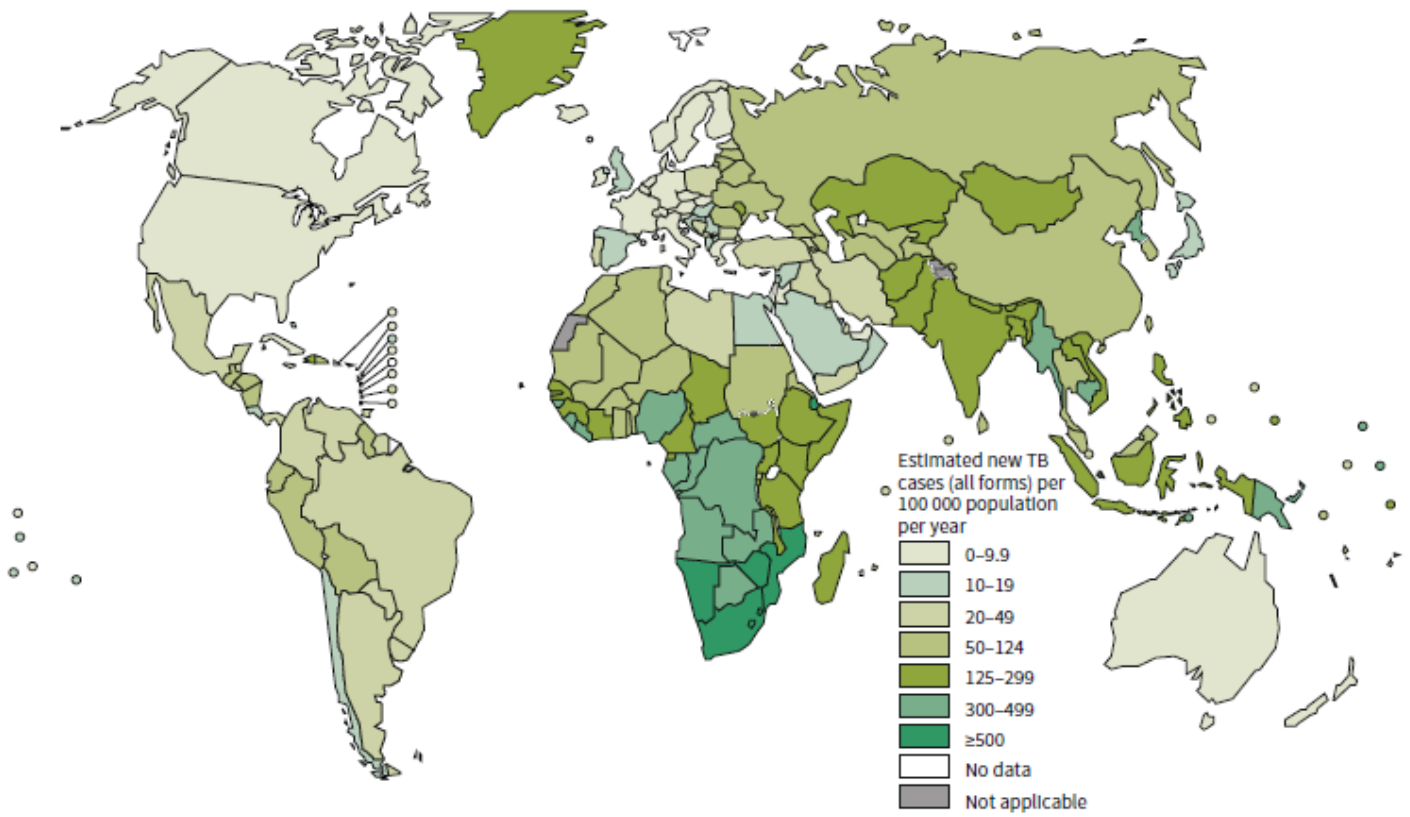
1. Organisation mondiale de la santé. Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2015 May 19];36(4):925–49. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00201609>
3. Enquête autour d'un cas de tuberculose - Recommandations pratiques [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 Oct p. 95. Available from: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=391>
4. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era [State of the Art]. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2004 [cited 2015 May 19];8(4):392–402. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtld/2004/00000008/00000004/art00002>
5. Aït Belghiti F. L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *Bull Epidémiologique Hebd.* 2015 Mar 24;(9-10):164–72.
6. Fournier A. Rapport d'activité 2012 du CLAT 75. Centre de lutte antituberculeuse de Paris; 2012.
7. Aissa K, Madhi F, Ronsin N, Delarocque F, Lecuyer A, Decludt B, et al. Evaluation of a Model for Efficient Screening of Tuberculosis Contact Subjects. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2008 May [cited 2015 Jun 13];177(9):1041–7. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200711-1756OC>
8. Lobato MN, Mohle-Boetani JC, Royce SE. Missed Opportunities for Preventing Tuberculosis Among Children Younger Than Five Years of Age. *PEDIATRICS* [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2015 May 19];106(6):e75–e75. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.106.6.e75>
9. Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, Browning R, Cardenas V, Casenghi M, et al. Evaluation of Tuberculosis Diagnostics in Children: 1. Proposed Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis Disease. Consensus From an Expert Panel. *J Infect Dis* [Internet]. 2012 May 15 [cited 2015 May 21];205(suppl 2):S199–208. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/infdis/jis008>
10. Enquête autour d'un cas de tuberculose - Recommandations Pratiques [Internet]. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France; 2006 Mar. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Enquete_autour_d_un_cas_de_tuberculose_Recommandations_pratiques.pdf
11. Yew WW, Lange C, Leung CC. Treatment of tuberculosis: update 2010. *Eur Respir J* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2015 Jun 12];37(2):441–62. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00033010>
12. Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France: Conférence d'experts—texte court. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2004 [cited 2015 Jun 12];21(2):414–20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842504713066>
13. European Medicines Agency concludes review of dose recommendations for anti-tuberculosis medicines used in children [Internet]. European Medicines Agency; 2012 Feb. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122910.pdf
14. Le Polain de Waroux O, Pedrazzoli D, Shingadia D, Verlander NQ, Jama S, Altass L, et al. Epidemiology of tuberculosis in children in London, 2009–2011: are opportunities for prevention being missed? *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2015 May 19];17(12):1524–30. Available from: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1027-3719&volume=17&issue=12&spage=1524>
15. MacIntyre CR, Plant AJ, Yung A, Streeton JA. Missed opportunities for prevention of tuberculosis in Victoria, Australia. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1997 Apr;1(2):135–41.
16. McNulty JM, Fleming DW, Hawley MA, Baron RC. Missed opportunities for tuberculosis prevention. *Arch Intern Med.* 1995 Apr 10;155(7):713–6.
17. De D, Kinikar A, Adhav PS, Kamble S, Sahoo P, Koli H, et al. Source Case Investigation for Children with TB Disease in Pune, India. *Tuberc Res Treat* [Internet]. 2014 [cited 2015 May 19];2014:1–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/trt/2014/182836/>

18. Madhi F, Fuhrman C, Monnet I, Atassi K, Poirier C, Housset B, et al. Transmission of tuberculosis from adults to children in a Paris suburb. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2002 Sep [cited 2015 May 19];34(3):159–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.10153>
19. Lobato MN, Cummings K, Will D, Royce S. Tuberculosis in children and adolescents: California, 1985 to 1995. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 May;17(5):407–11.
20. Lobato MN, Royce SE, Mohle-Boetani JC. Yield of source-case and contact investigations in identifying previously undiagnosed childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2003 [cited 2015 May 19];7(Supplement 3):S391–6. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2003/00000007/A00312s3/art00013>
21. Guthmann J. Existe-t-il en France des inégalités sociales d'accès des enfants à la vaccination ? Exemples de la vaccination contre les infections à pneumocoque et par le BCG. *Bull Épidémiologique Hebd* [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2015 Jun 13];(20):346–51. Available from: <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Invs/BEH/2014/20/1.pdf>
22. Kimerling ME, Vaughn ES, Dunlap NE. Childhood tuberculosis in Alabama: epidemiology of disease and indicators of program effectiveness, 1983 to 1993. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Aug;14(8):678–84.
23. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2008 Aug [cited 2015 May 19];8(8):498–510. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309908701828>
24. Nolan Jr RJ. Childhood tuberculosis in North Carolina: a study of the opportunities for intervention in the transmission of tuberculosis to children. *Am J Public Health* [Internet]. 1986 [cited 2015 May 19];76(1):26–30. Available from: <http://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.76.1.26>
25. Reichler MR, Reves R, Bur S, Thompson V, Mangura BT, Ford J, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA*. 2002 Feb 27;287(8):991–5.
26. Du Preez K, Hesseling AC, Mandalakas AM, Marais BJ, Schaaf HS. Opportunities for chemoprophylaxis in children with culture-confirmed tuberculosis. *Ann Trop Paediatr* [Internet]. 2011 Nov [cited 2015 May 19];31(4):301–10. Available from: <http://www.maneyonline.com/doi/abs/10.1179/1465328111Y.0000000035>
27. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2015 May 19];41(1):140–56. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00070812>
28. Jaganath D, Zalwango S, Okware B, Nsereko M, Kisingo H, Malone L, et al. Contact Investigation for Active Tuberculosis Among Child Contacts in Uganda. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Dec 15 [cited 2015 May 19];57(12):1685–92. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cit645>
29. Webb RM, Holcombe M, Pearson MM. Tuberculosis contact investigation in a rural state. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2003 [cited 2015 May 19];7(Supplement 3):S353–7. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2003/00000007/A00312s3/art00007>
30. Jereb J, Etkind SC, Joglar OT, Moore M, Taylor Z. Tuberculosis contact investigations: outcomes in selected areas of the United States, 1999. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2003 [cited 2015 May 19];7(Supplement 3):S384–90. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2003/00000007/a00312s3/art00012>
31. Sprinson JE, Flood J, Fan CS, Shaw TA, Pascopella L, Young JA, et al. Evaluation of tuberculosis contact investigations in California. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2003 [cited 2015 May 19];7(Supplement 3):S363–8. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2003/00000007/A00312s3/art00009>
32. Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 [cited 2015 May 19];162(6):2033–8. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.162.6.2004022>
33. Van der Heijden YF, Heerman WJ, McFadden S, Zhu Y, Patterson BL. Missed Opportunities for Tuberculosis Screening in Primary Care. *J Pediatr* [Internet]. 2015 May [cited 2015 May 19];166(5):1240–5.e1. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347615000840>
34. Mulder C, Erkens CGM, Kouw PM, Huisman EM, Meijer-Veldman W, Borgdorff MW, et al. Missed opportunities in tuberculosis control in The Netherlands due to prioritization of contact investigations. *Eur J Public Health* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2015 May 19];22(2):177–82. Available from: <http://eurpub.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurpub/ckr017>

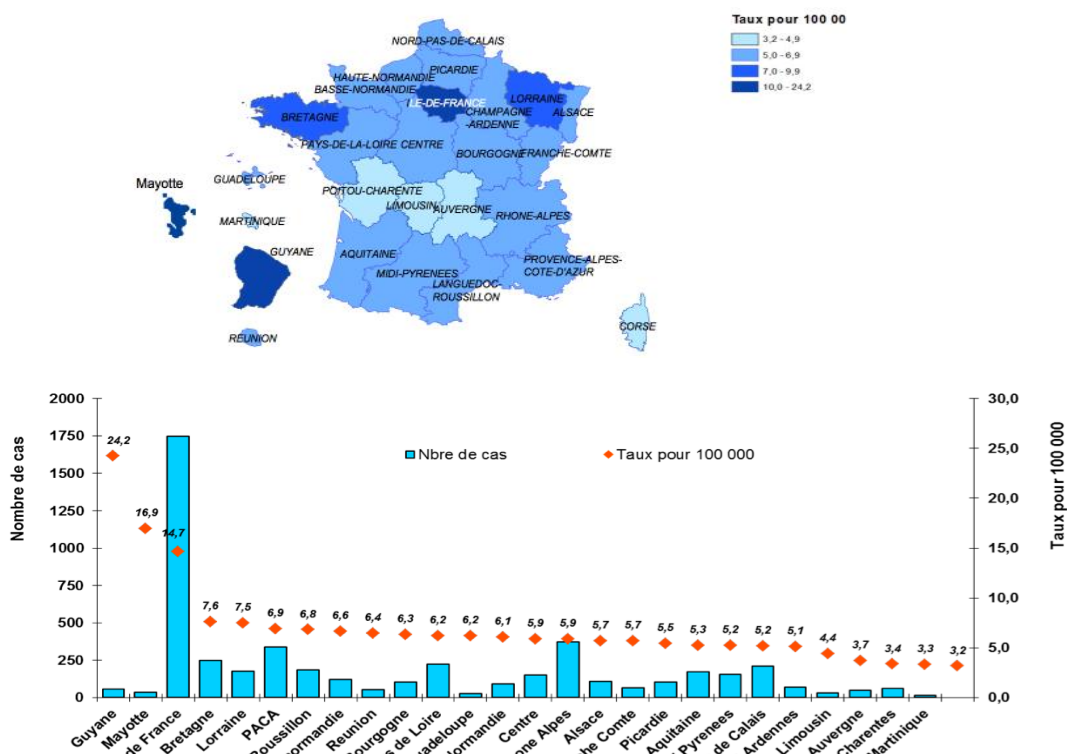
35. Mehta JB, Bentley S. Prevention of tuberculosis in children: missed opportunities. *Am J Prev Med.* 1992 Oct;8(5):283–6.
36. Garie KT, Yassin MA, Cuevas LE. Lack of Adherence to Isoniazid Chemoprophylaxis in Children in Contact with Adults with Tuberculosis in Southern Ethiopia. Pai M, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2015 May 19];6(11):e26452. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0026452>
37. Graham SM. Missed opportunities for prevention of tuberculosis in children. *Ann Trop Paediatr.* 2011;31(4):297–9.
38. Hawkrigde T. Tuberculosis contacts and prophylaxis. *SAMJ-South Afr Med J* [Internet]. 2007 [cited 2015 May 19];97(10):998–1000. Available from: http://reference.sabinet.co.za/webx/access/electronic_journals/m_samj/m_samj_v97_n10_a29.pdf
39. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2014 Aug 5 [cited 2015 Jul 1];349(aug04 5):g4643–g4643. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.g4643>
40. Investigation and control of tuberculosis incidents affecting children in congregate settings [Internet]. European Center for Disease Prevention and Control; 2013 [cited 2015 May 19]. Available from: <http://dgp.de/go/wp-content/uploads/2014/09/guidance-investigation-control-tb-incidents-children-in-congregate-settings.pdf>
41. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain). Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians; 2006.
42. Management of Tuberculosis, a guide to the essentials of good practice [Internet]. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2010. Report No.: 6th edition. Available from: http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/french/pub_orange_guide_fre.pdf
43. WHO Global TB Programme, Stop TB Partnership (World Health Organization), Childhood TB Subgroup, World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. [Internet]. 2014 [cited 2015 Jun 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK214448/>
44. Public Health Agency of Canada, Long R, Ellis E, Canada, Tuberculosis Prevention and Control, Canadian Lung Association, et al. Canadian tuberculosis standards [Internet]. [Ottawa]: Public Health Agency ; The Lung Association; 2007 [cited 2015 May 19]. Available from: http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/pdf/tbstand07_e.pdf
45. Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis [Internet]. Centers of Disease Control and Prevention; 2005 Dec. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5415.pdf>
46. South Africa, Department of Health. National tuberculosis management guidelines 2014. Pretoria: Department of Health; 2014.
47. Technical and Operational Guidelines for Tuberculosis Control [Internet]. Central TB Division - New Dehli: Revised National Tuberculosis Control Programme; 2005 Oct. Available from: http://www.tbonline.info/media/uploads/documents/technical_&_operational_guidelines_for_tb_control.pdf

Annexes

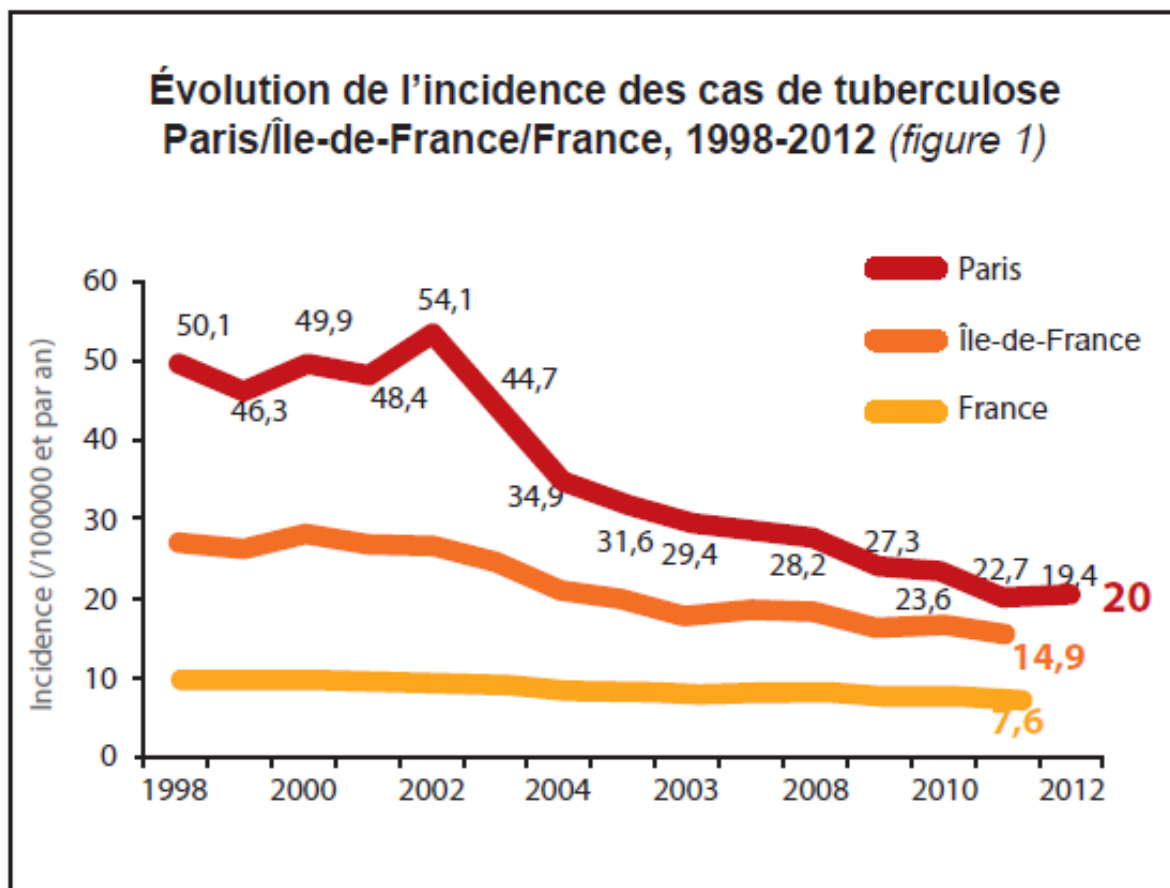
Annexe 1: Incidence des nouveaux cas de tuberculose dans le monde en 2013 (Rapport de l'OMS, 2014)



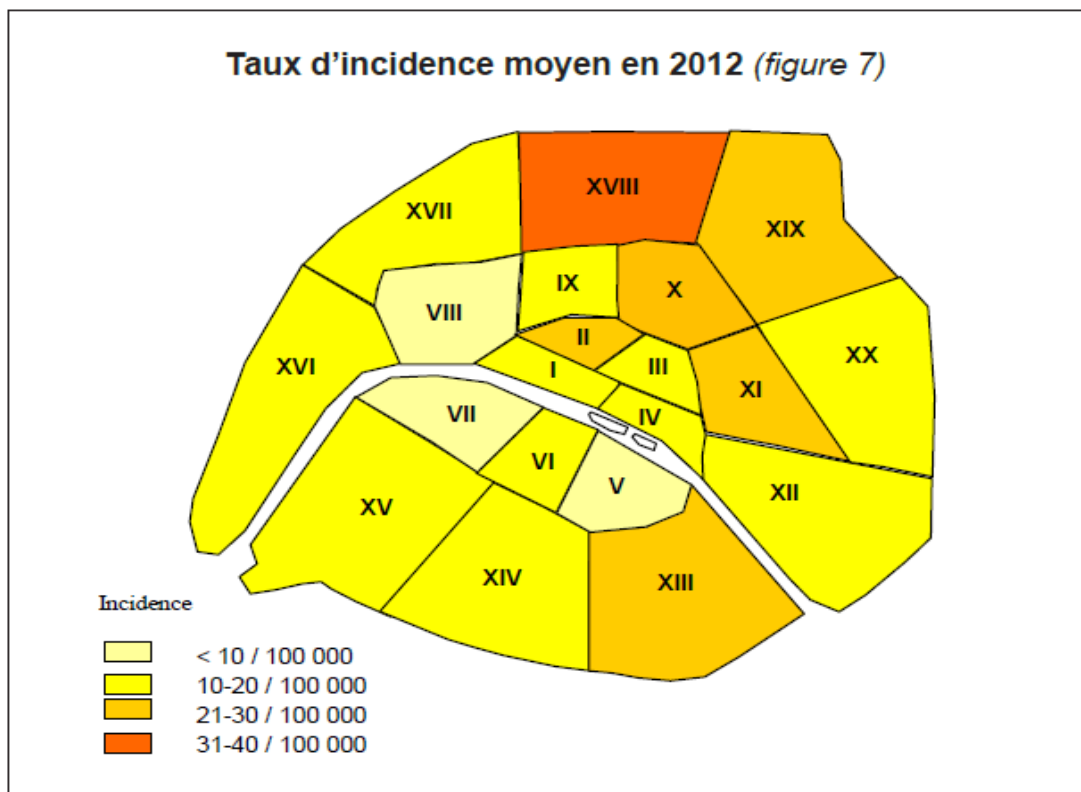
Annexe 2: Incidence des cas de tuberculose maladie déclarés en 2012 en France en fonction des régions (InVS)



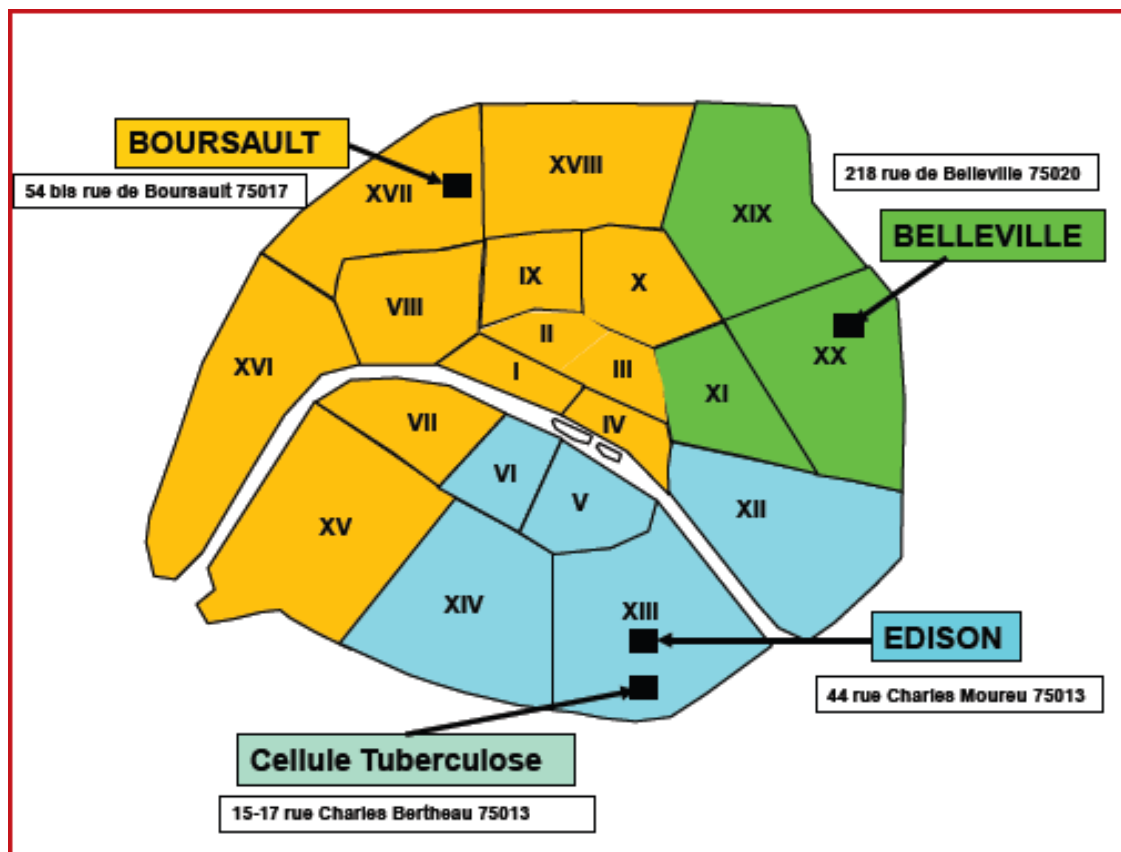
Annexe 3: Incidence de la tuberculose en Ile de France, 1998-2012 (InVS)



Annexe 4: Incidence des cas de TM à Paris selon les arrondissements (InVS, CLAT 75)



Annexe 5: Organisation du CLAT à Paris (CLAT 75)



Tuberculoses maladie de l'enfant déclarées au CLAT 75 : Analyse des cas évitables

Mots Clés : Tuberculose – Pédiatrie – Dépistage – Evitable - Prophylaxie

Active tuberculosis cases in children under ten years old reported in Paris: analysis for missed opportunities

Key Words : Tuberculosis – Children – Contact investigation – Preventable - Prophylaxis

Introduction : Le dépistage rapide des enfants exposés à un cas de tuberculose doit éviter des cas de tuberculose maladie (TM), car il permet de traiter l'infection au stade latent, avant la progression éventuelle vers la TM. Des cas de TM pourraient être évités par l'optimisation des procédures de dépistage.

Objectifs : Déterminer le nombre de TM pédiatriques potentiellement évitables, car survenant après un dépistage non conforme aux recommandations, et mesurer le sur-risque de TM entre 2 à 5 ans, du fait de l'absence de prophylaxie recommandée en France dans cette tranche d'âge.

Méthodes : Tous les cas de TM d'enfants de moins de 10 ans déclarés au Centre de Lutte Anti-Tuberculose de Paris de janvier 2009 à décembre 2013 ont été analysés. Une TM était potentiellement évitable si au moins une étape du dépistage après identification du contaminateur ne respectait pas les recommandations nationales françaises.

Résultats : Vingt-six TM (3%) et 124 ITL (12%) ont été déclarées parmi 1017 enfants contacts dépistés. Au moins une étape du dépistage était non conforme dans 17 cas de TM (65%). Douze autres TM ont été déclarées hors dépistage, dont deux cas qui auraient dû bénéficier d'un dépistage. Au total, 19/38 TM étaient potentiellement évitables (50%). L'absence de prophylaxie entre 2 et 5 ans était associée à une augmentation de risque non significative de développer une TM entre la première et la deuxième visite (RR=4, IC95% : 0,7-21,5).

Conclusion : Une optimisation des procédures de dépistage devrait permettre une réduction du nombre de TM pédiatrique. L'extension d'une prophylaxie aux enfants entre 2 et 5 ans n'aurait qu'un impact mineur sur ce nombre.

Faculté de Médecine – Paris Descartes

15 rue de l'école de Médecine

75270 Paris Cedex 06

